

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 Partner in medische communicatie
Laura Fritschy
Zijlweg 70, 2013 DK 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 € 180,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar.
Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.
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 verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

AFBEELDING OMSLAG

Werk uit de serie 'Eruption' van Jean-Claude Salgueira (2005).
www.salgueira.com

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

PROGRAMMA

SPREKERS EN VOORZITTERS

LOCATIE EN ROUTEBESCHRIJVING

Maligne tumoren van de mondholte	486
Genitale en peri-anale (pre)maligniteiten	495
Virale orale infecties	504
Proctologie; wat u altijd al wilde weten, maar nooit durfde te vragen	508
De vulvopoli	509
Behandeling van recidiverende afteuze stomatitis	513
Orale manifestaties van systeemziekten, syndromen en maligniteiten elders in het lichaam	518
Mucosale allergische reacties	519
Pruritus ani: onderzoek bij honderd Rotterdammers met anale jeuk	523
De voorhuid: liever kwijt dan rijk?	527

DIAGNOSTIEK

White sponge nevus (of Cannon's disease)	531
Genitale en gedissemineerde actinische porokeratosis, een zeldzame combinatie	533
Met de lippen verzegeld: cheilitis artefacta	537
De invloed van HSV-2 op hiv	539
Cutane leukocytoclastische vasculitis geïnduceerd door omeprazol	541
Ziekte van Paget	543
Steatocystoma multiplex van de vulva: drie case reports en review van de Engelstalige literatuur	546
Oculomucocutaan syndroom	550
Multifactoriële leucoplakia	552
Superficieel granulomateus pyoderma met oculaire aantasting	554

VERENIGING

Correct gebruik van methotrexaat	556
Methotrexaat veilig, mits juist voorgeschreven	559
Hoe te handelen bij overdosering van methotrexaat: voorbeeld van een rescue-schema	562
Diagnostic and Therapeutical Aspects of Lymphedema	563

VOORWOORD

BESTE COLLEGA'S,

Het bestuur van de SNNDV heet u van harte welkom op de 17e nascholingscursus 'Mucosale afwijkingen', die plaatsvindt op donderdag 12 en vrijdag 13 november 2009 in het MECC te Maastricht.

Naast de mogelijkheid om te participeren in een vijftal workshops (deels ook in het academisch Ziekenhuis Maastricht, MUMC), hebben wij een zeer gevarieerd programma met als thema 'Mucosale afwijkingen'. Hierbij zal het aan praktijkgerichte informatie van experts op het gebied van de mucosale aandoeningen niet ontbreken.

Op donderdagavond bieden wij een bijzondere feestavond in het Kruissherenhotel in hartje Maastricht aan. We hopen dan ook velen van u wederom op de SNNDV-nascholingsdagen te mogen ontvangen.

Het bestuur van de SNNDV

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Nederland
Tel: +31 (0)40 285 22 12
Fax: +31 (0)40 285 19 66
E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

Stichting Nederlandse Nascholing voor Dermatologie en Venereologie
Dr. Gertruud Krekels, voorzitter
Prof. dr. Lieve Brochez, secretaris
Dr. Maurice van Steensel, penningmeester
Dr. Arlette De Coninck, lid
Dr. Annik van Rengen, lid
Prof. dr. Siegfried Segaert, lid
Dr. Jos Vanhee, lid
Dr. Maarten Vermeer, lid

PENNINGSMEESTER

Dr. Maurice van Steensel

SECRETARIAAT

Prof. dr. Lieve Brochez
Dermatologie UZ gent
De Pintelaan 185
9000 Gent België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4^* \\ \hline 361 \end{array}$$

**Blijven 361 dagen over
om te focussen op leven...
niet op psoriasis**

Voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis is met Stelara® een nieuwe biologic beschikbaar tegen de interleukines IL-12 en IL-23

Stelara® biedt:

Effectiviteit

- Meer dan 67% van de patiënten bereikte een PASI-75-respons in week 12 na slechts 2 injecties^{1,2}

Veiligheid

- Stelara werd in het algemeen goed verdragen in klinisch onderzoek; de meeste bijwerkingen die tijdens behandeling ontstonden, waren mild van aard^{1,2,3}

Doseergemak

- Slechts 4 injecties per jaar nodig^{3*}
- Dosering 45 mg of 90 mg³



 **Stelara®**
(ustekinumab)

*Onderhoudstherapie na 2 inductiedoses
Zie productinformatie elders in dit blad.

PROGRAMMA

7E NASCHOLINGSCURSUS 'MUCOSALE AFWIJKINGEN' VAN DE SNNDV

MECC te Maastricht

donderdag 12 en vrijdag 13 november 2009

DONDERDAG 12 NOVEMBER

10.00 - 10.30 uur **Ontvangst en inschrijving**

WORKSHOPS

- 10.30 - 13.00 uur
1. **Medische Fotografie**
Engelbert Schins en Hans Patelski
 2. **Moderne behandeltechnieken in de flebologie**
Anja Sommer
 3. **Dermatoscopie (gevorderden)**
Wilma Bergman en Nicole Kukutsch
De mogelijkheid bestaat om in voorbereiding op de cursus dermatoscopie een E-learningmodule over dit onderwerp te volgen. U kunt hiervoor inschrijven via: n.a.kukutsch@lumc.nl
 4. **Pathologie (gevorderden)**
Marijke van Dijk
 5. **Assessment van kwaliteit van leven in de dermatologische praktijk**
John de Korte

13.00 - 14.00 uur **Lunch en inschrijving**

MUCOSALE TUMOREN

Vorzitters: *Gertruud Krekels, Arlette De Coninck*

- 14.00 - 14.30 uur **Zwellingen van het mondslijmvlies en benigne orale tumoren**
Eric van der Meij
- 14.30 - 15.00 uur **Maligne orale tumoren**
Bernd Kremer
- 15.00 - 15.30 uur **Genitale en perianale (pre)maligniteiten**
Charles Henquet

15.30 - 15.50 uur **Pauze**

MUCOSALE AANDOENINGEN IN DERMATOLOGISCH PERSPECTIEF

Vorzitters: *Annik van Rengen en Jos Vanhee*

- 15.50 - 16.20 uur **Conjunctivale aandoeningen relevant voor de dermatoloog**
Hugo van Cleynebreugel
- 16.20 - 16.50 uur **Mucosale infecties van jong tot oud**
Arjen Nikkels
- 16.50 - 17.20 uur **Proctologie, wat u altijd al wilde weten, maar nooit durfde te vragen**
Mente Bousema
- 17.20 - 17.50 uur **De vulvopoli**
Collette van Hees

Vergadering Belgische Vereniging voor Nederlandstalige Nascholing

19.30 uur **Feestavond in het Kruissherenhotel in Maastricht**

VRIJDAG 13 NOVEMBER

08.00 - 09.00 uur **Ontvangst en inschrijving**

SLIJMVLIESAFWIJKINGEN BIJ IMMUNOLOGISCHE EN INTERNE AANDOENINGEN

Voorzitters: *Lieve Brochez en Maurice van Steensel*

09.00 - 09.30 uur **Erosieve aandoeningen van de mond**
Petra De Haes

09.30 - 10.00 uur **Orale manifestaties van systemische ziekten**
Rutger van der Waal

10.00 - 10.30 uur **Allergische reacties van de orale mucosa**
Thomas Rustemeyer

10.30 - 11.00 uur **Pauze**

11.00 - 12.30 uur **Diakliniek**
Voorzitters: *Maarten Vermeer en Siegfried Segaert*
Juryleden: *Peter Steijlen, Paul Berretty, Bert Boyden en Diane Roseeuw*

12.30 - 13.30 uur **Lunch**

13.30 - 13.35 uur **Uitreiking reisstipendium**

GRAND LECTURE

Voorzitters: *Gertruud Krekels en Siegfried Segaert*

13.35 - 14.10 uur **Spectrum and management of burning mouth syndrome**
Gary Klasser

14.10 - 14.30 uur **Theepauze**

PERIANAAL EN HET MANNELIJK GENITAAL

Voorzitters: *Annik van Rengen en Wim van der Meijden*

14.30 - 15.00 uur **Pruritus ani: onderzoek bij 100 Rotterdammers met anale jeuk**
Eric van der Snoek

15.00 - 15.45 uur **Het mannelijk genitaal met aansluitend de quiz
'Het mannelijk genitaal: is er iets nieuws onder de zon?'**
Wim van der Meijden

15.45 uur **Borrel + afsluiting**

SPREKERS EN VOORZITTERS

Dr. Anja Sommer

Dermatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Annik van Rengen

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Prof. dr. Arjan Nikkels

Dermatologie
CHU du Sart Tilman
4000 Luik
België

Dr. Arlette De Coninck

Dermatologie en Pathologie
UZ Brussel
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
België

Prof. dr. Bernd Kremer

Oncologie
MUMC
P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Bert Boyden

Dermatologie
Virga Jesseziekenhuis
Stadsomvaart 11
3500 Hasselt
België

Dr. Charles Henquet

Dermatologie
MUMC
P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Collette van Hees

Dermatologie
Diaconessenhuis Voorburg
Fonteynenburghlaan 5
2275 CX Voorburg
Nederland

Prof. dr. Diane Roseeuw

Dermatologie
UZ Brussel
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
België

Engelbert Schins

Medische Fotografie
MUMC
P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Eric van der Snoek

Dermatologie
Eramus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

Dr. Erik van der Meij

Oncologie
Medisch Centrum Leeuwarden
Postbus 888
8901 BR Leeuwarden
Nederland

Gary D. Klasser DMD

College of Dentistry
University of Illinois
Room 569c
801 South Paulina Street
Chicago IL 60612-7213
USA

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland

Hans Patelski

Medische Fotografie
MUMC
P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Hugo van Cleynenbreugel

Ophthalmologie
Het Oogziekenhuis Rotterdam
Schiedamse Vest 180
3011 BH Rotterdam
Nederland

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

LIPIKAR BALSEM AP

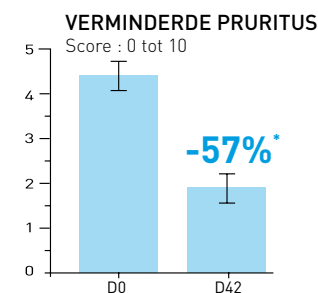
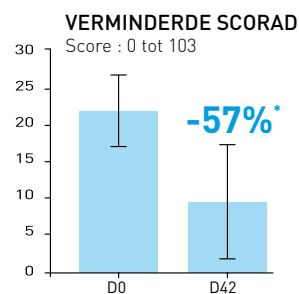
Met Thermaal water van La Roche-Posay

1^{ste} lipiden-aanvullende balsem,
24-uur zonder krabben, trekt snel in, plakt niet



ZONDER PARFUM / ZONDER PARABENEN

Significante vermindering in SCORAD en Pruritus



*p<0.001

Een hoge concentratie van actieve ingrediënten

- NIACINAMIDE
- KARITÉBOTER
- GLYCERINE
- CANOLA OLIE

Hoge tolerantie

Een snel intrekkende textuur met een verbeterde gebruiksvriendelijkheid

Dankzij een exclusief polymeer is het mogelijk om een hoge concentratie van lipiden-aanvullende actieve ingrediënten aan een snel intrekkende textuur toe te voegen.

O/W formule
Plakt niet, niet vet



Protocol: Klinisch onderzoek uitgevoerd in 5 centra in Canada door Pr Bissonnette, onder 73 patiënten (tussen de leeftijd van 3-12 jaar) met lichte tot matige atopische dermatitis (SCORAD ≤ 30). 2 applicaties per dag. Verloop van het tolerantie- en effectiviteit niveau (SCORAD) op dag 42 vergeleken met dag 0.

LA ROCHE-POSAY. TOEGEWIJD AAN DERMATOLOGIE.

Dr. John de Korte

Psychologie Dermatologie
AMC
Postbus 22700
1105 DE Amsterdam
Nederland

Dr. Jos Vanhee

Dermatologie
A.Z. Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
België

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland

Dr. Marijke van Dijk

Pathologie
UMCU
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

Dr. Maurice van Steensel

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Mente Bousema

Dermatologie
Meander MC Amersfoort/Baarn
Utrechtseweg 160
3818 ES Amersfoort
Nederland

Dr. Nicole Kukutsch

Dermatologie
LUMC
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland

Dr. Paul Berretty

Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België

Dr. Rutger van der Waal

Dermatologie
Sint Antonius Ziekenhuis
Postbus 250
3430 EM Nieuwegein
Nederland

Prof. dr. Siegfried Segaert

Dermatologie
UZ Sint - Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België

Prof. dr. Peter Steijlen

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Dr. Thomas Rustemeyer

Dermatologie
VU Medisch Centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland

Prof. dr. Wilma Bergman

Dermatologie
LUMC
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland

Dr. Wim van der Meijden

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland

LOCATIE EN ROUTEBESCHRIJVING

MECC

Forum 100
6229 GV Maastricht
Nederland
www.mecc.nl

OPENBAAR VERVOER

Station Maastricht-Randwijck ligt op 250 meter afstand van het MECC en is aangesloten op het internationale spoorwegennet. Bovendien is er een regelmatige verbinding met Maastricht CS, dat is aangesloten op het (inter)nationale spoorwegennet. Ook per bus is het MECC zeer goed bereikbaar. De stadsbus van Maastricht pendelt gemiddeld iedere vijf minuten tussen het centrum, Maastricht CS en het MECC (halte Forum).

AUTO/MOTOR

Direct bij het naderen van Maastricht via de autosnelwegen en grotere verbindingswegen is het MECC aangegeven op de ANWB-borden. Deze wijzen u de weg tot aan de MECC-parkeerterreinen. Vanuit Amsterdam-Eindhoven (A2) neemt u de afrit 55 (Randwyck-MECC) en vanuit Parijs-Luik (A2) neemt u de afrit 56 (Gronsveld-MECC).

Maligne tumoren van de mondholte

J.J. Mooren¹, B. Kremer²

¹ Aios Keel-Neus-Oorheelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum

² Hoofd afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

J.J. Mooren

Afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde

Hoofd-Halschirurgie

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Telefoon: 043-3877585

Fax: 043-3875580

E-mail: jeroen.mooren@mumc.nl

INLEIDING

De bekleding van de mondholte bestaat uit meerlagig plaveiselepitheel. De bindweefsel laag direct onder het epitheel, de lamina propria, is stevig verbonden met het oppervlakkige epitheel middels papillen.¹ In het bindweefsel en de submucosa bevinden zich kleine speekselklieren, zenuwen en bloedvaten.² Premaligne en maligne laesies ontstaan voornamelijk uit het epitheel en ongeveer 95% van alle mondholtetumoren zijn plaveiselcelcarcinomen. Tumoren die ontstaan uit bot, kraakbeen, speekselklieren en bindweefsel zijn veel zeldzamer.²



Figuur 1. Niet-homogene leukoplakische laesie van de laterale tongrand (gefotografeerd door dr. K. Kross).

De mondholte kent de volgende tumorlokalisaties: lippen, het voorste twee derde deel van de tong (mobiele tong), de mondbodem, het wangslimvlies (buccale mucosa), de gingiva van onder- en bovenkaak (processus alveolaris inferior en superior), het palatum durum en het retromolaire gebied.³

RISICOFACTOREN

Roken en alcoholconsumptie worden beschouwd als de belangrijkste etiologische factoren die een rol spelen bij de carcinogenese van mondholtetumoren. Roken en alcohol hebben bovendien een synergistische werking, waarbij alcohol dient als promotor voor de carcinogene effecten van tabak.³

Oncogene typen van het humane papillomavirus (HPV) blijken ook een rol te spelen bij het ontstaan van met name orofarynxcarcinomen,⁴ maar er zijn verschillende studies die ook een relatie met mondholtetumoren beschrijven.^{5,6} Daarnaast spelen gebitsstatus, mondhygiëne, voeding, ras (verhoogde incidentie bij Afro-Amerikanen), industriële verontreiniging en ultraviolette straling een rol in de carcinogenese.⁷

PREMALIGNE LAESIES

Een premaligne laesie wordt gedefinieerd als een morfologisch veranderd weefsel waarin de kans op het ontstaan van kanker verhoogd is ten opzichte van het normale weefsel.⁸

LEUKOPLAKIE

Leukoplakie is een overwegend witte laesie van het mondslijmvlies die klinisch en histopathologisch niet als een andere te omschrijven laesie kan worden gedefinieerd. Het is een klinische term zonder een specifieke histologie.^{3,8}

Klinisch kan leukoplakie een homogeen of niet-homogeen aspect hebben.

De homogene leukoplakie is een predominant witte afwijking van een uniform plat, dun voorkomen, met een weinig geplooid oppervlakte en een constante textuur. Het risico op maligne ontleding van deze laesies is relatief laag.

De niet-homogene laesies hebben een onregelmatig oppervlak en/of een gemengd witte/rode kleur (zie figuur 1). Ze worden vaak omschreven als erytroleu-

koplakie of als papillaire, exofytische en verruceuze leukoplakie. Deze houden een sterker verhoogd risico op maligne ontanding in.⁸ In verschillende studies wordt DNA-ploidie als belangrijke prognostische factor voor het optreden van maligne ontanding beschreven.⁹⁻¹¹

Leukoplakie kan als definitieve klinische diagnose worden gesteld als de afwijking persisteert na het elimineren van mogelijk etiologische factoren, zoals stoppen met roken, twee tot vier weken antimycoticum, twee tot vier weken niet dragen van gebitsprothese of het verwijderen van scherpe (prothese) randen.⁷ Er zijn verschillende andere witte afwijkingen van het mondslijmvlies die dienen te worden geëxcludeerd voordat de diagnose leukoplakie gesteld mag worden. De bekendste zijn lichen planus, morsicatio buccarum (witte veranderingen door regelmatig kauwen of zuigen op het slijmvlies), chemische schade, candidose en, specifiek op de tong, lingua geographica.⁸ Als de afwijking kleiner is dan 1-2 cm kan worden overgegaan tot een excisiebiopsie. Bij uitgebreidere of multipale afwijkingen kan het noodzakelijk zijn meerdere incisiebiopsieën te nemen uit de klinisch meest suspecte gebieden.

Het histologisch beeld bepaalt of de leukoplakische laesie actief behandeld dient te worden. Bij geringe dysplasie wordt dit beïnvloed door het klinisch beeld en de lokalisatie. Bij matige en ernstige dysplasie dient de afwijking actief te worden behandeld, meestal middels excisie of CO₂-laserverdamping.⁷

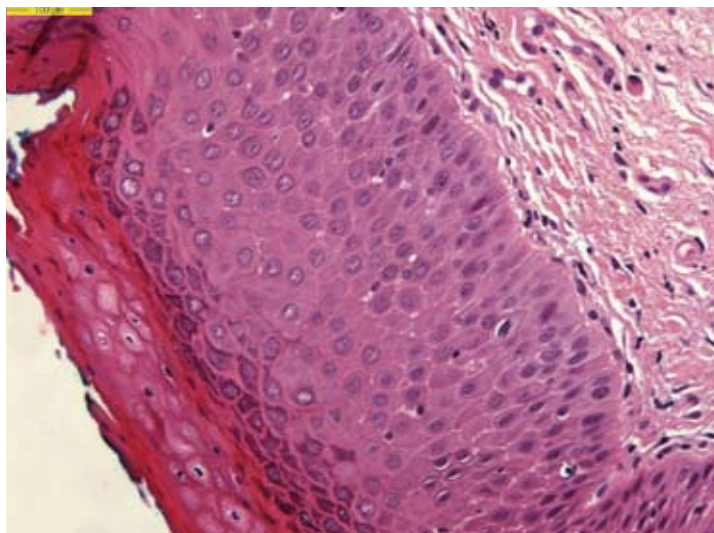
ERYTROPLAKIE

Erythroplakie is een rode laesie op het slijmvlies die niet past bij een andere klinisch definieerbare afwijking.⁸ Ook dit is geen specifieke histologische diagnose. De incidentie van erythroplakie is lager dan die van leukoplakie,¹² maar het risico op maligne ontanding is beduidend groter dan bij leukoplakie, ongeveer 90%.^{13,14} De afwijking heeft een rood aspect zonder ulceratie, is redelijk goed begrensd en komt meestal voor op de tongrand, mondbodem, trigonum retromolare en palatum molle. Bij palpatie is meestal sprake van een oppervlakkige afwijking zonder induratie.⁷

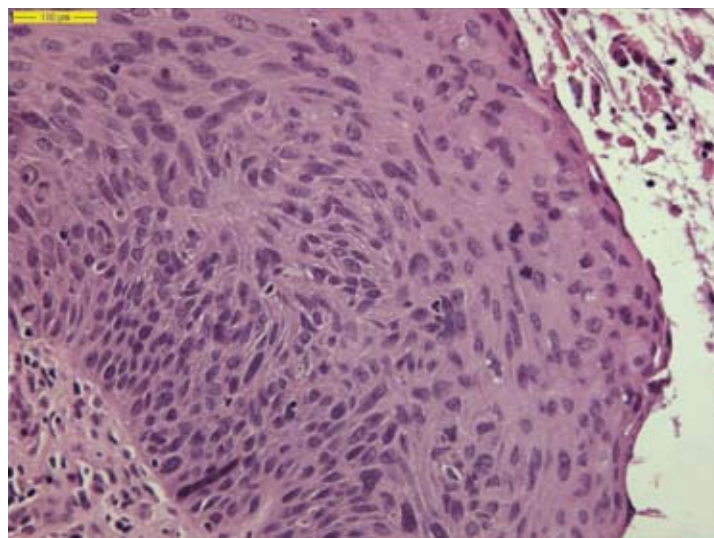
Andere rode afwijkingen van het mondslijmvlies die dienen te worden geëxcludeerd zijn inflammatoire/immunologische aandoeningen (desquamose gingivitis, erythemateuze lichen planus, discoïde lupus erythematosus, pemphigoiden, hypersensitiviteitsreacties, morbus Reiter), infecties (erythemateuze candidiase, histoplasmose) en hamartomen/neoplasmata (haemangioom, sarcoom van Kaposi).¹⁵ Behandeling bestaat uit excisie of CO₂-laserverdamping.⁷

EPITHELIALE DYSPLASIE

Dysplasie is een histologische premaligne conditie die gekarakteriseerd wordt door atypische microscopische veranderingen in het epitheel en wordt geclassificeerd als mild, matig of ernstig. Bij milde dysplasie (zie figuur 2) zijn de cytologische veranderingen minimaal en deze nemen toe van matige naar ernstige



Figuur 2. Milde dysplasie, H&E-kleuring (40 x vergroting, veld diameter 0,5 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creytens).



Figuur 3. Ernstige dysplasie, H&E-kleuring (40 x vergroting, veld diameter 0,5 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creytens).



Figuur 4. Carcinoma in situ van de mondbodem (gefotografeerd door dr. K. Kross).

dysplasie (zie figuur 3) met onder andere veranderingen in kern/cytoplasmaverhoudingen, dyskeratose, hyperchromatisme van de basale laag en significante atypische mitotische verschijningen.² Dysplastische veranderingen die reiken van de basale epitheliale laag tot aan de oppervlakkige keratiniserende laag van het epitheel wordt carcinoma in situ genoemd (zie figuur 3 en 4). Hierbij is de basaalmembraan nog intact.

De beschreven kans op maligne ontanding van orale epitheliale dysplasie tot plaveiselcelcarcinoom is tot ongeveer 23%.¹⁶ Bovendien hebben dysplasieën van de tong en mondbodem een veel groter risico op maligne ontanding dan op andere orale lokalisaties en dit geldt in het bijzonder voor chromosomaal aneuploïde/instabiele laesies.⁹⁻¹¹

MALIGN EPIITHELIALE LAESIES VAN DE MONDHOLTE

Plaveiselcelcarcinoom

De leeftijd gestandaardiseerde incidentie van het mondholtcarcinoom in Nederland bedroeg in 1998 4,1 per honderdduizend voor mannen en 2,7 per honderdduizend voor vrouwen (leeftijd gestandaardiseerd naar Europese standaardbevolking (ESR)). Ongeveer 32% van de mondholtcarcinomen is gelokaliseerd in de tong, 30% in de mondbodem, 12% in de gingiva, 9% in het palatum durum en 15% in het wangslimvlies.⁷ Tumoren van de laterale tongrand en mondbodem hebben een slechtere prognose.¹⁷ De vijfjaarsoverleving van alle orale plaveiselcelcarcinomen bedraagt ongeveer 50%.

Klinisch kan een oraal plaveiselcelcarcinoom zich presenteren als een rode laesie, een witte laesie, een ulcus, een tumormassa of een andere variatie of kleur (zie figuur 5).²

Het basaalmembraan van het orale epitheel is altijd beschadigd bij plaveiselcelcarcinomen en het proces dringt door in het omliggende bindweefsel van de lamina propria.

