

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

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 Figeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 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 vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

AFBEELDING OMSLAG

'Eczeem' van Annemarie Busschers. Collectie Drents Museum, Assen.
www.annemariebusschers.com

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2010

Programma 18 en 19 maart 2010	54
Mechanismen van contactallergische reacties	58
Condylomata acuminata en anale dysplasie	64
Behandeling van hemorroïden	70
Invloed van anogenitale aandoeningen op het dagelijks leven	73
Behandelopties voor fissura ani en klinische presentatie	76
Anale jeuk... en wat vertelt u uw patiënt?	82
Perianale trombose	86
Samenvatting richtlijn Vasculitis: De huid	87
Kleinevatenvasculitis op kinderleeftijd	90
De rol van antineutrofiel cytoplasmatische antistoffen in de diagnostiek van vasculitis van de kleine vaten	91

QUIZ

93

INTERVIEW

"Dermatologen moeten zich goed bezinnen op hun positie"	95
Commentaar op interview	99

QUIZ

100

DERMATOLOGIE IN BEELD

Huidafwijkingen na contactröntgenbestraling vanwege verrucae vulgares in jeugd	103
--	-----

HUID, SEKS EN CURIOSA

Zeg eens A	106
------------	-----

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2010

Hotel en Congrescentrum Papendal - Arnhem

18 EN 19 MAART 2010

PROGRAMMA

DONDERDAG 18 MAART 2010

NVED SYMPOSIUM ECZEMEN

voorzitters: Dr. Thomas Rustemeyer
Dr. Edward Knol

- 10.00 **Introductie**
Dr. Thomas Rustemeyer
- 10.10 **Constitutioneel eczeem: melting pot van lokale en systemische pathomechanismen**
Dr. Edward Knol
- 10.30 **Allergisch contacteczeem: Praktische consequenties uit nieuwe immunologische inzichten**
Dr. Thomas Rustemeyer
- 10.50 **Discussie van e-learningmodule**
- 11.10 **Koffiepauze**
- 11.40 **Filaggrin: border patrol for skin inflammation and allergic sensitization**
Prof. Natalja Novak
- 12.00 **Huidbarrière: cruciaal bij ontstekingsreacties?**
Prof. Joost Schalkwijk
- 12.20 **Discussie van e-learningmodule**
- 12.40 **Lunchpauze**
- 14.30 **Allergens: ready-to-go or activation first?**
Prof. Jean-Pierre Lepoittevin
- 14.50 **Dendritische cellen zijn de gatekeepers voor ontsteking in constitutioneel eczeem**
Dr. Esther de Jong
- 15.10 **Huidspecifieke T-lymfocyten: quo vadis?**
Dr. Dirk Jan Hijnen
- 15.30 **Discussie van e-learningmodule**
- 15.50 **Theepauze**
- 16.30 **Patiënt met verdenking allergisch contacteczeem: wat te doen?**
Prof. Derk Bruynzeel
- 16.50 **Patiënt met niet-allergisch contacteczeem: wat te doen?**
Prof. Pieter-Jan Coenraads
- 17.10 **Constitutioneel eczeem: nieuwe behandelingen door nieuwe ziekte-inzichten?**
Prof. Carla Bruijnzeel-Koomen
- 17.30 **Discussie van e-learningmodule**
- 17.50 **Afsluiting**
Dr. Edward Knol

SOCIAAL PROGRAMMA

- 18.00 **Borrel**
Mark Egeler Music
- 19.00 **Diner**
- 21.00 **Feest**
Groove station

VRIJDAG 19 MAART 2010

THEMA PROCTOLOGIE

voorzitter: *dr. Dick de Hoop*

- 09.00 **Opening: anaal/rectaal toucher**
Dr. Dick de Hoop
- 09.10 **Vorstadia anuscarcinoom/condylomata**
Dr. Eric M. van der Snoek
- 09.25 **(Laser)behandeling van hemorroïden**
Dr. Guus R.R. Kuiters
- 09.40 **Quiz**
Drs. Frank G. Bruins
- 10.00 **Kwaliteit van Leven**
Drs. Marjolein I.A. Koetsier
- 10.15 **Fissura ani**
Dr. Wynand H.P.M. Vissers
- 10.30 **Perianale hygiëne**
Dr. Tim Smits
- 10.45 **Perianale trombose**
Drs. P. Bart Nanninga
- 11.00 **Koffiepauze**
- 11.30 **NVDV Algemene ledenvergadering**
- 12.30 **Lunchpauze**

THEMA RICHTLIJN KLEINEVATENVASCULITIS

voorzitter: *dr. H. Bing Thio*

- 13.30 **Inleiding**
Dr. H. Bing Thio
- 13.40 **Kleinevatenvasculitis: de huid**
Dr. Elke de Jong
- 14.00 **Kleinevatenvasculitis: systemisch?**
Dr. Alexandre Voskuyl
- 14.20 **Kleinevatenvasculitis op kinderleeftijd**
Dr. Annet van Royen-Kerkhof
- 14.40 **Interactief toetsen deel 1**
Dr. H. Bing Thio
- 15.00 **Theepauze**
- 15.30 **Serologie bij kleinevatenvasculitis**
Dr. Jan Damoiseaux
- 15.50 **Kleinevatenvasculitis uit internationaal perspectief**
Dr. Coen Stegeman
- 16.10 **Interactief toetsen deel 2**
Dr. H. Bing Thio
- 16.25 **Afsluiting**
Dr. H. Bing Thio

ROUTEBESCHRIJVING

Reizen per auto:

Als u uit Utrecht en Apeldoorn komt, rijdt u in ruim 30 minuten naar Papendal. Komt u bijvoorbeeld uit Den Bosch, dan bent u 40 minuten onderweg.

Vanuit het westen of oosten (Amsterdam, Leiden, Den Haag, Utrecht, Zevenaar):

- Neem de A12 richting Arnhem
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: rechts af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het noorden/oosten (Groningen, Assen, Zwolle, Apeldoorn):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het zuiden (Rotterdam, Venlo, Eindhoven, 's-Hertogenbosch):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

* U rijdt het terrein van Papendal op. Na de slagboom gaat u rechtdoor en volg de aanwijzingen 'Hotel en Congrescentrum Papendal'.

Openbaar vervoer:

Neem de trein naar Station Arnhem Centraal. Vervolgens neemt u de bus: Veolia bus 105 S, richting Barneveld. U stapt uit bij halte West End (circa 10 minuten lopen).

Taxi:

Als u gebruik wilt maken van de Papendaltaxi (voor 8,00 EUR per persoon per rit) dan kunt u deze reserveren en betalen bij de receptie van hotel en congrescentrum Papendal. De Papendaltaxi rijdt (tussen 07.00-24.00 uur) van en naar de achterzijde van Station Arnhem Centraal. De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendaltaxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-474 22 95). Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendaltaxi' gaat.

Gratis shuttlebussen:

Op 18 maart van 9.00-11.00 uur en op 19 maart van 16.00-17.30 uur rijden er gratis shuttlebussen tussen Station Arnhem Centraal en Papendal.



- | | | |
|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| 1. Entree | 11. Tennisbanen | 22. Pitch & Putt Golf Papendal |
| 2. Hoofdkantoor NOC*NSF/ Atletiekunie | 13. Bosterrein | 23. Clubhuis Edese Golf Club |
| 3. Hotel en Congrescentrum Papendal | 14. Heel verhard veld | 24. Driving Range |
| 4. Restaurant / Vergaderzalen | 15. Grasveld 1 | 25. 18-holes golfbaan |
| 5. Congres- en evenementenhal | 16. Kunstgrasveld
inclusief verlichting | 28. De slenk |
| 6. Sportcampus | 17. Atletiekbaan | 29. Evenemententerrein B |
| 7. Hotel Papendal *** | 18. Grasvelden A t/m E | 32. Onderhoudsdienst de Enk |
| 8. Sporthal/ Fitness | 19. Evenemententerrein A | 33. Sportkantoren Papendallaan 50 |
| 9. Sport Innovatie Centrum | 20. Kogelslingerveld/ Dressuurbak | 34. Sprinthal |
| 10. Energiegebouw | 21. Pitch & Putt Golf Papendal | 35. Schermhal |
| --- ChampionChip parcours | | 36. Tijdelijke sporthal |

Mechanismen van contactallergische reacties

Th. Rustemeyer

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Thomas Rustemeyer
Afdeling Dermatologie
VU medisch centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Telefoon: 020 4440145
Fax: 020 4440148
E-mail: T.Rustemeyer@vumc.nl*

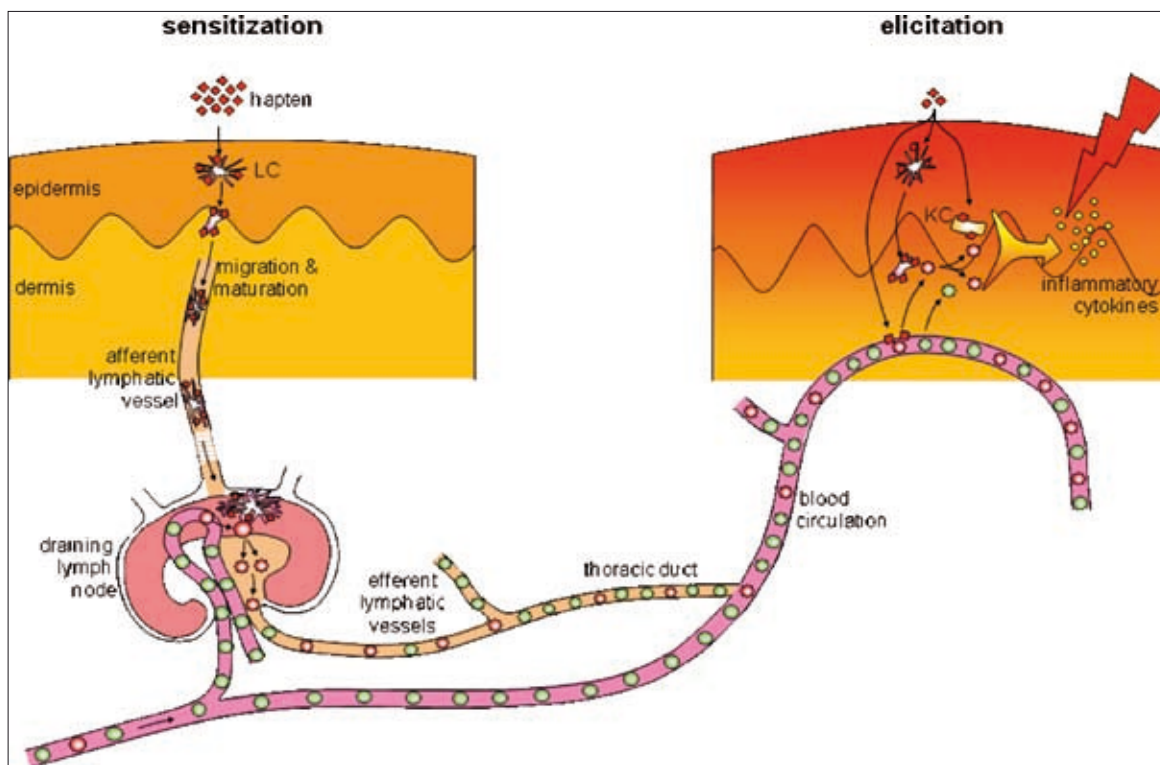
INLEIDING

Contactallergie is een veelvoorkomende huidaandoening. Binnen een dermatologische afdeling heeft 5 tot 20% van de patiënten last van contactallergische eczemen. In de algemene bevolking is de prevalentie circa 10%. Mede door het frequente voorkomen van contactallergieën werd de pathofysiologie van deze allergische reacties uitgebreid onderzocht. De eerste immunologische stap voor het verwerven van een allergie wordt klinisch meestal niet opgemerkt. Hierbij komt het contactallergeen, meestal via de huid, in contact met het lichaam en kan in geringe hoeveelheid in de huid indringen. Opgenomen allergeen wordt door professionele antigeenpresenterende cellen in de drainerende lymfklieren aan naïeve T-lymfocyten gepresenteerd. Bij herkenning van het allergeen door de naïeve T-cellen kan verworven antigeenspecifieke immuniteit ontstaan (inductiefase). Deze reactie kan één tot enkele weken duren. Een deel van de ontstane allergeenspecifieke T-cellen vormt geheugencellen en blijft levenslang actief. Zo kunnen bij latere (huid)contact met hetzelfde (of erg erop lijkende) allergeen de gevormde allergeenspecifieke T-lymfocyten een eczemateuze contactallergische reactie uitlokken (elicitatiefase). Het onderliggende immunopathologische mechanisme van contactallergie wordt in dit artikel besproken. In het bijzonder wordt ingegaan op algemene eigenschappen van contactallergenen en risicofactoren, belangrijke stappen in de inductiefase en de sensibilisatiefase. Kennis van deze mechanismen is van belang om de resulterende klinische beelden van een contactallergie te kunnen diagnosticeren.

CONTACTALLERGENEN EN INDIVIDUELE RISICOFACTOREN

Contactallergie wordt veroorzaakt door een type-IV-overgevoeligheidsreactie zoals geclassificeerd door Gell en Coombs. Deze wordt gekenmerkt door het verwerven van allergeenspecifieke T-cellen. Effector-T-cellen veroorzaken dan ook de klinisch zichtbare inflammatoire reacties van de huid. Naast de T-cellen, zijn ook de langerhanscel, als voornaamste antigeen presenterende cel van de epidermis, en de dermale dendritische cel belangrijke spelers in de pathofysiologie.

Om een contactallergie te veroorzaken is binnendringing van een contactallergeen door de huidbarrière noodzakelijk. Deze bestaat uit de buitenste cellagen van de huid, het stratum corneum, en stratum spinosum. Bij een intacte huid is dit alleen mogelijk voor kleinmoleculaire stoffen. Alleen als de huidbarrière is aangetast kunnen grotere moleculen de huid binnendringen. Zo is het niet verwonderlijk dat de meeste huidallergenen relatief kleine en eenvoudige, vaak lipofiele aromatische verbindingen met een moleculair gewicht onder de 1000 dalton zijn. Zij zijn te klein zijn om als zelfstandig antigeen door het afweersysteem herkend te worden en worden om deze reden ook haptens genoemd. Om toch als pathogeen herkend te worden, moeten de allergenen chemisch reactief zijn en met lichaams-eigen eiwitten kunnen reageren. Om als immunologisch volwaardig antigeen te kunnen functioneren, is voor lipofiele allergenen meestal een covalente binding met een dragereiwit noodzakelijk. Hydrofiele allergenen daarentegen, zoals metaalionen, binden juist door relatief instabiele coördinatieve bindingen met specifieke aminozuren in eiwitten. De verbinding van haptens met lichaamseigen eiwit wordt het hapteneiwitcomplex genoemd. Pro-haptens zijn allergenen die op zichzelf geen contactallergie veroorzaken, maar pas na metabolisatie tot een hapteen immunologisch herkend worden. Deze metabolisatie, ook wel bioactivatie genoemd, vindt meestal intracellulair plaats met behulp van daar aanwezige enzymen zoals cytochroom p450. Een goed onderzocht voorbeeld van een pro-hapteen is het haarverfallergeen parafenyleendiamine. Na metabolisatie door de N-acetyltransferasen en auto-oxidatie ontstaan immunologisch reactieve allergenen zoals Bandrowski's base. Bioactivatie kan



Figuur. Het basale immunologische mechanisme van contactallergische reacties.

tevens plaatsvinden via oxidatie buiten het lichaam. Allergenen die deze activatie nodig hebben, worden pre-haptenen genoemd. Een voorbeeld hiervoor zijn de geurstoffen eugenol en geraniol die door oxidatie door zuurstof geactiveerd worden.

Een bijzonderheid zijn grootmoleculaire contactallergenen, vaak eiwitten, die bij aangetaste huidbarrière wel in staat zijn in de epidermis te penetreren en een *protein contact dermatitis* kunnen veroorzaken. Belangrijk is de algemene eigenschap van contactallergenen de huid te kunnen doordringen (penetratievermogen) en aan lichaamseigen eiwitten te kunnen binden (chemische reactiviteit) en zo een volwaardig allergeen te vormen dat door het afweersysteem herkend wordt (immunogeniteit). Tegenwoordig wordt onderzocht of op basis van deze fysio-chemisch-biologische eigenschappen het sensibilisatievermogen van nieuwe stoffen kan worden voorspeld.

Waarschijnlijk spelen ook lokale factoren van de geëxposeerde huid een bevorderende rol voor het ontwikkelen van een allergie. Huidpenetratie van contactallergenen wordt bevorderd door intensief huidcontact onder occlusie, langdurende en/of frequent herhaalde blootstelling. Ook verstoring van de huidfysiologie door bijvoorbeeld irriterend-toxische factoren kan de epidermale huidbarrière aantasten en allergeenpenetratie bevorderen en lokale inflammatoire reacties vergemakkelijken.

Ook individuele genetische factoren kunnen een rol spelen. Voor de meeste klinisch relevante allergenen raken onder (bijna) identieke omstandigheden alleen enkele blootgestelde personen gesensibiliseerd. Dit wijst erop dat de individuele dispositie voor sensibilisatie verschillend is. Welke factoren dit bepalen, wordt uitgebreid onderzocht. Verschillende (meestal

zwakke) associaties met diverse HLA-typen konden geïdentificeerd worden. Ook werden verschillende mutaties in ontstekings-eiwitten en enzymen gevonden, die een risicofactor voor het verwerven van contactallergieën zijn.

SENSIBILISATIEFASE

Op de huid gekomen contactallergenen moeten door de barrièrelagen van de epidermis heen dringen. In diepere epidermale cellen kunnen zij in contact komen met suprabasale gelegen langerhanscellen, of na doordringen in de dermis, met dermale dendritische cellen. Deze twee groepen van dendritische cellen maken circa 3 tot 5% van de (epi)dermale cellen uit en vormen met hun lange tentakelachtige uitlopers een dicht netwerk in de (epi)dermis om in de huid gekomen potentiële pathogenen op te sporen en voor de inductie van een eventuele immuunreactie adequaat te verwerken. Bij een contactallergeen wordt, zoals boven reeds uitgelegd, het hapteneiwit-complex door de antigeen presenterende moleculen MHC-I en/of -II op het celmembraan gepresenteerd. Verder veranderen de dendritische cellen hun oppervlaktemerkeren. Er verdwijnen receptoren die de dendritische cellen in de (epi)dermis vasthouden en nieuwe receptoren worden tot expressie gebracht waarmee de dendritische cellen in contact kunnen komen met T-cellen in de lokale lymfklieren. De aanwezigheid van aspecifieke ontstekingsmediatoren, bijvoorbeeld IL-1, GM-CSF en TNF- α bevordert de activering van dendritische cellen. Geactiveerde dendritische cellen zijn in staat de (epi)dermis te verlaten en via de dermale afferente lymfvaten de regionale lymfklieren te bereiken. Op deze reis rijpen de antigeendragende cellen. Hun tentakels

worden nog langere sluierachtige uitlopers. Tevens hebben zij receptoren verkregen waarmee zij zich in de lymfklier in de paracorticale gebieden kunnen nestelen. Ook naïeve T-lymfocyten dragen deze receptoren op hun celoppervlakte en zijn veelvuldig aanwezig in deze lymfkliercompartimenten. Door de uitgerekte celoppervlakte van de dendritische cellen en toegenomen antigeenpresenterende moleculen en receptoren wordt de eerste contactopname met de toevallig langskomende naïeve T-cellen vergemakkelijkt. Of deze contactopname tot verder activering van T-cellen leidt, is van drie factoren afhankelijk:

1. De unieke T-celreceptor van een passerende T-cel moet het gepresenteerde allergeen herkennen.
2. Er moeten voldoende stimulerende receptoren op de dendritische cel en T-cel aanwezig zijn.
3. Er moeten voldoende stimulerende mediators in de omgeving zijn.

Bij activatie van de T-cel zal zij zich beginnen te delen. Binnen enkele dagen ontstaan grote hoeveelheden van dochtercellen met dezelfde T-celreceptor. Deze nakomelingen worden effector-T-cellen, verantwoordelijk voor eerste immuunreacties, of geheugen-T-cellen (*memory*-T-cellen), die de eens geleerde immuniteit voor lange tijd bewaren. De lymfklier kan door deze veranderingen tijdelijk opzetten en pijnlijk aanvoelen (cutane lymfadenopathie). Bij navragen kunnen patiënten zich soms deze lymfklierzwelling en pijn herinneren. Na enkele dagen beginnen de ontstane effectorcellen de lymfklier te verlaten en via het bloed door het lichaam te circuleren. Het ontstaan van deze verworven immuniteit kan voor immunologisch sterke allergenen een week duren. De sensibilisatie is in principe onomkeerbaar en blijft levenslang aanwezig.

ELICITATIEFASE

Indien bij een gesensibiliseerde persoon weer (huid)contact met, soms heel kleine hoeveelheden, allergeen plaatsvindt en allergeen in de huid terecht kan komen, zullen deze moleculen weer met dendritische cellen en andere (epi)dermale cellen gaan reageren. Als gevolg van de activering komen weer specifieke ontstekingsmediators vrij. Hierdoor veranderen lokale bloedvaatjes. Langskomende bloedcellen stromen langzamer, blijven makkelijker aan de endotheelcellen kleven en kunnen de bloedvaten verlaten. Als allergeenspecifieke T-cellen ter plaatse komen, kunnen deze geactiveerd worden. De T-cellen zullen sterke ontstekingsmediators aanmaken, bijvoorbeeld grote hoeveelheden TNF- α en IL-17. Mede hierdoor komen uit dermale mestcellen diverse mediators vrij. Enkele ervan, voornamelijk histamine en *substance P*, zijn verantwoordelijk voor optredende jeuk. Sommige patiënten merken deze jeuk eerder op dan het ontstaan van zichtbare afwijkingen. Zo kan pruritus 'sine materia' berusten op een contactallergische reactie. Andere mediators afkomstig van mestcellen zijn voornamelijk vasoactief en induceren verwijding van bloedvaatjes. Klinisch imponeert dit als erytheem. Onder de invloed van andere ontstekingsmediators

treedt verdere vasodilatatie op met openbreken van interendotheliale verbindingen en plasma-exsudatie. Hiervan zijn het klinische correlaat oedeem en het ontstaan van vesikels. Door versterkte extravasatie en lokale proliferatie van geïnfilteerde inflammatoire cellen kunnen klinisch zichtbare papels en induratie optreden. Bij sommige allergenen worden T-cellen gevormd die aanzet geven tot lichenoïde reacties. Voorbeelden hiervan zijn bepaalde geneesmiddelen en kleurstoffen. Ook lijken hier individuele genetische factoren een belangrijke rol te spelen.