Histologisch worden orale plaveiselcelcarcinomen verdeeld in goed, matig, slecht en ongedifferentieerd. Goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen vertonen slechts minimale cellulaire en mytotische atypie en vertonen duidelijke overeenkomsten met normale plaveiselepitheelcellen. Slecht gedifferentieerde tumoren vertonen nog slechts weinig bewijs dat ze van origine uit plaveiselepitheel zijn ontstaan. Er is weinig keratineformatie en ze hebben juist veel atypische mitosen, cellulaire pleomorfismen en nucleaire atypie. Matig gedifferentieerde tumoren zitten hier histologisch gezien tussenin (zie figuur 6). Ongedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen tonen weinig overeenkomst met het weefsel waaruit ze ontstaan.²

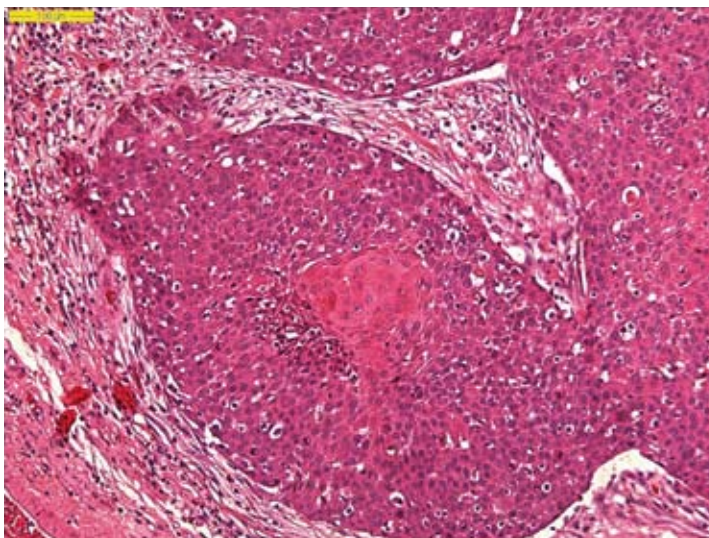
Varianten van plaveiselcelcarcinoom:

Verruceus carcinoom

Deze met name plaveiselmucosale laesie kan ook gevonden worden op de huid, met name in de anogenitale regio en de lagere extremiteiten. Van de lokalisaties in de bovenste luchtwegen verschijnt de tumor het frequentst in de mondholt, meestal in het zesde



Figuur 5. Plaveiselcelcarcinoom van de laterale tongrand (gefotografeerd door dr. K. Kross)



Figuur 6. Matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, H&E-kleuring (20 x vergroting, veld diameter 1 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creyten).

decade van het leven en het bedraagt ongeveer 2-4,5% van alle plaveiselcelcarcinomen in de mondholt.¹⁸ Predelictieplaatsen zijn de buccale en vestibulaire regio's van de mondholt en met name personen die niet roken, maar wel tabak gebruiken (bijvoorbeeld kauwen) hebben een verhoogde kans op het krijgen van de ziekte. Een klinische leukoplakische laesie is vaak de origine van deze maligniteit.¹⁸ De in eerste instantie symmetrische exo-endofytische tumor heeft vaak een bloemkoolachtig voorkomen en er zijn verschillende studies die een associatie met HPV-II en -16 hebben aangetoond.^{19,20} Microscopisch wordt het verruceus carcinoom gekarakteriseerd door proliferatie van acanthomateus, papillair plaveiselepitheel dat oppervlakkig lokaal invasief is, terwijl het zich lineair langs het lamina-propria-bindweefsel verspreid als een breedbasisch duwend front (zie figuur 7).^{17,18} De kans op metastasering is klein en de prognose is beter dan die van plaveiselcelcarcinomen.²¹

Basaloïde plaveiselcelcarcinoom

Basaloïde plaveiselcelcarcinomen zijn zeldzame, agressieve tumoren die vooral voorkomen in de larynx. Er zijn echter ook casussen in de mondholte beschreven.^{22,23} De meeste personen met deze tumor waren rokers en de gemiddelde leeftijd was 62 jaar. Histologisch heeft deze maligniteit een component van een goed/matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom en een component van infiltrerende basaloïde tumorcelnesten.² De prognose is slechter dan bij plaveiselcelcarcinomen en er zijn vaker metastasen op afstand.

Spoelcel-plaveiselcelcarcinoom

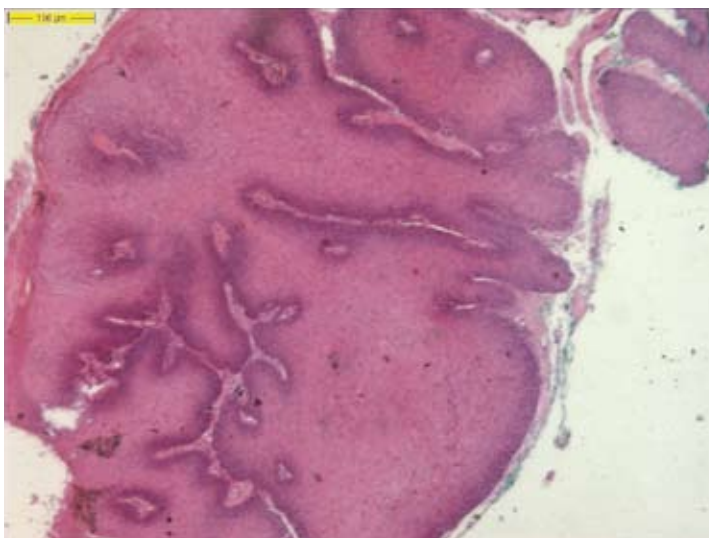
Deze carcinomen komen het meest voor op de lip en worden in de literatuur onder andere pleomorfe carcinomen of metaplastische carcinomen genoemd. Ze komen met name in het zesde en zevende decennium van het leven voor en er bestaat een relatie met roken, alcohol en eerdere bestraling.² Deze laesies worden in het algemeen gekenmerkt door een snelgroeïende, polypoïde, volumineuze massa.²¹

Adenosquameus carcinoom

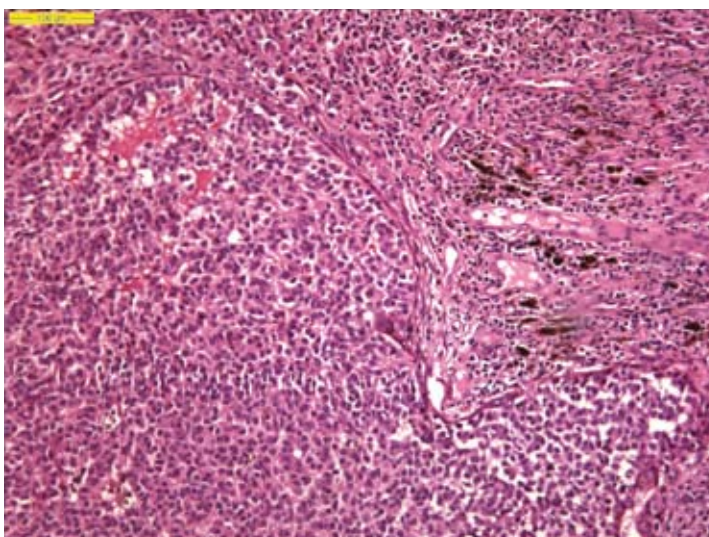
Adenosquameuze carcinomen zijn hooggradige, agressieve, dimorfe varianten van plaveiselcelcarcinomen met zowel componenten van plaveiselcel- als adenocarcinoom. De meeste beschreven casussen betroffen de tong en de mondbodem. De gemiddelde leeftijd is 57 jaar. Deze maligniteit is erg agressief en heeft een hoge mortaliteit met een gemiddelde vijfjaarsoverleving van 25%.¹⁸

MELANOMEN

Een primair oraal melanoom is een zeldzame maligniteit en ontstaat uit proliferatie van melanocyten. In de westerse wereld bedragen ze ongeveer 1-2% van alle melanomen. De meest voorkomende lokalisaties zijn het palatum en de maxillaire alveolaire mucosa. Patiënten zijn zelden jonger dan 40 jaar met een piek tussen de 65 en 80 jaar. Primaire mucosale melanomen gedragen zich over het algemeen agressiever en hebben een slechtere prognose dan de cutane variant. Bovendien is er in tegenstelling tot cutane melanomen geen associatie met zonexpositie.²⁴ Risicofactoren blijven nog onduidelijk. Het is de meest agressieve maligniteit in het hoofd-halsgebied en bij diagnosticering is 50% al gemetastaseerd, meestal naar de lymfeklieren van de hals.^{19,24} Primaire melanomen zijn in eerste instantie asymptomatisch en blijven lang onopgemerkt door patiënten. Hierdoor worden ze zeer vaak pas in gevorderde stadia gediagnosticeerd. Elke gepigmenteerde afwijking in de mondholte moet dan ook met verdenking op een melanoom bekeken worden. Klinische kenmerken variëren, maar de meest voorkomende presentatie is een asymptomatische bruine, donkerblauwe of zwarte afwijking met soms erytheem of ulceratie. Orale melanomen moeten gedifferentieerd worden van andere orale pigmentafwijkingen, waaronder medicijn-, ziekte- of tabaksgeïnduceerde melanos, melanotische maculae, fysiologische (rasgebonden)



Figuur 7. Verruceus carcinoom, H&E-kleuring (2,5 x vergroting, veld-diameter 9 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creytens).



Figuur 8. Invasief melanoom, H&E-kleuring (20 x vergroting, veld-diameter 1 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creytens).

hyperpigmentatie, mechanisch trauma en amalgaamtatoeages. Er zijn twee biologische subtypen mucosale melanomen: 1) melanomen in situ, waarin het neoplasma beperkt is tot het epitheel en de epitheliale bindweefselgrenslaag (15% van de melanomen); 2) invasieve melanomen (zie figuur 8), die gevonden worden in het ondersteunende bindweefsel (30% van de melanomen). Combinatiepatronen van invasieve melanomen met een in situ-component zijn typisch voor gevorderde laesies (55% van de melanomen). De vijfjaarsoverleving bedraagt 15-38%.²⁴

Speekselklier maligniteiten

Hoewel neoplasieën van de kleine speekselklieren zeldzamer zijn (10-20%) dan in de grote speekselklieren (80-90%), zijn ze relatief vaker kwaadaardig.^{3,21} De meest voorkomende lokalisatie van kanker in de kleine speekselklieren is in het palatum durum. De tumor presenteert zich meestal als een pijnloze glad begrensde massa.

Het pleiomorf adenoom is de meest voorkomende

benigne tumor in de kleine speekselklieren en wordt in twee derde van de gevallen in het dorsale een derde deel van het harde gehemelte of op de overgang naar het zachte gehemelte gevonden.^{18,21}

De meest voorkomende maligne tumor van de kleine speekselklieren is het adenoid cysteus carcinoom, verantwoordelijk voor 71% van de kleine speekselklier maligniteiten (zie figuur 9).^{3,21} Het adenoid cysteus carcinoom wordt in drie histologische patronen verdeeld: cribriform, tubulair of solide, hoewel mengvormen binnen één tumor kunnen voorkomen (zie figuur 10). Het cribriforme subtype heeft een glandulaire architectuur en heeft de beste prognose.³ Het solide type is meer epitheliaal en is geassocieerd met een slechtere prognose. Het adenoid cysteus carcinoom wordt gekenmerkt door een langzame groei, infiltratie in omliggende weefsels, perineurale invasie, lokale recidieven en metastasen op afstand die tien tot twintig jaar later nog kunnen optreden.^{3,21} Dit laatste is de meest voorkomende oorzaak van overlijden bij deze vorm van kanker. De prevalentie van perineurale invasie varieert van 15 tot 55%. Behandeling bestaat uit radicale resectie met postoperatieve radiotherapie.³ Afhankelijk van de gepubliceerde series komt op de tweede plaats het muco-epidermoïd carcinoom of het adenocarcinoom.¹⁸

Histologisch wordt het muco-epidermoïd carcinoom onderverdeeld in laag-, middel-, en hooggradig. Laaggradige tumoren vertonen een hoger percentage aan mucineuze cellen, terwijl hooggradige tumoren met name epitheliale cellen bevatten. Hoe hoger de graad des te slechter de prognose. De vijfjaarsoverleving voor het muco-epidermoïd carcinoom is 57%. De behandeling bestaat primair uit chirurgische resectie met eventueel postoperatieve radiotherapie.³ Het adenocarcinoom, biologisch een laaggradige tumor, deelt een sterk neurotropisme (voor de kleine zenuwen) met het adenoid cysteus carcinoom en komt ook het meest voor op het palatum.¹⁸ Het is verantwoordelijk voor 24% van alle palatale speekselklier maligniteiten.²¹

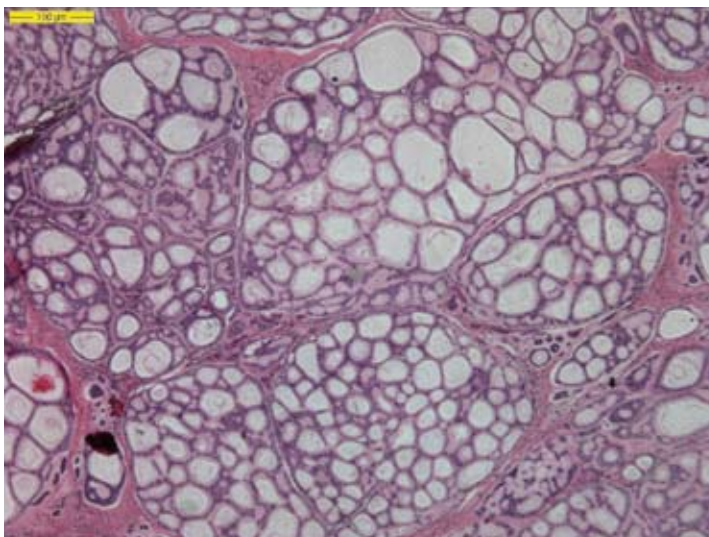
Maligne lymfomen

Ongeveer 10% van alle maligne lymfomen presenteert zich in het hoofd-halsgebied. Secundaire infiltratie van non-hodgkinlymfomen in de mondholte komt vaker voor dan primaire lymfomen die zijn ontstaan uit de mondholte. Bij de meeste patiënten met hoofd-hals-non-hodgkinlymfomen is de ring van Waldyer betrokken. Tumoren kunnen vanuit de tonsillen of de tongbasis doorgroeien naar de mondholte. De laesies zijn vaak groot en hebben een relatief korte symptomatische periode. Voor de histologische diagnose moet er voldoende weefsel gebiopteerd worden.²⁵ Predielictieplaatsen in de mondholte zijn de gingiva en het palatum durum en differentiaaldiagnostisch moeten epuliden en palatale papillomatose worden uitgesloten.

MALT (mucosa associated lymphoid tissue)-lymfomen zijn over het algemeen van B-cel-origine. Ze worden meestal gevonden in de speekselklieren of gastro-intestinaal en slechts zelden in de mondholte.¹⁹ Primaire lymfomen van de speekselklieren worden



Figuur 9. Adenoid cysteus carcinoom in het harde gehemelte (gefotografeerd door dr. K. Kross).



Figuur 10. Deels cribriform, deels solide adenoid cysteus carcinoom, H&E-kleuring (10 x vergroting, veld diameter 2 mm) (gefotografeerd door drs. D. Creyten).

vaker in de glandula parotis gezien dan in de kleine speekselklieren. De meeste speekselklierlymfomen zijn van B-cel-origine.²⁵

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van mondholtecarcinomen omvat een aantal stappen, waarbij een patiënt zich al dan niet presenteert met een klacht. Alarmsignalen zijn uitstralende pijn (bijvoorbeeld naar het oor), een ulcus, witte en rode afwijkingen en een zwelling in de hals. Hierbij dient de mogelijkheid van een maligniteit in ieder geval overwogen te worden. Anamnestiche gegevens over alcohol- en tabaksgebruik moeten worden meegenomen. Er wordt inspectie verricht met (bimanuele) palpatie van de mondholte en hals.⁷

Beeldvorming middels MRI of CT wordt aanbe-

Locatie	Therapie van voorkeur			
	T-status	Lokaal	cNo hals	cN+ hals
Tong, mondbodem, gingiva (mandibula/ maxilla), palatum durum	T1-4	Chirurgie, brachytherapie als alternatief voor tong met voldoende afstand tot mandibula	Electieve behandeling regio I-III, chirurgisch of radiotherapeutisch Indien kans op occulte metastasering < 20%: expectatief op voorwaarde van strikte diagnostiek en follow-up	Gemodificeerde radicale halsklierdissectie regio I-V. Bij N1 in level I wordt soms volstaan met regio I-III
Wang	T1-2	Chirurgie of RT (uitwendig of brachytherapie)		Radiotherapie is alternatief indien klierdiameter < 3 cm
	T3-4	Chirurgie, postoperatieve radiotherapie		Bij mediaanlijn overschrijding of ipsilaterale N2b/N3: electieve behandeling van de contralaterale halslevels I-III
Alle locaties	T1-4	Postoperatieve radiotherapie op indicatie van histopathologie		Postoperatieve radiotherapie: bij N2-3 of klierkapseldoorbraak
	T4-Functioneel Irresectabel	Concomitante chemo-radiotherapie of gehyperfractioneerde RT of geaccelereerde RT		

Tabel 1: behandeling van mondholtcarcinomen volgens de richtlijn mondholt- en orofarynxcarcinoom van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren.⁷

volen voor alle mondholtetumoren ter verkrijging van een betere T-stadiëring. Uitzondering vormen oppervlakkige laesies, tenzij er twijfel bestaat over de invasiediepte. MRI heeft bij mondholtcarcinomen de voorkeur, vanwege het betere wekedelencontrast. Bepaling van botinvasie speelt een belangrijke rol voor de behandeling, waarbij de mandibula het frequentst is aangedaan. Naast klinische beoordeling kan dit worden vastgesteld middels MRI of CT en tevens wordt er (vrijwel) altijd een orthopantomogram (OPG) verricht. Indien het gebruikelijke beeldvormend onderzoek niet conclusief is, kunnen aanvullende technieken, zoals technetiumscans (bij voorkeur SPECT), MRI als alleen CT verricht is of CT als alleen MRI verricht is, gebruikt worden.⁷ Aangezien prognose en behandeling van patiënten met een mondholtcarcinoom in belangrijke mate worden bepaald door de lymfeklierstatus (N-status), is optimale diagnostiek naar (bilaterale) halskliermetastasen van belang. Dit vindt plaats middels palpatie, gevolgd door echografie met punctie voor de halsregio's I-VI. Voor de retrofaryngeale klieren is MRI en/of CT noodzakelijk. Bij patiënten met drie of meer, of bilaterale, of laag-jugulaire of N3-halskliermetastasen dient een CT-thorax verricht te worden voor de detectie van mogelijke longmetastasen. In de overige gevallen kan met een X-thorax worden volstaan. De tumor wordt bij voorkeur gebiopteerd na afronding van het beeldvormend onderzoek om verstoring van het onderzoek door artefacten, veroorzaakt door de biopsie, te voorkomen. Tevens wordt een panendoscopie van de bovenste lucht- en spijsweg in narcose verricht voor de detectie van mogelijke tweede tumoren.⁷

BEHANDELING

Chirurgische behandeling heeft voor de meeste tumoren de voorkeur. Behandeling van de hals hoort bij bewezen metastasering of bij een kans op occulte metastasen > 20% plaats te vinden. Tabel 1 geeft een overzicht over de behandelrichtlijnen van de Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Halstumoren.⁷

DANKBETUIGING

Bij dezen willen wij dr. K. Kross, KNO-arts MUMC, en drs. D.H.K.V. Creyten, patholoog MUMC, bedanken voor het leveren van respectievelijk het klinische en histologische beeldmateriaal.

LITERATUUR

1. *Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. Functionele histologie. 8 ed. Maarssen: Elsevier, 2000.*
2. *Greer RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. Otolaryngol Clin North Am. 2006;39:249-75.*
3. *Cummings C, Flint P, Harker L, et al. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4 ed. Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005.*
4. *Hafkamp HC, Mooren JJ, Claessen SM, Klingenberg B, Voogd AC, Bot FJ, et al. P21 Cip1/WAF1 expression is strongly associated with HPV-positive tonsillar carcinoma and a favorable prognosis. Mod Pathol. 2009;22:686-98.*
5. *Termine N, Panzarella V, Falaschini S, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). Ann Oncol. 2008;19:1681-90.*

6. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:57-68.
7. Hoofd-Halstumoren NW. Richtlijn Mondholte- en Orofarynxcarcinoom. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2004.
8. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007 ;36:575-80.
9. Bergshoeff VE, Hopman AH, Zwijnenberg IR, et al. Chromosome instability in resection margins predicts recurrence of oral squamous cell carcinoma. *J Pathol.* 2008 ;215:347-8.
10. Sudbo J, Kildal W, Johannessen AC, et al. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplasias. *J Clin Oncol.* 2002;20:456-62.
11. Sudbo J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol.* 2001;37:558-65.
12. Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:239-51.
13. Dunsche A, Harle F. [Precancer stages of the oral mucosa: a review]. *Laryngorhinootologie.* 2000;79:423-7.
14. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer.* 1975;36:1021-8.
15. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005;41:551-61.
16. Mashberg A, Meyers H. Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II. *Cancer.* 1976;37:2149-57.
17. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer.* 1976;37:1901-7.
18. Shah J, Johnson N, Batsakis J. Oral cancer. Londen: Martin Dunitz, 2003.
19. Krahel D, Altenburg A, Zouboulis CC. Reactive hyperplasias, precancerous and malignant lesions of the oral mucosa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:217-32.
20. Lubbe J, Kormann A, Adams V, et al. HPV-11- and HPV-16-associated oral verrucous carcinoma. *Dermatology.* 1996;192:217-21.
21. Chen AY, Myers JN. Cancer of the oral cavity. *Dis Mon.* 2001;47:275-361.
22. Coletta RD, Cotrim P, Almeida OP, Alves VA, Wakamatsu A, Vargas PA. Basaloid squamous carcinoma of oral cavity: a histologic and immunohistochemical study. *Oral Oncol.* 2002;38:723-9.
23. Raslan WF, Barnes L, Krause JR, Contis L, Killeen R, Kapadia SB. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol.* 1994;15:204-11.
24. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:383-8.
25. Cummings C, Flint P, Harker L, et al. *Otolaryngology Head & Neck Surgery.* 4 ed. Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005.

SAMENVATTING

Mondholte tumoren ontstaan voornamelijk uit het epitheel. De vijfjaarsoverleving voor alle maligniteiten van de mondholte bedraagt slechts 50% en ongeveer 95% is een plaveiselcelcarcinoom. De belangrijkste risicofactoren zijn roken en alcohol. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de voornaamste premaligne en maligne aandoeningen van de mondholte. Daarnaast wordt er kort ingegaan op de diagnostiek, behandeling en prognose van mondholtetumoren.

TREFWOORDEN

orale mucosa - premaligne laesie - kanker

SUMMARY

Oral carcinomas are mainly epithelial. The 5-year survival of all oral malignancies is approximately 50% and 95% are squamous cell carcinoma. The most important risk factors are smoking and alcohol consumption. This article gives a short overview of the most important premalignant and malignant lesions of the oral cavity. Besides this, diagnostics, treatment and prognosis are shortly described.

KEYWORDS

oral mucosa - premalignant lesion - cancer

Indrukwekkend effectief bij standaarddosering



Humira® voor psoriasis



HUMIRA®
adalimumab

 **Abbott**
Immunology

Fagron Inventivity Award



Fagron is de grootste leverancier op het gebied van magistrale receptuur in Europa.

Transparantie in kwaliteit, praktische oplossingen en slimme innovaties vormen de uitgangspunten van onze dienstverlening.

Zorg op maat is onze drijfveer. Onze focus ligt daarbij in de gezondheidszorg en farmaceutische industrie. Juist in dit werkteerrein maakt een persoonlijke relatie vaak het verschil, zodat wensen en behoeften uit de dagelijkse medische praktijk een gezicht krijgen en worden omgezet in mogelijkheden.

Fagron, voor wie verder kijkt.



Heeft u het gouden idee?

De groten der aarde gingen u voor: Einstein, Edison en Faraday.

Ook de medische stand kent haar inventieve beroemdheden, waaronder Marie Curie (radiologie), Alexander Fleming (penicillines), Charles Derosne (morfine) en Robert Chesebrough (vaseline). Mensen die verder, véél verder konden kijken dan de rest. Nu bent u aan de beurt!

Waarom de Fagron Inventivity Award?

Innovaties redden levens; of maken het leven aangenamer. Dat hebben bovenstaande pioniers wel bewezen. Fagron, als pionier op het gebied van grondstoffen en magistrale bereidingen, wil u, als dermatoloog, uitnodigen om uw innovatie in te zenden! Daarbij draait het om nieuwe dermatologische formuleringen. Maar ook om nieuwe vormen van samenwerking tussen dermatologen en Fagron.

Samen staan we sterk voor innovaties die daadwerkelijk gerealiseerd worden.

Daarom de Fagron Inventivity Award.

Wat houdt de Fagron Inventivity Award in?

Uit 10 genomineerden wordt door een deskundige jury een winnaar gekozen: hij/zij krijgt een geldbedrag van € 3.000,- en een officiële oorkonde. Inzenden kan van 1 november 2009 tot en met 1 september 2010. Uitreiking van de Award vindt plaats eind 2010. Alle dermatologen (in opleiding) die werkzaam zijn in een Nederlandse zorginstelling kunnen deelnemen.

Meer informatie:

Meer weten over ons (jury)reglement, criteria voor inzendingen en contactgegevens?

Ga naar:

fagroninventivityaward.nl

Of mail naar:

inventivityaward@fagron.nl

Fagron Inventivity Award:

Deze Award is ingesteld door Fagron BV.

Afdeling Professional Affairs

Hoogeveenweg 210

2913 LV Nieuwerkerk aan den IJssel

Telefoonnummer: +31 (0)180 33 11 33



Genitale en peri-anale (pre)maligniteiten

C.J.M. Henquet

Dermatoloog, staflid, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

*Correspondentieadres:
MUMC, afdeling Dermatologie
P. Debijelaan 25
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
E-mail: cjm.henquet@mumc.nl*

EPIDEMIOLOGIE VAN (ANOGENITALE) NON-MELANOMA SKIN CANCER (NMSC)

NMSC is de meest voorkomende maligniteit in de VS en de incidentie neemt toe.¹ In de periode 1969-2000 konden in de VS 73.572 doden aan NMSC worden toegeschreven, van wie 28.942 NMSC anogenitaal (7.791 bij mannen en 21.115 bij vrouwen). De mortaliteit voor anogenitale NMSC was 0,30 voor mannen en 0,54 voor vrouwen per 100.000/jaar.²

HPV-GEASSOCIEERDE AANDOENINGEN EN DE RELATIE TUSSEN HPV EN (ANOGENITALE) (PRE)MALIGNITEITEN

HPV-geassocieerde aandoeningen

Condylomata acuminata

Scholefield et al. stellen dat maligne transformatie bij lang bestaande wratten in 28% van de gevallen kan optreden.³ Het tegelijkertijd voorkomen van laag- en hoogrisico-HPV heeft de discussie gestimuleerd of een cervixuitstrijkje moet worden gemaakt bij vrouwen met uitwendige condylomata acuminata. De in Nederland vigerende opvatting is dat vrouwen met anogenitale wratten geen verhoogd risico hebben op cervixcarcinoom.⁴

Giant condyloma (buschke-löwensteintumor)

Deze variant van condylomata is voor het eerst door Buschke en Löwenstein in 1925 beschreven. In 1982 toonden Gissmann et al. HPV 6 aan in buschke-löwensteintumoren. Dit werd bevestigd door Zachow et al. in 1982.⁵ Deze tumor wordt ook omschreven als een door HPV 6/11 geïnduceerd laaggradig lokaal invasief groeiend PCC dat niet metastaseert.⁴ Deze worden ook giant malignant condyloma, verrucoseus carcinoom en carcinoma-like condyloma of pseudo-maligniteit genoemd.⁶ Majewski et al. toonden in tien

gevallen aan dat deze tumoren konden transformeren in laag- of hooggradige carcinomen, veelal na radiotherapie.⁷

De relatie tussen HPV en (anogenitale) (pre)maligniteiten

In de literatuur wordt de relatie HPV en (pre)maligniteiten wisselend opgegeven. Condylomata acuminata en vulva-, anus-, vagina- en peniscarcinoom zijn sterker geassocieerd dan condylomata acuminata en cervixcarcinoom.⁸ HPV 16/18 is verantwoordelijk voor 70% van cervix-, vagina- en anuscarcinomen en 30-40% van vulva-, penis- en orofarynxcarcinomen.⁹ HPV komt in 36-40% van vulva- en in 90% van vaginacarcinoom voor.¹⁰ Hoogrisico-HPV komt wereldwijd in 99% van cervixcarcinoom voor.¹¹ Bij mannen is 80-85% van de anus- en 50% van de peniscarcinomen geassocieerd met HPV.¹⁰

VEEL VOORKOMENDE ANOGENITALE DERMATOSEN ANDERS DAN HPV-GERELATEERDE AANDOENINGEN MET MALIGNIE POTENTIEEL

Lichen sclerosus (LS)

Bij vrouwen komt LS voor bij prepuberale meisjes en vooral bij menopausale vrouwen in de vijfde en zesde decade.^{12,13} 5-15% van de LS-patiënten zijn kind.¹⁴ Zelden is LS in het eerste levensjaar beschreven.^{12,15} De prevalentie op de kindertijd is 1:900.¹⁶ De incidentie van LS bij jonge jongens met phimosis wordt geschat op 15%. De associatie LS en PCC is bekend. PCC treedt op bij 3-7% van de patiënten met een vulvaire LS en bij 2% van de mannen met LS van de penis.¹⁷⁻¹⁹ Vanwege het verhoogde risico op PCC is bij LS langdurige follow-up nodig.¹²

INTRA-EPITHELIALE NEOPLASIE (IN)

IN wordt gedefinieerd als een intra-epidermale pre-maligne verandering, maar het gaat daarbij om een, weliswaar tot de epidermis beperkte maligne afwijking oftewel carcinoma in situ. IN wordt onderverdeeld naar locatie (cervix, vulva, vagina, penis, anus) en naar het histopathologisch substraat (squameuze en niet-squameuze IN). In 90% van squameuze IN spelen oncogene HPV-typen (16,18,31,33) een rol.⁴ Tot de niet-squameuze IN behoren de ziekte van Paget en het melanoma in situ.

Squameuze intraepitheliale neoplasie

Bowenoïde papulose (BP)

De term BP werd in 1977 door Kopf en Bart gebezigd om papuleuze afwijkingen genitaal te beschrijven.²⁰ In 1970 gebruikte Lloyd de naam *multicentric pigmented Bowen's disease*.²¹ Verdere synoniemen zijn: *reversible vulvar atypia*, *pigmented viral papulosis of the genitals*.²² Civatte sprak over *pseudo-Bowen's disease*.²³ HPV (18,31,39) speelt bij BP etiologisch een rol.^{7,24} Overgang van lang bestaande BP naar MB is bekend.²⁵⁻²⁷ Ook het gelijktijdig voorkomen van BP met en/of overgang naar PCC anogenitaal is beschreven.^{17,25-29} BP is weliswaar vaak gerelateerd aan HPV 16 en is histopathologisch een carcinoma in situ, maar gedraagt zich klinisch meestal benigne.³⁰⁻³³ Steffen stelt dat BP en condylomata acuminata hetzelfde zijn.³⁴ Mannen met BP zijn een risico voor cervicale infectie met hoogrisico-HPV (16)-typen bij sekspartners met een grotere kans op cervixcarcinoom in die groep.^{7,29} Behandeling van BP behelst: conventionele chirurgische excisie, elektrocoagulatie, lokale cytostatica, cryotherapie, retinoïden en (CO₂/neodymium YAG-) laser.³⁵ Mohs's micrografische chirurgie is mogelijk. Er is er een beperkte rol van 5-fluoro-uracil-crème en radiotherapie.³⁶ Volgens Wighels staat van 5-fluoro-uracil-crème de effectiviteit bij BP nog niet vast.³⁷ Schrijver dezes vindt radiotherapie absoluut gecontra-indiceerd, omdat er enerzijds geen bewijs is dat BP de potentie heeft zich te ontwikkelen tot (invasief) carcinoom en er anderzijds een associatie is tussen HPV, radiotherapie en progressie naar invasief PCC.⁷ Partners van patiënten met BP moeten gescreend worden op HPV 16-geassocieerde neoplasmata cervicaal en anaal.³⁰

Ziekte van Bowen (MB)

In 1912 beschreef Bowen *squameuze intraepitheliale afwijkingen* oftewel *Bowen's disease*. Vulvaire MB werd beschreven door Knight et al. in 1943.³⁸ MB is een solitaire geleidelijk groter wordende plaque zonder spontane regressie bij een oudere patiënt, met histologisch het beeld van een carcinoma in situ. In tegenstelling tot BP kan MB wel evalueren tot een invasief carcinoom.^{7,36} In 70% van de gevallen is er een associatie tussen MB en oncogene HPV-typen 16 en 33.⁷ King beschrijft een patiënte met een multicentrisch gepigmenteerde MB in de regio anogenitalis met voorafgaand een carcinoma in situ cervicaal.³⁹ Onbehandeld gaat MB in 5% over naar invasief PCC.⁷ MB en BP verschillen in klinische presentatie en beloop en hun vermogen zich te ontwikkelen tot PCC.^{40,41}

Als behandeling van MB komen in aanmerking lokale excisie, cryochirurgie en CO₂-laserbehandeling.^{17,42} Er is geen behandelstrategie die het meest optimaal is.⁴³ Historisch wordt gesteld dat MB een associatie heeft met interne tumoren, maar dit wordt niet bevestigd door Sarmiento bij 19 patiënten gedurende een follow-upperiode van 25 jaar (zie figuur 1).⁴⁴

Erythroplasie van Queyrat (EQ)

EQ is in 1911 beschreven door Queyrat.⁴⁵ EQ is een MB op de glans penis of het preputium bij mannen of (volgens sommigen) de labia majora bij vrouwen. Het betreft een goed afgrensbare erythemateuze, vlakke, niet-geïnfiltrateerde plaque, zonder spontane regressie.⁷



Figuur 1. Ziekte van Bowen - VIN 2 à 3, onvoldoende aanwijzingen voor invasieve groei, HPV -.



Figuur 2. Erythroplasie van Queyrat VIN 2 à 3 tot ten minste carcinoma in situ, HPV -.

EQ kan enkelvoudig of multipel voorkomen. Overgang naar PCC komt voor in 10-33% van de gevallen.¹⁷ Ulceratie kan duiden op ontwikkeling naar PCC. De meeste patiënten zijn in de vijfde decade of ouder en EQ komt in 80-90% van de gevallen voor bij niet-besneden mannen.¹⁷ Volgens Wieland et al. kan HPV 8 gebruikt worden om te onderscheiden tussen EQ en MB.⁴⁶ De behandeling van eerste keus bij EQ is chirurgische excisie. Daarnaast komt 5-fluoro-uracil-crème en CO₂-laser in aanmerking (zie figuur 2).¹⁷

Niet-squameuze intra-epitheliale neoplasie

Extramammaire ziekte van Paget (EMP)

EMP is een niet-squameuze IN uitgaande van apocriene klieren of een uitbreiding per continuitatum vanuit een adenocarcinoom in de epidermis en/of huidadnexen. Bij EMP ontstaan pagetcellen vanuit maligne transformatie van pluripotente epidermale stamcellen met maligne potentieel ten tijde van de differentiatie richting het apocrien fenotype, of door migratie van cellen naar de epidermis vanuit een onderliggend adenocarcinoom.^{4,47,48}

In 21,1-50% van de gevallen is EMP geassocieerd met een adnexieel adenocarcinoom.⁴⁹⁻⁵¹ In 10-30% is er een associatie tussen EMP en interne maligniteiten.^{49,51}

Klassiek is EMP periaanaal geassocieerd met adenocarcinoom gastro-intestinaal en EMP van penis/scrotum met adenocarcinoom urogenitaal.⁵¹⁻⁵⁵ Bij penoscrotale EMP dient urogenitale screening te gebeuren, omdat bij deze locatie van de occulte carcinomen 92% optreedt binnen deze tractus. Omdat in 1:6 gevallen ook lokale metastasering optreedt, moet ook evaluatie van lokale lymfklieren plaatsvinden.⁴⁸ Kitajima adviseert bij anogenitale EMP de axillae te inspecteren en zelfs bij geen of minieme afwijkingen (bijvoorbeeld alleen erytheem) histopathologie te

verrichten.⁵⁶ Bij anorectaal carcinoom moet men beducht zijn op tevens bestaande perianale EMP, zelfs indien daar klinisch weinig aanwijzingen voor zijn.⁵⁷ Mogelijke behandelingen bij EMP zijn CO₂-laser, conventionele excisie, Mohs' micrografische chirurgie, radiotherapie, fotodynamische therapie en 5-fluorouracil-crème.^{49,58-64} Gezien het ontbreken van een correlatie tussen vrije marges na excisie en recidiefkans na behandeling, is excisie buiten de klinisch waarneembare afwijkingen niet zinvol.⁵² Ye et al. beschrijven een patiënt met recidief EMP na chirurgie, die resistent was op imiquimod-monotherapie, die wel complete remissie had na een combinatietherapie van imiquimod lokaal, 5-fluorouracil lokaal en tretinoïne oraal.⁶⁵ De plaats van de sentinel-node-procedure bij patiënten met EMP moet in grotere studies nog geëvalueerd worden.⁶⁶ De prognose van EMP bij patiënten zonder onderliggend adenocarcinoom is goed, echter de recidiefkans is groot, 30-40%.⁴ Lai et al. constateren lokaal recidief bij 8 van de 33 (24,2%) en metastasen op afstand en overlijden als gevolg hiervan bij 3 (9,1%) van de patiënten.⁴⁹ Van de 197 door Chanda beschreven patiënten overleed 26% aan de aandoening zelf of onderliggende maligniteit.⁵¹ Satoh et al. beschrijven een patiënt met een scrotale EMP die overlijdt aan uitgebreide metastasen.⁶⁷ Okuno adviseert agressief te behandelen bij invasieve groei, hoge serum-CEA-spiegels en lymfkliermetastasen (zie figuur 3).⁶⁸

Melanoma (in situ)

Het vulvair melanoom is de tweede meest voorkomende maligniteit van de vulva en maakt 0,3% uit van alle melanomen bij vrouwen. Meestal treden deze op in de zevende decade.⁶⁹ Van alle melanomen bij vrouwen is 3% genitaal en het melanoom vulvair komt vaker voor dan vaginaal.^{70,71} De prognose van het anogenitaal melanoom is significant slechter dan van het melanoom elders, vijfjaarsoverleving vulvair melanoom 35%-61%, < 30% voor het melanoom van de penis en < 10% voor het anorectale melanoom.⁶⁹ Van de 45 door Ariel beschreven patiënten met vulvair melanoom was de vijfjaarsoverleving 31,6%.⁷⁰ Van de door DeMatos et al. beschreven 43 patiënten met melanoom was de vijfjaarsoverleving 54%.⁷² Suwandinata et al. stellen op grond van follow-up gedurende 36 jaar en ontbreken van een verbetering in de overall survival rates, dat een minder radicale excisie soms een meer realistische benadering is, zonder de overlevingskans te verminderen (zie figuur 4).⁷³

CARCINOMEN

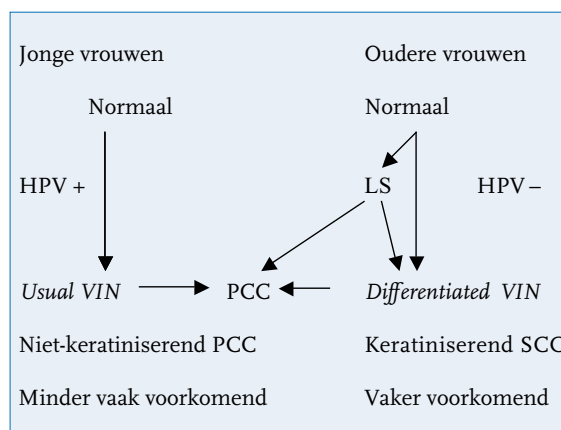
De meest voorkomende invasieve maligniteit anogenitaal is het PCC. Bij het ontstaan hiervan kunnen lichen sclerosus, radiotherapie en HPV een rol spelen.^{38,74,75} Daarnaast kan ook het BCC anogenitaal voorkomen. Van de 18.943 in de Mayo Clinic in de periode 1985-1996 gediagnostiseerde BCC's waren er 84 (0,44%) anogenitaal. In deze casus werd HPV niet aangetoond.⁷⁶ Ook anderen vinden geen relatie tussen HPV en BCC anogenitaal.^{77,78} In de door Nahass beschreven 24 gevallen van BCC's van het scrotum komt metastasering in 3 van de 24 gevallen (13%) voor.⁷⁷ Bij zogenaamde metastasering van BCC's



Figuur 3. Extramammaire ziekte van Paget.



Figuur 4. Melanoma in situ.



Figuur 5. Twee pathways leidend naar plaveiselcelcarcinoom van de vulva. (naar Neill et al. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1633-4).

anogenitaal, zou men in feite te doen hebben met cloagene carcinomen.⁷⁹ In het navolgende wordt alleen ingegaan op het PCC, omdat deze van de carcinomen het meest voorkomt en worden binnen deze groep alleen het vulva-, penis- en anuscarcinoom besproken, omdat deze betrekking (kunnen) hebben op het werkkterrein van de dermatoloog.

Vulvacarcinoom

PCC van de vulva maakt 2-5% van alle gynaecologische maligniteiten uit en 1% van alle carcinomen bij vrouwen. Vulvacarcinoom komt veel minder frequent voor dan cervixcarcinoom. De incidentie is 1-2/100.000. In vulvacarcinoom komt HPV minder vaak voor dan in cervixcarcinoom, respectievelijk 25-50% vs. 90%.^{5,7,80}

Jones et al. en Neill et al. geven aan dat er twee typen vulvacarcinoom zijn. De meest voorkomende vorm, het gedifferentieerd keratiniserend PCC, komt vooral voor bij oudere vrouwen tegen een achtergrond van LS en vaak voorafgaande differentiated VIN en is niet geassocieerd met oncogene HPV-typen. De minder voorkomende vorm betreft het niet-keratiniserend vulvacarcinoom, dat vooral bij jongere vrouwen voorkomt en geassocieerd is met oncogene HPV-typen (HPV 16 en 18) en met wratachtige en/of basaloïde VIN (samen genoemd usual VIN) (zie figuur 5).^{81,82} HPV komt vaker voor bij relatief jonge patiënten met vulvacarcinoom.^{83,84} HPV-gerelateerd vulvacarcinoom komt bij gemiddeld twintig jaar jongere patiënten voor en is geassocieerd met multipale neoplasieën van de lagere tractus genitalis.⁸⁵ Niet-HPV-gerelateerd vulvacarcinoom is geassocieerd met LS.⁸⁵ De bevindingen van Neill worden in de studie van Ansink et al., die in zeven van de negentien gevallen van vulvacarcinoom HPV-DNA bij LS vinden, niet bevestigd. Ansink et al. vinden HPV-DNA significant vaker bij oudere patiënten met vulvacarcinoom.⁸⁰ Vulvacarcinoom wordt vaak voorafgegaan door VIN en/of CIN en/of cervixcarcinoom en ontstaat niet zelden uit lang bestaande anogenitale condylomata, mogelijk vanwege de aanwezigheid van multipale (hoog-risico) HPV-typen (16, 33 en soms 18).^{7,86} Zur Hausen, Ansink et al. en Husseinzadeh et al. stellen dat patiënten met HPV-positieve vulvacarcinomen een betere prognose hebben dan patiënten met HPV-negatieve tumoren.^{5,80,84} Majewski et al. en Sagerman et al. beweren juist dat de prognose slechter is bij HPV16/18-positieve vulvacarcinomen.^{7,87} De prognostische significantie van respectievelijk aan- of afwezigheid van HPV bij vulvacarcinoom staat nog niet vast.⁸⁰

Terwijl de incidentie van vulvacarcinoom stabiel is, is er de afgelopen decennia een relatieve toename van PCC vulvair bij relatief jonge vrouwen (< 50 jaar), waarschijnlijk als gevolg van een jonge seksarche, toename van HPV-incidentie en toename van Usual VIN in deze leeftijdsgroep.^{15,81,88-91} In de studie van Seters et al. en Jones et al. ontwikkelden respectievelijk 9% (8/88) en 15,8% (10/63) van Usual VIN-patiënten een vulvacarcinoom.^{92,93} Hogere leeftijd, verheven laesies, radiotherapie en immuunincompetentie zijn bekende risicofactoren ten aanzien van progressie van Usual VIN naar PCC.⁹⁴

Peniscarcinoom

In deze gevallen gaat het in 95% om een PCC. De incidentie van peniscarcinoom is 0,3-1,0 per honderdduizend mannen. De leeftijd van presentatie piekt in de vijfde decade en peniscarcinoom komt twintigmaal minder vaak voor dan cervixcarcinoom.^{7,17} Bij PCC moet ook gedacht worden aan een verruceus carci-

noom met histopathologisch een beeld van een matig gedifferentieerd PCC.⁷ Risicofactoren van PCC zijn: phimosis, het niet-besneden zijn, chronisch inflammatoire aandoeningen, een groot aantal sekspartners en HPV. Indien niet besneden is er een relatief risico van 3,2.^{7,17} HPV wordt bij peniscarcinoom in 30% tot 70% gedetecteerd.^{5,7,30} HPV-positieve peniscarcinomen hebben een betere prognose dan HPV-negatieve carcinomen.⁵

De behandeling van peniscarcinoom is partiële of totale penectomie. Radiotherapie is, vooral bij HPV-geassocieerde maligniteiten, gecontra-indiceerd. Andere mogelijke behandelingen zijn lasertherapie, cryotherapie en Mohs' micrografische chirurgie.⁷

Anuscarcinoom

De incidentie van anuscarcinoom is de afgelopen drie decennia toegenomen. In MSM en immuungecompromitteerden (hiv-seropositieven, transplantatiepatiënten, rokers) is deze relatief hoog. De incidentie in de algemene populatie is 0,1-2,8 per honderdduizend, bij MSM 35 per honderdduizend en bij hiv-seropositieven MSM 70 per honderdduizend.^{5,7,95} Anuscarcinoom is de vierde meest voorkomende maligniteit in hiv-seropositieve mannen in niet-ontwikkelingslanden.⁹⁵ Onder hiv-seropositieve MSM is de incidentie tienmaal hoger dan die van cervixcarcinoom bij vrouwen.⁹⁵ In risicogroepen voor anuscarcinoom zijn HPV(16) en hooggradige PAIN veel voorkomend.^{7,96} (Peri)anale carcinomen ontwikkelen zich in 28% van de gevallen uit PAIN of chronische (peri)anale condylomata.⁷ HPV wordt aangetoond in 70% van de patiënten met PAIN of carcinoom (peri)anaal.^{7,95} In mannen is 80-85% van de gevallen van anuscarcinoom geassocieerd met HPV.¹⁰ Bij hiv-seropositieven is er een directe correlatie tussen enerzijds de HPV-prevalentie, het percentage met multipale HPV-typen, de prevalentie van squameuze IN en anderzijds de hoogte van CD4.⁹⁷ Hoe lager het CD4 hoe meer van het eerstgenoemde. Perianale maligniteiten zijn vaak betrekkelijk asymptomatisch.⁹⁵ Vrouwen met anuscarcinoom hebben vaker een voorgeschiedenis van VIN, CIN, cervixcarcinoom en anale seks.⁹⁵ De diagnose PAIN moet overwogen worden in immuungecompromitteerden (hiv of iatrogene) met anogenitale



Figuur 6. Tenminste carcinoma in situ, HPV 16+.

klachten/suspecte afwijkingen, vrouwen met cervicale of vulvaire neoplasie en bij alle personen die geen goede reactie hebben op ingestelde therapie, zelfs bij anogenitale wratten. Voor screening op PAIN kan gebruik worden gemaakt van een anale PAP-uitstrijk, waarvan de sensitiviteit en specificiteit vergelijkbaar is met cervixcytologie.^{95,98}

Als behandeling komen in aanmerking chirurgie, PDT, chemotherapie (5-FU), (podofyllinotoxine), imiquimod en ablatieve behandelingen zoals N2, elektrocoagulatie, infraroodbehandeling, laserbehandeling. Ablatieve behandeling heeft het risico van anale stenose postoperatief. Imiquimod lokaal is met succes toegepast.³⁰ Het is niet duidelijk of behandeling van PAIN het risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom vermindert. Uit PAIN ontstaat in 11% PCC binnen negen jaar.⁹⁹ Immuungecompromitteerden hebben waarschijnlijk het meeste baat bij effectieve behandeling van PAIN, vanwege het hogere risico op anuscarcinoom in deze groep (zie figuur 6).¹⁰⁰

NEOPLASIE IN RELATIE TOT HIV EN ANDERE IMMUUNDEFICIËNTIES

Bij immuundeficiënten persisteert HPV vaak.¹⁰¹ HIV-seropositieve vrouwen hebben een 4-5 x zo grote kans op infectie met HPV, besmet te zijn met oncogene HPV-typen, CIN, PAIN of VIN te hebben en meer kans op cervicale, (peri)anale en vulvacarcinomen.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Vrouwen die immuunsuppressiva gebruiken, hebben een 10-30 x hoger risico op (een door HPV 16/18) veroorzaakt vulvacarcinoom.¹⁵ Er is een verhoogd risico op PAIN en anuscarcinoom bij receptief anaal contact.^{98,105} Spitzer geeft aan dat de kans op recidief of progressie van CIN na behandeling bij immuungecompromitteerden hoog is, namelijk 87% na 36 maanden.¹⁰³ De behandeling in deze groep zou agressiever moeten zijn.¹⁰⁶ Bij hiv-seropositieve MSM, is de prevalentie van vaak meerdere HPV-typen anaal hoger dan 90% en komen (HPV 16/18) geassocieerde anogenitale maligniteiten, met name anuscarcinoom, frequent voor.¹⁰¹ Sanjosé et al. en Spitzer bevelen periodieke screening op CIN en PAIN aan (elke zes maanden) bij alle hiv-seropositieven.^{103,104} Dit houdt in: cytologische analyse gevolgd door hoogresolutiecolposcopie en anoscopie.¹⁰¹ Sanjosé stelt dat een verhoogd risico op PAIN, CIN en anus- en cervixcarcinoom ondanks HAART-therapie blijft bestaan en dat screening nodig zal blijven in hiv-seropositieven en aidspatiënten.¹⁰⁴

Omdat het cervixcarcinoom een van de meest belangrijke aidsgerelateerde maligniteiten bij vrouwen is, wordt andersom aanbevolen vrouwen met een hooggradig intra-epitheliale neoplasie of cervixcarcinoom te testen op hiv.¹⁰⁷ De impact van HPV-vaccinatie is onduidelijk en langetermijn-follow-up is nodig om het natuurlijk beloop van HPV-infectie in hiv-seropositieve MSM duidelijker te krijgen.¹⁰⁸

CONTROVERSEN

In Nederland wordt het standpunt gehuldigd, dat het hebben van condylomata als zodanig geen reden is voor een cervixuitstrijkje. Toch kan er bij een klinisch beeld van condylomata acuminata soms sprake zijn van een carcinoma in situ of invasief carcinoom. Dit is niet alleen een persoonlijke observatie, maar ook bekend uit de literatuur. Hadzic beschrijft bij patiënten een evolutie van typische condylomata acuminata, naar VIN en invasief carcinoom.¹⁰⁹ Ook Majewski et al. stellen dat invasief vulvacarcinoom niet zelden ontstaat uit lang bestaande genitale wratten, mogelijk vanwege de aanwezigheid van multiële HPV-typen, inclusief latente infectie met HPV-16 of andere high-risk HPV-typen.⁷ Schrijver dezes vindt dat de klinisch practicus, bij uitgebreide therapieresistente anogenitale HPV-gerelateerde afwijkingen, altijd alert moet zijn op door HPV veroorzaakte neoplastische afwijkingen, zeker bij patiënten die (hiv of iatrogeen) immuungecompromiteerd zijn.