In het algemeen is voor het ontstaan van deze allergische huidreacties niet meer dan 24 tot 48 uur nodig. Onder bepaalde omstandigheden zijn nog snellere reacties binnen enkele uren mogelijk (zie ook lokaal geheugen van de huid). Bij verbreken van verdere allergeenblootstelling zal deze acute ontstekingsreactie binnen enkele dagen tot weken, bij sterkere reacties, afnemen en zullen zichtbare afwijkingen verdwijnen.

Indien de allergeencontacten niet beëindigd worden, zullen de huidafwijkingen subacuut worden met optredende schilfering als gevolg van hyperproliferatie van keratinocyten. Bij nog langere blootstelling kunnen in de chronische fase de vesiculeuze afwijkingen verdwijnen en domineren schilferende hyperkeratosen het klinische beeld.

Contactallergische reacties kunnen ook buiten het directe contactgebied optreden. Als gevolg van vrijkomende ontstekingsmediators kunnen strooieracties in de omgeving maar ook op grotere afstand optreden. Mogelijkerwijs speelt ook verplaatsing van allergeen of allergeenpresenterende cellen hierbij een rol. Klinisch kunnen zich deze reacties uiten als sterk jeukende papulovesikels, soms initieel folliculair gerangschikt met latere diffuse uitbreiding. Naast het ontstaan van contactallergische reacties door directe contacten met de huid kan ook blootstelling via de lucht tot ontwikkeling van allergische reacties leiden (aerogene contactallergie). Ook systemische contacten met allergenen in bijvoorbeeld geneesmiddelen en voeding kunnen, dan vaak uitgebreide, contactallergische reacties veroorzaken (hematogeensystemische contactallergie).

Lokaal geheugen van de huid ('local skin memory')

Wanneer door contactallergie een zichtbare huidreactie heeft plaatsgevonden, kan na herhaald contact (via de huid, orale inname of direct via de circulatie) met hetzelfde allergeen, een snelle huidreactie (na 4-8 uur) optreden op exact dezelfde plaats. Een voorbeeld hiervan is een opvlammen van een bestaande huidreactie (*flare-up*) of een spontane huidreactie buiten het testoppervlak tijdens patchtestonderzoek. Dit is het gevolg van lokaal geheugen van de huid dat voor een groot deel bestaat uit specifieke T-cellen die, na het verdwijnen van de klinisch zichtbare contactallergische huidreactie, achtergebleven zijn op de plaats van het initiële huidcontact. Bij contactallergie van geneesmiddelen wordt een bijzondere vorm van lokaal geheugen van de huid beschreven die *fixed drug eruption* wordt genoemd. Hierbij vindt bij hernieuwd contact alleen op de exacte locatie van

het initiële huidcontact reactie plaats met het geneesmiddel. Klinisch zichtbare huidreacties zijn dan soms donkerrode erythemen. Patchtestonderzoek zal bij deze vorm dus geen contactallergie tonen, terwijl bij een patchtest op de exacte locatie van het initiële huidcontact (in loco) wel een contactallergie gevonden zal worden.

CONCLUSIES

Basaal immunologisch onderzoek in de afgelopen jaren heeft een duidelijk beeld gegeven van de immunopathologische mechanismen die betrokken zijn bij contactallergische reacties. Deze kennis heeft een ander beeld gegeven van klinische uitingvormen van allergische reacties. Contactallergische reacties hoeven niet altijd het klinisch klassieke eczeembeeld te vertonen. Ook afwijkende ziektebeelden kunnen uitingvormen van contactallergische reacties zijn. Juist bij deze ziektebeelden kan het uitvragen van

een tijdsverband tussen expositie en klachtenbeloop voor het stellen van de (werk)diagnose zeer belangrijk zijn.

Indien een biopt genomen wordt en de histopathologie overeenkomt met het klassieke beeld van een dermaal gemengdcellig ontstekingsinfiltraat (met eosinofielen) en een epidermale spongiose en bij chronische vormen meer acanthose en hyperkeratose, hoort contactallergische reactie in de reeks van histopathologische verdenkingsdiagnosen. Maar ook als het histopathologische beeld van deze criteria afwijkend is, kan het van diagnostisch belang zijn samen met het klinische beeld aan een contactallergische reactie bij een atypisch huidbeeld te denken. Bij een pustuleus huidbeeld met een neutrofielrijk biopt of bij lichenoïde huidafwijkingen met typisch lichenoïde hyperkeratose en lymfocytenrijke infiltraten in de bovenste dermis, kan bijvoorbeeld differentiaaldiagnostisch een contactallergie overwogen worden.

SAMENVATTING

In tegenstelling tot de irritatieve (ortho-ergische) contacteczemen, die een onspecifieke huidschade door 'overbelasting' van de huid weerspiegelen, ontstaan allergische contacteczemen pas na verworven sensibilisatie tegen een specifiek stofje: het allergeen. Na deze sensibilisatie kunnen ook kleinste hoeveelheden van het desbetreffende allergeen een allergisch contacteczeem uitlokken. Deze kunnen op de directe contactplaats met de huid, soms ook met uitgebreide strooireacties, optreden. Na systemische opname van het allergeen, bijvoorbeeld van geneesmiddelen, kunnen gegeneraliseerde eczeemreacties ontstaan. De verworven overgevoeligheid is heel specifiek voor een bepaald stofje of voor een groep van op elkaar lijkende stoffen – in dat geval wordt van kruisreactiviteit gesproken. Ook na consequent mijden van contact blijft de overgevoeligheid bestaan en kunnen vele jaren later allergische contacteczemen na (huid) contact ontstaan. Zo moet in het algemeen een allergische patiënt het contact met het specifieke allergeen voor altijd blijven mijden.

TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem – T-cellen – dendritische cellen – contactallergeen – mechanisme – immunologie

SUMMARY

Extensive research has led to a better understanding of the mechanisms of allergic contact dermatitis. The primary role of innate immune cells in coping with exogenous potential harmful threats is rapidly being uncovered. Also, the basic immunology of allergic contact dermatitis is now well-defined, including T-cell migratory patterns, recognition of distinct allergens, interactions with other inflammatory cells to generate inflammation, and cytokine profiles. But new complexities have emerged. For instance, in contrast to earlier belief, many of the currently known T-cell subpopulations can act either or both as effector and regulatory cells, depending on the nature of the allergen, the route of entry, frequency of exposure, and many other, still ill-defined factors. In particular, the poor understanding of regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis still hampers further therapeutic progress. So far, no methods of permanent desensitization have been devised. Thus from a clinical point of view, consequent allergen avoidance remains the only feasible way of handling established allergic contact dermatitis.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – T cells – dendritic cells – contact allergen – mechanism – immunology

Condylomata acuminata en anale dysplasie

E.M. van der Snoek

Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.M. van der Snoek

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7035711

Fax: 010-7033822

E-mail: e.vandersnoek@erasmusmc.nl

Condylomata acuminata zijn huidkleurige verhevenheden die beginnen als papels en kunnen confluëren tot verruceuze plaques. Sommige wratten zijn sterker gepigmenteerd dan de omgevende huid. Condylomen kunnen behalve anogenitaal ook voorkomen op tong en gehemelte en worden verder gezien in liezen en bilspleet. De meeste wratten zijn asymptomatisch, hoewel er ook heftige jeuk kan optreden.

In 95% van de gevallen veroorzaken de humaanpapillomavirus- of HPV-typen 6 en 11 de condylomen. Ook de HPV-typen 43, 44, 54 en 70 kunnen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van genitale wratten. Deze typen zijn niet geassocieerd met baarmoederhalskanker.¹ Er zijn ruim honderd HPV-typen bekend waarvan er ongeveer dertig voorkomen op huid en slijmvliezen in het anogenitaal gebied. Sommige patiënten dragen meerdere typen tegelijk. Genitale wratten moeten niet verward worden met *pearly penile papules*, *skin tags*, *fordyce spots* of micropapillomatose van de vulva. Het afnemen van materiaal voor HPV-diagnostiek ter bevestiging van de diagnose is gezien het grote percentage van asymptomatisch dragerschap niet zinvol. Gevonden percentages van HPV-positiviteit zijn steeds afhankelijk van de onderzochte groep, de gevoeligheid van de gebruikte PCR-methode en toegepaste afname-methodiek en kunnen oplopen tot 97,9%.² Een geconstateerde HPV-infectie hoeft dus geen bewijs te zijn dat de waargenomen klinische afwijkingen condylomen zijn.

Een HPV-infectie wordt meestal tijdens seksueel contact overgedragen. Het gebruik van condooms verkleint de kans op een HPV-besmetting, maar kan dit niet voorkomen. De tijd tussen het acquireren

van HPV en het zichtbaar worden van wratten kan twee tot acht maanden in beslag nemen en mogelijk soms langer dan een jaar.

Driekwart van de seksueel actieve bevolking loopt ooit in het leven een genitale HPV-infectie op.³ De transmissiekans tijdens een eenmalig seksueel contact wordt geschat op 60%.⁴ Een minderheid van rond de 1% van de besmette personen ontwikkelt zichtbare wrattjes. De overigen zijn dragers van het virus en kunnen ongemerkt anderen besmetten. De aanwezigheid van condylomen rond de anus wijst niet per definitie op receptieve anale sekscontacten. Het samenkomen van (transpiratie)vocht in het anale gebied kan het wratvirus naar dit gebied verspreiden. Ook via de vingers en waarschijnlijk ook via handdoeken en washandjes kan het virus worden verspreid.

BEHANDELING VAN CONDYLOMATA ACUMINATA

Condylomen kunnen spontaan verdwijnen. Het spontane beloop afwachten is daarom soms een optie. In het overgrote deel van de gevallen verdwijnen wratten – zonder behandeling – even spontaan als zij zijn gekomen binnen twee jaar. Vaak vindt toch behandeling plaats omdat de angst bestaat dat de wratten groter worden.

Gezien het hoge percentage asymptomatische dragerschap onder jongeren, lijkt behandelen met als doel het voorkomen van nieuwe besmettingen niet zinvol. De kans dat de vaste partner van een patiënt met condylomen besmet is, is zeker 80%.⁵ Het is daarnaast belangrijk zich te realiseren dat een patiënt nog niet van zijn HPV-besmetting af is zodra de wratten na de behandeling niet meer zichtbaar zijn. Dit gegeven verklaart ook dat na een initieel succesvolle behandeling, bij ongeveer 20 tot 33% van de behandelde patiënten de wratten terugkomen. Het is verstandig patiënten hiervan al tijdens de behandeling op de hoogte te brengen. De meerderheid van de behandelde personen klaart de HPV-besmetting overigens wel binnen twee jaar na klinische genezing.

Er zijn meerdere behandelingen voor condylomata acuminata. Geen behandeling springt er wat betreft effectiviteit met kop en schouder bovenuit. De behandeling bestaat uit het aanbrengen van etsende middelen en het destrueren van weefsel. Dit kan met

cryotherapie en trichloorazijnzuur 80%, al of niet in combinatie met thuisgebruik van podofyllotoxine bevattende middelen zoals Condylone® en Wartec®, elektrocauterisatie of laserfulgarisatie. Imiquimod crème (Aldara®) activeert het eigen immuunsysteem tot het produceren van verschillende cytokinen en vergroot de celgemedieerde antivirale activiteit, maar lijkt niet effectiever dan podofyllotoxine. De kans op recidieven is waarschijnlijk kleiner (< 20%) hoewel de behandeling vaak langer duurt dan met podofyllotoxine. Bij zeer uitgebreide condylomen is chirurgische excisie noodzakelijk. Excisie is ook geïndiceerd na langdurig falen van lokale therapie. Soms kan excisie van grotere wratten gecombineerd worden met lokale behandeling van kleinere laesies.

Het is van belang aan patiënten uit te leggen dat de behandeling met vloeibaar stikstof of trichloorazijnzuur meerdere malen moet worden herhaald. Alleen wratjes die korter dan drie maanden bestaan, verdwijnen soms sneller. Ook het gebruik van podofyllotoxine bevattende middelen heeft weken tot maanden nodig voordat het effectief is. Podofyllotoxine en imiquimod mogen niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Zowel trichloorazijnzuur als cryotherapie zijn in deze periode wel geschikt. Omdat condylomen tijdens de zwangerschap vaak zeer matig reageren op behandeling, kan er met behandelen ook afgewacht worden tot na de bevalling. Tijdens de bevalling geven wratten zelden problemen.⁶

Condylomen bestaan bij hiv-positieve patiënten vaak lang en zijn meestal zeer therapieresistent. Wanneer de wratten na intensieve therapie verdwenen lijken, is de kans op recidieven groot. Bij deze groep patiënten is het te overwegen de condylomen niet te behandelen vanwege de geringe effectiviteit van de huidige bestaande therapieën. Wel lijkt het dan raadzaam patiënten jaarlijks of om de twee tot drie jaar te controleren op (peri)anale maligniteiten of voorstadia daarvan. Het gebruik van *high-resolution anoscopy* hierbij is raadzaam. Aanbrengen van ruime hoeveelheid azijnzuur 5% maakt subklinische HPV-geïnduceerde laesies na enkele minuten beter zichtbaar, maar is niet zeer gevoelig. Ook huidafwijkingen veroorzaakt door eczeem of candida kunnen witverkleuring geven. In Nederland bestaan nog geen richtlijnen voor deze controles.

Omdat condylomata acuminata meestal via seksueel contact overgedragen zijn, kan tijdens een consult vanwege wratten de zinvolheid van een screening op andere soa als chlamydia en syfilis worden besproken. Het onderzoeken en behandelen van de vaste partner van een patiënt is alleen zinvol bij aanwezigheid van zichtbare afwijkingen. Partnerwaarschuwing is daarom niet geïndiceerd.

ANALE MALIGNITEITEN EN DYSPLASIE

Hiv-positieve patiënten zijn vaker met HPV besmet. Percentages hoger dan 95% worden gerapporteerd bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM).² Deze patiënten hebben vaker meerdere typen tegelijk en dragen frequenter zogenaamde



Figuur 1. Periaanaal gelokaliseerde anale intra-epitheliale neoplasie, stadium III (PAIN III) rechts op foto met op 12 uur een mariske.

hoogrisico HPV-typen. Hoogrisico HPV-typen zoals onder meer 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58 en 59 zijn geassocieerd met anogenitale maligniteiten.¹ Sinds het begin van de hiv-epidemie is het aantal gevallen van anusanker bij MSM in San Francisco toegenomen van 37 tot rond de 70 per 100.000 mannen.^{7,8} Per jaar wordt in de algemene bevolking van Nederland bij ongeveer acht per miljoen inwoners anusanker geconstateerd.

Chronische hoogrisico HPV-infecties vormen net als bij baarmoederhalskanker een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van anusanker. Waarschijnlijk zijn bij zowel de baarmoeder als de anus vooral de HPV-typen 16 en 18 verantwoordelijk voor het ontstaan van kanker.^{9,10}

Anusanker wordt voorafgegaan door een voorstadium, de zogenoemde 'anale intra-epitheliale neoplasie' (AIN).¹⁰ AIN komt zowel intra-anaal (AIN) als periaanaal (PAIN) voor. Histologisch onderzoek toont bij stadium AIN I in de onderste eenderde laag van het epitheel van de anus afwijkingen aan de celkern en cellen met een vergrote, onregelmatige kern, die omgeven wordt door een hof. Wanneer deze afwijkingen aanwezig zijn in het onderste en middelste eenderde deel van het epitheel, is er sprake van stadium AIN II. Bij stadium AIN III is ook het bovenste eenderde deel van het epitheel bij het proces betrokken. Zodra er sprake is van atypische cellen tot in onderliggende structuren, spreekt men van anusanker.

Hoe vaak de verschillende stadia van AIN zich ontwikkelen tot anusanker is nog onvoldoende duidelijk. Wel is duidelijk dat AIN in elk stadium weer spontaan kan verdwijnen.^{11,12} In een groep van 35 hiv-negatieve patiënten met voornamelijk periaanaal (80%) gelokaliseerde AIN III, ontwikkelden drie patiënten (9%) anusanker in een periode van tien jaar.¹³ Dit bleken uitsluitend patiënten te zijn uit de groep van zes die immuunsuppressieve medicatie gebruikte vanwege een orgaantransplantatie of ernstige auto-immuunziekte. Vermoedelijk hebben ook hiv-positieven een verhoogde kans op het ontwikkelen van anusanker uit AIN III.^{14,15}

Bij hiv-positieve personen, maar ook bij bijvoorbeeld patiënten na orgaantransplantatie, is immuunsuppressie geassocieerd met het chronisch worden van HPV-infecties en het ontstaan van AIN. De precieze rol van immuunsuppressie op AIN is onduidelijk. Er zijn studies die aantonen dat er slechts deels een relatie bestaat tussen het ontstaan van anuskanker bij MSM of baarmoederhalskanker bij vrouwen en het aantal CD4+-lymfocyten of de virale load.^{16,17}

Het gebruik van hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) lijkt geen invloed te hebben op de aanwezige HPV-infecties bij hiv-positieve personen en ook niet op het ontstaan van AIN.^{8,18-21} Bij het overgrote deel van de mensen die HAART gebruiken, blijken AIN II en AIN III niet te verdwijnen of in ernst te verminderen.⁸ Volgens andere onderzoekers veroorzaakt de door HAART geïnduceerde immuunreconstitutie wel een vermindering van HPV-infecties en AIN.¹⁷ Sommigen menen dat door de verlengde overleving dankzij HAART en daarmee samenhangende seksuele activiteit juist de kans op HPV-infectie en AIN toeneemt.¹⁴

Of behandeling bij AIN I zinvol is, staat ter discussie. In twee Amerikaanse studies bleek dat meer dan 50% van de hiv-positieve MSM met AIN I binnen twee tot vier jaar progressie vertoonde naar AIN II of AIN III.^{22,23} Welk percentage zich hiervan weer verder ontwikkelt naar een anuscarcinoom, is overigens nog onduidelijk.

Bij asymptomatische AIN I adviseren Chin-Hong en Palefsky een afwachgend beleid met halfjaarlijkse controle.⁸ Indien klachten ontstaan als anorectale pijn of bloedverlies, of als anorectale of inguinale zwellingen optreden, is aanvullend hernieuwd onderzoek geïndiceerd. Bij kleine perianale AIN-I- en -III-laesies vindt dezelfde initiële behandeling plaats als bij een symptomatische perianale AIN I: applicatie van podofyllotoxine, imiquimod of fluorouracil of eventueel poliklinische behandeling met trichloorazijnzuur 80% of cryotherapie. Bij grotere AIN-II-laesies kan CO₂-laserablatie, elektrocoagulatie of excisie plaatsvinden. Bij AIN III of anuscarcinoom zijn excisie en radio(chemo)therapie de behandelingsmogelijkheden.²⁴ Bij chirurgische behandeling van grotere laesies is incontinentie niet uit te sluiten. Ook blijken recidieven na chirurgische behandelingen frequent op te treden. Net als voor de andere behandelingen geldt immers dat eradicatie van een HPV-infectie onmogelijk is.²⁵

Weiland en collega's behandelden twintig patiënten met peri- en intra-anaale AIN met imiquimodcrème of -zetspillen gedurende vier maanden. In de totale groep was ten minste vijf maanden na de therapie bij 77% sprake van volledige klinische en cytologische genezing. De behandeling was vooral effectief bij AIN I en periaanaal gelokaliseerde AIN II en AIN III. Behandeling met imiquimod heeft het voordeel dat deze thuis door de patiënt zelf kan worden gedaan. De helft van de genoemde twintig patiënten ontwikkelde bijwerkingen als lokale roodheid, oppervlakkige erosieve afwijkingen op de behandelde plek. Ongeveer een op de vijf had last van griepachtige verschijnselen.²⁶

Er zijn verschillende aspecten nog onduidelijk rond AIN. Aanvullend onderzoek is gewenst naar onder meer de relatie tussen immuunsuppressie en AIN. Ook de zinvolheid van screening is gebaat bij aanvullend onderzoek naar het natuurlijk beloop van AIN, eventuele voorspellende factoren daarbij, maar ook de effecten van vroegbehandeling. Op dit moment vindt in zowel het Erasmus MC in Rotterdam (ROANCO-onderzoek) als het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (TRAIN-studie) onderzoek plaats naar diagnostiek en behandeling van AIN. Ook op andere plaatsen in Nederland komt binnenkort onderzoek op gang naar voorkomen en behandeling van AIN. Ook onderzoek naar preventieve en therapeutische HPV-vaccins is in volle gang. De eerste resultaten hiervan lijken veelbelovend.

LITERATUUR

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
2. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al.; HIPVIRG Study Group. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis* 2009;199:965-73.
3. Jongen-Hermus F, Meijden WI van der. Mucosaal laag-risico HPV en anogenitale wratten. *SoaAids Magazine* 2008;5(2).
4. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:S52-61.
5. Zielinski GD, Knuistingh A, Linden JC van der, Rozendaal L. Condylomata acuminata: een zeldzaam symptoom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1908-13.
6. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009;9:74.
7. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006;43:223-33.
8. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127-34.
9. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
10. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000;27:471-9.
11. Fox P, Stebbing J, Portsmouth S, Winston A, Frances N, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Lack

- of response of anal intra-epithelial neoplasia to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:279-80.
12. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-8.
 13. Scholefield JH, Castile MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92:1133-6.
 14. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, Bouvet E, Soulé JC, Lepout C, Duval X. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007;21:1457-65.
 15. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:603-8.
 16. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *Aids-Cancer Match Registry Study Group. JAMA* 2001;285:1736-45.
 17. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, Anzén B, van den Hoek A, Meier F, Peña JM, Savonius H, Sperandeo D, Suligoi B, Vernazza P, Brunet JB. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. *European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. AIDS* 2000;14:1775-84.
 18. Piketty C, Darragh TM, Heard I, et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004;31:96-9.
 19. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:2157-64.
 20. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001;184:547-51.
 21. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intra-epithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:422-8.
 22. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998;177:361-7.
 23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12:495-503.
 24. Clark MA, Hartley A, Ian Geh J. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5:149-57.
 25. Scholefield JH. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 1999;86:1363-4.
 26. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Kreuter A. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006;142:1438-44.

SAMENVATTING

Condylomata acuminata zijn een van de meest voorkomende virale soa in Nederland. De typen humaanpapillomavirus (HPV) die geassocieerd zijn met genitale wratten, zijn niet betrokken bij het ontstaan van anogenitale maligniteiten of dysplasie. Het ontstaan van (peri)anale dysplasie bij hiv-positieven lijkt gerelateerd met de chronische aanwezigheid van de zogenaamde hoogerisico-HPV-typen 16 en 18. Zowel de behandeling van condylomen als van (peri)anale dysplasie wordt in dit artikel besproken.