Een andere controversiële zaak betreft vaccinatieprogramma's. In juni 2006 is een quadrivalent HPV-vaccin (beschermend tegen HPV 6, 11, 16 en 18) goedgekeurd voor gebruik in de VS. Dit wordt aangeraden voor routine-immunisatie bij meisjes van 11 en 12 jaar en inhaalvaccinaties worden aanbevolen tot de leeftijd van 26 jaar bij meisjes.¹¹ Volgens Paavonen zijn HPV 16/18 verantwoordelijk voor 70% van alle invasieve cervixcarcinomen en zijn de quadrivalente én bivalente HPV-vaccinaties hiertegen vrijwel 100% effectief. Ook de effectiviteit bij vulvaire en vaginale HPV-gerelateerde afwijkingen is hoog.¹¹⁰ Zowel het quadrivalente vaccin (Gardasil) als het bivalente vaccin (Cervarix) blijken een significante reductie te geven van HPV-geassocieerde anogenitale afwijkingen.¹¹¹

HPV-vaccinatie (Gardasil) is in Nederland sinds oktober 2006 goedgekeurd voor gebruik voor jonge meisjes tussen 9 en 16 jaar en jonge vrouwen tussen 16 en 26 jaar. In Nederland wordt vaccinatie alleen aangeboden bij jonge meisjes. Momenteel zijn er twee preparaten ter beschikking, Gardasil (beschermt tegen HPV 6, 11, 16 en 18) en Cervarix (beschermt tegen HPV 16 en 18). In Nederland is het geen beleid jongens te vaccineren.¹¹² Indien onderzoek aantoont dat mannen acteren als HPV-reservoir en als transmitter naar vrouwen, dan zou dit moeten meewegen in de beslissing om in Nederland ook mannen te vaccineren.¹¹³

Uit studies blijkt dat de man-vrouw-HPV-transmissiekans hoog is en dat HPV-besmetting bij mannen bijdraagt tot HPV-infectie en HPV-gerelateerde-cervixafwijkingen bij vrouwen. Pharmaco-economische studies tonen aan dat profylactische quadrivalente HPV-vaccinatie aan 12-jarigen, samen met inhaalvaccinaties aan 12-24 jarigen van beide geslachten, de meest kosteneffectieve strategie is ter voorkoming van cervixcarcinoom en ter vermindering van de toekomstige werklast met 10% in soa-poliklinieken.¹¹⁴ Gezien het voorgaande menen vele experts dat ook jongens en mannen gevaccineerd zouden moeten worden. Mannen hebben een voordeel van vac-

cinatie, omdat dit niet alleen beschermd tegen anogenitale wratten, maar ook tegen penis- en anuscarcinoom. Omdat immuungesupprimeerden vaak uitgebreide HPV-geassocieerde ziekten hebben met grotere kans op het ontwikkelen van maligne tumoren, zouden transplantatiepatiënten en hiv-seropositieven veel baat kunnen hebben van deze vaccinatie.¹¹² Opgemerkt dient te worden dat deze hoge effectiviteit van vaccinatie alleen geldt voor personen die nog niet met deze virussen in contact zijn geweest. De impact van vaccinatie op populatieniveau thans, zou heel anders kunnen zijn dan vaccinatie van zogenaamde 'naïeve populaties'. Implementering van HPV-vaccinatie is een grote kans en uitdaging.¹¹⁰

Dankwoord

Met dank aan mevrouw dr. A.M.W. van Marion, afdeling Pathologie MUMC, voor het beoordelen van de histopathologische coupe's.

LITERATUUR

- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36.
- Lewis KG, Weinstock MA. Trends in Nonmelanoma Skin Cancer Mortality Rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 2007;127, 2323-7.
- Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH et al. Anal intraepithelial neoplasia part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992;340:1271-3.
- Meijden van der WI, Harmsel ter WA. *Vulva Pathologie*, Assen 2007.
- Hausen zur H. Papillomaviruses in the causation of human cancers- a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5.
- Mikhail GR. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology, and management. *J Dermatol Surg Oncol*, 1980;6:1027-35.
- Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:659-85.
- Daling JR, Sherman KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. *IARC Sci Publ*. 1992;119:223-41.
- Muñoz N, Castellsagué X, de González AB et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
- Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*, 2008;26 Suppl 10:K17-28.
- Dunne EF, Datta SD, E Markowitz L. A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US. *Cancer* 2008;113 (10 Suppl):2995-3003.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet* 1999;353:1777-83.
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50:477-80.
- Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128-33.
- Nieuwenhof van de HP, Avoort van der IA, Hullu de JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;68:131-156.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasing problem. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:803-6.
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU International* 2002;90:498-506.
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: Review of the Literature and Current Recommendations for Management. *The Journal of Urology* 2007;178:2268-76.
- Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;45:369-77.
- Kopf AW, Bart RS. Multiple bowenoid papules of the penis: a new entity? *J Dermatol Surg Oncol* 1977;3:265-9.
- Lloyd KM. Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. *Arch Dermatol* 1970;101:48-51.
- Kimura S, Hirai A, Harara R et al. Bowen's disease. Report of a case and a possible etiologic role of human papilloma virus. *Dermatologica* 1978;157:229-37.
- Civatte J. False forms of Bowen disease of the genital mucosa. *Hautarzt* 1983;34:298-305.
- Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer* 1978;42:1890-903.
- Bergeron C, Naghashfar Z, Canaan C et al. Human papillomavirus type 16 in intraepithelial neoplasia (bowenoid papulosis) and coexistent invasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:1-11.
- Della Torre G, Donghi R, Longoni A et al. HPV DNA in intraepithelial neoplasia and carcinoma of vulva and penis. *Diagn Mol Pathol* 1992;1:25-30.
- Kato T, Saijo S, Hatchome N et al. Detection of human papillomavirus type 16 in bowenoid papulosis and invasive carcinoma occurring in the same patient with a history of cervical carcinoma. *Arch Dermatol* 1988;124:851-2.
- Park KC, Kim KH, Youn SW et al. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with Bowenoid papulosis that progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1998;139:1087-91.
- Rogozinski TT, Janniger CK. Bowenoid papulosis. *Am Fam Physician* 1988;38:161-4.
- Ahmed AM., Madkan V, Tying SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin* 2006;24:157-165.
- Gimeno E, Vilata JJ, Sanchez JL. Bowenoid papulosis: clinical and histological study of eight cases. *Genitourin Med* 1987;63:109-13.
- Iwai Y, Someya K, Moriya K et al. A case of bowenoid papulosis of the penis. *Hinyokika Kyo* 1989;35:517-21.
- Scherer C, Haensch R. Bowenoid papulosis of the genito-anal region. *Fortschr Med* 1984;102:95-7.
- Steffen C. Concurrence of condylomata acuminata and bowenoid papulosis: confirmation of the

- hypothesis that they are related conditions. *Am J Dermatopathol* 1982;4:5-8.
35. Knoll LD, Sequira JW, Benson RC et al. Bowenoid papulosis of the penis: successful management with neodymium: YAG laser. *J Urol* 1988;139:1307-9.
36. Gerber GS. Carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 1994;151:829-33.
37. Wigbels B, Luger T, Metze D. Imiquimod: a new treatment possibility in bowenoid papulosis? *Hautarzt* 2001;52:128-31.
38. Beurden van M. Thesis: VIN III, aspects of etiology, diagnostics and treatment;1998.
39. King CM, Yates VM, Dave VK. Multicentric pigmented Bowen's disease of the genitalia associated with carcinoma in situ of the cervix. *Br J Vener Dis* 1984;60:406-8.
40. Belilovski de C, Lessana-Leibowitch M. Bowen's disease and bowenoid papulosis: comparative clinical, viral, and disease progression aspects. *Contracept Fertil Sex* 1993;21:231-6.
41. Jablónska S, Obalek S, Orth G. Bowenoid papulosis and its relation to Bowen's disease and atypical condylomata. *Z Hautkr* 1986;61:563-5.
42. Beck DE, Fazio VW, Jagelman DG. Perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum* 1988;31:419-22.
43. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ et al. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: a review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1999;42:945-51.
44. Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ et al. Perianal Bowen's disease: associated tumors, human papillomavirus, surgery, and other controversies. *Dis Colon Rectum* 1997;40:912-8.
45. Queyrat L. Erythroplasie du gland. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1911;22:378-82.
46. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S et al. Erythroplasia of Queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol* 2000;115:396-401.
47. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:581-90.
48. Park S, Grossfeld GD, Mcaninch JW et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *The Journal of urology* 2001;166:2112-17.
49. Lai YL, Yang WG, Tsay PK et al. Penoscrotal extramammary Paget's disease: a review of 33 cases in a 20-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1017-23.
50. Balducci L, Crawford ED, Smith GF et al. Extramammary Paget's disease: an annotated review. *Cancer Invest* 1988;6:293-303.
51. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1995;13:1009-14.
52. Molin V, Paniel BJ, Lessana-Leibowitch M et al. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:522-7.
53. Sleater JP, Ford MJ, Beers BB. Extramammary Paget's disease associated with prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:615-7.
54. Umemoto S, Inoue S, Amemiya T et al. A case of perianal Paget's disease associated with a sigmoid colon carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 1993;28:719-24.
55. Yoon SN, Park IJ, Kim HC et al. Extramammary Paget's disease in Korea: its association with gastrointestinal neoplasms. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1125-30.
56. Kitajima S, Yamamoto K, Tsuji T et al. Triple extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 1997;23:1035-8.
57. Sasaki M, Terada T, Nakanuma Y et al. Anorectal mucinous adenocarcinoma associated with latent perianal Paget's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:199-202.
58. Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA et al. Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream: case report and literature review. *South Med J* 2006;99:396-402.
59. Guerrieri M, Back MF. Extramammary Paget's disease: role of radiotherapy. *Australas Radiol* 2002;46:204-8.
60. Moreno-Arias GA, Conill C, Soal-Casas MA et al. Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva. *J Dermatol Treat* 2003;14:119-23.
61. Badgwell C, Rosen T. Treatment of limited extent extramammary Paget's disease with 5 percent imiquimod cream. *Dermatol Online J* 2006;12:22.
62. Hatch KD, Davis JR. Complete resolution of Paget disease of the vulva with imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12:90-4.
63. Mirer E, El Sayed F, Ammourey A et al. Treatment of mammary and extramammary Paget's skin disease with topical imiquimod. *J Dermatol Treat* 2006;17:167-71.
64. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI et al. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S299-35.
65. Ye JN, Rhew DC, Yip F et al. Extramammary Paget's disease resistant to surgery and imiquimod monotherapy but responsive to imiquimod combination topical chemotherapy with 5-fluorouracil and retinoic acid: a case report. *Cutis* 2006;77:245-50.
66. Hatta N, Morita R, Yamada M et al. Sentinel node biopsy in patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2004;30:1329-34.
67. Satoh Y, Kambayashi H, Azuma A et al. An autopsy case of Paget's disease of the scrotum with general metastasis. *Gan No Rinsho* 1987;33:1294-301.
68. Okuno H et al. Genital Paget's disease with general metastasis: a case report. *Hinyokika Kyo* 1988;34:714-7.
69. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 2e editie. Spain: Mosby Elsevier 2008.
70. Ariel IM. Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and review of the literature. *J Surg Oncol* 1981;16:371-83.
71. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:828-34.
72. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke Medical Center. *Surgery* 1998;124:38-48.

73. Suwandinata FS, Bohle RM, Omwandho CA et al. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:220-4.
74. Hausen zur H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
75. Hausen zur H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184:9-13.
76. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:68-71.
77. Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL et al. Basal cell carcinoma of the scrotum. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:574-8.
78. Nehal KS, Levine VJ, Ashinoff R. Basal cell carcinoma of the genitalia. *Dermatol Surg* 1998;24:1361-3.
79. Gleeson NC, Ruffolo EH, Hoffman MS et al. Basal cell carcinoma of the vulva with groin node metastasis. *Gynecol Oncol* 1994;53:366-8.
80. Ansink AC, Krul MRL, Weger de RA. Human Papillomavirus, Lichen Sclerosus, and Squamous Cell Carcinoma of the vulva: Detection and Prognostic Significance. *Gynecol Oncol* 1994;52:180-4.
81. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: The influence of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-52.
82. Neill SM, Lessana-Leibowitch M, Pelisse M et al. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1633-4.
83. Andersen WA, Franquemont DW, Williams J et al. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: two separate entities? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:329-336.
84. Husseinadeh N, DeEulis T, Newman N et al. HPV changes and their significance in patients with invasive squamous cell carcinoma of the vulva: A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 1991;43:237-41.
85. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 1997;38 Suppl 1:S20-5.
86. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS et al. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1482-5.
87. Sagerman PM, Choi YJ, Hu Y et al. Human papillomavirus, vulvar dystrophy, and vulvar carcinoma: differential expression of human papillomavirus and vulvar dystrophy in the presence and absence of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1996;61:328-32.
88. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler et al. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45:613-5.
89. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D et al. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathological study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 2002;84:94-101.
90. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995;86:51-4.
91. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-22.
92. Seters van M, Beurden van M, Craen de AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
93. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1319-26.
94. Chafe W, Richards A, Morgan L et al. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol* 1988;31:154-65.
95. Herat A, Whitfield M, Hillman R. Anal intraepithelial neoplasia and anal cancer in dermatological practice. *Australian Journal of Dermatology* 2007;48:143-155.
96. Palewsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008;5:78-85.
97. Palefski JM. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and woman. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:15-20.
98. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:62-6.
99. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715-17.
100. Place RJ, Gregorczyk SG, Huber PJ et al. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001;44:506-12.
101. Maclean GM et al. Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:709-12.
102. Kuhn L, Sun XW, Wright TC jr. Human immunodeficiency virus infection and female lower tract malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:35-9.
103. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:131-7.
104. Sanjosé de S, Palefski J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* 2002;89:201-11.
105. Bradshaw BR, Nuovo GJ, DiCostanzo D et al. Human papillomavirus type 16 in a homosexual man. *Arch Dermatol* 1992;128:949-52.
106. Stratton P, Ciacco KH. Cervical neoplasia in the patient with HIV infection. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:86-91.
107. Abercrombie PD, Korn AP. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. *Oncology (Williston Park)*. 1988;12:1735-9.
108. Kreuter A, Brockmeyer NH, Altmeyer P et al. Anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:925-34.
109. Hadzi B, Djurdjevi S, Hadzi M. Morphologic manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and anogenital region. *Med Pregl*. 1998;51:265-70.

110. Paavonen J, Lehtinen M. Introducing human papillomavirus vaccines-questions remain. *Ann Med* 2008;40:162-6.
111. Rogers LJ, Eva LJ, Luesley DM. Vaccines against cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:570-4.
112. Gross G. Impact of prophylactic human papillomavirus vaccines on dermatology and venereology. *G Ital Dermatol Venereol* 2008;143:259-65.
113. D'Hauwers KW, Tjalma WA. HPV in men. *Euro J Gynaecol Oncol* 2008;29:338-40.
114. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007;107(2 Suppl 1):S24-6.

SAMENVATTING

Anogenitale (pre)maligniteiten komen relatief veel voor en HPV speelt daarbij een belangrijke rol. Lichen sclerosus is een belangrijke dermatose als het gaat om het ontstaan van anogenitale maligniteiten.

Bij de benaming van (pre)maligniteiten anogenitaal worden klinische termen (vanuit het verleden) en histologische termen naast elkaar gebruikt. Bij verschillende klinische beelden zoals ziekte van Bowen, bowenoïde papulose en M. Queyrat gaat het histopathologisch om hetzelfde beeld. Bij intra-epitheliale neoplasie valt niet alleen aan squameuze intra-epitheliale neoplasie te denken, maar ook aan de niet-squameuze intra-epitheliale neoplasie, ziekte van Paget en melanoma in situ. Bij al dan niet hiv gerelateerde immuundeficiëntie is de kans op (HPV geïnduceerde)(anogenitale)(pre)maligniteiten groter hetgeen consequenties heeft voor de behandeling en follow-up.

TREFWOORDEN

HPV – (pre)maligniteiten – anogenitaal – immuundeficiëntie

SUMMARY

Anogenital (pre-)malignancies often occur and in these cases HPV plays an important role. Lichen sclerosus is an important dermatosis as far as the development of anogenital malignancies is concerned.

In naming anogenital (pre-)malignancies (historical) clinical and histological terms often go along. In different clinical presentations like M. Bowen, bowenoid papulosis and M. Queyrat, the histological picture is the same. Intra-epithelial neoplasia is not restricted to squamous intra-epithelial neoplasia (bowenoid papulosis, M. Bowen, Erythroplasia of Queyrat), but also includes non-squamous intra-epithelial neoplasia, M. Paget and melanoma in situ. In case of possible HIV related immunodeficiency there is a greater chance for (HPV) induced (anogenital)(pre)malignancies which has consequences for treatment and follow-up.

KEYWORDS

HPV – (pre-)malignancies – anogenital – immunodeficiency

Virale orale infecties

E. Lebas, O. Wauters, M. Sabatiello, A. Choffray, A.F. Nikkels

Afdeling Dermatologie, Universiteits Ziekenhuis, Luik

Correspondentieadres:

Prof. dr. Arjen F. Nikkels MD, PhD.

Department of Dermatology

CHU of Sart Tilman

University of Liège

B-4000 Liège, Belgium.

Telefoon: +32-43667232

Fax: +32-43667234

E-mail: af.nikkels@chu.ulg.ac.be

INTRODUCTIE

Virale infecties van de orale mucosa zijn veel voorkomende aandoeningen. Sommige van deze infecties worden hoofdzakelijk waargenomen door huisartsen en kinderartsen, zoals echo-, entero-, en coxsackieinfecties¹⁻³, terwijl andere vaak eerder door de dermatoloog worden gezien, zoals infecties met het herpes simplexvirus (HSV)^{4,7}, varicellazostervirus (VZV)^{8,9} en het humaanpapillomavirus (HPV).^{10,11} Bij de immunocompetente patiënt zijn de klinische manifestaties vaak duidelijk genoeg voor een correcte diagnose, terwijl bij de atypische beelden bij de immuungeprimeerde patiënt complementaire diagnostische technieken nodig zijn. De herkenning ervan is essentieel voor een optimale behandeling. Dit artikel geeft een overzicht van de voornaamste virale aandoeningen van de orale mucosa.

CAUSALE VIRUSSEN

Verschillende virale aandoeningen kunnen zich voordoen ter hoogte van de orale en de anogenitale mucosa. Het klinisch beeld, de leeftijd van de patiënt, de frequentie, het beloop van de ziekte en de eventuele bijkomende symptomen kunnen al een eerste benadering geven van een differentiële diagnose.

Tabel 1 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische kenmerken van de meest voorkomende virale aandoeningen, ter hoogte van de orale mucosa. Het causale virus (en eventuele subtype), het type virus (DNA of ssRNA), de gastheer cel (als bekend), de leeftijd waarop de ziekte gebruikelijk optreedt, de frequentie van voorkomen, de benaming van de ziekte en de meest voorkomende elementaire laesies.

Tabel 2 geeft de belangrijkste gegevens weer omtrent de mogelijkheid tot recidief, de context



Figuur 1. Herpes simplexvirus gingivostomatitis.



Figuur 2. Varicellazosterviruslaesies van de tong.



Figuur 3. Hairy oral leukoplakia in een hiv-patiënt.

(immunocompetente patiënt of niet), het beloop en gemiddelde tijdsduur, de diagnostische methoden en de eerstelijnsbehandeling.

Deze twee tabellen kunnen helpen als eerste benadering in de differentiële diagnose van orale virusinfecties.

Virus	Type	Gast-heer cel	Leeftijd	Frequentie	Klinische manifestatie	Type laesie
HSV-1	DNA	Kc	Kind	Zeldzaam	Gingivostomatitis	Vesikels, ulceraties
HSV-1	DNA	Kc	Volw.	Frequent	Labiale herpes	Vesikels, ulceraties, korsten
HSV-2	DNA	Kc	Volw.	Zeldzaam	Stomatitis	Ulceraties
HSV-1	DNA	Kc	Volw.	Zeldzaam	Erythema multiforme	Ulceraties,
HSV-1	DNA	Kc	Volw.	Zeldzaam	Mediane glossitis	Ulceraties, hyperkeratose
HSV-8	DNA	Kc	Volw.	Zeldzaam	Kaposilaesies	Vasculaire noduli
EBV	DNA	Ec	Volw.	Zeldzaam	Hairy oral leukoplakia	Wratachtig
CMV	DNA	Ec	Volw.	Zeldzaam	Aspecifieke ulceraties	Ulceraties
HPV 1,2	DNA	Kc	Volw. Kind	Frequent	Wrat	Hyperkeratose
HPV 1,13,32	DNA	Kc	Volw.	Zeldzaam	Ziekte van Heck Focale epitheliale hyperplasie	Wratachtige laesies
Pox	DNA	Kc	Kind Volw.	Frequent	Molluscum contagiosum	Molluscumachtige kleine laesies
Morbillivirus	DNA	Ec	Kind	Frequent	Mazelen	Erytheem Witblauwe punctiforme laesies (Köplik)
Togavirus	RNA	Ec	Kind	Frequent	Rubella	Erytheem
Rhabdovirus	ssRNA	Ec ?	Kind	Zeldzaam	Vesicular stomatitis virus infection	Vesikels
Coxsackievirus A1,2,3,6,8,4,9 Echo 6,17	ssRNA	Ec ?	Kind	Frequent	Herpangina	Vesikels
Coxsackievirus A10,16, B4,5, Echo 6,11	ssRNA	Ec ?	Kind Volw.	Zeldzaam	Erythema multiforme-like syndrome	Vesikels
Coxsackievirus B (25,32)	ssRNA	Ec		Zeldzaam	Hemangioma-like	Vasculaire noduli
Coxsackievirus A: (16,5,10 7,9) B: (1,3,5) Echo 71	ssRNA	Ec	Kind	Zeldzaam	Hand-voet-mond	Vesikels, ulceraties

Tabel 1. Overzicht van de voornaamste klinische eigenschappen van virale infecties van de orale mucosa.

PATHOGENESE

De huidlaesies worden meestal door een virale infectie van de gastheer cel veroorzaakt, maar zijn soms te wijten aan een paraviraal fenomeen, of kunnen als opportunistische infectie optreden. In de eerste groep vinden we de HSV- en HPV-infecties, terwijl het erythema multiforme een voorbeeld is van de tweede groep. Opportunistische infecties zijn bijvoorbeeld de hiv- en HSV-geïnfecteerde genitale laesies.

Virale replicatie van HSV, HPV, en Molluscipoxviridae vindt plaats in keratinocyten, terwijl enterovirussen, coxsackievirus, en echovirussen waarschijnlijk hoofdzakelijk een endotheliale infectie veroorzaken.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Ter hoogte van de orale mucosa is het niet altijd mogelijk om een differentiële diagnose te stellen. Orale ulceraties kunnen ook door medicamenten veroorzaakt worden, of optreden bij blaarziekten en schimmelinfecties. HPV- of EBV-wratachtige of lichenachtige laesies moeten onderscheiden worden

van lichen planus, lichenificatie, leukoplakie, verrucous carcinoom en plaveiselcelcarcinoom.

DIAGNOSTISCHE TECHNIEKEN

Complementaire diagnostische technieken zijn bij de virale orale ziektes niet nodig als het klinisch beeld duidelijk is of niet van belang voor het beleid. Bijvoorbeeld, bij de orale erupties bij kinderen is het niet van therapeutisch belang om te weten of het om een coxsackie- of een echovirus gaat, en nog minder om welk subtype. Deze data zijn alleen interessant voor epidemiologisch onderzoek. Bij onduidelijke klinische presentaties is de tzancktest of immunotzancktest een snel, goedkoop, gevoelig en betrouwbaar middel om HSV van VZV te onderscheiden.⁸ Huidbiopten en vervolgens immunohistochemisch onderzoek, in situ hybridisatie, of PCR zijn vooral nuttig bij hyperkeratotische laesies en helpen HPV-infecties te onderscheiden van lichen planus, leukoplakie of plaveiselcelcarcinoom in situ. Serologie is alleen interessant in HSV- en VZV-primoinfecties, CMV-, EBV-infecties of eventueel mazelen of rode hond.¹²⁻¹⁶ HPV-typing met behulp van in situ

Klinische manifestatie	Recidief	Context	Beloop Tijdsduur	Diagnose	Behandeling
Gingivostomatitis	/		15-21 d	K,T,IT	Afwachten, ACV
Labiale herpes	Ja		3-6 d	K	Afwachten ACV lokaal, po
Stomatitis	Ja		3-6 d	K,T,IT,VC	Afwachten, ACV
Erythema multiforme	Ja		10-15 d	K,T,IT,VC	ACV, topische CS
Mediane glossitis	Mogelijk	HIV, immunosuppressie	Weken	K,H,IHC	ACV po, iv
Kaposielaesies	Mogelijk	HIV, immunosuppressie	Weken	H	Destructieve methodes
Hairy oral leukoplakia	Mogelijk	HIV immunosuppressie	Weken, maanden	H,IHC	Cryotherapie, CO ₂ -laser
Aspecifieke ulceraties	Mogelijk	HIV, immunosuppressie	3-6 dagen	H,IHC	?, Cymevene?
Wrat	Mogelijk		Weken, maanden	K	Cryotherapie, CO ₂ -laser, etc
Ziekte van Heck	Mogelijk		Weken, maanden	K,H,IHC	Cryotherapie, imiquimod, CO ₂ -laser
Molluscum contagiosum	Mogelijk		Weken, maanden	K	Cryotherapie Curettage
Mazelen	Uitzonderlijk		7-10 dagen	K,S	Vaccinatie
Rubella	Uitzonderlijk		7-10 dagen	K,S	Vaccinatie
Vesicular stomatitis	Mogelijk	HIV, immunosuppressie	5-7 dagen	H,IHC	Symptomatisch
Herpangina	Mogelijk		5-7 dagen	K	Symptomatisch
Erythema multiforme like	Mogelijk		10 dagen	K,H,IHC	Symptomatisch
Hemangioma-like	Mogelijk		Weken	H	Spontane genezing, Elektrocoagulatie, Laser
Hand-Foot-Mouth	?		1 week	K	Symptomatisch

Tabel 2: Diagnose en behandeling van virale infecties van de orale mucosa.

K: klinisch onderzoek, T: tzancktest, IT: immunocytoologische tzancktest, H: histologie, IHC: immunohistologie, ISH In situ hybridisatie, PCR: polymerase chain reaction, S: serologie, VC: viruscultuur, ACV: acyclovir, CS: corticosteroïden, PO: per os, IV: intraveneus

hybridisatie of PCR is ook niet nodig voor routinebehandelingen.

De in tabel 2 vermelde diagnostische technieken zijn de meest gebruikte in de praktijk, wat niet betekent dat de overige methoden niet bruikbaar zijn.