TREFWOORDEN

condylomata acuminata – HPV – anale dysplasie – AIN – therapie

SUMMARY

Condylomata acuminata are one of the most prevalent viral sexually transmitted infections in the Netherlands. Human papillomavirus (HPV)-types associated with genital warts are not kept responsible for the presence of anal malignancies or dysplasia. The presence of anal dysplasia in hiv-positive individuals is related with chronic high-risk HPV-infection, types 16 and 18. Both the treatment of condylomata acuminata and anal dysplasia is discussed in this paper.

KEYWORDS

condylomata acuminata – HPV – anal dysplasia – AIN – treatment

Behandeling van hemorroïden

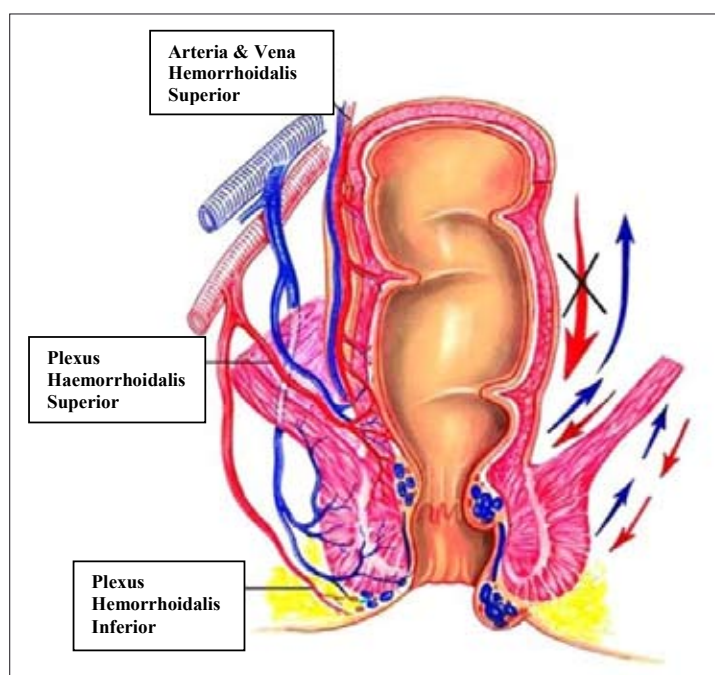
G.R.R. Kuiters¹, M.T. Bousema²

¹ Dermatoloog, Dermatologisch centrum Isala, Zwolle

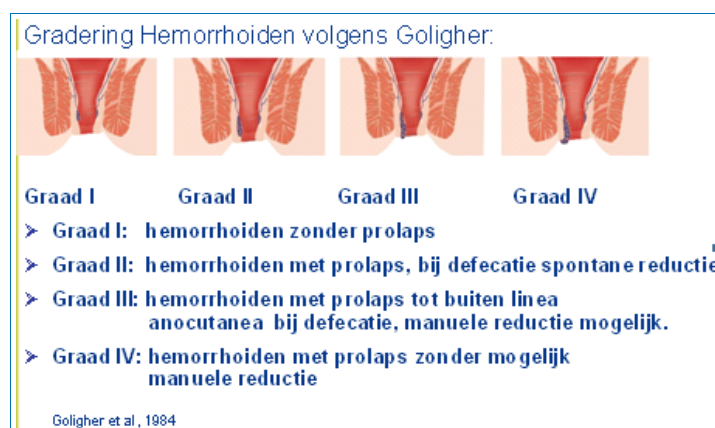
² Dermatoloog, Meander Medisch centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

G.R.R. Kuiters, dermatoloog
Dermatologisch centrum Isala
Der Spanjaardweg 29, Geb A
8025 BT Zwolle
E-mail: g.r.r.kuiters@isala.nl



Figuur 1. Hemorroïdale vaatplexus.



Figuur 2. Gradering hemorroïden volgens Goligher.

INLEIDING

De behandeling van hemorroïden heeft lange tijd weinig spectaculaire veranderingen gekend. Ondersteunende dieetmaatregelen en rubberbandligatie zijn al decennia de belangrijkste pijlers in de hemorroïdbehandeling.¹

De chirurgische behandelingen van aambeien veroorzaken de bekende postoperatieve pijn, tenesmi, bloedverlies en incontinentie. Met de komst van de minimaal invasieve lasers, de technologische aanpassingen en de introductie van de radioablatie in de proctologie lijkt verandering te komen in de behandeling. Daarmee volgt de behandeling van hemorroïden het pad van de varices. De focus van de presentatie zal op deze nieuwe opties liggen.

OORZAAK

Het concept van de origine van hemorroïden is sinds het standaardwerk van Thompson niet gewijzigd² (zie figuur 1). De recente NHG-Standaard Rectaal bloedverlies beschrijft hemorroïden terecht als vaatkussentjes die door overrekking van de arterioveneuze zwellichamen in combinatie met verscheuring of uitzakking van het steunweefsel (elastische ligamenten en m. van Treitz) met het erboven gelegen slijmvlies naar distaal verplaatsen in het anale kanaal of erbuiten.³ Overmatig persen bijvoorbeeld naar aanleiding van obstipatie, gestoorde stoelgang met abnormale voedingsgewoonten, overgewicht met bekkenbodempwakte, zwangerschappen of genetische predispositie kunnen bij het ontstaan van hemorroïden van belang zijn. Nieuw in de gedachten over de pathogenese is de belangrijke rol van de a. hemorrhoidalis superior, waarop Morinaga zijn *hemorrhoid artery ligation* baseerde.⁴ Centraal in de pathogenese staat de overvulling van plexus hemorrhoidalis superior door de a. rectalis en hemorrhoidalis superior met verminderde uitstroom, afschuiven van steunweefsel naar distaal en en prolaberan van weefselprolaps tot buiten de linea anocutanea.⁵

BEHANDELING

Hoewel in Nederland de indeling in vier graden volgens Goligher verlaten is, wordt deze internationaal nog steeds gebruikt en blijft het praktisch deze te volgen. Men zich moet realiseren dat deze indeling dynamisch is in tijd en dat de afwijkingen onder wisselende omstandigheden kunnen variëren tussen graad I en III (zie figuur 2).

Een nauwkeurige proctologische anamnese met

zorgvuldig uitgevoerd proctologisch onderzoek (inspectie, rectaal toucher en proctoscopie) vormt altijd het uitgangspunt voordat men met de behandeling aanvangt.⁶

Naast alle behandelingen geldt dat altijd aandacht moet worden gegeven aan een adequaat gereguleerde stoelgang zonder langdurig persgedrag met voldoende vochttoevoer (ten minste 2 liter water/dag), voldoende vloeibare voedingsvezels, eventueel extra psylliumvezels in een, bij voorkeur goed gevarieerd dieet, lichaamsbeweging en correctie van overgewicht.

GRAAD I-III-HEMORROÏDEN

Ambulante behandeling

Bij beperkte hemorroiden graad I zijn de bovengenoemde maatregelen doorgaans voldoende, eventueel aangevuld met infraroodcoagulatie en/of sclerotherapie volgens Blond. Deze laatstgenoemde therapieën worden in de meeste centra nog slechts beperkt toegepast in verband met hoge recidiefpercentages van 70% bij beide na drie jaar.^{7,8}

Bij vooral graad-II- en -III-hemorroiden vormt behandeling met rubberbandligatuur volgens Barron reeds vele jaren de hoeksteen van de therapie.^{9,10}

De methode is (kosten)effectief bij zowel vroege als tweede- als derdegraads hemorroiden met 70% symptoomloze patiënten na 1 tot 17 jaar, echter postoperatieve pijn blijft de grootste beperking.^{11,12}

De behandelingen met infraroodcoagulatie, sclerotherapie volgens Blond en elastische bandligatie volgens Barron werden in de Nederlandse situatie reeds doeltreffend beschreven en zijn nadien niet wezenlijk gewijzigd.¹³ Cryocoagulatie en (bipolaire) diathermie worden niet tot nauwelijks meer toegepast.

Hemorroid-arteriële ligatuur (HAL)

Bij deze behandeling wordt met behulp van speciale proctoscoop met ingebouwde dopplertransducer de a. hemorrhoidalis superior opgezocht boven het hemorroid en vervolgens omstoken. Inmiddels is duidelijk geworden dat het reën van hemorroidaal weefsel – vergelijk het mechanisme bij de behandeling met elastische bandligatuur – het effect groten-deels bepaalt. De behandeling kan ambulant worden doorgevoerd, kent beperkte complicaties waarbij de effectiviteit tussen de 50 en 90% ligt.^{8,14}

KLINISCHE CHIRURGISCHE BEHANDELING

Hemorroidectomy volgens Milligan-Morgan en Ferguson

Bij deze ‘open’ hemorroidectomy volgens Milligan-Morgan⁸ wordt het hemorroidale (prolaps)weefsel meestal via een drietal incisies ellipsvormig verwijderd met een klein gedeelte van de aangrenzende huid. Meestal vindt gedeeltelijke approximatie plaats, defectsluiting per secundam. De behandeling vindt ten minste onder spinale of algehele anesthesie plaats, geeft forse postoperatieve pijn, kans op strictuurvorming en kans op schade van de interne

sfincter met een kans van circa 30% op enige vorm van incontinentie. De ‘gesloten’ hemorroidectomy volgens Ferguson is een variant op Milligan-Morgan, waarbij partiële resectie van hemorroidale prolaps plaatsvindt met behoud van meer anoderm en primaire sluiting. Het recidiefpercentage van 3-26% is hoog. De behandelingen worden toegepast bij ineffectiviteit van ambulante therapie en bij ernstige graad-III-hemorroiden. Bij graad-IV-hemorroiden daarentegen is dit de behandeling van voorkeur. In geval van acute trombose van graad-IV-hemorroiden dient niet operatief te worden ingegrepen, maar dienen antiflogistica, analgetica en rust te worden geadviseerd.

PPH

De procedure voor prolapsectomie en hemorroidopexie (PPH, Staplerhemorroidopexie of longo-operatie) wordt sedert 1999 in Nederland toegepast voor met name circulaire hemorroiden graad III. Deze methode maakt gebruik van een circulaire stapler, die via de anus wordt ingebracht en op de overgang rectum naar anus circulair een reepje slijmvlies en submucosa weghaalt waarmee de plexus hemorrhoidalis wordt onderbonden en de prolaberende hemorroiden worden gereponeerd. Door ontbreken van wondvorming in de sensibel geïnnerveerde anoderm en de geringe pijn heeft de ingreep aanvankelijk aan populariteit gewonnen. Echter vooral het optreden van circulaire stricturen tot meer dan 10% kan blijvend invaliderend zijn en nauwelijks te corrigeren.¹⁵

NIEUWE HORIZONTEN

Het is niet meer dan logisch dat lasers en radioablatie ingezet worden bij selectieve dearterialisatie van de a. hemorrhoidalis superior.

Salfi beschrijft dat behandeling met dopplergeleide selectieve lasercoagulatie met 980nm laser bij tweehonderd patiënten met graad II symptomatische hemorroiden na één jaar bij 91% van de patiënten effectief was. De behandeling is eenmalig ambulant, minimaal pijnlijk en met milde postbehandeling tenesmi.¹⁶

Karahaliloglu beschrijft 106 patiënten met graad-I- en -II-hemorroiden met submucosale lasercoagulatie met 980nm laser met *bare fiber* onder lokale anesthesie. Na één jaar waren 94 patiënten (89%) symptoomvrij.¹⁷

Plapler et al. beschrijven een reductie bij veertien van de vijftien patiënten 28 dagen na intralesionale behandeling met 810nm laser met minimale pijn.¹⁸ Gupta combineert in een studie met duizend patiënten radioablatie van hemorroiden met plicatie van het hemorroidale weefsel bij graad-III- en -IV-hemorroiden met goed resultaat door duidelijk afname van complicaties en postoperatieve pijn.¹⁹

De nieuwe laser- en radioablatiemethoden zijn zeer interessant en veelbelovend. Op dit moment zijn de wetenschappelijke data echter nog schaars, flinterdun en komen veelal uit kleine onderzoeksgroepen. In de nabije toekomst moeten grotere goed opge-

zette studies de waarde tonen ten opzichte van de thans bestaande therapieën. Hierbij zal ook zeker het kosten-batenaspect een belangrijke rol spelen.

LITERATUUR

1. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. *BMJ* 2008;338:380-383.
2. Thomson WHF. The nature of hemorrhoids. *Br J Surg* 1975;62:542-52.
3. Damoiseaux RAMJ, Jong RM de, Meij MA de, Starmans R, Dijksterhuis PH, Pinxteren B van, Kurver MJ. Huisarts Wet 2009;52:23-38.
4. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda Y. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flow-meter. *The American Journal of Gastroenterology* 1995;90:610-13.
5. Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. *J Gastrointestinal Surg* 2006;10:1044-50.
6. Bousema MT, Kuiters GRR. Proctologie voor de dermatoloog: een actueel overzicht. *Ned Dermatol Venereol* 2001;11:214-17.
7. Herold A, Bruhl W. Das Hämorrhoidalleiden. *MMP* 2003;26:350-5.
8. Herold A. Stadienadaptierten Therapie des Hämorrhoidalleidens. *Chirurg* 2008;79:418-29.
9. Barron J. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg* 1963;105:563-70.
10. Corman ML. Rubber band ligation of hemorrhoids. *Arch Surg* 1977;112:1257-8.
11. Forlini A, Manzelli A, Quaresima S, Forlini M. Long-term result after rubber band ligation for haemorrhoids. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1007-10.
12. Gupta PJ. Infrared coagulation versus rubberband ligation in early stage hemorrhoids. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1433-9.
13. Janssen LWM ea. Consensus hemorrhoiden: resultaat van een consensusbijeenkomst, gehouden vrijdag 3 december 1993 te Utrecht.: CBO, 1994.
14. Scheyer M, Antonietti E, Rollinger G, Mall H, Arnold S. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. *Am J Surg* 2006;191:89.
15. Herald A, Kirsch JJ. Komplikationen nach Stapler-Hämorrhoidektomie-Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland. *Coloproctology* 2001;23:8-16.
16. Salfi R A New Technique for Ambulatory Hemorrhoidal Treatment: Doppler-guided Laser Photocoagulation of Hemorrhoidal Arteries. *Coloproctology* 2009;31:99-10.
17. Karahaliloglu AF. Erste Ergebnisse der Laserobliteration von erst- bis zweitgradigen Hämorrhoiden. *Coloproctology* 2007;29:327-36.
18. Papler H, Hage R, Duarte J, Lopes N, Masson I, Cazarini C, Fukuda T. A new method for hemorrhoid surgery: intrahemorrhoidal diode laser, does it work? *Photomed Laser Surg* 2009;27:819-23.
19. Gupta PJ. Radiofrequency ablation and plication: a non-resectional therapy for advanced hemorrhoids. *J Surg Res* 2005;126:66-72/

SAMENVATTING

De huidige stand van zaken over origine en behandeling van hemorrhoiden wordt samengevat. Hoewel de mogelijkheden van behandeling van hemorrhoiden toenemen, blijft behandeling met rubberbandligatie naast conservatieve ondersteunende maatregelen nog steeds een belangrijke peiler. De chirurgische behandelingen bij ernstig hemorrhoidaal lijden graad IV blijven hun plaats in het arsenaal behouden. Laserbehandelingen en radioablatie van hemorrhoiden zullen waarschijnlijk een plek gaan verwerven in graad-II- en -III-hemorrhoiden, maar zijn nog op dit moment onvolgende verfijnd en gevalideerd.

TREFWOORDEN

Hemorroiden – rubberbandligatie – laserbehandeling

SUMMARY

The state of the art in treatment of hemorrhoids is summarized. Although new treatment options for hemorrhoids are pending, rubber band ligation combined with supportive measures is still the mainstay in hemorrhoid care. In severe hemorrhoids surgical repair is still necessary. Minimal invasive procedures with laser and radiofrequency ablation are propagated for mild hemorrhoid disease grade II and III, their role in the armamentarium has to be defined in future.

KEYWORDS

Hemorrhoids – rubberband ligation – laser treatment

Invloed van anogenitale aandoeningen op het dagelijks leven

W.J. Huisman¹, M.I.A. Koetsier¹, L.A.G. Sibelt¹, D. de Hoop¹, A.W.M. Evers²

*Afdeling Dermatologie¹, afdeling Medische Psychologie²
UMC St Radboud.*

*Correspondentieadres:
Drs. M.I.A. Koetsier
UMC St Radboud Nijmegen
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: m.koetsier@derma.umcn.nl*

INLEIDING

Er wordt toenemend aandacht besteed aan de invloed van chronische huidaandoeningen op het psychosociaal welbevinden. De nadelige invloed van chronische huidaandoeningen op de kwaliteit van leven is reeds uitgebreid bevestigd. Met name bij psoriasis, chronisch constitutioneel eczeem en acne werd dit in verschillende studies bewezen.¹⁻⁶ Daarbij spelen symptomen zoals jeuk, pijn en moeheid een belangrijke rol.^{2,3,5} In het algemeen wordt aangenomen dat anogenitale klachten ook veel invloed kunnen hebben op het dagelijkse leven. Anogenitale klachten komen veelvuldig voor, maar er zijn weinig gegevens bekend over incidentie, prevalentie en invloed op kwaliteit van leven. Dit valt ondermeer te verklaren door het feit dat de gepresenteerde symptomen vaak zeer algemeen zijn en geassocieerd kunnen worden met een reeks van aandoeningen. Daarnaast is het anogenitale gebied geassocieerd met gevoelens van taboe en schaamte en zal een aanzienlijk deel van de patiëntenpopulatie geen medische hulp zoeken of dit voor een verrassend lange periode uitstellen. Daarom is het echter wel denkbaar dat klachten in het anogenitale gebied een grote impact zouden kunnen hebben op de kwaliteit van leven. Anderszins is voor de meeste proctologische aandoeningen een goede (symptomatische) behandeling voor handen en is het onnodig dat mensen lang met klachten blijven lopen.

Op het sinds enkele jaren bestaande sellaspreekuur in het UMC St Radboud worden patiënten gezien

met klachten van het gehele anogenitale gebied.⁷ Het merendeel van de patiënten wordt verwezen door een dermatoloog (55%) of huisarts (29%). De meest voorkomende klachten die gezien worden op dit spreekuur zijn marissen, periaanaal eczeem, fissura ani en hemorrhoiden.⁸ Om inzicht te krijgen op de invloed van anogenitale aandoeningen op de kwaliteit van leven werd aan alle nieuwe patiënten van het sellaspreekuur een vragenlijst mee gegeven, bestaande uit relevante schalen voor het lichamelijk en psychosociaal welbevinden van kwaliteit-van-leven-instrumenten die gevalideerd zijn bij een groot aantal huidaandoeningen: de IHDL (invloed van huidaandoeningen op het dagelijks leven) en de SKINDEX.^{1,6,9} De gegevens uit deze studie kunnen gebruikt worden in het kader van verbetering van de kwaliteit van zorg maar ook voor kosteneffectiviteitsstudies.

MATERIALEN EN METHODEN

43 patiënten van 18 jaar en ouder die van november 2008 tot en met oktober 2009 voor de eerste keer het sellaspreekuur in het UMC St Radboud bezochten ontvingen een vragenlijst thuis. De vragenlijst welke in deze studie werd gebruikt bestond uit een aantal onderdelen. Te beginnen met enkele vragen naar demografische kenmerken (geslacht, leeftijd), duur van de klachten, frequentie van bezoek aan een huisarts of dermatoloog in het afgelopen half jaar en ernst van de aandoening in de afgelopen vier weken. Vervolgens werden een aantal IHDL-schalen afgenomen. Ten eerste een drietal IHDL-visueel analoge schalen (VAS) voor jeuk, pijn en vermoeidheid met scores van 0 tot 10 (geen jeuk tot ergste jeuk ooit ervaren). Ook werden de IHDL-schalen voor het psychologisch welbevinden 'negatieve stemming' (6 items), 'angst' (10 items) en 'positieve stemming' (6 items) en de schaal 'impact van de aandoening op het dagelijks leven' (10 items) gebruikt (4-punt Likertschalen). De vragenlijst sloot af met de SKINDEX. Hierin wordt een 5-punt Likert-schaal (nooit tot altijd) gebruikt om lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren in de afgelopen week te meten (33 items).

Karakteristieken	Bereik scores	Totale populatie	Pruritus ani	Fissura ani	Hemorroid	Condylomata	Eczeem en lichen simplex	Overig (waar- onder geen diagnose)
Geslacht (%)								
Man	-	24 (55,8)	5 (50)	3 (60)	3 (75)	2 (66,7)	6 (50)	5 (55,6)
Vrouw	-	19 (44,2)	5 (50)	2 (40)	1 (25)	1 (33,3)	6 (50)	4 (44,4)
Leeftijd in jaren (SD)	-	47,5 (16,1)	47,9 (18,0)	45,8 (20,0)	46,9 (6,3)	33,9 (20,9)	50,2 (15,9)	48,9 (15,7)
Duur van klachten in maanden (SD)	-	47,6 (53,4)	48,7 (63,6)	34,8 (35,4)	95,3 (62,6)	27,7 (38,5)	47,7 (59,0)	38,6 (42,3)
Aantal artsbezoeken tevoren (SD)	-	5,5 (9,0)	5,0 (5,7)	9,6 (7,5)	1,25 (0,5)	2,7 (2,9)	7,5 (16,0)	4,3 (2,2)
Ernst afgelopen 4 weken (SD)	1-4	2,6 (1,0)	2,3 (1,0)	3,6 (0,6)	2,75 (1,0)	2,5 (0,7)	2,5 (0,9)	2,3 (1,1)
IHDL-score jeuk (SD)	0-10	5,2 (3,1)	5,1 (2,9)	3,9 (3,6)	5,2 (3,5)	5,0 (4,1)	6,5 (2,5)	4,3 (3,4)
IHDL-score pijn (SD)	0-10	4,5 (3,1)	2,6 (2,2)	7,5 (1,2)	7,1 (1,5)	2,7 (3,3)	3,7 (2,8)	5,4 (3,8)
IHDL-score moe (SD)	0-10	3,7 (2,9)	3,6 (2,6)	7,1 (1,1)	3,1 (3,1)	3,4 (2,5)	3,0 (3,1)	3,1 (3,1)
IHDL-scores (SD):								
Negatieve stemming (SD)	0-24	1,6 (3,3)	0,8 (1,4)	6,2 (7,5)	1,0 (2,0)	1,7 (2,9)	0,9 (1,4)	1,2 (2,4)
Angst (SD)	10-40	22,7 (4,8)	22,9 (2,5)	25,2 (3,7)	19,5 (4,4)	23,7 (4,0)	21,3 (7,4)	24,1 (2,2)
Positieve stemming (SD)	0-24	5,6 (3,7)	4,8 (2,6)	3,2 (1,5)	6,8 (1,7)	2,3 (2,3)	7,3 (3,8)	5,9 (5,2)
Impact algemeen (SD)	10-40	20,3 (8,1)	19,0 (8,7)	28,4 (5,7)	26,0 (9,0)	14,1 (4,0)	17,4 (5,1)	20,7 (9,2)
Skindex lichamelijk (SD)	0-100	46,8 (15,4)	42,8 (15,5)	61,2 (13,5)	61,4 (10,1)	48,7 (7,7)	44,1 (11,5)	37,7 (17,2)
Skindex emotioneel (SD)	0-100	31,6 (19,6)	30,2 (17,5)	53,9 (14,2)	46,0 (24,3)	23,9 (23,0)	30,2 (13,4)	16,4 (17,5)
Skindex sociaal (SD)	0-100	29,0 (22,9)	27,7 (22,4)	56,7 (16,6)	43,0 (21,3)	11,6 (13,1)	26,7 (18,3)	13,8 (20,7)

Tabel. Resultaten (gemiddelde scores met standaarddeviatie) op alle onderdelen van de vragenlijst van de gehele onderzoekspopulatie en de verschillende diagnostische subgroepen. SD=standaarddeviatie.

Onderzoek dat met de IHDL is verricht toont goede betrouwbaarheid en validiteit bij patiënten met chronische huidaandoeningen, zoals psoriasis en eczeempatiënten. De betrouwbaarheid en validiteit van de SKINDEX als een dermatologiespecifiek instrument om ziektegerelateerde kwaliteit van leven te meten is eveneens aangetoond. Deze resultaten maken deze instrumenten ook mogelijk geschikt om kwaliteit van leven bij andere huidaandoeningen te meten.^{1,6,9}

RESULTATEN

De resultaten van de vragenlijst zijn weergegeven in de tabel.

CONCLUSIE

De klachten van het anogenitale gebied bestonden gemiddeld 47,6 maanden alvorens patiënten gezien werden op het sella-spreekuur. Kanttekening hierbij is dat het vaak gaat om tertiaire verwijzingen en een selectiebias daarom niet uitgesloten is. De resultaten op de kwaliteit-van-leven-vragenlijsten laten zien dat de gevolgen voor het dagelijks leven bij patiënten met klachten in het anogenitale gebied relatief groot zijn, zoals de scores op alle schalen voor het lichamelijk en psychosociaal welbevinden op de IHDL en de SKINDEX laten zien. De scores zijn tevens ook vergelijkbaar met andere chronische huidaandoeningen waarvan bekend is dat deze een relatief

grote impact op het dagelijks leven kunnen hebben, zoals patiënten met psoriasis en eczeem. Wat verder opvalt, is dat de groep patiënten met fissura ani op alle behoudens de IHDL-VAS-score voor jeuk hoger scoren dan de overige groepen. Echter de subgroepen zijn te klein om significantie verschillen tussen de groepen te berekenen. Wellicht kan onderzoek in de toekomst meer duidelijkheid geven over welke anogenitale aandoeningen met name at risk zijn voor een negatieve impact op het dagelijks leven.

LITERATUUR

1. Evers AW, Duller P, Kerkhof PC van de, Valk PG van der, Jong EM de, Gerritsen MJ, et al. The Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL): a generic and dermatology-specific health instrument. *Br J Dermatol* 2008 Jan;158(1):101-8.
2. Kroft EB, Jong EM de, Evers AW. Physical burden of symptoms in patients with localized scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 2008 Oct;144(10):1394-5.
3. Verhoeven EW, Kraaijaat FW, Kerkhof PC van de, Weel C van, Duller P, Valk PG van der, et al. Psychosocial well-being of patients with skin diseases in general practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 May;21(5):662-8.
4. Evers AW, Lu Y, Duller P, Valk PG van der, Kraaijaat FW, Kerkhof PC van de. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psy-

- chological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005 Jun;152(6):1275-81.
5. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, Kerkhof PC van de, Weel C van, Duller P, Valk PG van der, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol* 2007 Jun;156(6):1346-9.
 6. Evers AW, Duller P, Kerkhof PC van de. Invloed van huidaandoeningen op het dagelijks leven (IHDL): een ziektespecifiek en generiek meetinstrument voor chronische huidaandoeningen. *Psych & Gezondh* 35/1. 2007.
 7. Hoop D de, Vleuten van der CJM, Dukel L. Het sellaspreekuur. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 15, 215-217. 2005.
 8. Sibelt LAG, Zeeuwen-Franssen MEJ, Hoop D de. De sellapolikliniek: een kort overzicht. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 18, 242-244. 2008.
 9. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996 Nov;107(5):707-13.

SAMENVATTING

Doelstelling van dit onderzoek was het meten van de invloed van anogenitale klachten op de kwaliteit van leven. Hiertoe werden een tweetal vragenlijsten (IHDL en SKINDEX) aan nieuwe patiënten van het sellaspreekuur toegestuurd. De resultaten tonen dat de impact van de klachten op het dagelijks leven relatief groot is.

TREFWOORDEN

Anogenitale aandoeningen – vragenlijsten – kwaliteit van leven

SUMMARY

The goal of the present study was to measure the effects of anogenital complaints on the quality of life. Two questionnaires (IHDL and SKINDEX) were sent to new patients of our outpatient clinic for anogenital complaints. The results indicated that the impact of the complaints on daily life is relatively high.

KEYWORDS

Anogenital diseases – questionnaires – quality of life

Behandeloptyes voor fissura ani en klinische presentatie

W.H.P.M. Vissers

Afdeling Dermatologie, Alys Zorggroep, Arnhem

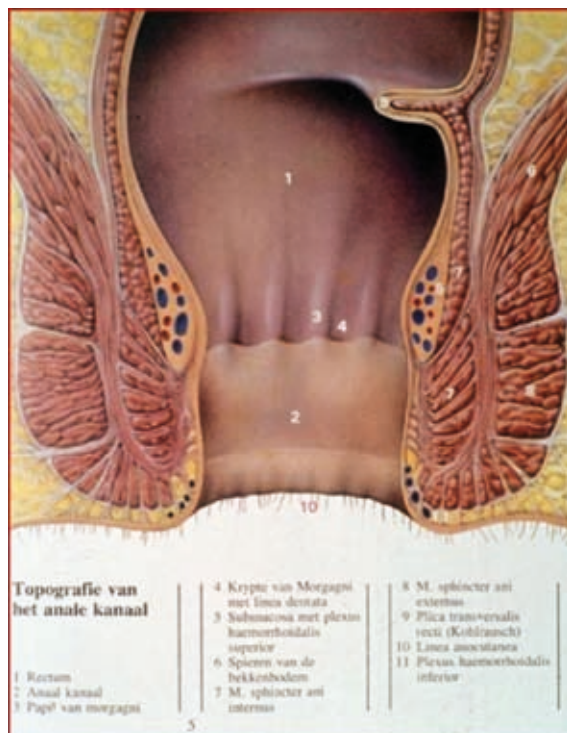
Correspondentieadres:

Dr. W.H.P.M. Vissers

Alys Zorggroep

Afdeling Dermatologie Arnhem

E-mail: wynandvissers@hotmail.com



Figuur 1. Het anoderm (2) loopt distaal tot aan de linea dentata (4). Zowel de interne (7) als externe (8) anale sfincter zijn in deze figuur te zien.

Anale fissuren kenmerken zich door een kloof in het anoderm van het anale kanaal. Het anoderm is huid, en dit epitheel gaat boven de linea dentata over in darmmucosa (figuur 1). Boven de linea dentata is er geen sensibele innervatie, maar daaronder kan pijn wel waargenomen hetgeen de heftige pijn bij een acute anale fissuur kan verklaren. Meestal loopt een fissuur van distaal tot aan de linea dentata in de commissura posterior (figuur 2).^{1,2}

Een gedeelte van dit artikel is eerder verschenen in het NTVDV van september 2008.³



Figuur 2. Een fissura ani in de acute fase is zichtbaar in de commissura posterior. Distaal van de fissuur is een mariske aanwezig.

EPIDEMIOLOGIE

Anale fissuren komen vooral bij jongvolwassenen voor. Van de patiënten met proctologische pathologie lijdt 10-15% aan een fissura ani.⁴ Anale fissuren komen evenveel voor bij mannen als vrouwen. Acute anale fissuren komen veel vaker voor dan chronische.

KLINISCHE PRESENTATIE

Heftige pijn tijdens de defecatie en helderrood bloedverlies per anum treedt op in geval van een acute anale fissuur. Na het defeceren kan de pijn vaak nog enkele uren aanhouden. Helderrood bloed



Figuur 3. Onderzoek met de proctoscoop toont een acute fissura ani in de commissura anterior, met proximaal een duidelijk zichtbare hypertrofische papil.



Figuur 4. Bij proctoscopisch onderzoek van deze fissuur in de commissura anterior zijn, naast het restant bedekkende huid, de transversaal verlopende spiervezels van de interne anale sfincter zichtbaar.

kan zichtbaar zijn op toilet papier of faeces.^{5,6} In de chronische fase van een anale fissuur is er vaak sprake van zichtbare interne anale sfinctervezels op de bodem van de fissuur en een distaal van de fissuur aanwezig oedemateuze mariske of *sentinel tag* (figuur 3 en 4).

ANAMNESE EN ONDERZOEK

Naast pijn en helderrood bloedverlies kan een patiënt met fissura ani last hebben van constipatie of diarree. Navraag moeten worden gedaan over eetpatroon, gebruik van vezels en voldoende water, laxantia en andere medicatie. Het is belangrijk eventuele eerdere behandelingen en de effectiviteit ervan na te vragen. Naast de proctologische voorgeschiedenis dient de algemene voorgeschiedenis, de soa-anamnese en obstetrische anamnese bekend te zijn. Onderzoek van het anale kanaal begint met inspectie ervan nadat de patiënt heeft plaatsgenomen op een proctologische stoel. Vaak wordt een fissura ani al zichtbaar na het spreiden van de nates. Vervolgens wordt door middel van het anaal toucher een indruk gekregen van de sfincterspanning. Het rectaal toucher wordt daarna toegepast om eventueel palpabele afwijkingen vast te stellen en geeft informatie over vorm en omvang van de prostaat bij de man. Tot slot wordt de proctoscoop geïntroduceerd, waarmee het anale kanaal en het meest distale deel van het rectum geïnspecteerd kunnen worden. Zo nodig kan een biopsie genomen worden wanneer getwijfeld wordt aan de genese van de fissuur en/of het ulcus dat gezien wordt.

PATHOGENESE

Een toegenomen tonus van de interne anale sfincter (IAS) is een belangrijke factor in de pathogenese van fissura ani. Normaal gesproken zal de IAS verslappen bij uitzetting van het rectum als gevolg van de

rectumsfincter reflex.^{1,7} Echter bij patiënten met fissura ani is de rustdruk in het anale kanaal verhoogd.⁸⁻¹⁰ Uit deze waarnemingen volgt de hypothese dat fissura ani veroorzaakt wordt door hypertonie van de IAS, hetgeen ischemie zou induceren.

ETIOLOGIE

De etiologie van de acute fissura ani zou samenhangen met de passage van harde feces, waar 20% van de patiënten last van heeft.^{11,12} Hypertonie van de IAS zou secundair aan een trauma door harde feces ontstaan en zo meer constipatie geven en maken dat de wond chronisch wordt. Op deze wijze zou dan een vicieuze cirkel ontstaan en toename van de intranale rustdruk uiteindelijk leiden tot een ischemisch ulcus.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De klinische presentatie van fissura ani met heftige pijn bij defecatie en helderrood bloedverlies, evenals bevindingen bij onderzoek van het proctos (zie boven), zijn zeer typisch. Toch is er overlap in symptomatologie met andere aandoeningen. Zo kunnen proctalgie fugax, coccygodynie, functionele sfincterspasmen en getromboseerde hemorroiden ook heftige pijnen in de anale regio geven. Naast rectale of nog hoger gelegen afwijkingen kunnen anale ragaden, een periaanaal abces, cryptitis en trauma's van het anale kanaal, net zoals fissura ani bloedverlies per anum geven. Infectieuze oorzaken van erosies en ulcera in het anale gebied zijn: herpes simplex, lues I, ulcus bij hiv-infectie, tuberculose, amoebiasis en balantidose en actinomyose. Verder zijn er een aantal auto-immuunaandoeningen die ulcera, ragaden en erosies in het anale gebied kunnen veroorzaken, zoals de ziekte van Crohn, sarcoidose en de ziekte van Behçet. Iatrogene en medicamenteuze ulcera en fissuren kunnen respectievelijk ontstaan na endoscopie en gebruik van ergotamine. Een aantal van de maligne aandoeningen die in het anale kanaal kunnen voorkomen zijn: lymfomen, basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen, melanomen, kaposisarcomen en adenocarcinoom van het anorectum.¹³

BEHANDELING VAN FISSURA ANI

In de eerste plaats zijn dieetmaatregelen belangrijk voor de behandeling van de acute fissura ani. Hierbij moet gedacht worden aan het nuttigen van voldoende vezels en water per dag, met als doel de feces zacht te houden.¹⁴⁻¹⁶ Over het algemeen reageren acute anale fissuren goed op conservatieve behandeling gericht op het induceren van brijige ontlasting (voorkomen van repetitief trauma) en pijnbestrijding. In de tweede plaats kan behandeling van chronische anale fissuren plaatsvinden door middel van lokale middelen dan wel geneesmiddelen per os of chirurgische interventie. Al deze behandelingen zijn erop gericht de druk in het anale kanaal te verlagen.¹⁷

Nitraten

Stikstofoxide is de belangrijkste neurotransmitter in het noradrenerge systeem en kan de IAS ontspannen.^{18,19} Daardoor zijn stikstofoxide en zijn donoren in staat om de intra-anale druk te verminderen.^{20,21} Glyceryltrinitraat (GTN) rectale zalf 4 mg/g (Rectogesic) en isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA zijn beide stikstofoxidedonoren die na lokale applicatie de IAS kunnen relaxeren. Beide middelen zijn uitvoerig onderzocht en effectief gebleken voor de behandeling van fissura ani.²²⁻²⁶

De meest voorkomende bijwerkingen van stikstofoxide zijn hoofdpijn tijdens de eerste dagen van gebruik, orthostatische hypotensie, ongecontroleerde flatulentie en een brandend gevoel in de anus.^{27,28}

Botulinetoxine A

Botulinetoxine A kan anale fissuren genezen.²⁹ Botulinetoxine werkt door blokkade van de productie van acetylcholine in de neuromusculaire overgang, resulterend in tijdelijke paralyse van een spier, in dit geval de IAS. De IAS verslapt wanneer deze direct wordt geïnjecteerd met botulinetoxine of wanneer de externe anale sfincter wordt ingespoten.³⁰⁻³² Ongeveer 15 eenheden botulinetoxine zijn nodig om een significante afname van de gemiddelde anale rustdruk te verkrijgen.^{33,34} Er wordt een genezingspercentage voor fissura ani gerapporteerd van 60% tot 70% na een enkele injectie van botulinetoxine met 15 of 20 eenheden.³²⁻³⁵ De conclusie van een Cochrane-review is dat botox even effectief is als glyceryltrinitraat, maar met minder bijwerkingen.³⁶

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten zoals nifedipine en diltiazemhydrochloride kunnen de druk op de IAS en de gemiddelde anale rustdruk verminderen, gevolgd door genezing van anale fissuren.³⁷⁻⁴⁰ Inderdaad werd in een studie aangetoond dat een eenmalige dosis van sublinguale nifedipine de symptomen van anale fissuren kan verminderen.⁴¹ In een grote prospectieve gerandomiseerde en dubbelblinde studie wordt aangetoond dat nifedipine 95% van de acute anale fissuren kon genezen in vergelijking tot 50% in de controlegroep.⁴ Diltiazemhydrochloride laat in twee andere studies een genezingspercentage van respectievelijk 67% en 75% zien voor anale fissuren.^{42,43} Lokaal toepassen van diltiazem is effectief voor de behandeling van anale fissuren.^{44,45} Voordeel van topische behandeling met diltiazem boven systemische behandeling is het ontbreken van bijwerkingen zoals duizeligheid.

Interne anale sfincterotomie

Chirurgische behandeling kan nodig zijn wanneer chronische anale fissuren therapieresistent zijn en ernstige vermindering van de kwaliteit van leven geven. Er bestaan verschillende procedures om sfincterotomie toe te passen, maar vooraf aan behandeling moet worden geïnformeerd naar mogelijke fecale incontinentie. In geval de anale sfincter niet goed werkt, is sfincterotomie een minder goede optie vanwege toegenomen kans op verergering van de incontinentie. Er bestaat een open en een subcutane techniek, waar-

bij de sfincterotomie lateraal of posterior in het anale kanaal kan worden toegepast. De subcutane laterale interne sfincterotomie volgens Notaras (LIS) is de meest toegepaste techniek.⁴⁶ Enkele studies wijzen op een genezingspercentage van 96-100% na laterale interne sfincterotomie, waarbij sprake is van een kans van 5% op recidivering van de anale fissuur en van 2-20% op fecale incontinentie.^{47,48} Volgens de Cochrane-review is partiële LIS, zowel open als gesloten, even effectief voor de behandeling van fissura ani.⁴⁹

Fissurectomie

In het zeldzame geval dat een lege artis uitgevoerde sfincterotomie leidt tot een recidief, is herhaling van de sfincterotomie niet te adviseren, omdat de kans op complicaties dan sterk verhoogd is. Fissurectomie is dan een goede optie. In een studie wordt aangetoond dat fissurectomie gevolgd door gebruik van 1% isosorbidedinitraat lokaal een zeer succesvolle behandeling is voor chronische anale fissuren die niet op overige therapieën reageren.⁵⁰ In een andere studie wordt deze techniek ook toegepast, waarbij van de 109 patiënten maar twee patiënten herhaling van behandeling nodig hadden en er geen incontinentie optrad als complicatie van de behandeling.⁵¹

Nieuwe behandelingen

Een alternatieve lokale behandeling van fissura ani is topicaal L-arginine. L-arginine is een intrinsieke donor van stikstofoxide en dus in staat om de IAS te relaxeren. In een studie werd aangetoond dat deze behandeling effectief is om fissura ani te genezen, zonder hoofdpijn als bijwerking.⁵²

Verder kan als alternatief voor botulinetoxine gonyautoxine genoemd worden hetgeen een fytotoxine is, dat in staat bleek om bij 89% van de patiënten binnen 28 dagen de anale fissuur te genezen, zonder bijwerkingen van fecale incontinentie en hoofdpijn.⁵³

Secundaire anale fissuren

Het proctos kan bij onderzoek meerdere fissuren op een ongewone locatie (anterior of lateraal) laten zien, waarbij de fissuur bijvoorbeeld onregelmatig van vorm en/of te groot is en zich uitstrekt voorbij de linea dentata. In een dergelijk geval is verder onderzoek nodig om de differentiële diagnose te versmalen. Aanvullend histopathologisch onderzoek, microbiologisch onderzoek en bloedonderzoek kunnen een secundaire oorzaak van fissura ani aantonen.

CONCLUSIES

Fissura ani is een goed te behandelen aandoening waarbij conservatieve maatregelen bestaan uit lauwe zitbaden, vezelrijke voeding en lokale nitraten, zo nodig in combinatie met pijnstilling per os. Het therapeutische arsenaal kan uitgebreid worden met botulinetoxine-A en calciumantagonisten. Zo nodig kan bij zeer hardnekkige fissuren sfincterectomie of fissurectomie toegepast worden. Bij klinisch atypische fissuren en therapieresistente fissuren is aanvullend onderzoek nodig om ernstige onderliggende oorzaken uit te sluiten.

LITERATUUR

1. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:1335-44.
2. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1997;40:229-33.
3. W.H.P.M. Vissers, J.V. Smit, C. van der Vleuten, A. Bremers, D. de Hoop. *Kliniek en behandeling van fissura ani* NTVD, VOL. 18, SEPTEMBER 2008 235-240
4. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M et al.. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1011-5.
5. Hancock BD. ABC of colorectal diseases. Anal fissures and fistulas. *BMJ* 1992;304:904-7.
6. Ayantunde AA, Debrah SA. Current concepts in anal fissures. *World J Surg* 2006;30:2246-60.
7. Frenckner B, Ihre T. Influence of autonomic nerves on the internal and sphincter in man. *Gut* 1976;17:306-12.
8. McCallion K, Gardiner KR. Progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure. *Postgrad Med J* 2001;77:753-8.
9. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure-a review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003;98:968-74.
10. Farouk R, Gunn J, Duthie GS. Changing patterns of treatment for chronic anal fissure. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:194-6.
11. McDonald P, Driscoll AM, Nicholls RJ. The anal dilator in the conservative management of acute anal fissures. *Br J Surg* 1983;70:25-6.
12. Lock MR, Thomson JP. Fissure-in-ano: the initial management and prognosis. *Br J Surg* 1977;64:355-8.
13. Brown SR, Taylor A, Adam IJ et al.. The management of persistent and recurrent chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 2002;4:226-32.
14. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1167-9.
15. Jensen SL. Maintenance therapy with unprocessed bran in the prevention of acute anal fissure recurrence. *J R Soc Med* 1987;80:296-8.
16. Jensen SL. Diet and other risk factors for fissure-in-ano. Prospective case control study. *Dis Colon Rectum* 1988;31:770-3.
17. Scholefield JH, Bock JU, Marla B, et al. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 2003;52:264-9.
18. Rattan S, Sarkar A, Chakder S. Nitric oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex of opossum internal anal sphincter. *Gastroenterology* 1992;103:43-50.
19. Stebbing JF. Nitric oxide synthase neurones and neuromuscular behaviour of the anorectum. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:137-45.
20. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, et al. 'Reversible chemical sphincterotomy' by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994;81:1386-9.
21. Guillemot F, Lone YC, Leroi H, et al. Nitroglycerin in situ reduces upper anal canal pressure. *Dig Dis Sci* 1992;37:155.
22. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, et al. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999;44:727-30.
23. Chaudhuri S, Pal AK, Acharya A, et al. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:101-2.
24. Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, et al. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1000-6.
25. Lund JN, Scholefield JH. Glyceryl trinitrate is an effective treatment for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1997;40:468-70.
26. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ, et al. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Surg* 2001;167:382-5.
27. Schouten WR, Briel JW, Boerma MO, et al. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut* 1996;39:465-9.
28. Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, et al. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure-healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43:174-9.
29. Jost WH, Schimrigk K. Use of botulinum toxin in anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1993;36:974.
30. Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F, et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized "Botox vs. Dysport" controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:695-701.
31. Jost WH, Schimrigk K. Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1321-4.
32. Maria G, Cassetta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20.
33. Minguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 2002;123:112-7.
34. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, et al. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 1994;344:1127-8.
35. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, et al. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 2000;179:46-50.
36. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003431.
37. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. Effects of nifedipine on anorectal smooth muscle in vitro. *Dis Colon Rectum* 1999;42:782-7.

38. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade. *Br J Surg* 1999;86:70-5.
39. Cook TA, Humphreys MM, McC Mortensen NJ. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 1999;86:1269-73.
40. Cook TA, Mortensen NJ. Nifedipine for treatment of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2000;43:430-1.
41. Chrysos E, Xynos E, Tzovaras G, et al. Effect of nifedipine on rectoanal motility. *Dis Colon Rectum* 1996;39:212-6.
42. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1359-62.
43. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001;88:553-6.
44. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, et al. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1074-8.
45. Dasgupta R, Franklin I, Pitt J, et al. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 2002;4:20-2.
46. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure-a new technique. *Proc R Soc Med* 1969;62:713.
47. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, et al. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum* 1996;39:440-3.
48. Garcia-Aguilar J, Belmonte MC, Perez JJ, et al. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: anatomic and functional evaluation. *Dis Colon Rectum* 1998;41:423-7.
49. Nelson R. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002199.
50. Engel AF, Eijssbouts QA, Balk AG. Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. *Br J Surg* 2002;89:79-83.
51. Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN. Subcutaneous Fissurotomy: A Novel Procedure for Chronic Fissure-in-ano. A Review of 109 Cases. *Dis Colon Rectum* 2007.
52. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD, et al. Treatment of chronic anal fissure by application of L-arginine gel: a phase II study in 15 patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:832-7.
53. Garrido R, Lagos N, Lattes K, et al. Gonyautoxin: new treatment for healing acute and chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2005;48:335-40.

SAMENVATTING

Fissura ani is een aandoening die relatief frequent voorkomt bij zowel mannen als vrouwen. Meestal genezen acute anale fissuren spontaan, maar soms leiden klachten van een fissura ani tot bezoek aan een arts. Het klinische beeld kenmerkt zich door heftige pijn tijdens de defecatie, die geruime tijd kan aanhouden en door helderrood bloedverlies per anum. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan proctalgie fugax, coccygodynie, functionele sfincterspasmen en getromboseerde hemorrhoiden. Naast rectale of nog hoger gelegen afwijkingen kunnen anale ragaden, een perianaal abces, cryptitis en traumata van het anale kanaal, net zoals fissura ani bloedverlies per anum geven. Infectieuze oorzaken van erosies en ulcera in het anale gebied zijn herpes simplex, lues I, ulcus bij hiv-infectie, tuberculose, amoebiasis, balantidose en actinomycose. Verder zijn er een aantal auto-immuunaandoeningen, die ulcera, ragaden en erosies in het anale gebied kunnen veroorzaken, zoals morbus Crohn, sarcoidose en morbus Behçet. Men dient bedacht te zijn op maligniteiten in dit gebied. In de eerste plaats bestaat de behandeling van fissura ani uit conservatieve maatregelen, waaronder vezelrijk voedsel, voldoende drinken, nitraathoudende zalf, calciumantagonisten per os of topicaal (diltiazemgel) en pijnbestrijding. Bij onvoldoende respons kan het therapeutisch arsenaal worden uitgebreid met botuline toxine A, interne anale sfincterotomie en fissurectomie. In geval van therapieresistente anale fissuren moet aanvullend onderzoek worden verricht om onderliggende oorzaken uit te sluiten.

SUMMARY

Anal fissures are seen relatively frequently in men and women. Usually the healing process is spontaneous, but sometimes a visit to the doctor is necessary. The clinical feature of an anal fissure is characterized by a sharp pain during and after defecation and by loss of blood. The pain usually diminishes after a few hours. Differential diagnosis: proctalgie fugax, coccygodynia, sphincter spasms, and haemorrhoidal thrombosis. Apart from rectal or even more proximally situated abnormalities, anal gaps, perianal abscesses, cryptitis and trauma may just as anal fissures cause anal loss of blood. Infectious causes of gaps and ulcers in the anal area are: herpes simplex, lues I, HIV, tuberculosis, amoebiasis, balantidosis, and actinomycosis. There are some auto-immune diseases that may cause ulcers, gaps and erosions in the anal area such as m. Crohn, sarcoidosis and m. Behçet. One must always be attentive to malignancies in this area. Conservative measures such as a high-fibre diet, sufficient intake of fluids, oral calcium antagonists, local treatment with isosorbide dinitrate ointment or diltiazem gel and pain control are the mainstay of treatment. In more resistant cases, treatment modalities are injections with botulinum toxin A, internal lateral sphincterotomy and fissurectomy. If treatment fails anal fissures secondary to e.g. malignant or infectious disease has to be excluded.

Anale jeuk... en wat vertelt u uw patiënt?

T. Smits¹, P. van der Valk², D. de Hoop²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. T. Smits, aios dermatologie

UMC St Radboud Nijmegen

Rene Descartessedreef 1, 6525 GL Nijmegen

E-mail: t.smits@derma.umcn.nl

INLEIDING

Anale jeuk (pruritus ani) is een veel genoemde klacht in de dagelijkse dermatologische praktijk. De prevalentie van deze hinderlijke kwaal wordt geschat tussen de 1 en 5%. Men spreekt van idiopathische pruritus ani als er geen oorzaak gevonden kan worden. In een meerderheid van de gevallen is er echter wel sprake van onderliggende pathologie. Het is van belang onderliggende oorzaken eerst te hebben uitgesloten alvorens de diagnose idiopathische pruritus ani te stellen. Indien een oorzaak is gevonden kan men de behandeling daar op richten. Doorgaans treedt dan een snelle verbetering van de klachten op. Echter, enkele factoren typisch voor het anale gebied, kunnen de behandeling compliceren wat ertoe kan leiden dat de aandoening een chronisch karakter krijgt. De anatomie van het anale kanaal en een adequate dagelijkse verzorging van het anale gebied spelen hierbij een grote rol. In dit artikel zal met name worden ingegaan op adviezen met betrekking tot de anale hygiëne, omdat hiermee veel winst te behalen valt. Ook zullen kort enkele etiologische factoren van pruritus ani worden besproken.

OORZAKEN VAN PRURITUS ANI

Perianale fecale contaminatie

Fecale contaminatie (soiling) van het anale kanaal is een fysiologisch gegeven. Echter, bij sommigen kan dit leiden tot irritatie van de perianale huid. Soms is soiling klinisch evident maar vaak is er sprake van occulte soiling, welke niet met het blote oog waar te nemen is. Er zijn verschillende publicaties waarin wordt geopperd dat patiënten met pruritus ani een dunnere ontlasting zouden hebben alsmede een ver-

minderde anale sfincterspanning, welke soiling in de hand werken.^{1,5} Koffie zou de anale sfincterspanning ook negatief beïnvloeden.¹ Soiling kan ook een vervelend restverschijnsel zijn na anale chirurgische ingrepen zoals een laterale interne sfincterotomie vanwege een fissura ani.

Andere factoren die soiling in de hand werken zijn anatomische variaties waaronder bijvoorbeeld het hebben van een trechteranus en/of mariskken (anal tags), welke het schoonhouden van het anale gebied kunnen bemoeilijken. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken naar het effect van veranderde persoonlijke anale hygiëne bij de behandeling van pruritus ani beschikbaar.

Voedsel

Voedsel- en drankinname kunnen een belangrijke rol spelen bij pruritus ani. Zij bepalen uiteraard voor een groot gedeelte de uiteindelijke fecale samenstelling maar kunnen ook de anale sfincterspanning beïnvloeden. Voeding en dranken kunnen van invloed zijn op de consistentie van de ontlasting alsmede op de ontlastingsfrequentie. Zij kunnen soiling en dientengevolge perianale irritatie in de hand werken onder andere omdat daardoor frequent reinigen van het anale gebied (orthoërgische factoren) noodzakelijk wordt. Er zijn studies die een duidelijke afname van de klachten laten zien na eliminatie van cafeïnehoudende dranken, alcohol, melkproducten, pinda's, kruiden, citrusvruchten, druiven, tomaat en chocolade.^{1,2,6} Dit zijn echter geen gecontroleerde studies. Toch wordt in de meeste literatuur geadviseerd dieetmaatregelen te overwegen.

Perianale infecties

Volgens de literatuur zouden in 15% van de gevallen schimmelinfecties de primaire oorzaak zijn van pruritus ani.¹ Dermatofyten zijn in principe altijd pathogeen in tegenstelling tot *Candida albicans* welke een commensaal is en alleen in enkele gevallen een pathogeen kan worden, zoals in diabetes mellitus, bij immuunsuppressie of na therapie met systemische antibiotica. Overige veel voorkomende pathogenen zijn bacteriële infecties waaronder infecties met β -haemolytische streptokokken en *S. Aureus* alsmede *Corynebacterium minutissimum*, welke verantwoordelijk is voor erythrasma.⁷ De jeuk na deze infecties kan nog langere tijd aanhouden ondanks een adequate antibiotische behandeling.

Contact allergisch eczeem

Frequente applicatie van reinigingsmiddelen, huidverzorgingsproducten, zalven en crèmes in het anale gebied kunnen aanleiding geven tot sensibilisatie. Gezien het vaak chronische beloop van pruritus ani waardoor langdurige therapie nodig is, is de kans hierop extra hoog. Hierbij komt ook nog dat de penetratie door de huid in het anale gebied verhoogd kan zijn door beschadiging, bijvoorbeeld door frequent reinigen, alsmede de anatomische bouw van het anale kanaal welke aanleiding kan geven tot maceratie door huid-op-huid contact.

Diverse studies hebben gekeken naar het voorkomen van contactallergieën bij pruritus ani.⁷⁻¹⁰ De getallen in deze studies lopen echter zeer uiteen, wat zeer waarschijnlijk te maken heeft met de selectie van de studiepopulatie. Worden alle patiënten met de diagnose 'perianaal eczeem' geïnccludeerd dan valt het aantal gevallen waarin er sprake is van een relevante contactallergie aardig mee. Veel voorkomende contactallergenen bij pruritus ani zijn lokaal anestetica van het 'ester'-type (welke veel voorkomen in preparaten tegen hemorrhoiden), aminoglycosiden, conserveringsmiddelen, perubalsem, wolalcoholen en parfums. Verderop wordt ingegaan op de rol van vochtig toiletpapier bij het optreden van contactallergieën.

Colorectale en anale pathologie

Meer dan de helft van de patiënten met pruritus ani heeft anorectale afwijkingen. Hemorroiden is daarbij de meest voorkomende aandoening.^{1,6,7,9} Ook zou in een studie pruritus ani in een kwart van de gevallen geassocieerd zijn met anale of colorectale maligniteiten.¹¹ Degelijk proctologisch onderzoek is dus van het uiterste belang bij de evaluatie met pruritus ani.

Overige dermatosen

Psoriasis inversa kan ook een oorzaak zijn van pruritus ani. Frequent krabben kan echter leiden tot verstoring van het klinisch en histologisch beeld (lichenificatie en excoriaties). Bij atrofie moet gedacht worden aan lichen sclerosus en bij zeer therapieresistente laesies aan de mogelijkheid van een onderliggende (pre)maligniteit zoals M. Paget, M. Bowen, plaveiselcelcarcinoom of zelfs lymfoom.

Medicatie

Van bepaalde systemische geneesmiddelen zoals pepermuntolie, colchicine, quinidine en enkele antibiotica is beschreven dat deze perianale jeukklachten kunnen geven.¹² Dit valt mogelijk te verklaren door verdunning van de ontlasting of door direct irritatieve effecten bij passage.

Kleding

Hoewel er geen bewijzen zijn dat kleding een rol speelt, is het een feit dat warmte en vocht de jeukklachten kunnen verergeren. Ook zou theoretisch in kleding achtergebleven wasmiddel vrij kunnen komen bij overmatig transpireren wat tot extra irritatie kan leiden. Het verdient dus aanbeveling

goed absorbeerbare kleding (katoen) te dragen en bij overmatige transpiratie deze tijdig te vervangen.

ADVIEZEN MET BETREKKING TOT ANALE HYGIËNE

Indien er een oorzaak kan worden gevonden, dient deze natuurlijk als eerste te worden geëlimineerd. Volledig proctoscopisch onderzoek is hierbij essentieel. Indien er bijvoorbeeld sprake is van marissen welke fecale soiling in de hand werken, kunnen deze verwijderd worden door middel van liscoagulatie. Toch is een goede verzorging van het anale gebied essentieel om te voorkomen dat de klachten een chronisch karakter krijgen.

Algemene onderhoudsadviezen voor het anale gebied

Enkele algemene adviezen kunnen worden gegeven ter voorkoming van bovengenoemde aandoeningen. Allereerst dienen alle irriterende factoren te worden geëlimineerd. Hier valt te denken aan bestanddelen van uitwendige therapeutica, overmatig contact met zeep, teveel watercontact, mechanische irritatie door toiletpapier of krabben maar ook bepaalde voedingsmiddelen die bij passage kunnen irriteren (zie boven). Indien er sprake is van een te dunne ontlasting, kan deze worden ingedikt met psylliumvezels (Metamucil®). Kleding dient tevens gewassen te worden met een ongeparfumeerd wasmiddel met name indien er sprake is van een parfummallergie. Reiniging van het anale gebied na ontlasting geschiedt met water zonder zeep bij voorkeur in gehurkte positie met een douchekop of bidet (Indisch toilet) alleen met water. Indien dit praktisch niet haalbaar is, bijvoorbeeld tijdens werk, kan men een plastic fles gevuld met water gebruiken. Daarna dient het gebied te worden gedroogd met een föhn of het deppen met een handdoek welke is gewassen met parfümvrij wasmiddel. Na het wassen mag eventueel een emolliens worden aangebracht. Indien men buitenshuis is en een douche niet voorhanden is, kan men als alternatief een emolliens op toiletpapier aanbrengen om vervolgens het anale gebied voorzichtig schoon te wrijven. Wanneer er bijvoorbeeld geen water voorhanden is op het toilet kan men adviseren een plastic frisdrankfles met water te vullen en deze mee te nemen naar het toilet. Ondergoed dient dagelijks te worden vervangen. Bij excessief transpireren in het anale gebied kan nog absorberend katoen (Engels pluksel) worden toegevoegd om maceratie te voorkomen. Indien er sprake is van jeuk-kraab-problematiek dient de patiënt ondersteuning te krijgen om de gedragscyclus te doorbreken. De nagels dienen tevens kort gehouden te worden.

Vochtig toiletpapier als oorzaak voor contactallergisch eczeem

Swiner et al. waren in 1980 de eersten die een allergisch contacteczeem, veroorzaakt door parfüm in vochtig toiletpapier hebben beschreven.¹³ Ook conserveringsmiddelen zoals isothiazolinonen (Kathon CG) worden frequent beschreven als belang-

rijke veroorzaker van allergisch contacteczeem.^{14,15} Rond 1985 werd Kathon CG vervangen door andere conserveringsmiddelen zoals Euxyl K400, bestaande uit methyl dibromoglutaronitrile (MDG = 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutaan) en fenoxylethanol. In Nederland heeft dit geleid tot een toename van het aantal contactallergieën voor MDG.¹⁷ Ook van de conserveringsmiddelen formaldehyde, 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamaat (IPBC), imidazolidinyl- en diazolidinylureum, welke in veel cosmetische en leave-on producten worden gebruikt, zijn beschreven als oorzaak van contacteczeem.^{18,19} In een studie van Zoli et al. wordt gesteld dat 91,3% van het vochtig toilet papier in Italië één van deze (potentiële) sensitizers bevat.²⁰ Hoe vaak contactallergie voor vochtige toilet doekjes heden ten dage optreedt is onbekend. Uit recent onderzoek is gebleken dat de veranderde regelgeving de kans op sensibilisatie heeft verkleind.²¹

CONCLUSIES

Pruritus ani is een veel voorkomende klacht waarvoor in veel gevallen een oorzaak gevonden kan worden. Het is van het grootste belang oorzaken weg te nemen en het anale gebied goed te verzorgen om te voorkomen dat de klachten een chronisch karakter krijgen. Het goed schoonhouden van het anale gebied is van belang om irritatie door fecale soiling te voorkomen. Echter, te heftig reinigen kan een orthoërgisch eczeem in de hand werken. Droog toilet papier alleen lijkt onvoldoende in staat alle fecale resten te verwijderen maar leidt ook tot mechanische irritatie welke niet gewenst is. Reinigen met water of eventueel vochtig toilet papier lijkt effectiever alhoewel vochtig toilet papier theoretisch kan leiden tot irritatie dan wel sensibilisatie. Hoe groot dit risico uiteindelijk is, wordt niet goed duidelijk uit de literatuur. Het per definitie ontraden van vochtig toilet papier lijkt dan ook niet rationeel. Indien de klachten niet verbeteren of zelfs verergeren bij gebruik van vochtig toilet papier, dient het gebruik te worden ontraden en dient uitgebreid epicutaan allergologisch onderzoek plaats te vinden waarbij de lokale dermatica die de patiënt gebruikt ook moeten worden getest. Reinigen met water lijkt het meest veilig maar vereist nogal wat logistiek bij de normale toiletgang.

Anale hygiëne is van essentieel belang bij de behandeling van pruritus ani. Een oorzaak dient te worden behandeld. Klachten zullen niet of nauwelijks verbeteren indien de patiënt er verkeerde toiletgewoonten op nahoudt. Het aanleren van goede anale verzorging is daarom een essentieel deel van de behandeling.

LITERATUUR

- Smith LE, Henrichs D, McCullah RD. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani. *Dis.Colon Rectum* 1982; 25: 358-63.
- Friend WG. The cause and treatment of idiopathic pruritus ani. *Dis.Colon Rectum* 1977; 20: 40-2.
- Allan A, Ambrose NS, Silverman S et al. Physiological study of pruritus ani. *Br.J.Surg.* 1987; 74: 576-9.
- Eyers AA, Thomson JP. Pruritus ani: is anal sphincter dysfunction important in aetiology? *Br.Med.J.* 1979; 2: 1549-51.
- Farouk R, Duthie GS, Pryde A et al. Abnormal transient internal sphincter relaxation in idiopathic pruritus ani: physiological evidence from ambulatory monitoring. *Br.J.Surg.* 1994; 81: 603-6.
- Daniel GL, Longo WE, Vernava AM, III. Pruritus ani. Causes and concerns. *Dis.Colon Rectum* 1994; 37: 670-4.
- Bowyer A, McColl I. A study of 200 patients with pruritus ani. *Proc.R.Soc.Med.* 1970; 63 Suppl: 96-8.
- Harrington CI, Lewis FM, McDonagh AJ et al. Dermatological causes of pruritus ani. *BMJ* 1992; 305: 955.
- Dasan S, Neill SM, Donaldson DR et al. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br.J.Surg.* 1999; 86: 1337-40.
- Alexander S. Dermatological aspects of anorectal disease. *Clin.Gastroenterol.* 1975; 4: 651-7.
- Zuccati G, Lotti T, Mastrolorenzo A et al. Pruritus ani. *Dermatol.Ther.* 2005; 18: 355-62.
- Hanno R, Murphy P. Pruritus ani. Classification and management. *Dermatol.Clin.* 1987; 5: 811-6.
- Swinyer LJ. Connubial contact dermatitis from perfumes. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 226.
- Minet A, Eggers S, Willocx D et al. Allergic contact dermatitis from Kathon CG in moist toilet paper. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 107-8.
- Guimaraens D, Conde-Salazar L, Gonzalez MA. Allergic contact dermatitis on the hands from chloromethylisothiazolinone in moist toilet paper. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 254.
- Tosti A, Vincenzi C, Trevisi P et al. Euxyl K 400: incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 193-5.
- van Ginkel CJ, Rundervoort GJ. Increasing incidence of contact allergy to the new preservative 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane (methyl dibromoglutaronitrile). *Br.J.Dermatol.* 1995; 132: 918-20.
- Bryld LE, Agner T, Menne T. Allergic contact dermatitis from 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamaat (IPBC) - an update. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 276-8.
- Pazzaglia M, Tosti A. Allergic contact dermatitis from 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamaat in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 290.
- Zoli V, Tosti A, Silvani S et al. Moist toilet papers as possible sensitizers: review of the literature and evaluation of commercial products in Italy. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 252-4.
- Johansen JD, Veien N, Laurberg G et al. Decreasing trends in methyl dibromo glutaronitrile contact allergy following regulatory intervention. *Contact Dermatitis* 2008; 59(1): 48-51.

SAMENVATTING

Anale jeuk (pruritus ani) is een veel voorkomende klacht met vaak een chronisch karakter. Vaak ligt er een primaire oorzaak aan ten grondslag maar indien deze niet wordt gevonden spreken we van idiopathische pruritus ani. Bij de behandeling ervan zijn adequate huidverzorging en eliminatie van orthoërgische factoren cruciaal, zeker indien geen oorzaak wordt gevonden. In dit artikel wordt hierop verder ingegaan.

SUMMARY

Pruritus ani is a frequent complaint in dermatological practice with mostly a chronic course. In most cases a primary cause can be found but when all primary causes are excluded it is referred to as idiopathic. Elimination of orthoergic factors and proper skin care are crucial within its treatment, especially when a primary cause cannot be found. In this report these factors are further discussed.

Perianale trombose

P.B. Nanninga

Dermatoloog, ZBC Dermatologie Amsterdam

Correspondentieadres:

P.B. Nanninga

ZBC Dermatologie Amsterdam

Hogeweg 50

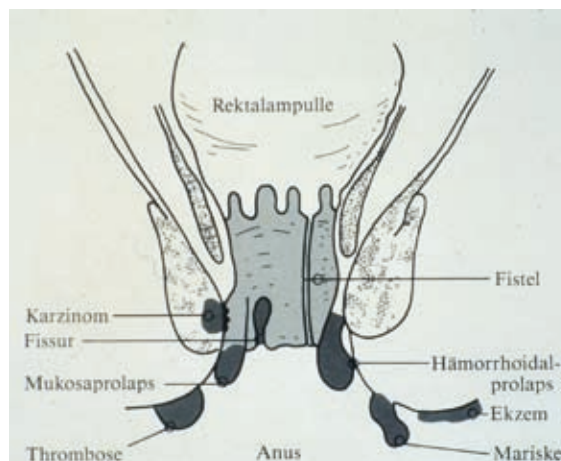
1098 CE Amsterdam

E-mail: zbcdermatologieamsterdam@planet.nl

Perianale trombose is een vervelende en pijnlijke complicatie van een inflammatoir proces in het anale kanaal in combinatie met verhoogde druk ter plekke, of een complicatie van eerder symptomloze hemorriïden samen met obstipatie. Door de drukverhoging ontstaan er scheurtjes in de externe veneuze plexus met bloedingen als gevolg. In de differentiële diagnose staan verschillende vormen van (mucosale) prolaps, hypertrofische papil, abcessen, benigne tumoren en maligniteiten. De therapie van ongecompliceerde perianale trombose is eenvoudig en snel uit te voeren en geeft de patiënt snelle verlichting van de pijn. Bij twijfel dient verder onderzoek te geschieden: proctoscopie, pathologisch onderzoek of microbiologisch onderzoek.