BEHANDELING

HSV- en VZV-infecties worden in de regel met antivirale middelen behandeld, zoals aciclovir, famciclovir, valaciclovir. In geval van virale resistentie kan naar foscarnet of cidofovir worden omgeschakeld. CMV, EBV en HSV-8 hebben specifieke antivirale agentia, maar die worden nooit gebruikt (en zijn bijna nooit nodig) voor de behandeling van orale laesies. Voor HPV- en poxvirusinfecties zijn geen directe antivirale middelen beschikbaar. Destructieve methoden (cryotherapie, elektrocoagulatie, CO₂-laser enzovoort), topisch imiquimod (moeilijk bruikbaar in de mondholte) zijn hiervoor de meest toegepaste behandelingen. Voor coxsackie-, echo- en enterovirale aandoeningen bestaan geen antivirale middelen en de behandeling is gewoonlijk alleen maar symptomatisch.¹³⁻¹⁶

LITERATUUR

1. Fenton SJ, Unkel JH. Viral infections of the oral mucosa in children: a clinical review. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997;9:683-90.
2. Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:735-42.
3. Suzuki Y, Taya K, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi JM, Ohkusa Y, Okabe N. Study on Risk Factors for Severe Hand-foot-and-mouth Disease. *Pediatr Int* 2009 in press.
4. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37:107-21.
5. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis* 2006;12:254-70.
6. Gross G, Harding K, Karlsmarks T, Kirsner R, Lewis M, Nikkels AF, Schechter L. How to manage recurrent orofacial herpes simplex virus-1 lesions. *Pharmaceutical Journal* 2009 in press.
7. Nikkels AF, Piérard GE. Treatment of mucocutane-

- ous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:475-87.
8. Nikkels AF, Piérard GE. The Tzanck smear: heading the right way! *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:152-3.
 9. Mustafa MB, Arduino PG, Porter SR. Varicella zoster virus: review of its management. *J Oral Pathol Med* 2009 in press.
 10. Yasar S, Mansur AT, Serdar ZA, Goktay F, Aslan C. Treatment of focal epithelial hyperplasia with topical imiquimod: report of three cases. *Pediatr Dermatol* 2009;26:465-8.
 11. Bassiounas K, Danielides V, Georgiou I, Photos E, Zagorianakou P, Skevas A. Oral focal epithelial hyperplasia. *Eur J Dermatol* 2000;10:395-7.
 12. Reichart PA. Oral ulcerations in HIV infection. *Oral Dis* 1997;3 Suppl 1:S180-2.
 13. Mendoza N, Diamantis M, Arora A, Bartlett B, Gewirtzman A, Tremaine AM, Tyring S. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:295-305.
 14. Piperi E, Omlie J, Pambuccian S, Koutlas IG. Oral Hairy Leukoplakia in HIV-Negative Patients: Report of 10 Cases. *Int J Surg Pathol* 2008 in press.
 15. Duke T, Mgone CS. Measles: not just another viral exanthem. *Lancet* 2003;361:763-73.
 16. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.

SAMENVATTING

Herpes simplex virus (HSV-1,2), humaanpapillomavirus (HPV) kunnen in orale en anogenitale regio's worden aangetroffen. Daarentegen komen het hand-voet-mondsyndroom (coxsackievirus A_{5,7,9,10,16}, B_{1,3,5}, echovirus, enterovirus 71), mazelen, rode hond en hairy oral leukoplakia (EBV) eigenlijk alleen maar voor in de orale mucosa.

Klinische herkenning kan worden gestaafd met behulp van verschillende methoden, zoals viruscultuur, cytologie, histologie, immunohistochemie, hybridisatie in situ en PCR. Nadere diagnostiek is vooral interessant bij de immunogedeprimeerde patiënt, bij wie zich vaak atypische klinische manifestaties voordoen.

De behandeling berust op het gebruik van antivirale middelen, het stimuleren van het gastheer-immuunsysteem en op destructieve methoden.

TREFWOORDEN

orale mucosa – virale infecties – herpes simplexvirus – humaan papillomavirus

SUMMARY

Herpes simplex virus (HSV_{1,2}) and human papillomavirus (HPV) infections are typically encountered in both oral and anogenital areas, whereas Hand-foot-and mouth syndrome (Coxsackievirus A and B groups, Echovirus, Enterovirus 71), measles, rubella, and EBV-related hairy oral leukoplakia are typically restricted to the oral cavity.

Clinical recognition may be confirmed by various diagnostic methods including viral culture, cytology, histology, immunohistochemistry, in situ hybridization and PCR. Confirmation is particularly interesting in the immunocompromised patient presenting atypical clinical manifestations.

Treatment relies on antiviral therapy, stimulating the host immune response by immune response modifiers, and different destructive techniques.

KEYWORDS

oral mucosa – viral infections – herpes simplex virus – human papillomavirus

Proctologie; wat u altijd al wilde weten, maar nooit durfde te vragen

M.T. Bousema

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort en Baarn

*Correspondentieadres:
De heer M.T. Bousema
Afdeling Dermatologie
Meander Medisch Centrum Amersfoort
Locatie Elisabeth Ziekenhuis
Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort
E-mail: mentebousema@gmail.com*

Het artikel van collega Van der Vleuten, in het juni-nummer van ons Tijdschrift¹, zie ik als uitdaging om tijdens de nascholing van de SNNDV in november een actueel en hopelijk enthousiasmerend overzicht te presenteren over de proctologie. Ik zal daarbij veel beeldmateriaal tonen. De voordracht is na de nascholing digitaal beschikbaar in een webalbum.²

De recentste CBO-richtlijn over dit onderwerp, de CBO Consensus Hemorroiden, dateert van 1993.³ Onlangs is een zeer overzichtelijke NHG-Standaard over rectaal bloedverlies verschenen.⁴ Daarnaast zijn er meerdere fraaie artikelen over proctologie gepubliceerd, die tijdens de voordracht aan de orde zullen komen.

Proctologie is een boeiend onderdeel van de dermatologie. Het betreft over het algemeen patiënten met anale klachten in de zin van jeuk, pijn of bloedverlies. Deze klachten bestaan dikwijls al gedurende langere tijd. De afwijkingen zijn meestal met

simpele maatregelen of ingrepen te behandelen. De patiënten van het proctologiespreekuur zijn dan ook vaak tevreden en dankbaar.

Het aantal verschillende diagnoses dat gesteld wordt tijdens het proctologiespreekuur, is niet groot. Het gaat veelal om hemorroiden, fissuren, perianaal trombosen, eczeem of marissen. Veel minder vaak betreft het bijvoorbeeld proctalgie fugax of een rectumcarcinoom. Voor proctologie geldt dan ook bij uitstek: "Atypische presentaties van frequente ziekten komen vaker voor dan typische presentaties van zeldzame aandoeningen."

Hopelijk draagt de voordracht in combinatie met het webalbum, in aansluiting op ons artikel van 2001⁵, bij aan de (na)scholing in de proctologie.

LITERATUUR

1. Vleuten van der CJM. Dermatologische proctologie in Nederland. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:296-300.
2. <http://picasaweb.google.com/mtbousema>
3. Janssen LWM. Consensus Hemorroiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2106-2109.
4. Damoiseaux RAMI, Jong de RM, Meij de MA. NHG-Standaard Rectaal Bloedverlies. *Huisarts Wet* 2009;52:23-38.
5. Bousema MT, Kuiters GRR. Proctologie voor de dermatoloog: een actueel overzicht. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2001;11:214-217 (beschikbaar op <http://sites.google.com/site/mtbousema>).

De vulvapoli

C.L.M. van Hees

Dermatoloog, Reinier de Graaf Groep, locatie Diaconesseshuis Voorburg

*Correspondentieadres:
C.L.M. van Hees
Reinier de Graaf Groep,
Locatie Diaconesseshuis Voorburg
Fonteynenburglaan 5
2275 CX Voorburg
E-mail: hees@rdgg.nl*

Lichen sclerosus	31,6 %
Eczeem (atopie, irritatie, allergie)	11,4 %
Lichen simplex chronicus	10,4 %
Vulvair vestibulitis syndroom	4,1 %
Geen diagnose	3,9 %
Vulvovaginale candidiasis	3,8 %
Lichen planus	3,6 %
Minder dan 3%:	
Aften	Morbus Behçet
Angiokeratoma	Morbus Paget
Atrofische vulvitis	Morbus Sjögren
Bartholinitis	Naevus naevocellularis
Basaalcelcarcinoom	Neurinoom
Bestralingsdermatitis	Obstipatie
Condylomata acuminata	Plaveiselcelcarcinoom
Dysplastische naevus	Pruritus vulvae
Epidermale cyste	Psoriasis
Essentiële vulvodynie	Seborrhoïsch eczeem
Fibroom	Steatocystoma multiplex
Fordyce spots	Syringoma
Fysiologische papillomatose	Tinea cruris
Granulatieweefsel	Type I allergie
Hematoom	Urticaria (factitia)
Herpes genitalis	VAIN
Hyperhidrosis	Varices vulva
Hidradenitis suppurativa	VIN
Hypertone bekkenbodem	Vitiligo
Hypertrofie labia minora	Vulvitis plasmacellulair van Zoon
Intertrigo	Vulvodynie
Mechanische beschadiging (coïtus)	Vulvovaginitis

Tabel 1. Diagnose bij 400 patiënten.²

INTRODUCTIE

Wim van der Meijden was vijftien jaar geleden de eerste dermatoloog/gynaecoloog die in Nederland in Rotterdam een zogeheten vulvapoli startte.¹ Momenteel zijn minimaal zeventien vulvapoli's actief. De vulvapoli van de Reinier de Graaf Groep startte in 1999, op initiatief van de vakgroepen gynaecologie en dermatologie. Al snel ontstonden, net als in Rotterdam, lange wachtlijsten van patiënten uit het hele land. Hierdoor werd duidelijk dat er een capaciteitsprobleem was en dat zowel voor patiënten als voor verwijzers (huisarts, gynaecoloog, dermatoloog, seksuoloog e.a.) het overzicht van vulvapoli's in Nederland ontbrak. In 2007 verscheen het eerste Nederlandse leerboek *Vulvopathologie*² en zag de website www.vulvapoli.nl het licht, en in 2008 werden alle leden van de NVOG (Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) en de NVDV benaderd met het verzoek om vulvapoli's voor vermelding op de website aan te bieden. Momenteel worden zeventien poli's vermeld. In december 2008 vond een landelijke kennismakingsbijeenkomst plaats van zeventig gynaecologen en dermatologen. Dit heeft geleid tot de officiële oprichting van de Nederlandse Vereniging voor VulvaPathologie in juli 2009. Het bestuur van de NVvVP bestaat uit dermatologen en gynaecologen, bijgestaan door een seksuoloog, bekkenfysiotherapeut, plastisch chirurg en patholoog.

VAKOVERSCHRIJDEND

De vulva is het domein van zowel de dermatoloog als de gynaecoloog. In de praktijk blijken patiënten met bepaalde klachten vooral bij de gynaecoloog terecht te komen en anderen vooral bij de dermatoloog. Zo zijn dyspareunie en vulvodynie voor de gynaecoloog bekendere klachten, de vulvaire dermatosen zijn meer het terrein van de dermatoloog. Lichen sclerosus wordt bij beide disciplines veelvuldig gezien. Tabel 1 toont een overzicht van de op onze vulvapoli gediagnosticeerde aandoeningen in een groep van vierhonderd patiënten.³ In dit artikel en in de presentatie komen vooral de vakoverschrijdende aspecten van de vulvopathologie aan bod.

Lichen sclerosus is de meest gestelde diagnose, zowel op onze poli als in de internationale literatuur. De reden dat patiënten uiteindelijk bij een vulvapoli terechtkomen, varieert: er is geen of een onjuiste diagnose gesteld, de behandeling is niet optimaal of niet effectief, of patiënten zijn angstig. Opvallend is

	Lichen sclerosus	Lichen planus
Voorkeurslokalisaties	Vulva en periaanaal, 8-figuur Huid Koebnerfenomeen	Vulva en vagina Mondslimvlies, farynx Huid, behaarde hoofd, nagels Oesofagus Koebnerfenomeen
Primaire klacht	Jeuk Pijn Dyspareunie	Pijn, afscheiding Jeuk Dyspareunie

Tabel 2. Klassieke klinische verschijnselen bij vulvaire lichen sclerosus en lichen planus.

Oude classificatie		
Vulvair vestibulitis syndroom (focale vulvitis)	Essentiële vulvodynie	
- Jonge vrouwen - Pijn gelokaliseerd t.p.v. het vestibulum bij poging tot penetratie, inbrengen van tampons, dragen van strakke kleding, aanraken - Positieve “touch test” - Aanleiding: infectie, bekkenbodemp hypertonie, onprettige seksuele ervaring - Associaties: irritable bowel syndrome, obstipatie, interstitiële cystitis.	- Postmenopauzale vrouwen - Brandende pijn (hyperesthesie, als burning mouth syndroom of postherpetische neuralgie) spontaan en continu aanwezig, verergert bij lang zitten, strakke kleding, fietsen - Pijn gelokaliseerd t.p.v. het perineum, uitstralend naar perianale regio en mediale zijde bovenbenen	
Classificatie ISSVD 2003		
A. Vulvaire pijn gerelateerd aan een specifieke aandoening	B. Vulvodynie	
1. Infectieus (bijv. candidiasis, herpes) 2. Inflammatoir (bijv. lichen planus, psoriasis) 3. Neoplastisch (bijv morbus Paget, plaveiselcelcarcinoom) 4. Neurologisch (bijv. herpes neuralgie, zenuwcompressie)	Gegeneraliseerd - Geprovoceerd - Spontaan - Gemengd (geprovoceerd en spontaan pijn)	Gelokaliseerd (bijv. vestibulodynie, clitorodynie) - Geprovoceerd - Spontaan - Gemengd (geprovoceerd en spontaan pijn)

Tabel 3. Classificatie van vulvodynie door de ISSVD.⁵

dat er af en toe nog testosteronpropionaat-bevattende externa en regelmatig oestrogeen- of progestageen-bevattende preparaten worden toegepast. Deze worden als obsoleet beschouwd voor deze indicatie. Vaak wordt ook een te zwak werkende corticosteroïd-crème of zalf voorgeschreven. Er bestaat verder een enorme behoefte aan voorlichting.

Lichen simplex chronicus wordt door dermatologen meestal goed herkend en behandeld, maar blijkt voor andere disciplines moeilijk. Het wordt gezien bij de bekende predisponerende factoren, zoals atopie, maar ook bijvoorbeeld bij of na vulvovaginale candidiasis of incontinentie voor urine en feces. Emotionele factoren spelen vaak een rol. Ook lijkt overgewicht een predisponerende rol te spelen.

De atopische patiënte kan zich presenteren met alleen erytheem van de vulva, of erytheem met lichte schilfering, een weinig indrukwekkend beeld dat weliswaar forse jeuk en branderigheid kan veroorzaken. Dit vulvaire eczeem in het kader van atopie kan verergeren door ortho-ergische en contactallergische factoren.

Vulvovaginale lichen planus blijft een zeldzame, zeer uitdagende aandoening. De etiologie is nog steeds onduidelijk. De hypothese dat zowel lichen planus als lichen sclerosus auto-immuunaandoeningen zijn, wordt ondersteund door een recent gepubliceerde studie⁴ waarin bij 28,4% van 190 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus en 29% van 126 vrouwen met vulvaire lichen planus ten minste één andere auto-immuunziekte werd vastgesteld. In de controlegroep was dit 11,8%. Opvallend verschil tussen beide patiëntencategorieën betrof de aanwezigheid van circulerende autoantistoffen. In de groep met lichen planus werd bij 41% ten minste één positieve test gevonden, in de lichensclerosusgroep bij 21%, wat niet verschilde van de controlegroep (20%). Klinisch en histologisch is de diagnose niet altijd te stellen en kan het onderscheid met vooral lichen sclerosus moeilijk zijn, vooral als de klassieke klinische verschijnselen ontbreken of overlap vertonen (tabel 2). Bij late herkenning van lichen planus dreigt naast resorptie van de labia minora en vernauwing van de introitus obliteratie van de vagina. Tot de helft van de patiënten reageert matig tot slecht op een breed scala aan behandelingen.

1	Niet-neoplastische epitheliale afwijkingen van huid en mucosa Lichen sclerosus (voorheen lichen sclerosus et atrophicus) Squameuze celhyperplasie (voorheen hyperplastische dystrofie) Andere dermatosen	
2	Squameuze intra-epitheliale neoplasie	
	VIN, usual type	ongedifferentieerde VIN HPV-gerelateerd jonge vrouwen multifocaal 2,6% invasie
	VIN, differentiated type	gedifferentieerde VIN zeldzaam geassocieerd met lichen sclerosus doorgaans unifocaal 28% invasie
3	Niet-squameuze intra-epitheliale neoplasie Paget's disease Melanoma in situ	

Tabel 4. ISSVD nomenclatuur voor vulvaire afwijkingen.

1.	VIN bij LS: radicale excisie, jaarlijkse follow-up, levenslang
2.	Gedifferentieerd type VIN: radicale excisie, jaarlijkse follow-up, levenslang
3.	Unifocale VIN: excisiemarge 5 mm, jaarlijkse follow-up, levenslang
4.	Multifocale VIN zonder LS: 'Mapping' middels multiële bipten. Excisie van laesies die klachten geven of verdacht zijn voor maligniteit, laserevaporatie of imiquimod voor restlaesies, levenslange follow-up
5.	VAIN en CIN door inspectie en cervixcytologie uitsluiten

Tabel 5. Nederlandse VIN-richtlijn.

VULVAIRE PIJN

Vulvodynie, vulvaire pijn zonder duidelijk anatomisch substraat, werd dertig jaar geleden erkend als ziektebeeld en als zodanig gedefinieerd door de International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). Hieronder vallen de twee pijnsyndromen die als term in de dagelijkse praktijk nog steeds het meest gebruikt worden: de essentiële vulvodynie en het vulvaire vestibulitisyndroom (voorheen focale vulvitis). De leden van ISSVD waren niet tevreden met deze terminologie. Vooral de term vestibulitis werd geschrapt, omdat er geen sprake bleek te zijn van een inflammatoire aandoening. Er werd een nieuwe classificatie aangenomen waarin een duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen vulvaire pijn die gerelateerd is aan een specifieke aandoening, en vulvodynie, pijn zonder duidelijke onderliggende aandoening. Vulvodynie kan daarnaast gegeneraliseerd of gelokaliseerd zijn, en geprovoceerd (bij aanraken, coïtus, fietsen) of spontaan. Tabel 3 toont de oude en nieuwe classificatie.

VULVAIRE INTRA-EPITHELIALE NEOPLASIE (VIN)^{2,6}

Er worden drie intra-epitheliale neoplasieën van de vulva onderscheiden. Squameuze VIN (uitgaand van het plaveiselcel epitheel), Morbus Paget (intra-epitheliale neoplasie van adenocarcinoomcellen in de epidermis en de huidadnexen) en melanoma in situ.

VIN heeft vele namen gekend, zoals morbus Bowen, erythroplasie van Quéryrat en bowenoïde papulose. De ISSVD adviseert om bij "squameuze intra-epitheliale neoplasie" alleen nog de term VIN te gebruiken, sinds 1976 onderverdeeld in VIN I (milde atypie), VIN II (matige atypie) en VIN III (ernstige atypie, carcinoma in situ).

In 2004 heeft de ISSVD de nomenclatuur voor squameuze VIN veranderd (tabel 4). Histologische veranderingen die vroeger VIN I genoemd werden, worden beschouwd als een vlak condylom of een HPV-effect. De term VIN wordt alleen nog gebruikt voor hooggradige dysplasie, de vroegere VIN II en III. De incidentie van VIN is in de laatste dertig jaar verdubbeld. De gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose is 35 jaar. Ongeveer 90% van de

VIN is geassocieerd met HPV-infectie, meestal HPV-16. Meer dan 90% van de vrouwen met VIN rookt meer dan twintig sigaretten per dag. Bij twee derde van de patiënten komt tegelijkertijd cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) voor en bij 15% vaginale intra-epitheliale neoplasie (VAIN). De diagnose wordt histologisch gesteld. Van belang is of de afwijking unifocaal is, of multifocaal. Unifocale VIN is namelijk tien maal vaker geassocieerd met een invasief carcinoom dan multifocale VIN. Unifocale VIN dient chirurgisch radicaal behandeld te worden, met een marge van 5 mm. Bij multifocale VIN is radicale chirurgie vaak niet mogelijk zonder ernstige mutilatie. Bovendien blijkt dat de kans op een recidief en op het ontwikkelen van een invasief carcinoom na een vulvectomie niet verschilt van die na lokale excisie of CO₂-laser-evaporisatie. Imiquimod 5%-crème heeft inmiddels een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van multifocale VIN. Bij patiënten met VIN dienen CIN en VAIN uitgesloten te worden. Levenslange follow-up is in principe noodzakelijk (tabel 5).

Concluderend wil ik stellen dat de samenwerking tussen gynaecoloog en dermatoloog een toegevoegde waarde heeft bij de diagnostiek en behandeling van vulvaire afwijkingen. Een kijkje over de grens is al mogelijk bij jaarlijkse cursus vulvopathologie, en de najaarsvergadering van de NVvVP.⁷

SAMENVATTING

Multidisciplinaire samenwerking tussen gynaecoloog en dermatoloog op een vulvapatiënt heeft zin en komt in Nederland de laatste jaren vaker voor. Opvallende bevindingen danwel nieuwe ontwikkelingen wat betreft diagnostiek, behandeling en classificatie van een aantal ziektebeelden wordt besproken.

TREFWOORDEN

vulvapatiënt – vulvopathologie

LITERATUUR

1. Meijden van der WI. De multidisciplinaire vulvapolikliniek: optimalisering van zorg en uitstekende mogelijkheden voor onderwijs en onderzoek. *Lecture Congres Infertilititeit, Gynaecologie en Obstetrie Anno 2001. De Doelen*, 29 mei 2001.
2. Meijden van der WI, Harmsel ter WA, red. *Vulvopathologie*. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV, 2007.
3. Debruijn BAH, van Hees CLM, Ter Harmsel WA. De meerwaarde van een multidisciplinaire vulvapatiënt: een evaluatie van 400 patiënten. *NVOG Congres 29-30 mei 2008 te Haarlem*.
4. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. Arch Dermatol. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008 Nov;144(11):1432-5.
5. Moyal-Barraco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD Terminology and Classification of Vulvodynie. A historical perspective. *J Reprod Med* 2004 Oct;49:772-777.
6. Van Seters, M. *Vulvar Intraepithelial Neoplasia. New concepts and strategy*. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2008, ISBN: 978-90-8559-401-7
7. www.vulvapati.nl

SUMMARY

Multidisciplinary vulvar clinics are important and are more common in the Netherlands. Remarkable findings and/or new developments concerning diagnosis, treatment and classification of several vulvar diseases will be presented.

KEYWORDS

vulvar clinics – vulvar disease

Behandeling van recidiverende afteuze stomatitis

P. De Haes

Dienst Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Correspondentieadres:

Prof. dr. P. De Haes

Dienst Dermatologie

Universitaire Ziekenhuizen Leuven, St. Rafaël

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

INLEIDING

Aften zijn frequent voorkomende orale ulceraties met een typisch klinisch beeld. Het zijn scherp begrensde, uitgeponste ronde tot ovale ulceraties met een geelgrijze bodem en een erythmateuze halo, die voorkomen op het slijmvlies van de mond en soms ook van

de genitaliën. Morfologisch maakt men onderscheid tussen de minor, de major en de herpetiforme variant. Tachtig procent van de aftē vallen onder de minor vorm en zijn kleiner dan 1 cm (meestal zelfs kleiner dan 5 mm) genezend na zeven tot tien dagen zonder verlittekening. De aftē van de majorvariant zijn diepe, zeer pijnlijke ulceraties die groter zijn dan 1 cm en pas genezen na weken tot maanden, vaak met littekens. Deze aftē vormen 10% van alle aftē. Deze variant wordt ook soms ziekte van Sutton of periadenitis mucosa necrotica recurrens genoemd. Tot slot zijn er de zogenaamde herpetiforme aftē, die eveneens 10% van alle aftē uitmaken. Het gaat hier om zeer kleine (1-3 mm), gegroepeerde, soms samenvloeiende ulceraties die genezen na een tot vier weken. Ondanks de naam wordt het herpes-simplexvirus niet teruggevonden in deze letsels.¹⁻³ Bij recidiverende afteuze stomatitis (RAS) gaat het om herhaalde opstoten van pijnlijke orale aftē van een van de bovenvermelde morfologieën. Het aantal aftē per opstoot, de genezingsduur en de frequentie van opstoten is erg variabel. De eerste opstoten treden meestal op bij adolescenten en jongvolwassenen. De frequentie en de ernst van de opstoten hebben de neiging af te nemen bij ouder worden.¹ Op basis van het klinische verloop en de ernst van de aandoening, kan men het optreden van aftē nog verder onderverdelen in eenvoudige en complexe, recidiverende aftosis.^{4,5} Bij eenvoudige aftosis gaat het om enkele opstoten van orale aftē per jaar met tussenin duidelijke letselvrije perioden. Bij complexe aftosis daarentegen, zijn er ofwel continu meerdere (≥ 3) orale aftē aanwezig of zijn er opstoten van orale en genitale aftē. Deze indeling heeft ook praktische implicaties, aangezien bij complexe aftosis de ziekte van Behçet moet uitgesloten worden en eventueel andere onderliggende oorzaken moeten opgespoord

I.	Eenvoudige recidiverende afteuze stomatitis Herhaalde opstoten van orale aftē met tussenin duidelijke letselvrije perioden
II.	Complexe recidiverende afteuze stomatitis Bijna continue aanwezigheid van minstens drie orale aftē OF opstoten van orale en genitale aftē EN uitsluiten van de ziekte van Behçet.
A.	Primaire, idiopathische complexe recidiverende afteuze stomatitis.
B.	Secundaire complexe recidiverende afteuze stomatitis - Inflammatoire darmziekten. - Hiv. - Cyclische neutropenie (en zeldzaam andere hematologische aandoeningen). - Systeemlupus. - Deficiënties van ijzer, zink, vitamine B12 en foliumzuur. - Medicatie. - FAPA (fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis).
III.	Ziekte van Behçet
IV.	MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage): samengaan van de ziekte van Behçet en relapsing polychondritis

Tabel 1. Classificatie van recidiverende afteuze stomatitis op basis van klinisch verloop en ernst (aangepast uit Letsinger LA et al. J Am Acad Dermatol. 2005).⁵

- Bloedname: complet formule, ijzer, ferritine, foliumzuur, vitamine B12, zink, hiv, tissue transglutaminase-IgA, ANF, sedimentatie, CRP.
- Urinesediment.
- Eventueel kweek/PCR voor herpes simplexvirus (zeker zo ook genitale ulceraties).
- Bij anamnestiche aanwijzingen: evaluatie door gastro-enteroloog, reumatoloog.

Tabel 2. Minimaal uit te voeren onderzoeken bij een patiënt met complexe recidiverende afteuze stomatitis.

worden (tabel 1 en 2).^{5,6} Bovendien zal voor de behandeling van deze complexe vormen systemische medicatie vereist en verantwoord zijn.