LITERATUUR

- Braun-Falco O. et al. *Dermatology*, Springer-Verlag, 2009.
- *Atlas of practical dermatology*. Hogrefe & Huber Publishers, 1990.



Localisatie perianale afwijkingen.



Perianaaltrombose.

Samenvatting richtlijn Vasculitis: De huid

E.M.G.J. de Jong¹, H.B. Thio², C.A. Stegeman³, J.J.E. van Everdingen⁴

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud

² Dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde/Nefrologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg

Correspondentieadres:

Mevrouw dr. E.M.G.J. de Jong

Universitair Medisch Centrum St Radboud

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: e.dejong@derma.umcn.nl

INLEIDING

De richtlijn Vasculitis is een multidisciplinaire richtlijn over de diagnostiek van verschillende vormen van vasculitis bij volwassenen, waarbij de kleine vaten (volgens de Chapel-Hill-consensus) primair betrokken zijn. Dit gaat vaak met huidmanifestaties gepaard. De dermatoloog kan daarom een belangrijke rol spelen bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de onderzoeksrichting.

DIAGNOSTIEK

De volgende vragen stonden centraal:

- Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een vasculitis van de huid? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen buiten de huid kunnen passen bij een tot de huid beperkte vasculitis? En hoe vaak?
- Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een systemische vasculitis? En hoe vaak?
- Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitis van de huid?

Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een vasculitis van de huid?

Palpabele purpura zijn de meest voorkomende huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid. Drie procent van de patiënten met palpabele purpura heeft geen vasculitis maar een

bacteriëmie. De afwezigheid van palpabele purpura maakt de diagnose vasculitis van de kleine vaten van de huid onwaarschijnlijk. De aanwezigheid van huidafwijkingen zoals nod(ul)i, erythematuze papels, ulcera, livedo, urticariële laesies en necrose van de huid maken de diagnose vasculitis van de kleine vaten van de huid nog waarschijnlijker. Minder frequente huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid zijn bullae, pustels, vesikels en het raynaudfenomeen. De combinatie van nodi, livedo, eventueel met necrose en ulcera is zeer suggestief voor de diagnose cutane Periarteriitis nodosa (PAN). Urticariële laesies die gezien kunnen worden bij vasculitis verschillen van 'echte' urticaria doordat zij meestal langer dan 48 uur blijven bestaan; het onderscheid kan echter moeilijk zijn.

Welke klachten of symptomen buiten de huid kunnen passen bij een tot de huid beperkte vasculitis?

Verschuiven als koorts, gewrichtsklachten, (microscopische) hematurie en/of proteïnurie, zeker in milde vorm, komen frequent voor bij patiënten met het beeld van kleinevatenvasculitis van de huid en doen dus niet direct denken aan systemische vasculitis. Dat geldt echter wel voor ernstige algemene verschijnselen als gewichtsverlies of duidelijke aantasting van orgaanfunctie in de vorm van bijvoorbeeld kortademigheid, hemoptoë, bloedverlies in de tractus digestivus, nierfunctieverlies of neurologische sensibele, motorische of centrale verschijnselen. Bij 30-63% van de patiënten met vasculitis van de huid worden geen aanwijzingen gevonden voor een onderliggende oorzaak of duidelijke uitlokkende factoren. Hiertoe behoren onder andere infecties, medicatie, maligniteiten, bindweefselziekten (SLE, de ziekte van Sjögren) sarcoidose, cryoglobulinemie, hypergammaglobulinemie, inflammatoire darmziekten, de ziekte van Henoch-Schönlein, PAN, de ziekte van Wegener, de ziekte van Churg-Strauss. De infecties die het meest gerapporteerd worden, zijn bacteriële (streptokokken) en virale infecties (hepatitis B en C). Medicatie die vasculitis kan uitlokken is zeer divers. Maligniteiten die bij vasculitis gevonden kunnen worden zijn vaak paraproteïnemieën of lymfoproliferatieve aandoeningen. Het aandeel van solide tumoren is klein.

Welke klachten of symptomen van de huid kunnen passen bij een systemische vasculitis?

Er is geen duidelijke correlatie van de verschillende huidflorescenties met aan- of afwezigheid van systemische vasculitis.

Zowel bij bewezen vasculitis van de huid als bij zeer sterke verdenking op vasculitis van de huid is onderzoek naar systemische vasculitis aangewezen door middel van een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij aanwezigheid van extracutane symptomen en/of verschijnselen neemt de kans op een andere onderliggende of systemische aandoening toe.

Welke diagnostiek is nodig voor het stellen van de diagnose vasculitis van de huid?

De volgende vragen werden geformuleerd: Welke verschijnselen moeten in een biopsie van de huid worden gezien om de diagnose vasculitis te stellen? Welke technische aspecten zijn van belang bij het nemen van de biopsie (grootte, plaats, tijdstip)? Wat is de plaats van immunofluorescentieonderzoek van de huid?

In alle literatuur kwam naar voren dat het nemen van een huidbiopsie een essentiële stap is in de diagnostiek van vasculitis. Hierin wordt bij voorkeur de combinatie van neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat, met leukocytoclasie gezien. Fibrinoïde necrose en/of erytrocytenextravasatie ondersteunen de diagnose vasculitis. Een neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat alleen is niet voldoende voor de diagnose vasculitis. Bij de ziekte van Wegener en/of churg-straussyndroom kan een granulomateuze ontsteking al dan niet in combinatie met eosinofilie worden gevonden.

Bij vasculitis van de kleine vaten is een diepe punchbiopsie van 3-4 mm vaak voldoende, waarbij het belangrijk is dat er enig subcutaan vet aanwezig is. Bij vasculitis van de middelgrote vaten is een excisiebiopsie of wigexcisie nodig om te garanderen dat er een middelgroot bloedvat gevonden kan worden ter beoordeling, en deze bevinden zich in het subcutane vet. Diepere biopsieën en seriële coupes geven een hogere opbrengst dan oppervlakkige biopsieën en enkele coupes. Bij livedo racemosa is een wigexcisie vereist van een wit centrum van de laesie. De opbrengst van het biopsie wordt in de literatuur als volgt aangegeven: diepe punchbiopsieën en wigexcisies geven de diagnose vasculitis bij > 95% van nodi, 50% bij een ulcus (afgenomen van de rand), en 25% bij livedo racemosa (afgenomen van het witte centrum). Biopsies van het centrum van een ulcus geven meestal geen diagnose. Biopsies van digitale infarcten geven zelden de diagnose. Bij een recente

huidlaesie kan midden uit een plek gebiopsieerd worden, bij oudere laesies liefst van de rand.

Het beste tijdstip voor het nemen van een biopsie voor paraffinecoupes is bij een huidlaesie van 24-48 uur oud, omdat na 48 uur het percentage neutrofiele granulocyten in het infiltraat afneemt.

Het beste tijdstip voor het nemen van een biopsie voor direct immunofluorescentieonderzoek is tussen 12 en 48 uur, omdat na 48 uur de opbrengst van immunofluorescentieonderzoek fors afneemt voor IgG, IgA en IgM, in mindere mate voor C3. Het gebruik van prednison of andere immunosuppressiva kan de bevindingen van het histopathologisch onderzoek, met name immunofluorescentieonderzoek verstoren. Bij IgA-neerslagen bij IF-onderzoek van de huid moet niet alleen aan de ziekte van Henoch-Schönlein gedacht worden maar ook aan de ziekte van Wegener en/of het churg-straussyndroom.

Immunofluorescentieonderzoek van de huid is gericht op het verder onderbouwen van de diagnose alsmede het opsporen van een oorzakelijk agens. Ook niet-laesionale huid kan positief zijn, met name voor IgA, fibrinogeen en C3. Concluderend dient bij verdenking op vasculitis van de huid zo mogelijk altijd een huidbiopsie te worden genomen voor lichtmicroscopie van paraffinecoupes en een huidbiopsie voor direct immunofluorescentieonderzoek van vriescoupes, gezien de gemiddeld hogere opbrengst bij voorkeur beide uit een huidlaesie van 24-48 uur oud (zie hierboven).

LITERATUUR

- Davis MD, Doud MS, McEvoy MT, Su WPD. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:199-203.
- Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J American Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
- Martinez-Taboada VM, Blanco GR, Garcia-Fuentes M, Rodriguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997;102:186-91.
- Sanchez NP, Hale HM van, Su WP. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Reports of findings in 101 patients. *Arch Dermatol* 1985;121:220-4.
- Hodge SJ, Callen JP, Ekenstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathological changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987;14:279-84.
- Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:309-15.

SAMENVATTING

Palpabele purpura zijn de meest voorkomende huidafwijkingen bij vasculitis van de kleine vaten van de huid. De combinatie van nodi, livedo, eventueel met necrose en ulcera is zeer suggestief voor de diagnose cutane PAN. Bij 30-63% van de patiënten met kleinevatenvasculitis van de huid worden geen aanwijzingen gevonden voor systemische ziekte of duidelijke uitlokkende factoren. Zowel bij bewezen vasculitis van de huid als bij zeer sterke verdenking op vasculitis van de huid is onderzoek naar systemische vasculitis aangewezen door middel van een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij verdenking op vasculitis van de huid dient zo mogelijk altijd een huidbiopt te worden genomen voor lichtmicroscopie van paraffinecoupes en een huidbiopt voor direct immunofluorescentie-onderzoek van vriescoupes, bij voorkeur beide uit een huidlaesie van 24-48 uur oud.

TREFWOORDEN

vasculitis – diagnostiek, symptomen – biopsie – richtlijn

SUMMARY

Palpable purpura are the most frequently seen skin lesions in cutaneous small vessel vasculitis. The combination of nodi, livedo, necrosis and ulceration is suggestive for the diagnosis cutaneous PAN. In 30-63% of patients with cutaneous small vessel vasculitis no systemic vasculitis or other causative factors are found. It is advised to perform a thorough anamnesis and clinical investigation in all the patients with cutaneous small vessel vasculitis. In case of suspicion of vasculitis skin biopsies are needed for light microscopy as well as for immunofluorescence from a lesion of 24-48 hours old.

KEYWORDS

vasculitis – diagnostics – symptoms – biopsy – guideline

Kleinevatenvasculitis op kindereleeftijd

A. van Royen-Kerkhof

Kinderarts-immunoloog, Afdeling Pediatriche Immunologie en Reumatologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. A. van Royen-Kerkhof
Kinderarts-immunoloog
Afdeling Pediatriche Immunologie en Reumatologie
Wilhelmina Kinderziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum Utrecht
HP KC 03.063.0
Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
Telefoon: 088-7554003
Fax: 088-7553350
E-mail: a.vanroyen@umcutrecht.nl*

Vasculitis komt zelden voor op de kindereleeftijd, dat wil zeggen een debuut van de klachten op de leeftijd jonger dan zestien jaar. Wat betreft de grotevatenvasculitis komt een arteritis temporalis bij kinderen niet voor. De ziekte van Takayasu is weliswaar zeldzaam, maar wordt wel gezien bij jonge kinderen. De ziekte van Kawasaki, een middelgrotevatenvasculitis, komt juist met name voor bij jonge kinderen. Van de kleinevatenvasculitis (small vessel vasculitis = SVV) komt henocho-schönleinpurpura (HSP) overwiegend voor op de kindereleeftijd. De symptomatologie van vasculitis bij kinderen verschilt slechts in een aantal opzichten van die op de volwassen leeftijd. Op grond daarvan werden aparte classificatiecriteria voor juveniele vasculitis opgesteld.¹ De specifieke orgaansymptomen bij systeemvasculitis verschillen bij het kind nauwelijks van die bij de

volwassene. Er is een aantal in het oog springende verschillen in initiële klinische presentatie. Zo is bij de ziekte van Wegener op de kindereleeftijd een 5 x zo hoge incidentie beschreven van subglottische stenose en een 2 x zo hoge incidentie van nasale deformiteiten. De incidentie van sinusitis bij M Wegener is bij jonge kinderen lager, mogelijk ten gevolge van onderontwikkelde sinussen.

De verschillen tussen juveniele SVV en SVV bij volwassenen wordt verder gekenmerkt door andere differentiaaldiagnostische overwegingen. Bij het stellen van de diagnose SVV op de kindereleeftijd dient vooral rekening te worden gehouden met (post-) infectieuze oorzaken, die de symptomen van een systemische vasculitis kunnen nabootsen.

Een aparte groep van vasculitiden wordt gevormd door de geïsoleerde vasculitis van het centraal zenuwstelsel (primaire angiitis of central nerve system = PACNS). Differentiaaldiagnostisch moet op de kindereleeftijd dan gedacht worden aan een transiënte cerebrale arteriopathie (TCA), meestal veroorzaakt door een virale infectie. Met name varicella zoster is een belangrijke verwekker. Wanneer binnen twaalf maanden voorafgaand aan het cerebrovasculaire incident sprake is geweest van een infectie met varicella zoster, wordt TCA post varicella arteriopathie genoemd (PVA). In tegenstelling tot de PACNS is er geen progressie van de vaatafwijkingen bij TCA en PVA > zes maanden na het debuut.

LITERATUUR

1. Ozen, S., et al., EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(7): p. 936-41.

SAMENVATTING

De meest voorkomende vormen van vasculitis op de kindereleeftijd zijn de ziekte van Kawasaki en henocho-schönleinpurpura. De SVV zijn zeldzaam, maar verschillen wat betreft de klinische symptomen nauwelijks van de volwassen vormen van SVV.

TREFWOORDEN

vasculitis – kindereleeftijd – juveniel – HSP – ziekte van Kawasaki – small vessel vasculitis

SUMMARY

Kawasaki's disease and Henoch schonlein Purpura are frequently diagnosed in children. SVV are rare, but the clinical symptoms in children are comparable to the clinical symptoms in the adult form of the disease.

KEYWORDS

vasculitis – juvenile – HSP – Kawasaki disease – small vessel vasculitis

De rol van antineutrofiel cytoplasmatische antistoffen in de diagnostiek van vasculitis van de kleine vaten

J. Damoiseaux

Laboratorium Klinische Immunologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Laboratorium Klinische Immunologie, MUMC,

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

E-mail: jan.damoiseaux@mumc.nl

Antineutrofiel cytoplasmatische antistoffen (ANCA) zijn geassocieerd met vasculitis van de kleine bloedvaten, te weten Wegenergranulomatose (WG), microscopische polyangiitis (MPA) en het Churg-Strauss-syndroom (CSS). Zoals de naam ANCA aangeeft, zijn deze antistoffen gericht tegen cytoplasmatische componenten van neutrofiele granulocyten. Met name de enzymen in de granulae van de neutrofiele granulocyten worden herkend door ANCA. Het is ruim vijftig jaar geleden dat ANCA voor het eerst beschreven werden in relatie met chronische, inflammatoire aandoeningen. Pas in 1985 is er een verband gelegd met vasculitis, met name WG. ANCA werden aanvankelijk uitsluitend aangetoond door middel van indirecte immunofluorescentie (IIF). Gebruikmakend van met ethanol gefixeerde neutrofiele granulocyten als substraat, bleken de met WG geassocieerde ANCA een granulaire, cytoplasmatische aankleuring te geven die zich concentreerde tussen de kernlobben. Dit beeld staat bekend als *classical*-ANCA (C-ANCA). Deze WG-geassocieerde antistoffen zijn gericht tegen het serine-protease proteïnase 3 (PR3). In een aantal gevallen was er echter sprake van een ander aankleuringpatroon: een perinucleaire aankleuring ofwel P-ANCA. Dit patroon komt vooral voor bij MPA en het CSS. De perinucleaire aankleuring berust op een artefact ten gevolge van de relatief milde ethanolfixatie. Het zijn met name de kationische enzymen uit de granulae die zich in geval van een ethanolfixatie

vrij door het cytoplasma kunnen bewegen en binden aan de negatief geladen kernmembraan. De P-ANCA die geassocieerd zijn met de kleinevatenvasculitiden, zijn gericht tegen myeloperoxidase (MPO). Het aantonen van ANCA-reactiviteit tegen PR3 of MPO met antigeenspecifieke detectiemethoden (bijvoorbeeld ELISA) is belangrijk omdat een C-ANCA-patroon, maar vooral een P-ANCA-patroon, ook veroorzaakt kan worden door ANCA gericht tegen een groot scala van andere eiwitten uit de granulae van de neutrofiele granulocyten. Deze ANCA zijn echter niet, of nauwelijks relevant in het kader van de diagnostiek van kleinevatenvasculitiden.

Aangezien de ANCA-geassocieerde vasculitiden (AAV) met een jaarlijkse incidentie van 10-20 per miljoen relatief zeldzaam zijn, is het voor de ANCA-diagnostiek zeer belangrijk dat de testen een hoge specificiteit vertonen. Dit wordt allereerst bewerkstelligd door de ANCA met twee verschillende technieken te bepalen, namelijk de IIF-test met ethanolgefixeerde neutrofiele granulocyten in combinatie met antigeenspecifieke testen voor zowel MPO als PR3. Alleen de combinatie van P-ANCA/MPO-ANCA of C-ANCA/PR3-ANCA is dan specifiek voor AAV. Dit is dan ook vastgelegd in een internationale consensus over ANCA-diagnostiek in het kader van AAV en de waarde van deze consensus wordt bevestigd in een meta-analyse van de relevante literatuur. Het moge duidelijk zijn dat de specificiteit afhankelijk is van de gebruikte methode. In geval van de IIF is de serumverdunding een belangrijke factor, maar ook de kwaliteit van de fluorescentiemicroscopie, het granulocytenpreparaat en het conjugaat heeft grote invloed op het al dan niet positief bevinden van de test. De in de internationale consensus voorgeschreven serumverdunding van 1:20 is dan ook discutabel. In geval van de antigeenspecifieke testen is er sprake van verschillende testprincipes. Enerzijds kunnen de gezuiverde antigenen direct aan een drager gekoppeld zijn (bijvoorbeeld directe ELISA). In dat geval kunnen enerzijds contaminaties van het

antigene preparaat tot vals-positieve uitslagen leiden, anderzijds kan het aspecifiek plakken van het antigeen aan de drager resulteren in het verlies van antigeen epitopen resulterend in een lagere sensitiviteit. Om deze problemen te omzeilen, kan er gebruikgemaakt worden van de zogeheten *capture*-technologie. Hierbij wordt een antigeenspecifieke monoklonale antistof (bijvoorbeeld gericht tegen PR₃) aan de drager gekoppeld en vervolgens geïncubeerd met het gezuiverde antigeen (bijvoorbeeld PR₃). Dit resulteert enerzijds in een extra zuiveringsstap van het antigeen, wat leidt tot een hogere specificiteit, en anderzijds in een beter behoud van de antigeencon-

formatie en dus een betere sensitiviteit.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het testen voor ANCA, mits in de juiste klinische context en op de juiste wijze uitgevoerd (screening met indirecte IFT en in geval van een C-ANCA- of P-ANCA-patroon, specifieke testen voor zowel MPO- als PR₃-ANCA), een waardevol hulpmiddel is voor het diagnosticeren van AAV. Dat *capture*-technologie beter is dan directe ELISA's (of vergelijkbare antigeenspecifieke testen) is algemeen aanvaard, maar toepassing van deze *capture*-technologie in de klinische praktijk is vooralsnog vrij beperkt.

SAMENVATTING

Detectie van antineutrofiel cytoplasmatische antistoffen (ANCA) in het kader van vasculitis van de kleine bloedvaten dient te gebeuren met behulp van indirecte immunofluorescentie in combinatie met antigeenspecifieke testen voor myeloperoxidase en proteïnase 3. Voor deze groep van relatief zeldzame aandoeningen is het vooral belangrijk dat de specificiteit van de testen hoog is.

TREFWOORDEN

vasculitis – auto-antistoffen – ANCA – diagnostiek

SUMMARY

Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in light of small vessel vasculitis requires the use of indirect immunofluorescence in combination with antigen-specific assays for myeloperoxidase and proteinase 3. Since these types of diseases are relatively rare, in particular the specificity of the tests should be high.

KEYWORDS

vasculitis – auto-antibodies – ANCA – diagnostics

QUIZ

Dermatoscopie

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

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

² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

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

INLEIDING

Dermatoscopisch onderzoek heeft allang ingang gevonden in de dagelijkse praktijk van Nederlandse dermatologen. Talrijke cursussen op dit gebied bieden de mogelijkheid om zich regelmatig na te scho- len. Aan de hand van een serie van tien maal twee casussen, verpakt in een quiz, hebben wij gepro- beerd de aandacht voor dermatoscopisch onderzoek levend te houden. De antwoorden zijn in consensus gevonden. Wij hebben gemeend geen vertaling te moeten aanbieden voor de meeste Engelstalige der- matoscopiekenmerken.

CASUS 13

Vrouw, 26 jaar, met een lichter wordende laesie op de buik. In haar voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. In deze laesie zijn de volgende kenmerken van een melanocytaire laesie aanwezig: multipele globules.

- a. juist
- b. onjuist

2. De rozerode kleur in deze laesie is kenmerkend voor een vasculaire huidlaesie.

- a. juist
- b. onjuist

3. Volgens de pattern analysis zijn meerdere patronen zichtbaar.

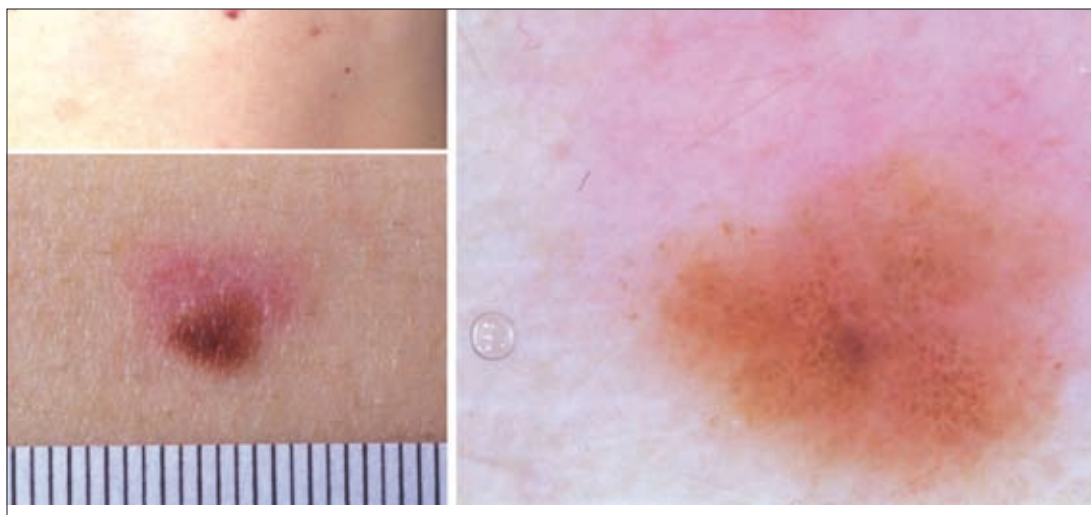
- a. juist
- b. onjuist

4. Deze laesie is volgens de ABCD-methode ten minste asymmetrisch in één as.

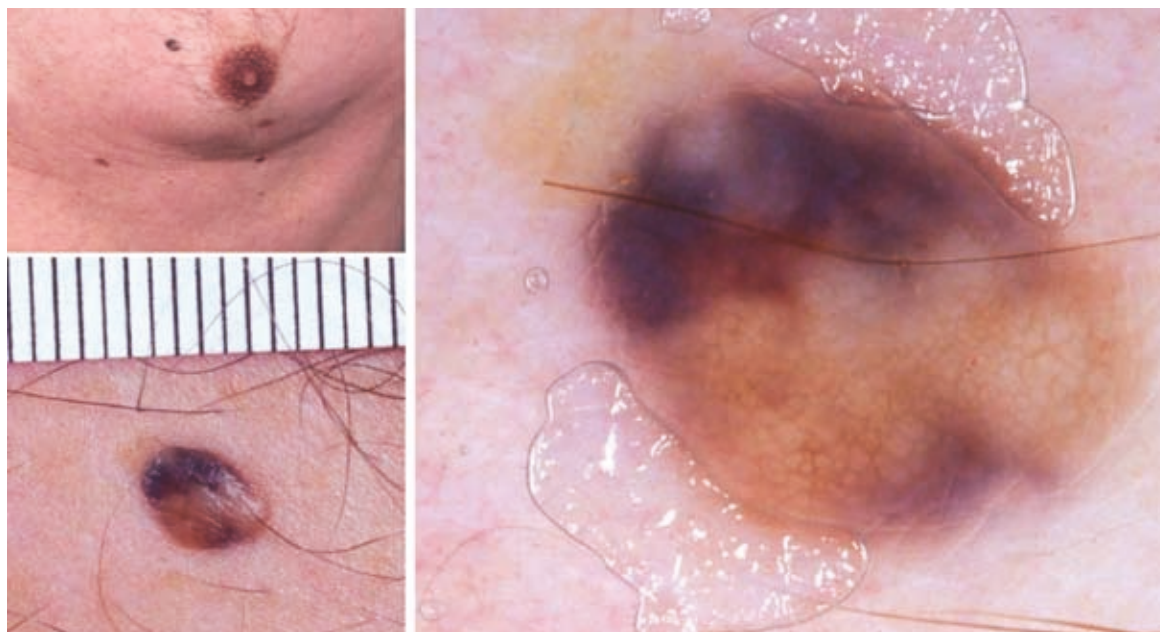
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom



CASUS 14



Man, 53 jaar, met een donkere laesie op de linkerborst bij routine-inspectie. Hij heeft een melanoom gehad, in zijn familie komen geen melanomen voor.

1. In deze laesie is een pigmentnetwerk zichtbaar passend bij een melanocytaire laesie.

- a. juist
- b. onjuist

2. Deze laesie toont een brain-like patroon.

- a. juist
- b. onjuist

3. De blauwgrijze kleur duidt op vaatstructuren.

- a. juist
- b. onjuist

4. Met de ABCD-methode van Stolz, kunnen we bij deze laesie betrouwbaar de diagnose melanoom stellen. (A= asymmetrie [score 0 tot 2 x factor 1,3], B= begrenzing [score 0 tot 8 x factor 0,1], C= kleur [score 1 tot 6 x factor 0,5], D= differentiaalstructuren [score 1 tot 5 x factor 0,5]. Een score < 4,75 past bij een benigne laesie.

Een score van 4,8 tot 5,45 past bij een verdachte laesie; hierbij moet worden gekeken of er additionele criteria zijn die kunnen duiden op een melanoom, zoals vascularisatie, regressie of pseudopods. Bij een score > 5,45 wordt aan een melanoom gedacht).

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 105

INTERVIEW

“Dermatologen moeten zich goed bezinnen op hun positie”

Peter Velthuis over het hoe en waarom van zijn Velthuis Kliniek

S. Hijlkema

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

*Correspondentieadres:
DCHG medische communicatie
Hendrik Figeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
E-mail: info@dchg.nl*

‘Privékliniek serieuze concurrent ziekenhuis’, kopt het *Financieele Dagblad* op 2 december 2009. Uit onderzoek van adviesbureau Boer & Croon blijkt dat de omzet van zelfstandige behandelcentra, die verzekerde zorg leveren, explosief is gestegen de afgelopen jaren. Het bureau verwacht dat die trend alleen maar sterker wordt, en voorspelt dat privéklinieken in 2015 zo’n zestien procent van de markt innemen. De klinieken hebben een steeds breder aanbod en veel richten zich op orthopedie, dermatologie of oogheelkunde. In 1993 startte dermatoloog Peter Velthuis met wat zich heeft ontwikkeld tot de inmiddels alom bekende Velthuis Kliniek. Tijdens een cursus in de Verenigde Staten leerde hij de q-switched lasertechniek kennen voor het verwijderen van tatoeages en pigment. Geboeid door die methode en beperkt door de mogelijkheden in het St. Anna Ziekenhuis te Geldrop waar hij destijds werkte, startte hij zijn eigen kliniek. “Ik vond het zó’n mooie techniek, dat ik haar naar Nederland wilde halen. Het ziekenhuis wilde de laser niet aanschaffen omdat de cosmetiek buiten de business van het ziekenhuis viel. Niet dat ik bewust de cosmetiek in wilde... het leek me alleen zo gaaf om met die laser te werken.”

LOUCHE FIGUREN

Toch was de lasertechniek niet de enige reden dat Velthuis voet buiten het ziekenhuis zette. “Ik vond het ziekenhuis alléén niet voldoende. Na mijn



Dr. Peter Velthuis

promotieonderzoek, naar de invloed van zonlicht op de huid bij auto-immuunziekten, zat ik me hardop af te vragen wat ik nu weer eens zou gaan doen.” Als dermatoloog en medisch directeur besteedt hij inmiddels drie tot vier dagen per week aan het management, één aan de cosmetische dermatologie en één aan de huidoncologie.

Met 5 vestigingen en 155 werknemers is de Velthuis Kliniek inmiddels de grootste van Nederland en biedt een breed scala aan al dan niet cosmetische behandelingen aan. In 2009 vonden er bijna 25.000 behandelingen plaats (zie kader). Onder de 35 bij de Velthuis Kliniek werkzame artsen zijn 31 medisch

Aantal behandelingen in de Velthuis Kliniek in 2009

Cosmetische dermatologie	3900
Huidtherapie	10.500
Flebologie	7100
Huidoncologie	360
Cosmetische chirurgie	2650

specialisten: 15 plastisch chirurgen, 7 vaatchirurgen, 7 anesthesiologen en 2 dermatologen – Velthuis zelf en dr. Ellen de Haas. Met vestigingen in Eindhoven, Enschede, Hilversum, Rotterdam en Velp bedient de kliniek inmiddels een groot gebied.

Tatoeages verwijderen doen ze al lang niet meer. “Op de eerste plaats omdat we te duur zijn”, licht Velthuis toe. “Het is geen voorbehouden handeling en tatoeëerders doen het weghalen er nu zelf bij. Tegelijkertijd wil je de soms louche figuren die je er mee aantrekt eigenlijk niet binnen hebben. Al snel kwam de laserbehandeling van rimpels in ons aanbod. Dat is een beetje ons geluk geweest, want tatoeages en pigmentaties kun je niet echt leven.”

HOOFDBEHANDELAAR

De meerwaarde van de Velthuis Kliniek ten opzichte van de ziekenhuiszorg ligt volgens hem voornamelijk in een betere inrichting van processen: “Organisatorisch steekt de kliniek slimmer in elkaar. Dat maakt het efficiënter en dus rendabeler en patiëntvriendelijker – bijvoorbeeld doordat we ervoor zorgen dat veel mensen maar één keer hoeven te komen. Onze telefonisten vragen direct uit of mensen bij ons passen – qua ASA-klasse bijvoorbeeld – en naar welke arts ze zouden moeten. Door onze medisch inhoudelijke en financiële informatievoorziening via onder andere het internet komen de patiënten goed geïnformeerd binnen. Ons kwaliteitssysteem waarborgt bovendien continue terugkoppeling en verbetering.”

Relatief nieuw in de Velthuis Kliniek is de huidoncologie. Sinds 2008 biedt de Hilversumse vestiging de diagnostiek en behandeling van huidkanker aan. Rotterdam en Velp volgden in januari jl. “We doen eigenlijk alles behalve Mohs’ chirurgie”, aldus Velthuis. “De dermatoloog is altijd de hoofdbehandelaar en per geval bekijken we bijvoorbeeld of de plastisch chirurg of de dermatoloog de excisie het beste kan doen.”

Dat lijkt lastig: drie vestigingen met huidoncologie en maar twee dermatologen, maar Hilversum biedt de nieuwe diensten ongeveer anderhalve dag in de week aan en Rotterdam en Velp beginnen met ieder een halve dag. Velthuis: “Ik denk dat dit type werk maar langzaam zal toenemen. Toch willen we graag nu al een dermatoloog erbij hebben, zodat we er één per vestiging hebben.”

NUL MILLIMETER

Huisartsen en specialisten kunnen mensen naar de Velthuis Kliniek verwijzen voor een digitale huidscan, waarbij de FotoFinder door middel van

fotografie de moedervlekken in beeld brengt (zie afbeelding). “Dat is echt nieuw en uitzonderlijk. Met dat apparaat kunnen we die fotografie een jaar later op precies dezelfde manier doen. De computer scant de foto’s en geeft aan de dermatoloog aan waar de verschillen zitten.”

Voor mensen met een verhoogd risico op een melanoom, en met name de mensen met meer dan honderdvijftig moedervlekken, zou de fotoscan standaard moeten worden, vindt Velthuis. “De ontwikkeling van die moedervlekken kun je zelf nooit bijhouden – als dermatoloog niet en als patiënt niet. Dan is het heel handig om daarvan foto’s te hebben.”

Van collega-dermatologen krijgt hij nog nauwelijks verwijzingen voor dergelijke controles, van huisartsen wel. Ook het veranderen van het verwijspatroon van huisartsen vergt wel enige tijd, merkt hij. “Maar dermatologen hebben nog meer koudwatervrees voor de techniek. Ze denken dat het niet veel bijdraagt aan wat ze zelf kunnen.”

Wetenschappelijk bewijs van de superioriteit van de fotoscan ten opzichte van het zelf controleren en vervolgen ontbreekt nog, voegt hij eerlijkheidshalve toe. “Maar als je op je klompen aanvoelt dat mensen er beter van worden, dan wil je het ze niet nog vijf jaar onthouden tot er onderzoeksresultaten bekend zijn. De Australische hoogleraar Scott Menzies van de universiteit van Sydney past de techniek al tien jaar toe en inmiddels is de mediaan van de dikte van melanomen die hij eruit haalt nul millimeter. Dat is echt goed. Hij ziet de risicogroepen jaarlijks of halfjaarlijks terug voor een scan en kan blijkbaar heel goed het moment bepalen waarop hij de carcinomen in situ eruit moet halen. Door de bias in zijn patiëntenpopulatie is publiceren echter vrij lastig. Maar ik weet dat er veel publicaties over dit soort technieken aan zitten te komen.”

PRIMAIRE PREVENTIE

En waarom wil de kliniek de huidoncologie er graag ‘bij’ hebben? Deels om te groeien, deels uit maatschappelijke overwegingen: “Voor nieuwe initiatieven hebben we wel een checklist met voorwaarden. De aandoening moet bijvoorbeeld vaak voorkomen – je wilt toch groeien – en het moet makkelijk te communiceren en te organiseren zijn. Daarnaast ben ik ook gewoon dokter en wil graag mensen helpen. De huidoncologie is een van de grote problemen van de toekomst, dus het is ook een soort maatschappelijke betrokkenheid om met huidoncologie te starten. Ik denk dat de groep mensen die jaarlijkse controle nodig zal hebben heel groot zal worden. Veel mensen uit de generatie die in de jaren zestig tot tachtig jong was en veel in de zon heeft gelegen, zullen bijvoorbeeld actinische keratose ontwikkelen.”

“Eigenlijk willen we een deel van het geld dat we verdienen met de huidoncologie weer uitgeven aan de primaire en secundaire preventie. We hebben dat aan verzekeraars voorgelegd, maar die willen ons alleen maar contracteren als ze korting krijgen op de dbc-tarieven. Daar kunnen we geen preventie van doen. De verzekeraars hebben overigens ook expli-

ciet gemeld dat ze gaan controleren op dat we geen cosmetische handelingen uit de pot van de algemene middelen betalen. Omdat wij cosmetisch zijn begonnen, zijn ze daar bang voor.”

VERZEKERAARS OVERTUIGEN

De discussie over de kwaliteit en veiligheid van de zorg in privéklinieken laait regelmatig op. De recente inventarisatie van zorgkwaliteit in privéklinieken en zbc's (klinieken die verzekerde zorg leveren), uitgevoerd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg, biedt slechts ten dele inzicht in de situatie. 'Kwaliteitsindicatoren laten een positief beeld zien' luidt de subtitel van het in oktober 2009 verschenen rapport. Dat de IGZ desalniettemin geen kraakheldere conclusies trekt, komt vooral doordat de gebruikte indicatoren nog onvoldoende gevalideerd zijn om de resultaten goed te kunnen interpreteren. "Over de kwaliteit van privéklinieken zegt het niet zo veel", stelt Velthuis zelfs. "Het is een verkenning van de markt, meer niet. Inhoudelijk stellen de parameters die ze gebruiken niet veel voor en de resultaten zijn polyinterpretabel."

De zorgen die buitenstaanders hebben over de kwaliteit van de zorg in privéklinieken, vindt hij grotendeels onterecht. "Het ZKN-keurmerk waarborgt de organisatorische kwaliteit uitstekend", licht hij toe. Niet alle klinieken hebben echter nog dat keurmerk van de organisatie Zelfstandige Klinieken Nederland. "Vanuit medisch oogpunt zijn er andere controles, zoals de visitaties van je specialisten. In een beginnende zbc waar geen medisch specialisten werken denk ik dat de kwaliteit minder goed is gewaarborgd. Maar onze eigen basisartsen die we hebben opgeleid tot cosmetisch arts hebben wel altijd een dermatoloog als supervisor."

"Wij gaan zelf overigens al veel verder dan wat de IGZ meet. We doen bijvoorbeeld veel postoperatieve pijnmetingen en bij flebologie de *venous clinical severity score*. Goede resultaten kunnen we gebruiken om verzekeraars te overtuigen van onze kwaliteit, minder goede voor de verbetering daarvan."

ZIEKENHUISPARAPLU

Een ander, veelgehoord, kritiekpunt als het gaat over privéklinieken is dat ze alleen de lucratieve behandelingen zouden doen. "Voor een deel is dat wel waar en dat vind ik jammer", geeft Velthuis toe. "Ik begrijp goed dat klinieken beginnen met relatief eenvoudige behandelingen waarvoor je maar één of twee disciplines nodig hebt, maar ik vind dat we het onszelf niet te makkelijk moeten maken. Zelf wil ik dan ook graag wat breder gaan zitten, dat ben ik maatschappelijk gezien verplicht. Als verzekeraar zijnde zou ik dat ook gaan eisen van klinieken. Haaks op die gedachte staat de eis van de IGZ dat we geen ASA-3-patiënten behandelen."

Het moge geen verrassing zijn dat Velthuis een voorstander is van gespecialiseerde klinieken. "Die kunnen de patiëntenstroom veelal beter organiseren dan algemene ziekenhuizen. Voor de patiënt is dat



De FotoFinder brengt moedervlekken in beeld.

beter, daar ben ik van overtuigd. Privéklinieken nemen een beperkt aanbod en proberen op dat gebied uit te blinken. Door meer patiënten naar zich toe te trekken dagen ze ook de ziekenhuizen uit om beter te worden. Die kunnen in de toekomst bovendien onmogelijk alles blijven aanbieden, simpelweg omdat er privéklinieken zijn die het goedkoper kunnen."

"De dermatologie gaat grotendeels weg uit het ziekenhuis denk ik, behalve misschien als zbc's zich in een ziekenhuis vestigen. Als je voor patiënten maar één of twee disciplines nodig hebt, dan is de hele paraplu van het ziekenhuis overbodig. Negentig procent van de dermatologie in perifere ziekenhuizen is down-to-earth-dermatologie en heeft geen multidisciplinaire aanpak nodig."

EGO

Een aspect dat volgens hem sterk onderbelicht is gebleven in zijn eigen kliniek is wetenschappelijk onderzoek. "Dat moet beter. Enerzijds omdat we graag ook onder vakgenoten gezien willen worden als de meest vooraanstaande kliniek in Nederland, anderzijds omdat we veel interessante data hebben liggen waarmee we de wetenschap verder kunnen helpen. Op korte termijn gaan we daarin een inhaalslag maken. Binnenkort zal ik bijvoorbeeld op basis van patiënttevredenheidonderzoek een artikel

schrijven over de waarde van minimaal invasieve technieken met lasers voor onder andere ontharing en couperose.”

Zeventien jaar na zijn eerste stappen buiten het ziekenhuis ziet Velthuis een aantal factoren die cruciaal zijn voor het opzetten van een privékliniek. Ten eerste moet je er écht voor gaan. “Daarom richt ik me sinds 2003 volledig op de Velthuis Kliniek. Verder moet je een echte ondernemer zijn: kunnen doorbijten, veel energie hebben, tegenslagen kunnen overwinnen en optimist zijn. Anders ga je het niet redden. Je moet sociaal vaardig zijn, niet almaar je eigen mening willen doordrukken en hulp durven vragen – op bijvoorbeeld financieel of organisatorisch vlak. Je moet ook niet een te groot ego hebben om je in dienst te kunnen stellen van de onderneming.”

Oké, en hoe zit het dan met zijn eigen ego? “Die is niet zo groot. Maar het streelt natuurlijk wel je ego als je gevraagd wordt voor een krant, tv of tijdschrift. Na een paar jaar kun je dat echter wel relativiseren. Mijn kinderen zitten ook al lang niet meer op de bank als ik op tv kom. Anderen hebben misschien wel het beeld van mij dat ik mezelf erg goed vind, maar de meeste mensen om me heen zeggen dat ik ‘gewoon’ ben gebleven. Sommige vakgenoten zullen nog steeds zeggen dat ik dit ben gaan doen om snel rijk te worden. Dat was zeker niet mijn ambitie, al ben je als ondernemer natuurlijk wel altijd bezig om waarde te creëren in je bedrijf. Anders kun je beter geen ondernemer worden.”

TOUWTJES IN HANDEN

De houding van collega-dermatologen heeft hij in de loop van de jaren zien veranderen. “Ik voel me inmiddels wel geaccepteerd door dermatologen, maar toen ik begon, vond men dat iemand met een

opleiding zich niet met futiliteiten als cosmetiek moest bezighouden. Dat heeft me wel dwarsgezet. Ondanks dat je er geen levens mee redt, heeft de cosmetische dermatologie wel een duidelijke impact op de kwaliteit van leven van mensen. De laatste vijf of zes jaar is men cosmetiek en privéklinieken veel gewoner gaan vinden en dermatologen die buiten het ziekenhuis werken hebben steeds meer status gekregen.”

Toch worden bijvoorbeeld zijn initiatieven in de huidoncologie niet door iedereen toegejuicht. “Medisch specialisten zijn niet gewend aan concurrentie. In Arnhem zijn ze niet zo blij met het nieuwe aanbod in Velp. Ik kan me dat ook wel voorstellen, maar die concurrentie gaat toch komen. Daartegen moet je je wapenen door net zo goed of beter te zijn.” De cosmetische dermatologie spreekt hem persoonlijk steeds minder aan en zijn werkzaamheden op dat gebied draagt hij dan ook over zodra hij een extra dermatoloog heeft aangenomen. “De cosmetische dermatologie doe ik nu vijftien jaar en het heel praktische werk daarvan heb ik wel een beetje gezien, moet ik zeggen. Na duizenden behandelingen wordt de belangstelling een beetje minder. Ik vind het leuker om nieuwe dingen in beweging te zetten; ergens tegenaan te schoppen en kijken of ik er iets mee kan. Ik wil vernieuwend zijn. Ook vind ik het gaaf dat we zoveel arbeidsgelegenheid creëren met de 155 mensen die bij ons werken.”

Zijn collega-dermatologen zou hij graag bewust maken van het volgende: “Denk na over uw positie in het huidige werkveld. We zitten op een punt dat je je opnieuw moet gaan bezinnen. Hoe zal het er over vijf jaar uitzien voor u, het ziekenhuis en het vakgebied? Loopt uw eigen belang parallel met het meerjarigenplan van het ziekenhuis? Zo nee, neem dan zelf de touwtjes in handen en kijk wat je zelf zou kunnen doen, eventueel via de ziekenhuisdirectie.”

COMMENTAAR OP INTERVIEW

“Dermatologen moeten zich goed bezinnen op hun positie”

P.C.M. van de Kerkhof

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof

E-mail: p.vandekerkhof@derma.umcn.nl

Als het moeilijk is, weet u ons te vinden

Prof. dr. Peter C.M. van de Kerkhof: over dermatologen ten dienste van optimale zorg voor patiënten met een huidziekte en die dermatologen die op zoek zijn naar patiënten die bij hen zelf passen

Dermatologen hebben als belangrijke taak om zorg te geven aan patiënten met een huidziekte. Vooral patiënten die het moeilijk hebben met hun ziekte verdienen onze zorg. Dit betreft de diagnostiek en therapie van een breed scala aan huidziekten die omschreven zijn in de eindtermen van de opleiding tot dermatoloog. De Nederlandse dermatologen, voor het overgrote deel werkzaam in ziekenhuizen, hebben deze doelstelling en de kwaliteit van hun handelen wordt geoptimaliseerd door de continue interactie met collegae van andere disciplines en door het visitatiesysteem van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie. Vooral ook voor die patiënten met een huidziekte die complex is of moeilijk te behandelen is biedt de Nederlandse dermatoloog passende zorg: *als het moeilijk is, weet u ons te vinden*. In het interview met Peter Velthuis getiteld “Dermatologen moeten zich gaan bezinnen op hun positie” wordt uitgegaan van een electieve dermatologie. De dermatoloog biedt een selectief zorgpakket aan. Het is kennelijk niet belangrijk om de patiënt die zich met een huidziekte aanmeldt de optimale zorg te geven; nee die patiënten die in de organi-

satie van de privékliniek passen, mogen komen en de rest niet. In het overzicht zien we wat in de Velthuis Kliniek is geaccepteerd in 2009: cosmetische dermatologie 3.900 patiënten, huidtherapie 10.500 patiënten, flebologie 7100 patiënten, huidoncologie 360 patiënten, cosmetische chirurgie 2650 patiënten. Dit electieve karakter van de Velthuis Kliniek begint kennelijk al aan de voordeur: “Onze telefonistes vragen direct uit of mensen bij ons passen”?