THERAPEUTISCHE OPTIES VOOR RAS

RAS is vaak een hardnekkige aandoening die invaliderend kan zijn door de hevige pijn en de daarmee gepaard gaande moeilijkheden met slikken, eten en praten. De behandeling van RAS is symptomatisch en grotendeels empirisch, aangezien er zeer weinig gerandomiseerde en gecontroleerde studies over de behandeling van RAS beschikbaar zijn. Een systematische en stapsgewijze aanpak, met in eerste instantie lokale anti-inflammatoire, antiseptische en analgetische middelen en bij de ernstige vormen ook systemische immunomodulerende medicatie, dient een zo goed mogelijke pijncontrole na te streven, de genezing van bestaande aften te versnellen en de frequentie en de ernst van de opstoten te verminderen. Dit is echter niet eenvoudig en vaak teleurstellend.^{1,3,5}

Topische therapie

Een lokale behandeling blijft de eerste keuze voor RAS aangezien hiermee geen belangrijke nevenwerkingen optreden. De moeilijkheid echter, is het bekomen van een efficiënte afgifte van het actief bestanddeel vermits in de mond aangebrachte substanties onvermijdelijk snel worden weggespoeld. Algemeen wordt aanbevolen om eerst spoelingen toe te passen, nadien de regio van de ulceraties droog te deppen vooraleer gels of crèmes aan te brengen en gedurende dertig minuten eten en drinken te vermijden. Deze lokale behandelingen moeten twee- tot viermaal per dag toegepast worden, zolang de aften aanwezig zijn.

Corticosteroïden

Topische corticosteroïden zijn de meest gebruikte behandeling van RAS. Met corticosteroïden van wisselende sterkte en verwerkt in verschillende vehicula (mondspoelingen, sprays, crèmes en adhesieve pasta's) werd aangetoond dat ze de pijn verzachten en de genezing van de aften versnellen. Er is echter geen enkele invloed op de frequentie van recidieven. De meest gebruikte corticosteroïden zijn triamcinoloneacetonide, betamethasonevaleraat, fluocinonide en clobetasolpropionaat. Hoewel mondspoelingen praktischer zijn bij uitgebreide en verspreide aften, krijgen meer adhesieve basissen [zoals Orabase; samengesteld uit gelatine, pectine en natrium carboxymethylcellulose in Plastibase (een geplastificeerde hydrocarbongel)] de voorkeur, omdat hiermee minder neveneffecten zouden optreden.^{1,3,7}

Het risico op bijnierschorsinsufficiëntie door langdurig of herhaald gebruik van lokale corticosteroïden in de mondmucosa is weinig onderzocht, maar er zijn aanwijzingen dat zelfs bij gebruik van meer potente corticosteroïden (fluocinonide in adhesieve pasta en betamethasonvaleraat-mondspoeling) dit probleem niet optreedt.⁸ Andere auteurs vermelden wel het voorkomen van 'moon facies' en hirsutisme na vier tot zes weken gebruik van een clobetasolpropionaat 0,05% waterige oplossing voor 'erosieve mondaan-

doeningen'.⁹ Het regelmatig gebruiken van lokale corticosteroïden verhoogt het risico op orale candidiasis. Hierop moet men bedacht zijn en deze indien nodig, behandelen met lokale (nystatine, miconazolnitraat) of systemische (fluconazole, itraconazole) antimycotica.⁹

Antiseptica

Vooraleer chloorhexidine blijkt interessant in de behandeling van RAS. Enkele gecontroleerde studies hebben aangetoond dat mondspoelingen met chloorhexidine de genezing van de aften kunnen versnellen en het aantal 'ulcusvrije dagen' bij patiënten met RAS doen toenemen. Chloorhexidine heeft een vrij bittere smaak en veroorzaakt een bruinverkleuring van tanden en tong.^{1,3,10}

Tetracyclines

Verschillende studies hebben aangetoond dat tetracycline-mondspoelingen de duur en de pijn van aften kunnen verminderen.^{1,2,7} Dit gunstige effect op aften wordt toegeschreven aan de anti-inflammatoire werking en de inhibitie van collagenase activiteit door tetracyclines.¹¹ Er is geen duidelijk effect op het aantal opstoten per jaar. Neveneffecten die beschreven zijn bij gebruik van deze mondspoelingen gedurende meer dan vijf dagen, zijn smaakveranderingen, brandend gevoel, keelpijn, candidiasis en rash. Tetracycline-mondspoelingen mogen niet gegeven worden aan kinderen en zwangere vrouwen en niet bij borstvoeding.^{3,7} Meestal wordt gebruikgemaakt van een 5% waterige oplossing waarmee tot vijfmaal per dag vijf tot vijftien minuten gespoeld wordt.² In het Brits formularium staat een spoeling met doxycycline 100 mg in 10 ml water, te gebruiken viermaal per dag gedurende twee tot drie minuten.³

Analgetica

Aangezien de pijn bij aften zeer uitgesproken kan zijn, vormen lokale analgetica vaak een belangrijk onderdeel van de behandeling, vooral om eten en drinken te vergemakkelijken. Lidocaïne in gel, visceuze oplossing of spray wordt het meeste gebruikt.² Een aanbevolen veilige maximumdosis voor volwassenen is 200 tot 400 mg. Voor kinderen, bejaarde personen of zwaar zieke patiënten is de maximumdosis 3 mg/kg. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, epilepsie en ernstig leverlijden. Benzocaïne- en polidocanol-bevattende zuigtabletten of gels zijn in bepaalde landen ook beschikbaar.²

Andere

Van tal van andere lokale middelen werd aangetoond dat ze een mogelijke rol kunnen spelen in de behandeling van RAS.

Amlexanox is een krachtige inhibitor van de aanmaak en vrijzetting van pro-inflammatoire mediators uit mestcellen, neutrofielen en mononucleaire cellen. Een 5% orale pasta (Aphthasol®) is een door de FDA goedgekeurde behandeling voor RAS. In verschillende grote, multicentrische, vehiculum-gecontroleerde studies werd aangetoond dat amlexanox 5%-pasta

de genezing van aften bevordert en dat het product veilig is. Heel zelden werden milde nevenwerkingen beschreven, zoals brandend gevoel, droge mond, 'bobbels' op de lippen en mucositis.^{1,3,7} Sucralfaat, een in water onoplosbaar zout van aluminiumhydroxide en saccharosesulfaat, is oorspronkelijk gebruikt als antacidum bij de behandeling van maagulcera. Enkele kleine studies hebben aangetoond dat mondspoelingen met sucralfaat de genezing van aften bevorderen en de pijn verminderen.^{2,12} Hoewel niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen orale ulceraties kunnen veroorzaken, werd in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie aangetoond dat diclofenac in hyaluronase de pijn bij RAS duidelijk vermindert en dit op een krachtigere manier dan lidocaïne.¹³ Andere immunomodulerende middelen die een mogelijk voordeel kunnen bieden in de behandeling van RAS, zijn azelastine, alfa-2-interferon in crème, ciclosporinemondspoeling, topisch 5-aminosalicylzuur, aspirinemondspoeling, prostaglandine E2-gel, topisch granulocyt-macrofaag-kolonie-stimulerende factor (bij hiv-patiënten). Deze middelen zijn echter nog niet geëvalueerd in meer uitgebreide klinische studies.

Systemische therapie

Voor de ernstige en zeer frequent recidiverende tot continu aanwezige vormen van RAS is lokale behandeling ontoereikend en is een systemische behandeling noodzakelijk.

Corticosteroiden

Orale of soms zelfs intraveneuze corticosteroiden kunnen bij zeer ernstige opstoten een oplossing bieden op korte termijn met een vrij snelle verbetering van de pijn en genezing van de aften. Prednison of een equivalent wordt meestal gestart met 0,5 mg/kg/dag (tot soms 1 mg/kg/dag) en na een week afgebouwd over een periode van enkele weken tot een maand. Tijdens de afbouw ziet men vaak al nieuwe aften ontstaan. Op langere termijn en bij frequente recidieven zijn systemische corticosteroiden geen oplossing gezien de belangrijke nevenwerkingen. Samen met orale corticosteroiden kunnen ook andere anti-inflammatoire middelen opgestart worden, zoals colchicine of dapsone, die dan, mits aangepaste monitoring, op langere termijn kunnen verder gegeven worden.^{2,7,14}

Colchicine

De mildere, eenvoudige vormen van RAS beantwoorden vaak goed aan een behandeling met colchicine, met een versnelde genezing van de aften en soms ook een afname van de frequentie van de opstoten en/of het optreden van kleinere, minder pijnlijke aften. Colchicine wordt meestal opgestart 2 x 0,5 mg/d en eventueel, volgens noodzaak en tolerantie, opgedreven tot 2 x 1 mg/d. Het optreden van diarree is de voornaamste beperking in het kunnen opdrijven van de dosis. Bij goede respons kan na enkele weken de dosis afgebouwd worden en kan gezocht worden naar een minimale onderhoudsdosis (vb.: 2 x 0,5 mg/d in onderhoud en opdrijven tot 2 x 1 mg/d bij opstoten).

Toch zijn er verschillende patiënten met RAS die slechts een tijdelijke of helemaal geen verbetering zien met colchicine. In verschillende studies werd een respons op colchicine beschreven in 60 tot 70% van de patiënten met RAS.^{1,2,14} In één studie werd bij 37% van de patiënten zelfs een blijvende verbetering gezien na het stoppen van de behandeling.¹⁵ Voor ernstige, therapieresistente vormen van RAS, zijn combinatietherapieën beschreven met systemische corticosteroiden, pentoxifylline, dapsone of thalidomide.^{1,2,5,16}

Nevenwerkingen op colchicine zijn voornamelijk gastro-intestinaal, met frequent diarree, eventueel ook nausea en braken. Bij langdurige toediening zijn zeer zeldzaam beenmergdepressie, perifere neuropathie en myopathie beschreven. Colchicine mag niet gegeven worden bij zwangerschap, borstvoeding, ernstige nier- en leverinsufficiëntie.^{14,17} Verder moet men rekening houden met het feit dat het hepatische cytochroom P450-systeem tussenkomt in de metabolisatie van colchicine en dat inhibitoren van dit systeem, zoals erythromycine, clarithromycine, itraconazole, ketoconazole, verapamil en cimetidine, de hoeveelheid colchicine in het bloed doen stijgen.¹⁷

Pentoxifylline

Pentoxifylline, een niet-selectieve fosfodiësterase-inhibitor met hemorreologische eigenschappen, wordt voornamelijk gebruikt voor de symptomatische behandeling van problemen veroorzaakt door vasculaire insufficiëntie. Pentoxifylline blijkt echter ook immunomodulerende eigenschappen te bezitten, voornamelijk het onderdrukken van tumornecrosisfactor- α (TNF- α)-productie. In enkele kleine, open studies werden goede resultaten verkregen met pentoxifylline 3 x 400 mg/d voor de behandeling van RAS. Gemiddeld 40% tot 60% van de behandelde patiënten ondervond een vermindering van de pijn en een versnelde genezing van de aften. In één studie werd zelfs een langdurige remissie zonder opstoten gezien na het stoppen van de behandeling met pentoxifylline.¹⁴ Deze zeer bemoedigende resultaten worden echter gerelativeerd in een recente gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie. Deze toont nog wel een symptomatische verbetering met pentoxifylline, maar deze respons is weinig uitgesproken en niet statistisch significant.¹⁸ Toch blijft pentoxifylline een interessante behandelingsoptie (eventueel in combinatietherapie) gezien het zeer goede veiligheidsprofiel. Nevenwerkingen, zoals duizeligheid, hoofdpijn en nausea, kunnen voorkomen.^{14,18}

Dapsone

In een beperkt aantal studies werd aangetoond dat dapsone (diaminodifenylsulfone) een matige tot zeer goede verbetering van de symptomen kan geven bij RAS. Afhankelijk van de studie wordt een goede respons beschreven in 50% tot 80% van de patiënten, vooral wanneer dapsone wordt gecombineerd met colchicine. In deze studies wordt dapsone gestart met 25 of 50 mg/d en geleidelijk opgedreven, volgens hematologische tolerantie, tot 100-150 mg/d.^{14,16} De mogelijke ernstige nevenwerkingen op dapsone, voor-

namelijk agranulocytose, hemolyse en methemoglobinemie, vereisen wel een nauwkeurige opvolging van de patiënt met regelmatige bloednames. Dapsone kan evenmin gegeven worden tijdens zwangerschap.¹⁹

Thalidomide

Thalidomide, ooit ontwikkeld als een sedativum, heeft eveneens belangrijke, nog niet volledig begrepen, immuunmodulerende en anti-angiogene eigenschappen die geleid hebben tot het gebruik ervan in de oncologie en voor de behandeling van verschillende inflammatoire, auto-immuunaandoeningen.²⁰ Voor de behandeling van complexe RAS is thalidomide momenteel het krachtigste beschikbare middel.^{3,5,14} Verschillende case-studies, open en dubbel-blinde studies hebben het nut aangetoond van thalidomide voor de behandeling van zowel idiopathische RAS, RAS bij patiënten met hiv en aften bij patiënten met de ziekte van Behçet.^{3,21} In deze studies worden dosissen van 100 tot 150 mg/d gebruikt. Maar meestal bereikt men al met lagere dosissen een goede controle van de aften. Praktisch kan men starten met 50 mg/d, waarmee in de overgrote meerderheid van de gevallen een snelle (enkele dagen tot twee weken na start) afname van de pijn en genezing van de aften bekomen wordt. Slechts in uitzonderlijke gevallen dient de dosis verhoogd te worden tot 100 mg/d om een effect te bekomen. Nadien bouwt men de dosis af naar een minimaal efficiënte onderhoudsdosis. Deze onderhoudsdosis verschilt van patiënt tot patiënt, maar niet zelden kan men nieuwe opstoten onderdrukken met 2 tot 3 x per week 50 mg thalidomide per dag. Bij stopzetten van de behandeling ziet men echter snel recidief van de aften optreden. Toch zijn er een aantal belangrijke nevenwerkingen die het gebruik van thalidomide beperken.^{3,21} Het grootste en meest gekende risico, is het teratogeen vermogen van thalidomide. Om dit zo goed mogelijk te controleren, is de distributie, het voorschrijven en het afleveren van thalidomide zeer strikt gereguleerd (Risk Management Program; Celgene). Artsen en apothekers die thalidomide voorschrijven, zijn geregistreerd bij de enige firma die thalidomide verdeelt (Celgene). Patiënten zijn eveneens geregistreerd en moeten een instemmingsformulier ondertekenen. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten twee efficiënte voorbehoedsmiddelen gebruiken en maandelijks een zwangerschapstest laten doen. Een tweede belangrijke neveneffect, is de mogelijke ontwikkeling van een perifere sensibele polyneuropathie. Het optreden hiervan is onvoorspelbaar en in zeldzame gevallen ook onomkeerbaar. In een recente prospectieve studie bij 135 patiënten die thalidomide namen om dermatologische redenen, werd een perifere polyneuropathie vastgesteld bij 25% van hen. Het risico op ontwikkeling van een polyneuropathie is vermoedelijk afhankelijk van de dagdosis die men neemt en zou minimaal zijn onder de 25 mg/d.²² Zesmaandelijke EMG-controles voor vroegtijdige detectie is aanbevolen. Verder is het sedatief vermogen van thalidomide soms een dosis-gebonden beperkende factor. Andere beschreven nevenwerkingen zijn constipatie, rash, bradycardie, duizeligheid, orthostatische hypotensie,

1e lijn: Lokale behandeling

Tetracycline- en/of chloorhexidine-mondspoelingen +
Potente corticosteroiden in Orabase

2e lijn: Systemische behandeling

1. Colchicine 2 x 0,5 mg/d tot 2 x 1 mg/d
EN
Pentoxifylline 3 x 400 mg/d.
2. Thalidomide start 50 mg/d en afbouw naar onderhoudsdosis
OF
Dapsone (+colchicine behouden) 50-100 (150) mg/d.

Tabel 3. Therapeutische ladder voor de behandeling van recidiverende afteuze stomatitis

hoofdpijn, gemoedsschommelingen. Een verhoogd risico op veneuze thrombose is beschreven bij patiënten met concomitante protrombotische risicofactoren, zoals maligniteit, chemotherapie en lupus met anticardiolipineantistoffen.²¹

Andere

Voor ciclosporine, methotrexaat en azathioprine zijn er eveneens een beperkt aantal studies die een gunstig effect bij RAS beschrijven. Maar door de belangrijke en potentieel gevaarlijke nevenwerkingen, komen deze middelen enkel in aanmerking voor de behandeling van RAS in zeer ernstige en uitzonderlijke gevallen.²

CONCLUSIE

Voor de meest frequente, milder verlopende, eenvoudige vormen van RAS volstaat meestal een lokale behandeling, waarbij lokale potente corticosteroiden, eventueel gecombineerd met chloorhexidine- of tetracycline-mondspoelingen, de hoeksteen vormen. Bij de ernstige, complexe vormen van RAS dient men steeds bedacht te zijn op de mogelijkheid van de ziekte van Behçet en moeten ook andere mogelijk onderliggende oorzaken opgespoord worden. De behandeling vergt meestal systemische medicatie, waarbij een stapsgewijze aanpak dient gevolgd te worden, rekening houdend met de ernst en chroniciteit van de aandoening, de algemene toestand van de patiënt en het nevenwerkingsprofiel van de gebruikte middelen (tabel 3).^{5,14} Colchicine, al dan niet gecombineerd met pentoxifylline, is op basis van de gekende risk:benefit-ratio, een logische eerste keuze. Bij onvoldoende resultaat of intolerantie, kan in tweede instantie thalidomide of dapsone (eventueel in combinatie met colchicine) gegeven worden. Perorale corticosteroiden kunnen op korte termijn een oplossing bieden bij zeer hevige, acute opstoten of bij zwangere patiënten met ernstige vormen van RAS die onvoldoende antwoorden op lokale corticosteroiden.

LITERATUUR

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12:1-21.
2. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah

- M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1019-26.
3. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:198-206.
4. Rogers RS. Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:311-16.
5. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topical to thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:500-8.
6. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32:178-88.
7. Natch SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen. Recurrent aphthous ulcers today: a review of growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:221-34.
8. Porter SH, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2000;18:569-78.
9. Gonzales-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease management with topical corticosteroids: (2) protocols, monitoring of effects and adverse reactions and the future. *J Dent Res.* 2005;84:302-8.
10. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Br Dent J.* 1987;162:106-10.
11. Häyrynen-Immonen R, Sorsa T, Pettilä J, Kontinen YT, Teronen O, Malmström M. Effect of tetracyclines on collagenase activity in patients with recurrent aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 1994;23:269-72.
12. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994;236:341-3.
13. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehmentula al-KF, Russel AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:356-61.
14. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:193-8.
15. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:1365-9.
16. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol.* 2009;145:273-6.
17. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:411-9.
18. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007;143:463-70.
19. Wolverton SE, Remlinger K. Suggested guidelines for patient monitoring: hepatic and hematologic toxicity attributable to systemic dermatologic drugs. *Dermatol Clin.* 2007;25:195-205.
20. Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: mechanisms of action. *Int Rev Immunol.* 2008;27:111-35.
21. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol.* 2005;153:254-73.
22. Bastuji-Garin S, Ochonicky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, Poli F, Revuz J. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatological patients. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1020-6.

SAMENVATTING

Recidiverende afteuze stomatitis vormt een onderdeel van een spectrum van aandoeningen met aan het ene uiteinde de mineure, eenvoudige vorm met enkele opstoten per jaar van relatief snel genezende afte en aan het andere uiteinde de majeure, complexe vorm met continu aanwezige, zeer pijnlijke en traag helende ulceraties van mond- en soms ook genitale mucosa. De behandeling is overwegend symptomatisch en vergt een stapsgewijze aanpak met in eerste instantie lokale, maar bij ernstige vormen ook systemische middelen.

TREFWOORDEN

prale ulceraties – afte – immunosuppressiva

SUMMARY

Recurrent aphthous stomatitis is a spectrum of diseases with the minor or simple subset on the one hand, characterized by a few bouts of relatively fast-healing aphthae per year and the major or complex subset on the other hand with almost constant presence of very painful and slow-healing oral and sometimes also genital aphthae. The treatment is mainly symptomatic and requires a stepwise approach, using topical agents first, and if necessary, also systemic agents with a favorable risk:benefit ratio.

KEYWORDS

mouth ulcers – aphthae – immunosuppressants

Orale manifestaties van systeemziekten, syndromen en maligniteiten elders in het lichaam

R.I.F. van der Waal

Correspondentieadres:
Dr. R.I.F. van der Waal
Afdeling Dermatologie
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein
E-mail: r.van.der.waal@antoniusziekenhuis.nl

De mond is integraal onderdeel van het lichaam en kan dan ook betrokken zijn bij een grote variëteit aan systeemziekten en syndromen. Een aantal ziekten, waaronder mucocutane aandoeningen, kan zich primair in de mondholte manifesteren. Voorbeelden daarvan staan vermeld in de tabel en zullen nader worden toegelicht in de voordracht.

Ook een aantal syndromen kan gepaard gaan met mondafwijkingen. Enkele voorbeelden hiervan zijn het syndroom van Cowden, het syndroom van Gardner en het basaalcelnaevussyndroom.

Voorts kunnen maligniteiten elders in het lichaam afwijkingen van de orale mucosa induceren. Een zeldzaam, maar ernstig, voorbeeld hiervan is paraneoplastische pemphigus. Ook amyloïdosedeposities in de mond, met name de tong, kennen een sterke associatie met neoplastische ziekte, waarbij onderliggend vaak een multipel myeloom aanwezig blijkt als oorzaak van deze amyloïdvorming.

Tegelijkertijd zij vermeld dat orale manifestaties niet altijd specifiek zijn voor een onderliggende of geassocieerde aandoening. Orale candidose is hier een voorbeeld van. Dit kan het stellen van de uiteindelijke diagnose bemoeilijken en soms ook vertragen. Het is belangrijk dat dermatologen als klinici bekend zijn met afwijkingen van de orale mucosa en ook bedacht zijn op associaties van deze mondlaesie met andere pathologie in het kader van syndromen of neoplasma's elders. Dit kan door ontbreken van doctor's delay bijdragen aan snellere herkenning en behandeling van elders gelokaliseerde of onderliggende ziekten.

Ziekten van het immuunsysteem

Arteriitis temporalis
Hiv-infectie
Ziekte van Behçet

Bloedziekten

Anemie
Leukemie
Thalassemie

Granulomateuze ziekten

Ziekte van Crohn
Cheilitis granulomatosa
Sarcoïdose
Ziekte van Wegener

Hormonale afwijkingen

Ziekte van Addison
Hyperparathyreoïdie

Lymfocytair ziekten

Multipel myeloom
Non-hodgkinlymfoom

Mucocutane ziekten

Acanthosis nigricans
Melanoom
Paraneoplastische pemfigus

Syndromen

Syndroom van Cowden
Syndroom van Gardner
Neurofibromatose
Syndroom van Peutz-Jeghers
Basaalcelnaevussyndroom

Varia

Amyloïdose
Langerhanscelhistiocytose
Metastasen

Tabel. Systeemziekten die zich - al dan niet primair - in de mond kunnen manifesteren.

Mucosale allergische reacties

T. Rustemeyer

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

VUmc

Thomas Rustemeyer, MD PhD

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl

Mucosale allergische reacties kunnen berusten op allergieën van het immediate-type (IgE-gemedieerd) of vertraagde allergische reacties (T-cel-gemedieerd). Voor IgE-gemedieerde mucosale afwijkingen zijn voornamelijk voedselallergenen relevant die in het kader van het oral-allergy-syndroom klachten kunnen geven. De belangrijkste allergenen hierbij zijn noten, pinda, vis, zuivelproducten, soja en steenvruchten. De anamnese en gerichte huidtests zijn diagnostisch cruciaal. Eventueel kunnen ook voedselprovocatietests verricht worden. In het algemeen is mijden van aangetoonde voedselallergenen de belangrijkste therapeutische interventie. Onnodige dieetrestricties dienen vermeden te worden. Zo nodig kunnen ook antihistaminica en epinefrine auto-injectiepen (na uitleg) voorgeschreven worden. In tegenstelling tot IgE-gemedieerde mucosale afwijkingen kunnen T-cel-gemedieerde mucosale reacties door heel diverse (contact)allergenen uitgelokt worden en is ook het chronologisch verband voor de patiënt vaak lastig te leggen. Verder is mede door de diversiteit aan causale allergenen een breed spectrum aan verschillende klinische symptomen bekend. Belangrijkste allergenenbronnen zijn voedsel(toevoegingen), (mond)hygiënemiddelen en tandheelkundige materialen.

Als voedsel kunnen voornamelijk kruiden, smaak- en geurstoffen orale, maar ook anogenitale klachten geven. Hier is breed contactallergologisch onderzoek geleid door een uitgebreide anamnese noodzakelijk en horen aangetoonde contactallergieën op klinische relevantie beoordeeld te worden. Soms kan de klinische relevantie pas na een periode van eliminatie duidelijk ingeschat worden.

Een andere bron van contactallergische reacties in de mondholte zijn tandheelkundige materialen. In de tandheelkunde worden 'medische hulpmiddelen' voor langdurig gebruik in het lichaam geplaatst. In de afgelopen vijftig jaar is het aantal verschillende materialen dat in dergelijke voorzieningen wordt toegepast, enorm toegenomen. Hiermee is ook de kans op ongewenste bijwerkingen groter geworden.

Wanneer deze bijwerkingen symptomen veroorzaken in en/of om de mond, zoals contactallergieën, is de kans groot dat de tandheelkundige voorziening in verband wordt gebracht met deze symptomen. Bij systemische effecten is de kans daarop minder groot.