Dermatologen werkzaam in ziekenhuizen participeren in de staf van het ziekenhuis en dragen aldus bij aan de kwaliteit van een centrum dat integrale zorg levert. Patiënten met huidziekten hebben comorbiditeiten en bij veel orgaanziekten maar ook psychische problemen komen huidziekten als comorbiditeit voor. In de Nederlandse ziekenhuizen wordt een integrale zorg geleverd en dat is een groot goed. Immers, als de Nederlandse burger een gezondheidsprobleem heeft waarbij de huid betrokken is en de huisarts komt er niet uit, dan biedt het volgende echelon, het ziekenhuis, een volledig pakket aan zorg. Als het algemene ziekenhuis er niet uitkomt is er een academisch ziekenhuis.

De ziektekostenverzekeringen vinden deze integrale zorg een groot goed en hebben in toenemende mate een probleem met de vergoeding van de oncologie in privékliniekverband. Terecht, dermato-oncologie hoort gedaan te worden in een ziekenhuiscontext en niet in een cosmetisch georiënteerde privékliniek. De geïsoleerde specialist, buiten de ziekenhuiscontext, mist de continue intercollegiale stimulus tot beter worden. Het is dan ook niet zonder reden dat de vergoeding van de oncologie in privéklinieken in de dialoog met de ziektekostenverzekering ernstig onder druk staat.

“Dermatologen in privéklinieken moeten zich goed bezinnen op hun positie”

Reactie door dr. P. Velthuis

Wereldwijd zijn beleidsbepalers het er over eens dat het klassieke ziekenhuismodel, zoals door Van de Kerkhof beschreven, zijn langste tijd heeft gehad. Dit zal er toe leiden dat de minder acute zorg bij minder complexe patiënten zich zal concentreren in centra voor electieve zorg, en de complexe zorg bij complexe patiënten meer in topklinische en academische ziekenhuizen zal worden aangeboden. Binnen deze ontwikkeling kiest mijn bedrijf ervoor om zorg thematisch of aandoeninggericht aan te bieden. Wij claimen niet dat dit de enige juiste weg is. Er zijn inmiddels in Nederland meerdere private initiatieven waar dermato-

logie in de volle breedte wordt aangeboden. Ook voor ons bedrijf is dit nog steeds een optie. Het belangrijkste dat ik mijn collega-dermatologen wil meegeven, zou ik graag nog een keer herhalen: het lijkt mij raadzaam voor iedere dermatoloog om zich bij de huidige ontwikkelingen binnen de zorg te bezinnen op zijn toekomst, zodat hij zelf de regie houdt over zijn persoonlijke ontwikkeling en de ontwikkeling van zijn praktijk. Het is daarbij mijn stellige overtuiging dat, gezien de toenemende vraag naar meer efficiency en kostenbesparingen in de zorg, deze toekomst voor veel dermatologen buiten muren van het ziekenhuis zal liggen.

QUIZ

J. Toonstra

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

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

Op het spreekuur wordt een kind gezien van een jaar oud met vanaf de geboorte een kaal plekje op het achterhoofd. Bovendien zijn er vanaf de geboorte ingezonken plekjes symmetrisch achterop beide oorschelpen aanwezig. Deze zijn niet open geweest. Het beeld is het afgelopen jaar niet veranderd.

U ziet een gelig kaal plekje occipitaal en daarnaast achterop de oorschelpen beiderzijds een zevental ingezonken plekjes van zo'n 5 mm in doorsnede.

Wat is uw suggestie?

Het antwoord vindt u op pagina 105.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Huidafwijkingen na contact-röntgenbestraling vanwege verrucae vulgares in jeugd

S. Koppen¹, J.A. Vos², J. Wille³, R.I.F. van der Waal¹

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

² Radioloog, afdeling Radiodiagnostiek, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

³ Chirurg, afdeling Heelkunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

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

Een 65-jarige man presenteerde zich op het spreekuur wegens persisterende erythemasquameuze maculae aan meerdere vingers (figuur 1 met detail in figuur 2). In het verleden had patiënt reeds meerdere partiële amputaties ondergaan van diverse vingers, omdat hierin plaveiselcarcinoom was ontstaan. Reden daarvoor was de behandeling van de hardnekkige verrucae vulgares op zijn beide handen in zijn jeugd met contactröntgenbestraling. Deze behandeling was voor deze indicatie destijds een

niet ongebruikelijke therapie en was geïndiceerd en uitgevoerd door een dermatoloog in een gerenomeerd instituut.

Nu bleken bij patiënt diverse huidgebieden op meerdere vingers met carcinoma in situ te bestaan. Ter voorkoming van progressie van deze laesies tot plaveiselcelcarcinomen werd onderhoudsbehandeling met 5-fluoro-uracil crème geïnitieerd. Tevens kan – om dezelfde reden – systemische behandeling met acitretine worden overwogen.

Het is inmiddels algemeen bekend dat bestraling niet alleen op korte termijn (huid)veranderingen induceert, maar ook op lange termijn schade kan induceren. Hoewel behandeling van diverse dermatosen moeizaam en langdurig kan zijn, zoals bijvoorbeeld verrucae vulgares, dient het bijwerkingenprofiel van elke behandeling steeds nauwkeurig te worden afgewogen tegen het potentiële therapeutisch effect. Röntgenbestraling is intussen geen geaccepteerde behandelmodaliteit meer voor verrucae vulgares.

Diagnose

Plaveiselcelcarcinomen (in situ) als late gevolgen van radiotherapie.



Figuur 1. Erythemasquameuze maculae op meerdere vingers.



Figuur 2. Detail rechterhand.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 13

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

Dysplastische naevus (in regressie)

Het melanocytair kenmerk van deze laesie zijn multiële globules. De laesie vertoont een globulair patroon en een aspecifiek patroon aan de bovenzijde. Het laatste is licht erythemateus en gehypopigmenteerd en kan goed passen bij een regressiegebied. Het dermatoscopische beeld met asymmetrie en multiële kleuren, waaronder de zeer onopvallende blauwgrijze waas centraal in het gehyperpigmenteerde gebied komt overeen met de histopathologische diagnose dysplastische naevus.

Casus 14

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

Blue en true naevus

Volgens stap 1 van de patroonanalyse is een reticulair pigmentnetwerk en een ongedifferentieerde, homogeen blauwe pigmentatie zichtbaar. Volgens stap 2 van de ABCD-methode van Stolz betreft het een benigne laesie. (Asymmetrie in één as, onscherpe begrenzing, drie kleuren en twee differentiële structuren (pigmentnetwerk, structuurloos gebied). De score van deze laesie is 3,8). De homogene, blauwgrijze pigmentatie duidt op pigment gelegen in de diepere dermis. De combinatie van deze typisch blauwgrijze gebieden met een regelmatig pigmentnetwerk wordt vaker gezien bij blue en true naevi. Differentiaaldiagnostisch moet worden gedacht aan een melanoom en aan melanoommetastasen. Bij het laatste worden vaker verschillende tinten blauw, wit en rood gezien en ontbreekt meestal het pigmentnetwerk.

De ABCD-methode: A= asymmetrie [score 0 tot 2 x factor 1,3], B= begrenzing [score 0 tot 8 x factor 0,1], C= kleur [score 1 tot 6 x factor 0,5], D= differentiaalstructuren [score 1 tot 5 x factor 0,5]. Een score < 4,75 past bij een benigne laesie, een score van 4,8 tot 5,45 past bij een verdachte laesie; hierbij moet worden gekeken of er additionele criteria zijn die kunnen duiden op een melanoom, zoals vascularisatie, regressie of pseudopods. Bij een score > 5,45 wordt aan een melanoom gedacht.

Quiz pagina 100

De plekje achterop beide oren zijn kennelijk aangeboren defecten die het beste als een aplasia cutis of hypoplasia cutis kunnen worden beschouwd. De laesie op het achterhoofd is een typische naevus sebaceus gezien de gelige kleur.

De combinatie van aplasia cutis congenita en een naevus sebaceus is bekend onder de naam didymosis aplasticosebacea. Volgens Happle, die deze naam introduceerde, moet dit als een voorbeeld van twin spotting worden beschouwd (het Griekse didymos betekent tweeling). In een review uit 2001 bespreekt hij vijftien casus uit de literatuur en voegt er nog een geval aan toe. In 2006 werd nog een casus uit Argentinië gerapporteerd. Deze patiënt had het syndroom van Schimmelpenninck-Feuerstein-Mims. Ook ander congenitale defecten zijn in combinatie hiermee beschreven.

Literatuur

Happle R, König A. Didymosis aplasticosebacea: coexistence of aplasia cutis congenita and nevus sebaceous may be explained as a twin spot phenomenon. *Dermatology* 2001; 202: 246-8.

Del Carmen Boente M et al. Didymosis aplástico-sebácea en un paciente con síndrome del nevus sebáceo. *Dermatol Pediatr Lat* 2006; 4: 58-60.

HUID, SEKS EN CURIOSA

Zeg eens A

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

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

Archie Cochrane, een Britse arts-epidemioloog (1909-1988) en Emil Pfeiffer, een Duitse arts (1846-1921) zijn beroemde medici én onsterfelijk als medisch eponiem (Cochrane library en ziekte van Pfeiffer). Maar – wat weinig mensen weten – ze hebben meer gemeen dan een medische prestatie. Cochrane en Pfeiffer hebben ook ieder een gambiet op hun naam staan. Zoals het schaken van een vrouw behoort tot de hogere prestaties van een man, zo is een eigen gambiet iets dat een schaakgrootmeester naar de hemel voert. Het is een opening waarin een schaker materiaal offert. Het Cochranegambiet (1.e4 e5 2.Pf3 Pf6 3.Pe5 d6 4.Pf7) en het Pfeiffergambiet (1.e4 e5 2.Pf3 Pc6 3.Lc4 Pf6 4.o-o Pe4) vallen beide onder de open spelen, ofwel schaakopeningen die beginnen met een zet van de koningspion. Waar de gambietgokker zich blootgeeft in zijn opening en de afrodiëtdokter zich openstelt voor bloetheid, ontmoet de schaker de dermatoloog. Waar de één staart met gapende mond, vergaapt de ander zich aan een open wond. Dit staaltje verbale damegambiet-acrobatiek brengt ons tot het thema van dit stuk: gapen.

VERKAPTE INVITATIE

Wilt u de mond even opendoen? Dat vraagt elke dermatoloog als hij aan lichen planus denkt. Maar ook bij syfilis, bulleuze dermatosen en candidiasis kan een inspectie van het mondslijmvlies een hoop informatie opleveren. Het opensperren van de mond, het uitzicht op tong, kiezen, vullingen en amandelen, kan ook een spontaan gebeuren zijn. Dan noemen we het gapen of geeuwen. Voor Wolter Seuntjens is de studie naar de gaap, de chasmologie, een zelfstandige tak van wetenschap. De erotische lading die deze vorm van blootgeven heeft (en dan ook meestal wordt afgedekt met een hand voor de mond), is al door velen gesuggereerd, maar is niet in de laatste plaats te danken aan de wetenschappelijke studie die Wolter Seuntjens hiernaar verrichtte en die na acht-



Let op de dubbele (aanstekelijke) okselpresentatie.

tien jaar spitwerk resulteerde in een proefschrift.^{1,2} Seuntjens was vijftien jaar toen hij de erotiek van de geeuw ontdekte. Een vriendin nodigde hem uit haar te leren schaken. De partij eindigde in geeuwhonger van zijn opponent. Hij zag er een 'verkapte invitatie' in als opstap naar verdere verkenningen binnen het damegambiet. Hij startte zijn onderzoek in 1986. Seuntjens heeft bij het vergaren van informatie over de geeuw geput uit bronnen van alle tijden en plaatsen, van sociologie tot geneeskunde, van semantiek tot psychologie en zelfs beeldende kunst. Vrienden en bekenden stuurden hem van alles toe, maar het meeste materiaal vond hij zelf in stoffige bibliotheken, in binnen- en buitenland.

DE ZIN VAN DE GEEUW

Niet alleen mensen gapen, ook dieren gapen er lustig op los. Het is een oerreflex die de mens gemeen heeft met de meeste gewervelde dieren (van katten en honden tot slangen en vogels). Het enige zoogdier dat niet geeuwt is de giraffe. De chimpansee en bonobo's kunnen – net als mensen – geeuwen door imitatiegedrag. Geeuwen werkt ook aanstekelijk. Als één persoon begint te geeuwen zie je dat anderen dat al heel gauw overnemen. Niet alleen het zien van een geeuwer roept geeuwen op, ook het horen. En nog subtieler: spreken over geeuwen of er over lezen kan hetzelfde effect hebben. De kans is groot dat u als lezer nu moet geeuwen. Iedereen doet het, iedereen meent te weten waarom (moeheid, warm, verveling, honger), maar niemand weet het echt. De meest aangehaalde theorie is dat de hersenen gebrek hebben aan zuurstof. Mensen die moe zijn, halen oppervlakkig adem en pompen minder bloed rond. Om het tekort aan zuurstof in het bloed aan te

vullen, gaat de mond wijd open en zuigt men verse lucht naar binnen. Volgens een andere theorie zou een lage bloedsuikerspiegel de trigger zijn die het geeuwmechanisme in gang zet. Diabetici zijn daar bekend mee. Weer een andere zegt dat mensen geeuwen ter voorbereiding van inspanning. Je zou dan ook alleen geeuwen als je nog wakker moet blijven. Deze theorie wordt ondersteund door het gegeven dat een geeuw de hartslag verhoogt en de bloeddruk doet stijgen.

Velen hebben geprobeerd het gapen te verklaren. Voor Freud – die wel de relatie zag tussen bloedneus en menstruatie – was de gaap een onderdrukte reflex en zijn Anna Freud beschouwde de gaap als passief-agressief verzet tegen een opgedrongen situatie waarbij zij vooral de verhouding tussen leraar en leerling op het oog had. Geen van beiden zag de erotische lading van gapen. Ook zoöloog Desmond Morris¹ miste die. Hij wees op de sociale rol van de gaap bij de primaten en honden. Morris beschreef hoe bij mensapen, honden en wolven de gaap van een individu tot een kettingreactie leidt. Een mens die gaapt zal zijn hond ook aan het gapen brengen. Deze gaapfunctie werd door Morris beschreven maar niet verklaard. Hij hield het erbij dat het een raadselachtige mondbeweging was.³

OKSELPRESENTATIE

Ook Seuntjens is er niet in geslaagd de fysiologie achter de gaap te achterhalen, maar dat gapen nauw verbonden is met seks en erotiek staat voor hem als een paal boven water. De casuïstiek steunt hem daarin. Zo is pathologisch gapen gerapporteerd bij mannen met hondsdelheid, in combinatie met erecties en zaadlozing. In de farmacologie zijn stoffen bekend die gapen genereren én een seksuele respons opwekken. Ook gebruikt Seuntjens de bellettrie voor de aankleding van zijn bewijs. Zo haalt hij Stendhal aan met de woorden: “Wat betekent een liefde waarvan men moet gapen?” Wij vonden een andere uitspraak via het onvolprezen Google: “De tijd die we verspillen aan gapen krijgen we nooit meer terug.” Het eeuwenoude vermoeden dat mensen gapen in het bijzijn van iemand die hen seksueel



La Maja Desnuda van Goya als archetype van okselpresentatie (Goya schilderde ook nog La Maja vestida; overdag hing de geklede versie aan de muur, de naaktversie werd gereserveerd voor feestjes en gaapsessies).



Let op de positie van de schaakstukken.

aantrekt, ontleent hij aan een Fins volksverhaal over een man die zijn vrouw in het bos wil opknopen, omdat ze in de kerk tegelijk met een andere man heeft gegaapt. ‘Gapen naar’ betekent ‘iets willen’. “De arme vrouw gaapt naar liefde zoals een karper naar water,” schrijft Flaubert in *Madame Bovary*.⁴ Seuntjens citeert oude Franse troubadours die naar de liefde voor hun dame verwijzen met gapen en uitrekken. Hij voert Mulisch ten tonele die eerst een vrouw laat gapen, daarna een man laat niesen. En dan is Seuntjens waar hij wezen wil – bij wat men in de chasmologie de X-posture noemt, de houding waarbij men de handen onder het hoofd vouwt, en de ellebogen naar buiten buigt. Een vorm van okselpresentatie, van uitrekken, net als bij de geeuw. Duizenden Venussen zijn geschilderd en gebeeldhouwd in die uitdagende pose met de handen hoog, twee oksels ontbloot en het lichaam naar achteren gestrekt. De Frans gynaecoloog Muhlrad was de eerste die de houding de juiste betekenis gaf, aldus Seuntjes. In 1952 beschreef hij hoe vrouwen bij hem in de gynaecologische stoel als in een reflex hun handen achter hun hoofd vouwden op het moment dat hij hen naderde voor het vaginaal toucher. Deze onwillekeurige handeling, een door het bovenlichaam uitgevoerde equivalent van de gespreide benen (X-posture) lijkt op een geeuw en wordt door Seuntjens als bewijs gezien van de overgave die in de geeuw besloten ligt.

KLASSIEK GAPEN

Maar voor de gewone, argeloze sterveling is gapen het voorportaal van de slaap. Een slaap die soms alsmaar niet komt... zoals Alfred Issendorff overkomt in de beroemde roman *Nooit meer slapen* van W.F. Hermans: “Nu gaat het er alleen maar om slaap te krijgen. Eerst een beetje slaap, ogen dicht, handen rustig gevouwen op de maag. Ontspannen. Dan een beetje meer slaap, ja nu ben ik echt slaperig, ik doe mijn mond open, heb ik het gevoel of ik gaap? Ja, want er komen tranen in mijn ogen. O, wat is het heerlijk nu te gapen, dit is pas het echte gapen, namelijk als je mond langer openblijft, dan je voorzien

had en hij dichtvalt zonder je hem dichtdoet.”⁵ Maar ook wie te vroeg ontwaakt, kan heftig geeuwen zoals in deze ontroerende scene, beschreven door Bert Keizer: “Hij is dood. De poes ligt nog in het kuiltje tussen zijn door vocht monsterlijk gezwollen benen. We hadden afgesproken de kinderen van vijf en drie wakker te maken om pappa nog te kunnen zien in zijn ziekenhuisbed in de daarvoor veel te kleine woonkamer. De volgende morgen als ze ontwaken, zou hij anders al weggehaald zijn. Ze zitten luid geeuwend en in hun ogen wrijvend op schoot bij mamma en oma. Na veel aandringen wordt het mannetje van vijf wat wakkerder. Als zijn moeder zegt: ‘Bart, pappa is dood’, geeuwt hij nog eens hartstochtelijk en zegt op het uiteinde van een diepe zucht: ‘Goh...zonde...!’ Waarop we in een bevrijdende lach schoten.”⁶

En dan is er altijd nog het klassieke geeuwen als vorm van desinteresse. Neem de dichtbundel *De zieken breken* van Wouter Godijn, een dichter lijdend aan een spierziekte. In één van de gedichten staat god plotseling voor zijn neus: “Naakt stond ik voor U. Ik scheurde / mijn japon. Niet zozeer om U te

behagen, / meer omdat ik niet anders kon. U deed er niet veel toe, / hoewel ook weer wel. / U zat maar te geeuwen, / terwijl ik stond te schreeuwen: / De zon! Ik zie de zon!”⁷ Aan het fenomeen gapen kunnen we ons uren vergapen.

LITERATUUR

1. Seuntjens W. *Gaap. De ontdekking van de geeuw. De Boekenmakers, Eindhoven 2007.*
2. Seuntjens W. *On Yawning, or The Hidden Sexuality of the Human Yawn [Proefschrift] Vrije Universiteit, Amsterdam 2004.*
3. Morris D. *De naakte aap. Bruna, Utrecht 1968.*
4. Flaubert G. *Madame Bovary. Contact, Amsterdam 1970.*
5. Hermans WF. *Nooit meer slapen. De Bezige Bij, Amsterdam 1966.*
6. Keizer B. *Het refrein is Hein. SUN, Nijmegen 1994.*
7. Godijn W. *De zieken breken. Contact, Amsterdam 2008.*

Verkorte productinformatie Enbrel - Samenstelling: Enbrel is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** **Reumatoïde artritis:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. **Arthritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere 'disease modifying antirheumatic drug' – therapie onvoldoende is gebleken. **Spondylitis ankylopoëtica:** Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Plaque psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaque psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een ernstige infectie, inclusief sepsis of patiënten met een risico op sepsis. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen mediert en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen). Non-melanoma huidkanker is gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Vorming van auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloed dyscrasieën. Centraal zenuwstelsel: er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Congestief hartfalen: Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegener-granulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, anafylactische reacties, auto-antichaamvorming, macrofaagactivatiesyndroom, antineutrofiële cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, sub-acute cutane lupus erythematosus, discoïde lupus erythematosus, lupus-achtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocardi infarct, myocardi ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, parese, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken, sepsische shock, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R. Onder voorwaarden vergeerd. Datum:** oktober 2009

Voor de volledige IB-tekst zie www.wyeth.nl of www.enbrel.nl

Conform de gedragscode van de CGR is deze informatie alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Referenties: 1. SmPC Enbrel, januari 2009. 2. van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* dec2007;56:3928-3939. 3. Wyeth DOF. Investigational New Drug Application (INDA) filing letter re: initiation BB-IND, submitted May 28, 1992, p1 (A). 4. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1557-1562. 5. Papp K, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152:1304-1312. 6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-721. 7. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1987-1994. 8. Data on file, Wyeth Pharmaceuticals. 9. Data on File, Pfizer Pharmaceuticals, IMS MIDAS Global Database, 3Q 2009

Wyeth Pharmaceuticals bv, Postbus 255, 2130 AG Hoofddorp. www.wyeth.nl, www.enbrel.nl

Wyeth