Veel van deze geïmplanteerde hulpmiddelen bevatten metalen die allergische of toxische reacties kunnen veroorzaken. Bijvoorbeeld, uit roestvrijstalen hulpmiddelen komen nikkel en ook andere metaalionen vrij. Deze metaalionen kunnen in daarvoor gevoelig geworden personen allergische reacties veroorzaken en zo leiden tot ongewenste bijwerkingen. Metaalionen kunnen zowel lokale als systemische lichamelijke reacties veroorzaken. De zichtbare symptomen van lokale allergische reacties in de mond kunnen roodheid en zwelling zijn. In ernstige gevallen kan erosie- of zweervorming optreden en kunnen ook symptomen buiten de mond zichtbaar worden. Subjectieve symptomen zijn o.a. verlies van smaak, een drogemondgevoel, een brandend gevoel en pijn. Daarnaast kunnen lichenoïde reacties, zwelling en pijn van de zachte orale weefsels worden waargenomen als symptomen van lokale allergische reacties. Ook de tong kan afwijkingen vertonen die de oppervlaktestructuur, lokale erosie van de tong of de tong doen lijken op een landkaart (lingua geographica). In de wetenschappelijke literatuur is echter veel discussie of de afwijkingen aan de tong ontstaan als gevolg van materialencompatibiliteit. Hetzelfde geldt voor patiënten die lijden aan het zogeheten 'burning mouth syndrome'. Naar alle waarschijnlijkheid wordt de frequentie van allergische reacties onderschat, omdat de kans groot is dat lokale allergische reacties in de mond gediagnosticeerd en behandeld worden als parodontale ontsteking.

Ook hier zijn uitgebreide anamnese en zorgvuldig contactallergologisch onderzoek richtingbepalend. Vaak is overleg en samenwerking met de behandelend tandarts en tandtechnicus noodzakelijk. Zo nodig kunnen patiënten voor materiaalanalyse van hun tandheelkundig materiaal naar ACTA (Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam) verwezen worden. Hier kan op een niet-invasieve manier de exacte samenstelling van metaalbevattende restauratiematerialen bepaald worden. Op basis van de samenstelling van het restauratiemateriaal en de huidtestresultaten kan in overleg met de tandarts de klinische relevantie van aangetoonde contactallergieën ingeschat worden. Uitgebreide en onvoldoende overwogen ingrepen dienen vermeden te worden.

Petje af voor Xamiol®



**NIEUW
BIJ PSORIASIS
CAPITIS**

Xamiol® is een doorbraak in de behandeling van psoriasis op de hoofdhuid. Het biedt een snelle en effectieve verbetering van de symptomen - zichtbaar resultaat binnen 2 weken. ^{1,2,3}

Xamiol® wordt goed verdragen, ook op lange termijn. Deze 1x daagse dosering kan langdurig herhaaldelijk worden gebruikt zodat uw patiënt de psoriasis op de hoofdhuid langdurig onder controle kan houden. ⁴

Uw psoriasispatiënten zijn gebaat bij een gebruiksvriendelijke en cosmetisch verantwoorde therapie. Xamiol® maakt het u makkelijk; één formule voor de gehele behandeling.



www.leo-pharma.nl
www.psoriasis.nl
www.xamiol.nl

Xamiol®
calcipotriol/
betamethasondipropionaat

*De snelle en duurzame psoriasis-
behandeling voor de hoofdhuid™*

Nieuwe lokale behandeling voor psoriasis op de hoofdhuid beschikbaar

Psoriasis is een veel voorkomende chronische huidaandoening en komt bij ongeveer één op de vijftig mensen voor. Ca. 50-80% van deze patiënten heeft ook psoriasis op de behaarde hoofdhuid en ruim 70% daarvan wordt lokaal behandeld met crèmes, zalven en/of lotions.

De relatief lage patiëntentherapie-trouw bij de behandeling van psoriasis op het behaarde hoofd is veelal het gevolg van het moeilijk kunnen aanbrengen van lokale geneesmiddelen. Gebruikersgemak leidt tot een beter klinisch en cosmetisch resultaat met als gevolg een verbetering van de kwaliteit van leven.

Corticosteroïden zorgen ervoor dat de ontstekingsreacties in de huid worden geremd terwijl vitamine D vooral inwerkt op de celdeling en de celgroei in de opperhuid normaliseert zodat de schilfering zal afnemen.

Sinds enkele jaren bestaat er voor de behandeling van psoriasis op het lichaam een combinatiepreparaat met corticosteroïden en vitamine, namelijk Dovobet®. Dovobet® combineert de eigenschappen van vitamine D en corticosteroïden in één zalf waardoor één keer smeren per dag volstaat.

Recent is een nieuw geneesmiddel op de markt gekomen; Xamiol® -

de combinatie van vitamine D (calcipotriol) en een krachtig corticosteroïd (betamethason dipropionaat), in een gebruiksvriendelijke éénmaal daagse formule. Speciaal ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis op de hoofdhuid. Deze éénmaal daagse therapie draagt bij tot een hoge therapietrouw¹ wat de behandeling ten goede zal komen.

Xamiol® biedt snel resultaat.^{1,2,3} Het maximale effect is doorgaans zichtbaar na ongeveer vier weken². Voor behoud van het resultaat op lange termijn kan Xamiol® naar behoefte herhaald worden volgens advies van de arts.⁴

Gebruiksaanwijzing Xamiol®

Voor een optimale werking moet Xamiol® kunnen inwerken op de hoofdhuid voordat de gel wordt uitgewassen. Xamiol® kan bijvoorbeeld 's avonds worden aangebracht zodat het 's nachts kan inwerken. De volgende ochtend Xamiol® uitwassen.



1

1 Xamiol® aanbrengen

- Goed schudden voor gebruik.
- Maak scheidingen in het haar en breng Xamiol® aan op de aangedane delen van de hoofdhuid.
- Zorg ervoor dat Xamiol® niet in contact kan komen met het aangezicht.



2

2 Inwrijven

- Wrijf de medicatie zacht in met uw vingertoppen.
- Laat Xamiol® geruime tijd inwerken, bij voorkeur gedurende de nacht.
- Was de handen na gebruik.



3

3 Makkelijk uit te wassen

- Breng een normale shampoo aan op het nog **droge** haar, zonder gebruik van water. Doe dit vooral daar, waar Xamiol® is aangebracht.
- Laat de shampoo een paar minuten inwerken.
- Was en spoel het haar daarna pas uit met water.
- Breng zo nodig nogmaals shampoo aan en was het haar opnieuw.

LITERATUUR

- Hosoki M, Bando E, Asaoka K, Takeuchi H, Nishigawa K. Assessment of allergic hypersensitivity to dental materials. *Biomed Mater Eng.* 2009;19(1):53-61.
- Mallo Pérez L, Díaz Donado C. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review. *Med Oral.* 2003 Nov-Dec;8(5):334-47.
- Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol.* 2005 Sep;153(3):479-85.

SAMENVATTING

Mucosale allergische reacties kunnen diverse oorzaken hebben. In dit stuk wordt voornamelijk ingegaan op (peri)orale contactallergische reacties die kunnen berusten op voedselbestanddelen en tandheelkundige restauratiematerialen.

TREFWOORDEN

allergie – mondholte – tandheelkunde

SUMMARY

Allergic reactions at mucosal tissues might be caused by a variety of distinct allergens. Here, we will focus on (peri)oral contact allergic reactions resulting from food and dental restorative materials.

KEYWORDS

mouth ulcers – aphthae – immunosuppressants

Pruritus ani: onderzoek bij honderd Rotterdammers met anale jeuk

E.M. van der Snoek¹, J. Meijs², F.B. de Waard-van der Spek¹, W.I. van der Meijden¹

¹ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

² Student Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.M. van der Snoek

Afdeling Dermatologie en Venerologie

Erasmus MC

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7035711

Fax: 010-7033822

E-mailadres: e.vandersnoek@erasmusmc.nl

INLEIDING

Jeuk in of rond de anus komt bij ongeveer 2% van alle volwassenen voor.¹⁻⁴ Het betreft vaker mannen dan vrouwen, in een verhouding 2-4:1. De gemiddelde leeftijd van de betrokkenen ligt rond de veertig tot vijftig jaar.¹⁻⁴

Pruritus ani is een vervelende klacht. Perianale jeuk irriteert en beïnvloedt het dagelijks functioneren. Veel patiënten hebben jarenlang klachten. Schaamte maakt het voor hen moeilijk om voor hun klacht een arts te raadplegen.

Ook voor artsen is pruritus ani vaak een lastig probleem. Allereerst moet er aan vele oorzaken gedacht worden (tabel 1). Een adequate anamnese is dan ook zeer tijdrovend. De neiging kan bestaan om – te snel – te denken aan psychologische oorzaken als hypochondrie, emotionele stress, angst en depressie.^{3,5,6} Het zonder grondig afgenomen anamnese en uitgevoerd lichamelijk onderzoek voorschrijven van een lokale jeukstillende therapie, meestal bestaande uit sterk werkende corticosteroiden, ligt dan ook voor de hand. Ook bestaat de kans dat op grond van onvoldoende informatie wordt besloten tot – of juist afgezien van – aanvullend onderzoek.

Contactallergieën worden regelmatig genoemd als oorzaak van pruritus ani. Studies noemen percentages variërend van 26 tot 70% positieve plakproeven bij perianale jeuk. Ook langdurig gebruikte lokale geneesmiddelen en *over the counter* (OTC)-producten blijken regelmatig positieve reacties te geven. Het gebruik van hygiënische toiletdoekjes wordt vaak ontraden vanwege gerapporteerde contactallergieën voor onder andere het conserveermiddel Euxyl K 400 dat de stoffen methyl dibromoglutaronitril en fenoxylethanol bevat.

Pruritus ani wordt onderverdeeld in primaire of idiopathische en secundaire pruritus ani. In het laatste geval kan een onderliggende oorzaak aangewezen worden die de klachten verklaart. Bij primaire of idiopathische pruritus ani kan geen oorzaak worden gevonden.^{5,6}

Er is relatief weinig onderzoek gedaan naar de meest voorkomende oorzaken van pruritus ani.^{3,5,7,8}

perianale dermatosen	eczeem psoriasis inversa lichen sclerosus lichen simplex lichen planus
mucosale afwijkingen	anale fissuren hemorroiden (bij lekkage of prolaps)
seksueel overdraagbare infecties	pediculosis pubis scabiës <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
defecatieproblemen	chronische obstipatie soiling
(ab)normale (endel)darmflora	erythrasma (<i>Corynebacterium</i>) schimmels en gisten (candidiasis) <i>Enterobius vermicularis</i> of <i>Strongyloides stercoralis</i>
gastro-intestinale aandoeningen	colitis ulcerosa of morbus Crohn
perianale (pre)maligniteiten	morbus Paget morbus Bowen plaveiselcelcarcinoom
overige	neuropathische pruritus contactallergie

Tabel 1. Oorzaken van (peri)anale jeuk.

Het meeste onderzoek betreft minder recente studies met kleine groepen patiënten.^{3,6-8}

ONDERZOEK

In de jaren 2006 tot en met 2009 vond op de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC onderzoek plaats bij honderd patiënten met pruritus ani. Deelnemers aan dit zogenaamde ROPA-onderzoek (Rotterdam Pruritus Ani) werden verwezen via hun huisarts of via collega-dermatologen, of reageerden op een oproep op de website van het ziekenhuis. Doel van dit onderzoek was het op een protocollaire manier uitvoeren van anamnese, diagnostiek en behandeling bij pruritus ani.

De anamnese gebeurde met behulp van een door de patiënt zelf thuis in te vullen algemene vragenlijst (zie tabel 2). Deze niet-gevalideerde vragenlijst, speciaal samengesteld voor dit onderzoek, bevatte onder meer vragen over toiletgewoonten en stoelgang, eetgewoonten en seksuele contacten die alle (mogelijk) relevant bleken volgens de geraadpleegde medische literatuur. Ook werd honderd patiënten die om andere redenen een afspraak hadden op het allergiesprekuur van de polikliniek Dermatologie, gevraagd deze vragenlijst in te vullen.

Alle ROPA-deelnemers werd daarnaast gevraagd de Nederlandse Persoonlijkheids Vragenlijst (NPV) in te vullen om te achterhalen welke persoonskenmerken mogelijk geassocieerd zijn met pruritus ani. Ter evaluatie van de impact van de klachten op kwaliteit-van-leven werd de Skindex-29-vragenlijst gebruikt. Met behulp van een visuele analoge schaal (VAS-score) werd de ernst van de jeuk geobjectiveerd. Deelnemers werd gevraagd op een schaal van 0 tot 10 de ernst van de jeukklachten aan te geven op het meest hevige moment in de veertien dagen voorafgaande aan de inclusie. Hierbij gaf 0 de afwezigheid van klachten aan en vertegenwoordigde een 10 de ergst voorstelbare klachten. Ook werd de ernst van het meest hevige moment ooit meegemaakt gescoord.

Als diagnostiek vond bij de deelnemers een volledig standaardonderzoek naar de aanwezigheid van contactallergieën plaats, inclusief meegebrachte topische geneesmiddelen en eigen producten die een rol konden spelen bij de oorzaak en/of het in stand houden van de jeuk. De uitkomsten van het epicutaan allergologisch onderzoek werden vergeleken met de uitkomsten van alle patiënten die in 2007 op het allergiesprekuur werden onderzocht vanwege klachten anders dan anale jeuk.

Tijdens een volgens protocol uitgevoerd anogenitaal onderzoek – waarbij ook een proctoscopie plaatsvond – werd een voorlopige diagnose gesteld. Onderzoek van de ontlasting op wormen, wormeieren, cysten en *Strongyloides stercoralis* vond standaard plaats, net als een zogenaamde plakbandtest ter uitsluiting van *Enterobius vermicularis* (tabel 3).

Patiënten bij wie de diagnose idiopathische pruritus ani werd gesteld, ontvingen schriftelijke adviezen (tabel 4) en ondergingen een volgens protocol uitge-

toiletgewoonten	frequentie van reiniging gebruik water en zeep na defecatie gebruik hygiënische doekjes
stoelgang	obstipatie of diarree loze aandrang ongewild verlies van ontlasting of slijm aambeien of bloed aan het toiletpapier gebruik laxerende middelen
eetgewoonten	relatie met gekruide voeding of sambal relatie met alcoholhoudende dranken relatie met gebruik kruidenthee
seksuele contacten	receptief anale sekscontacten eerdere rectale soa
overige	bezoek buitenland eerder darmonderzoek bekende allergieën perianale beharing overmatig zweten werk en hobby's

Tabel 2. Belangrijke vragen in de anamnese bij perianale jeuk.

Plakbandtest

Doel

De plakbandtest is bedoeld om te onderzoeken of u last hebt van aarsmaden of officieel van '*Enterobius vermicularis*'-wormpjes. De aanwezigheid van deze aarsmade kan veel jeuk rond de anus veroorzaken, maar veroorzaakt geen andere klachten.

Wat hebt u nodig?



1. Doorzichtig plakband.
2. Een objectglaasje.
3. Een Petri-schaaltje.

Methode

1. Doe de test 's ochtends vroeg bij het opstaan en altijd voor het douchen of in bad gaan.
2. Span een stukje doorzichtig plakband van ongeveer 5 centimeter lengte met de kleverige kant naar buiten over het stompe einde van een potlood of over een houten spatel.
3. Duw dit met de plakant stevig tegen de huid rondom de anus.
4. Plak het plakband vervolgens met de plakant vast op het meegekregen 'objectglaasje'.
5. Doe het objectglaasje met het plakbandje eraan in het meegekregen plastic schaalje ('Petri-schaaltje') en plak het schaalje met twee kleine stukjes plakband dicht zodat de inhoud er niet uit kan vallen.
6. Zorg dat uw naam en geboortedatum duidelijk leesbaar op het schaalje staan vermeld.
7. Breng het schaalje in een plastic zakje mee naar de polikliniek Dermatologie, zoals afgesproken met uw dermatoloog.

Tabel 3. Plakbandtest bij verdenking *Enterobius vermicularis*.

- Draag niet-strak zittend katoenen ondergoed.
- Reinig de anus na toiletbezoek door gebruik te maken van water (bidet of Indisch toilet) en dep aansluitend met een zachte handdoek de anus droog.
- Vermijd zoveel mogelijk het gebruik van zeep bij het reinigen van de anus.
- Vermijd het gebruik van laxerende of darmprikkende stoffen.
- Gebruik vezelrijke voeding zoals: volkoren(ontbijt)producten, zilervliesrijst, peulvruchten, groenten, rauwkost en vers fruit.
- Drink voldoende water per dag: bij volwassenen betekent dit twee liter of meer.
- Zorg voor voldoende lichaamsbeweging.
- Gebruik geen hygiënische doekjes of geparfumeerd toiletpapier. Dit kan een allergie veroorzaken.

Tabel 4. Adviezen bij perianale jeuk.

product	frequentie van gebruik	duur van gebruik
1. acidum lacticum 3% in zinksulfaat/vaseline	tweemaal daags	4 weken
2. fluticasonpropionaatcrème	eenmaal daags	4 weken
3. tacrolimus 0,1% zalf	een- tot tweemaal daags	4 weken
4. capsäcine 0,075% in lanettecrème	tweemaal daags	4 weken

Tabel 5. Protocollaire behandeling bij idiopathische pruritus ani.

voerde behandeling (tabel 5). Gedurende vier weken vond in deze groep behandeling plaats met eenmaal daags fluticasonpropionaatcrème. Het effect van de voorgeschreven lokale behandeling werd beoordeeld aan de hand van verbetering van de initiële VAS-score. Wanneer deze initiële VAS-score met 50% of meer afnam, werd de behandeling vier weken voortgezet en daarna in vier weken afgebouwd. Wanneer de behandeling onvoldoende verbetering gaf (< 50% verlaging van de initiële VAS-score) werd gekozen voor de volgende therapie: tacrolimus 0,1%-zalf (tabel 5).

Het gebruik van hygiënische doekjes werd afgeraden, omdat deze een irriterende factor kunnen zijn of aanleiding kunnen geven tot (in stand houden van) een allergisch contacteczeem.

VOORLOPIGE RESULTATEN

In totaal werden 100 patiënten geïncludeerd onder wie 72 mannen met een mediane leeftijd van 49 jaar. De 28 deelnemende vrouwen hadden een mediane leeftijd van 48,5 jaar. De jeukklachten bestonden tussen 62 dagen en 50 jaar (mediaan 4 jaar). De ernst van de klachten 'tijdens de veertien dagen voor inclusie' (VAS-score) was mediaan 7,3. De ernst van de klachten 'ooit' was mediaan 8,5. Het uitwerken van de onderzoeksgegevens zal meer duidelijk geven over welke diagnoses het meest frequent worden gesteld in deze onderzoeksgroep en welke gedragsfactoren geassocieerd zijn met (peri)anale jeuk. Ook zal duidelijk worden welke impact deze jeukklachten hebben op de kwaliteit van leven. Het onderzoek geeft mogelijk duidelijkheid over de vraag of bepaalde persoonskenmerken samenhangen met (peri)anale jeuk. De protocolaire diagnostiek en behandeling van idiopathische pruritus ani zullen onder de loep genomen worden om te beoordelen welke aanvullende tests en welke behandelingen zinvol en effectief zijn.

LITERATUUR

1. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer Jr AB, Bernhard JD. Pruritus and dysesthesia. In: Bologna JL, red. *Dermatology*. 1e ed. Edinburgh: Mosby 2003:101.
2. Ive FA. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, red. *Textbook of Dermatology*. 6e ed. Oxford: Blackwell Science 1998: 3177-78.
3. Smith LE, Henrichs D, McCullah RD. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1982;25:358-63.
4. www.huidziekten.nl
5. Verbov J. Pruritus ani and its management, a study and reappraisal. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:46-52.
6. Laurant A, Boucharlat J, Bosson JL, Derry A, Imbert R. Psychological assessment of patients with idiopathic pruritus ani. *Psychother Psychosom* 1977;66:163-6.
7. Arnold WP. Pruritus ani veroorzaakt door Beta-hemolytische streptokokken. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1998;8:191-2.
8. Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, Scott HJ. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br J Surg* 1999;86:1337-40.
9. Cohen AD, Vander T, Medvendovsky E, Biton A, Naimer S, Shalev R et al. Neuropathic scrotal pruritus. Anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:61-6.
10. Faridi A, Rath W. Infektionen des Perianalbereichs. *Der Hautarzt* 2001;34:907-16.
11. Tjoe M, De Hoop D. Pruritus ani. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:221-3.

SAMENVATTING

Perianale jeuk is een moeizaam probleem voor patiënten en behandelend arts. De klachten zijn vaak langdurig en therapieresistent.

In een Rotterdams onderzoek werden honderd patiënten met (peri)anale jeukklachten op protocolaire wijze onderzocht en behandeld. Het onderzoek bestond onder meer uit het thuis invullen van vragenlijsten. Daarnaast vond epicutaan allergologisch onderzoek plaats en ondergingen alle deelnemers een anogenitaal onderzoek.

TREFWOORDEN

pruritus ani – anale jeuk – diagnostiek – therapie

SUMMARY

Pruritus ani is a common medical problem.

Symptoms are often long-lasting and resistant to therapy.

The prospective study was performed in 100 Rotterdam patients with anal itch. Patients were invited to complete questionnaires and underwent patch testing and anal investigation.

In those patients diagnosed with idiopathic anal itch, therapy was in accordance with a treatment protocol.

KEYWORDS

pruritus ani – anal itch – diagnosis – therapy

De voorhuid: liever kwijt dan rijk?

W.I. van der Meijden

Dermatoloog, Havenziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. W.I. van der Meijden

Havenziekenhuis

Haringvliet 2

3011 TD Rotterdam

E-mail: wim.van.der.meijden@havenziekenhuis.nl

INLEIDING

Een deel van de voorhuid (preputium), namelijk het binnenblad, vormt samen met de epitheelbekleding van glans penis en sulcus coronarius de peniele mucosa. Onder 'mucosa' wordt in dit geval géén slijmvormend weefsel verstaan, maar niet-verhoornend plaveiselcel-epitheel. Dat de subpreputiale ruimte toch vaak wat vochtig is, wordt toegeschreven aan onder andere transsudaat (vergelijkbaar met dat in de vagina). Het preputium ontstaat uit ectoderm, neuro-ectoderm en mesenchymaal weefsel. Het is opgebouwd uit vijf lagen, te weten: het binnenblad (mucosa), de vasculaire lamina propria, het gladde spierweefsel van Dartos, de dermis en ten slotte het buitenblad (verhoornend plaveiselcel-epitheel). Het preputium wordt op een bijzondere wijze geïnnerveerd, waardoor het als erogeel weefsel kan functioneren.¹

Bij 96% van de pasgeboren jongens is sprake van een verkleving tussen het binnenblad van het preputium en de glans penis. Dit is als fysiologisch te beschouwen. De zich ontwikkelende glans penis wordt hierdoor beschermd tegen mechanische en chemische (urine-)irritatie. 20% van de vijf tot dertienjarige jongens kan de voorhuid nog niet terugtrekken. Op de leeftijd van zeventien jaar is van deze 'fysiologische non-retractiliteit' doorgaans geen sprake meer.

De besnijdenis (circumcisie) is de ter plaatse van het mannelijk genitaal vaakst uitgevoerde chirurgische ingreep. Volgens schattingen van de WHO is wereldwijd 30% van de mannen besneden, ongeveer 70% van hen is moslim. Bij een circumcisie wordt het preputium deels of volledig verwijderd. De redenen voor een circumcisie zijn divers, met als belangrijkste (1) religieus/cultureel, (2) medisch noodzakelijk en (3) ter preventie van bepaalde seksueel overdraagbare aandoeningen (soa). Met name de laatstgenoemde reden heeft in het medisch circuit gedurende het laatste decennium veel aandacht gekregen.

In het navolgende wordt een kort historisch overzicht gegeven en wordt stilgestaan bij een aantal andere aspecten van circumcisie, vooral met betrekking tot aandoeningen waarbij de ingreep medisch noodzakelijk wordt geacht en circumcisie als middel om soa te voorkomen.

CIRCUMCISIE DOOR DE EEUWEN HEEN

Circumcisie werd al uitgevoerd in het oude Egypte. Dit blijkt uit grafversieringen daterend uit de zesde dynastie (2345-2181 v.Chr.). Hierop zijn besneden mannen zichtbaar en op een van de reliëfs is te zien hoe bij een staande man een circumcisie wordt uitgevoerd. De Bijbel (Genesis 17, vers 10-12) plaatst de oorsprong van de circumcisie bij het Joodse volk, ten tijde van Abraham (omstreeks 2000 v.Chr.). Volgens de joodse wet moet bij pasgeboren jongens een circumcisie worden uitgevoerd. Deze vindt gewoonlijk plaats op de achtste dag na de geboorte. Ook mannen die zich bekeren tot het jodendom moeten worden besneden. De islam kent deze verplichting voor bekeerlingen niet.²

Dat circumcisie in bepaalde culturen een belangrijke rol speelt, blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat op Pentecost Island alleen besneden mannen aan het traditionele *land diving* mogen deelnemen.²

In de westerse wereld (USA, Australië, Engelssprekende deel van Canada, Zuid-Afrika, Nieuw-Zeeland en in mindere mate Groot-Brittannië) werd de besnijdenis van pasgeborenen rond 1900 op vrij grote schaal ingevoerd. Dit had waarschijnlijk vooral te maken met de bij een breed publiek aanwezige angst voor bacteriën en de hieruit voortvloeiende afkeer van 'vuil' en allerlei lichaamsvloeistoffen. Uit deze periode stamt ook de ware kruistocht tegen smegma. Smegma bestaat grotendeels uit van het binnenblad van het preputium afgeschilferde epitheelcellen. Hoewel de aanblik van (met name veel) smegma wat onappetijtelijk kan zijn, heeft het wel degelijk een functie. Het beschermt en bevochtigt de glans penis en vergemakkelijkt vaginale penetratie. Smegma blijkt daarnaast immunologisch actieve bestanddelen te bevatten.³ Abraham Wolbarst, een invloedrijk Amerikaans uroloog (1872-1952), is erg succesvol geweest bij het in een kwaad daglicht stellen van het preputium en het bevorderen van de gedachte dat onder het preputium kankerverwekkende stoffen aanwezig zijn. Veelzeggend is het volgende citaat uit een artikel van

Wolbarst in de *JAMA*: 'Times innumerable, in my experience, the stench arising from the confined and retained balanic secretions has been almost unbearable', and thus 'the argument for circumcision as a measure of hygiene must be apparent to any but a man deprived of his olfactory sense'.⁴

Wolbarst borduurde dankbaar voort op de rond 1900 bij veel medici aanwezige 'masturbatiehysterie'.

De 'irritatie' veroorzaakt door het preputium zou een belangrijke oorzaak zijn van masturbatie, maar daarnaast ook epilepsie, krankzinnigheid, verlamingsverschijnselen en acute melancholie kunnen veroorzaken.³ Overigens wordt in de USA nog steeds het merendeel van de mannen besneden. De WHO heeft becijferd dat in de USA ongeveer 75% van de mannen besneden is. Voor Canada ligt dit percentage aanzienlijk lager (30%). Op het Afrikaanse continent lopen de cijfers erg uiteen: van minder dan 20% in sommige landen in zuidelijk Afrika, tot een nagenoeg universele circumcisie in de (overwegend islamitische) landen van Noord- en West-Afrika.

In Groot-Brittannië werden vanaf 1949 de kosten van een circumcisie doorberekend aan de ouders. Dit heeft geleid tot een dramatische daling van het percentage pasgeborenen dat werd besneden in Engeland en Wales: minder dan 1%.²

CIRCUMCISIE ALS MEDISCH NOODZAKELIJKE INGRIEP

Als medische indicatie voor het verrichten van een circumcisie worden vooral genoemd: phimosis, recidiverende balanoposthitis (bijvoorbeeld de balanitis van Zoon), herhaaldelijk optredende paraphimosis (bekend als 'Spaanse kraag') en recidiverende urineweginfecties.⁵

Phimosis is verreweg de belangrijkste reden voor een medisch noodzakelijke circumcisie. In Engels onderzoek werd phimosis in 89% van het aantal circumcisijs bij adolescenten als reden opgevoerd.⁵

Bij phimosis (de term is afgeleid van het Griekse woord 'phimos', dat 'bek', 'snuit', 'muilkorf' betekent) kan het preputium niet over de glans penis worden teruggeschoven.

Porter en Bunker hebben de onwillige voorhuid treffend aangeduid als *dysfunctional foreskin*. Het was hen opgevallen dat het overgrote deel van de mannen met aandoeningen die een bezoek aan de *penile clinic* rechtvaardigden, onbesneden was. Voor de balanitis van Zoon (balanitis circumscripta plasmacellularis) en lichen sclerosus bedroegen deze percentages zelfs 100% en 98%.⁶ Het percentage onbesneden mannen is op een *penile clinic* in elk geval aanzienlijk groter dan op een willekeurige andere polikliniek.⁷

Lichen sclerosus is een van de belangrijkste oorzaken van phimosis en wordt daarom extra belicht. Er zijn geen goede cijfers over het voorkomen van lichen sclerosus bij jongens en volwassen mannen. De indruk bestaat echter dat de aandoening relatief vaak voorkomt, zeker in geval van phimosis. De incidentie van genitale lichen sclerosus bij jongens met phimosis is geschat op 15%.⁸ Hier kan zeker sprake zijn van onderrapportage, omdat bij circumcisie op jonge

leeftijd vaak wordt afgezien van histopathologisch onderzoek van het preputium. De klinische blik mist een niet-onaanzienlijk deel van de diagnoses.⁹

Peniele lichen sclerosus wordt overigens vooral gezien bij mannen van middelbare leeftijd. In een prospectief onderzoek bij 43 mannen met phimosis die werden verwezen voor circumcisie, bleek bij 32% sprake te zijn van lichen sclerosus.⁸

Lichen sclerosus is bij mannen vooral aanwezig ter plaatse van glans penis en preputium. Een karakteristieke bevinding is de aanwezigheid van een sclerotische, witte ring aan het uiteinde van het preputium. Als de glans penis in het proces betrokken is, worden ook ecchymosen gezien en soms erosies en fissuren. Veel auteurs beschouwen lichen sclerosus van de penis, onafhankelijk van de lokalisatie van de afwijkingen, als identiek aan balanitis xerotica obliterans (BXO).⁸ Dit is feitelijk onjuist. Bij BXO is, getuige de term 'balanitis', sprake van betrokkenheid van de glans penis, met soms uitbreiding naar de meatus urethrae. Lichen sclerosus van de penis kent een chronisch beloop. Het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom, doorgaans in de vijfde decade, is mogelijk vergelijkbaar met het risico op vulvacarcinoom bij vrouwen met lichen sclerosus ($\pm 5\%$). Mannen met lichen sclerosus moeten daarom zorgvuldig worden vervolgd.

Bij kinderen is vrij veel ervaring opgedaan met de behandeling van phimosis, al dan niet op basis van lichen sclerosus, met (ultra-)potente dermatosteroïden. Het tweemaal daags appliceren, met voorzichtige retractie van het preputium ('*skin stretching*'), gedurende vier tot acht weken, blijkt bijzonder effectief, zelfs in het merendeel van de gevallen van lichen sclerosus.^{9,10} Er zijn aanwijzingen dat een dergelijke aanpak ook bij volwassen mannen effectief kan zijn.¹¹ Bij persisteren van de phimosis moet een circumcisie worden verricht.

Bij phimosis sec en de wens van de patiënt om het preputium te behouden, kan gekozen worden voor een preputioplastiek in plaats van een circumcisie. Er zijn diverse plastieken beschreven, zoals de Y-V-plastiek en het dwars sluiten van een longitudinale incisie. Het cosmetisch resultaat van een dergelijke plastiek is doorgaans acceptabel en de ingreep gaat met minder morbiditeit gepaard dan een circumcisie.⁵ Phimosis blijkt een van de belangrijkste risicofactoren te zijn voor peniscarcinoom. Het 'beschermende' effect van circumcisie van de pasgeborene berust grotendeels op het feit dat hierdoor phimosis op latere leeftijd wordt voorkomen. Andere, meer of minder bekende, risicofactoren zijn: roken, weinig beweging en – in mindere mate – genitale wratten.¹²

CIRCUMCISIE TER VOORKOMING VAN HIV EN ANDERE SOA

Al vanaf het midden van de jaren tachtig van de vorige eeuw werd in observationeel onderzoek gesuggereerd dat onbesneden zijn in bepaalde delen van Afrika een risico inhoudt op besmetting met hiv. Drie recent in Afrika uitgevoerde studies hebben hierover meer duidelijkheid verschaft en goed beschouwd

moeten de resultaten van deze studies worden gezien als een ware doorbraak.

Tussen 2002 en 2006 werd in Zuid-Afrika, Oeganda en Kenia onderzoek verricht naar het effect van circumcisie op het risico van vrouw-naar-man-transmissie van hiv. Alle trials werden voortijdig gestaakt, omdat bleek dat de niet-besneden mannen een significant groter risico liepen om met hiv te worden besmet. Een recent uitgevoerde meta-analyse en Cochrane review bevestigden deze conclusie.^{13,14} De belangrijkste en – biologisch gezien – ook plausibele verklaring voor het verminderd risico bij besneden mannen is, dat met verwijdering van het preputium (inclusief het mucosale deel daarvan) ook het merendeel van de dicht bij het oppervlak gelegen hiv-1 target cells wordt verwijderd.¹⁵

Hoewel in een van de Afrikaanse studies (Zuid-Afrika) het effect van circumcisie op hiv-transmissie zelfs werd vergeleken met een ‘zeer effectief vaccin’, is een aantal kritische kanttekeningen op zijn plaats. Het uitvoeren van een circumcisie is niet zonder risico. Uit onderzoek in Kenia is gebleken dat met name traditioneel uitgevoerde circumcisiës tot vrij veel complicaties leiden, met name bloeding en infectie.¹⁶ Het op grote schaal invoeren van circumcisie vergt daarnaast grote infrastructurele inspanningen. Ook bestaat de kans dat besneden mannen, omdat ze zich beschermd voelen, onveiliger seksueel gedrag gaan vertonen (*risk compensation*). Circumcisie in bovengenoemd verband biedt slechts gedeeltelijke bescherming en moet deel uitmaken van een breed hiv-preventieprogramma. Het behoeft geen betoog dat circumcisie ter preventie van hiv-infecties alleen zinvol is in gebieden met een (relatief) hoge hiv-prevalentie.

Circumcisie blijkt ook bescherming te bieden tegen een aantal andere, met name ulceratieve, soa. Het betreft hier met name herpes genitalis, chancroïd (ulcus molle) en syfilis, alhoewel de meningen met betrekking tot syfilis enigszins verdeeld zijn.^{17,18} Circumcisie biedt géén bescherming tegen bacteriële soa, zoals chlamydia en gonorroe.¹⁹ Voor zowel *Chlamydia trachomatis* als *Neisseria gonorrhoeae* is het kubisch epitheel van de urethra de gastheer. De aan- of afwezigheid van het preputium speelt hier wat betreft het risico op transmissie geen rol van betekenis. Interessant is de bevinding dat circumcisie gepaard gaat met een verminderd risico op een peniele HPV-infectie en dat de vrouwelijke partners van besneden mannen met seksueel hoogrisicogedrag (zes of meer seksuele partners, prostitueebezoek e.d.) minder risico lopen op cervixcarcinoom.²⁰

LITERATUUR

1. Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. *Br J Urol.* 1999;83 (suppl. 1):34-44.
2. <http://en.wikipedia.org/wiki/circumcision>.
3. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1046-54.
4. Wolbarst AL. Universal circumcision as a sanitary measure. *JAMA* 1914;62:92-7.
5. Haseebuddin M, Brandes SB. The prepuce: preservation and reconstruction. *Curr Opin Urol.* 2008;18:575-82.
6. Porter WM, Bunker CB. The dysfunctional foreskin. *Int J STD AIDS* 2001;12:216-20.
7. Singh S, Bunker C. Male genital dermatoses in old age. *Age Ageing* 2008;37:500-4.
8. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int.* 2002;90:498-506.
9. Bochove-Overgaauw DM, Gelders W, de Vijlder AMA. Routine biopsies in pediatric circumcision: (non) sense? *J Pediatr Urol.* 2009;5:178-80.
10. Ghysel C, Vander Eeck K, Bogaert GA. Long-term efficiency of skin stretching and a topical corticoid cream application for unretractable foreskin and phimosis in prepubertal boys. *Urol Int.* 2009;82:81-8.
11. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicans treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:451-7.
12. Tseng H-F, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:267-77.
13. Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV-infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11050 men. *HIV Med.* 2008;9:332-5.
14. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD003362.
15. Donoval BA, Landay AL, Moses S et al. HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:386-91.
16. Bailey RC, Egesah O, Rosenberg S. Male circumcision for HIV prevention: a prospective study of complications in clinical and traditional settings in Bungoma, Kenya. *Bull World Health Organ.* 2008;86:669-77.
17. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2006;82:101-10.
18. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med.* 2009;360:1298-309.
19. Mehta SD, Moses S, Agot K et al. Adult male circumcision does not reduce the risk of incident *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, or *Trichomonas vaginalis* infection: results from a randomized, controlled trial in Kenya. *J Infect Dis.* 2009;200:370-8.
20. Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-12.

SAMENVATTING

Wereldwijd is ongeveer een derde van alle mannen besneden, ongeveer 70% van hen is moslim. Circumcisie om zuiver hygiënische redenen wordt in de westerse wereld niet langer gepropageerd. Een van de belangrijkste medische redenen voor circumcisie is phimosis. Lichen sclerosus ligt hieraan niet zelden ten grondslag, zowel bij jongens als bij volwassen mannen. Applicatie van (ultra)potente dermatosteroiden is als alternatieve behandeling vaak effectief. Recent in Afrika uitgevoerd onderzoek heeft uitgewezen dat circumcisie het risico van vrouw-naar-man-transmissie van hiv drastisch reduceert. Circumcisie biedt echter slechts gedeeltelijke bescherming en moet worden geïncorporeerd in een breed hiv-preventieprogramma.

TREFWOORDEN

preputium – circumcisie – phimosis – lichen sclerosus – hiv-preventie

SUMMARY

Worldwide approximately one-third of all men is circumcised, of which 70% muslim. Circumcision just for hygienic reasons is no longer propagated in the western world. One of the most important medical reasons for circumcision is phimosis. Lichen sclerosus is often the cause of phimosis, both in boys and adult males. The application of (ultra-) potent dermatosteroids is often an effective alternative treatment. Recent african studies have shown that male circumcision drastically reduces the risk of female-to-male hiv transmission. However, circumcision only provides partial protection and should be incorporated in a broad hiv prevention programme.

KEYWORDS

prepuce – circumcision – phimosis – lichen sclerosus – hiv prevention

DIAKLINIEK

White sponge nevus (of Cannon's disease)

N.J. Senff¹ en M.H. Vermeer²

¹ Aios Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

N.J. Senff

E-mail: n.j.senff@lumc.nl

Anamnese

Een patiëntje van drie jaar werd naar ons verwezen in verband met sinds de geboorte aanwezige witte plekken aan het wangslimvlies en het gehemelte. Zij werd door de huisarts meermaals behandeld onder de werkdiagnose spruw. Aangezien bij vader dezelfde klachten bestaan, evenals bij oma en oud-



Figuur 1. Afwijkingen bij patiëntje.

tantes van vaders kant, werd vader uitgenodigd op de poli voor onderzoek en afname van een bipt.

Status localis

Patiëntje: Het wangslimvlies en het palatum molle vertonen roze gegyreerde en geplooid mucosa. De tong toont geen evidente afwijkingen. Het genitaal slijmvlies is normaal.

Vader: Het wangslimvlies, het palatum molle en de onderzijde van de tong vertonen witte-roze gegyreerde en geplooid weke plaques.

Aanvullend onderzoek

Histopathologische bevindingen: aan het oppervlak enige parakeratose. De epitheliale cellen tonen vacuolisatie van het cytoplasma rond de kernen. Neiging tot dyskeratose. Beeld dat kan passen bij white sponge nevus

Diagnose

White sponge nevus (WSN) (of Cannon's disease).

BESPREKING

WSN betreft een zeldzame autosomaal dominant overervende aandoening, waarbij een keratinisatiestoornis van het niet-verhoornende plaveiselcepiheel optreedt met hoge penetratie en een variabele expressie (OMIM 193900). Zelden zijn ook sporadische gevallen beschreven met een de novo-mutatie.



Figuur 2. Afwijkingen bij vader.

De aandoening is meestal aanwezig vanaf de vroege jeugd, of presenteert zich in de eerste twee decaden van het leven. Klinisch vindt men witte tot roze, zachte, sponzige plaques op de orale mucosa. Deze zijn meestal symptomeloos, maar klachten zijn beschreven, meestal als gevolg van secundaire infectie. Veel minder vaak komen deze afwijkingen voor op de overige mucosa van het lichaam. Extramucosale afwijkingen worden niet gevonden. Er is een gelijke verdeling over de geslachten.

Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan leukoplakie, candidiasis, lichen planus, morsicatio buccorum, lupus erythematosus, pachonychia congenita, dyskeratosis congenita, ziekte van Darier en hereditary benign intraepithelial dyskeratosis. Op basis van de combinatie van (familie)anamnese, klinische bevindingen en histopathologisch onderzoek kan vrijwel altijd onderscheid worden gemaakt.

Het histopathologisch beeld wordt gekenmerkt door acanthose, parakeratose, hyperkeratose en dyskeratose. Typisch is de vacuolisatie van suprabasale keratinocyten, waarbij vaak pyknotische kernen worden aangetroffen.

WSN wordt veroorzaakt door mutaties in de mucosa-specifieke keratine genen K4 en K13. Tot op heden zijn er zes pathogene mutaties geïdentificeerd in K4

en vijf in K13, waarbij alle mutaties zijn gelegen in regio's die coderen voor een van de α -helices. Deze α -helices zijn essentieel voor de vorming van heterodimeren van keratine 4 en keratine 13, die uiteindelijk de intermediaire filamenten vormen. Mutaties in een van beide genen leidt tot een verminderde stabiliteit van de intermediaire filamenten en daarmee verminderde stevigheid van het cytoskelet van de keratinocyten, die hierdoor gemakkelijk te gronde gaan.

WSN is géén premaligne aandoening en behoeft geen behandeling of follow-up.

LITERATUUR

1. Cannon AB. White sponge nevus of the mucosa (naevus spongiosus albus mucosae). Arch Dermatol Syphilol 1935;31:365-70.
2. Irvine AD, McLean WHI. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. Br J Dermatol 1999;140:815-28.
3. Martelli H, Mourao Pereira S, Martins Rocha T et al. White sponge nevus: report of a three-generation family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:43-7.

Meer informatie over Aldara™ crème

Aldara™ crème (imiquimod) verkorte productinformatie. Samenstelling: Aldara™ crème bevat 5 mg imiquimod per 100 mg crème (5%). Elk sachet bevat 12,5 mg imiquimod en de volgende hulpstoffen: isostearylazelaat, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbitaat 60, sorbitansteaaraat, glycerol, methylhydroxybenzoesaat, propylhydroxybenzoesaat, xanthaangom, gezuiverd water.

Werking: Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon- α , aangetoond na applicatie van imiquimod op genitale wratten. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidaandoeningen veroorzaken. Niet gebruiken tot huid is genezen van eerdere medicamenteuze of chirurgische behandelingen. **Indicatie sBCC:** Kleine superficiële basaalocarcinomen bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening sBCC:** 6 weken lang, 5 maal per week, voor het slapen gaan, crème aanbrengen op het te behandelen gebied, inclusief een centimeter huid rondom de tumor, tot crème ingetrokken is. Circa 8 uur laten inwerken, daarna de crème met milde zeep en water afwassen. Eén zakje per behandeling. Een rustperiode is mogelijk bij lokale huidreacties. 12 weken na afloop van de behandeling, dient de respons geëvalueerd te worden. **Waarschuwingen en voorzorgen sBCC:** niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haarlijn. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgenomen, is mogelijk. Geen klinische eisen bij immunocompromitteerde patiënten of reactiverende of eerder behandelde BCC's. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (28%), waaronder erythem, huidaarsie, schilfering en korstvorming. Systemisch: rugpijn (1%) en griepachtige verschijnselen (0,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening GW:** 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wrat, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd interne oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met imiquimod dient te worden voortgezet totdat de genitale wratten niet meer zichtbaar zijn of gedurende maximaal 16 weken per behandeling. Gemiddelde clearance vrouwen: 8 weken, mannen: 12 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen GW:** De eisen met imiquimod crème bij behandeling van onbesneden mannen met wratten rond of onder de voorhuid zijn beperkt. Onbesneden mannen moeten de voorhuid dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Toepassing op inwendige genitale wratten zoals urethrale, intra-vaginale, cervicale, rectale of intra-anaal wratten wordt niet aanbevolen. Niet toepassen op open zweren en wonden. Voor seksueel contact plaatsvindt, dient men imiquimod van de huid te wassen. Imiquimod kan de sterkte van condooms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immunocompromitteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** Lokale huidreacties (34%), waaronder erythem, huidaarsie, exoriatie, schilfering en oedeem. De meeste huidreacties zijn licht tot matig van aard en verdwijnen binnen twee weken nadat de behandeling wordt gestaakt. Systemische reacties, waaronder hoofdpijn (4%), griep-achtige symptomen (1%) en spierpijn (1,5%) zijn tevens beschreven. **Indicatie AK:** Klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertriche actinische keratose (AK) op gelaat en hoofd/huid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn. **Dosering en wijze van toediening AK:** Behandeling moet worden geleid door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Voldoende crème moet worden gebruikt om de behandelplek te bedekken. Na een behandelingsperiode van 4 weken moet de klaring van AK's worden beoordeeld. Als er nog laesies aanwezig zijn, moet de behandeling nog vier weken worden voortgezet. Totale behandelingsduur (exclusief rustperiodes) mag niet langer zijn dan 8 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen AK:** Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen. Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvleugels of oren of op het rode gedeelte van de lippen. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gelaat en hoofd/huid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden. **Bijwerkingen AK:** De meeste voorkomende reacties zijn op de aanbrengplaats (14%) en een brandig gevoel op de aanbrengplaats (5%). Ernstig erythem (24%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erythem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van imiquimod crème. **Bijwerkingen algemeen:** Er zijn meldingen van gelokaliseerde hypo- en hyperpigmentatie na behandeling, welke bij sommige patiënten blijvend van aard is. In studies vond men een afname van het hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes bij normale uitgangswaarden niet klinisch significant. Bij patiënten met verlaagde uitgangswaarden, niet bestudeerd. **Interacties:** Interacties met andere geneesmiddelen, met inbegrip van immuunsuppressieve middelen, zijn niet onderzocht; dergelijke interacties zullen beperkt zijn dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid. **Zwangerschap:** Beperkte gegevens beschikbaar; voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft geen teratogene of embryo-toetoxische effecten aangetoond. **Lactatie:** Omdat geen meetbare hoeveelheden (>5ng/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleverstatus:** UR, EUJ/1/95/050/001.

MEDA

Meda Pharma B.V.,
Postbus 167, 1180 AD Amstelveen
Tel.: (020) 751 65 71, E-mail: aldara@medapharma.nl



Aldara™
5% crème
Imiquimod

Genitale en gedissemineerde actinische porokeratosis, een zeldzame combinatie

S. Kerre¹, P. Wynants²

¹ Afdeling Dermatologie, Imelda Ziekenhuis, Bonheiden

² Patholoog, Centraal Laboratorium, Antwerpen

Correspondentieadres:

S. Kerre

E-mail: Stefan@kerre.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 50-jarige man consulteert omwille van een sterk jeukende dermatose ter hoogte van het scrotum en de penis.

Dit probleem bestaat sedert een achttal jaren en werd reeds zonder veel effect behandeld met topische steroïden en vitamine D-crèmes.



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

Bovendien merkt patiënt sedert een jaar ook letsels op de armen en de benen en dit vooral in de zomermaanden.

Patiënt is verder gezond. Hij neemt geen medicatie. Een oudere broer van de patiënt zou soms vlekjes vertonen op de benen.

Klinisch onderzoek toont over het verloop van de linkerzijde van het corpus (figuur 1-2) en de glans penis (figuur 3) meerdere kleine verheven, wat hyperkeratotische papels. Op de linkerzijde van het scrotum komen een aantal grotere, scherp begrensde annulaire, centraal wat ingezakte letsels voor, omgeven door een hyperkeratotische verheven boord (figuur 4).

Zowel op de beide voorarmen als op de benen zijn er talrijke kleine annulaire letsels aanwezig, begrensd door een smal draadvormig hyperkeratotisch boordje (figuur 5).

Een ponsbiopt van een letsel op de penis en van het scrotum toont een gelijkaardig beeld van foci van parakeratose die centraalwaarts afbuigen en rusten op de focus van dyskeratose; globaal passend bij cornoïde lamellen.

De diagnose van een lineaire porokeratosis van scrotum en penis in combinatie met een gedissemineerde superficiële actinische porokeratose wordt gesteld.

Gezien de forse jeuk wordt gestart met clobetasolpropionaat in een crèmebasis. Hiermee is er na veertien



Figuur 4.

dagen een afname van de jeuk, doch geen afname van de zichtbare letsels.

Gezien het niet aanslaan van vroegere topische behandelingen en omdat andere behandelingen (systemische therapie met acitretine, cryotherapie) geweigerd worden, volstaat voor patiënt de jeuk-onderdrukkende behandeling.

Patiënt wordt sedertdien regelmatig op controle gezien en blijft een gelijkaardig klinisch beeld vertonen. Ermee gepaard gaande opstoten van jeuk behandelt hij met de topische steroïden.

BESPREKING

Porokeratosis is een aandoening ten gevolge van een abnormale epidermale keratinisatie die resulteert in annulaire, kratervormige letsels met een verheven hyperkeratotische boord. Histologie toont het karakteristieke beeld van cornoïde lamellen.

Klinisch worden porokeratosen ingedeeld in gelokaliseerde vormen, waaronder de porokeratosis van Mibelli, de lineaire porokeratosis en de punctatavorm. Tot de gedissemineerde vormen behoort de gedissimineerde superficiële actinische porokeratosis.

Porokeratosen worden beschouwd als de fenotypische uiting van een genetische aandoening die autosomaal dominant overgeërfd wordt of als resultaat van een somatische mutatie. Dit genetisch defect is verantwoordelijk voor abnormale epidermale celklonen die aberrant prolifereren op uitlokkende factoren, zoals trauma, immuunsuppressie en bestraling. Zo is bij de gedissemineerde actinische vorm UV-licht een duidelijk uitlokkende factor.

Genitale porokeratosis, die vrijwel steeds bij mannen van middelbare leeftijd gezien wordt, is zeldzaam.¹ Hierbij worden chronische blootstelling aan benzeen, repetitieve traumata, immunosuppressie en afkomst als mogelijke oorzaken gezien.

Het optreden van twee vormen van een porokeratosis, namelijk een lineaire porokeratosis, in combinatie met een gedissimineerde vorm, is een zeer zeldzaam fenomeen.²

Deze combinatie kan verklaard worden door een zogenaamde type 2 segmentale manifestatie van een autosomaal dominante aandoening. Hierbij is de



Figuur 5.

patient waarschijnlijk heterozygoot voor de mutatie in het DSAP-gen en resulteert het verlies van het 'wild' allel later in de ontwikkeling in een gelokaliseerde expressie boven op een meer gegeneraliseerde aantasting (principe van verlies van heterozygositeit).³

Er bestaan verschillende behandelingen voor porokeratose, gaande van topische (steroïden, vitamine D, tretinoïne, 5 FU, over systemische (steroïden, retinoïden) tot cryotherapie, chirurgie en laser. De resultaten hiervan zijn wisselend en weinig voorspelbaar.

Ten slotte bestaat er bij porokeratosen, vooral de gelokaliseerde, een verhoogde kans op maligne ont-aarding, waardoor het belangrijk blijft de patiënten te volgen.

LITERATUUR

1. Chen TJ, Chou YC, Chen CH, Kuo TT, Hong HS. Genital porokeratosis: a series of 10 patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;155(2):325-9.
2. Niimi Y, Kawana S. Type 2 segmental manifestation of disseminated superficial actinic porokeratosis in a 7-year-old girl. *Eur J Dermatol* 2009;19(1):25-8.
3. Happle R. Segmental type 2 manifestation of autoimmune dominant skin diseases. Development of a new formal genetic concept]. *Hautarzt* 2001;52(4):283-7.

SAMENVATTING

Porokeratosen zijn afwijkingen in de epidermale keratinisatie met een vrij typische kliniek en histologie. Aantasting van de genitaliën is zeldzaam. Bovendien presenteert de patiënt in deze casus tegelijkertijd ook nog een gedissemineerde vorm.

TREFWOORDEN

porokeratosis genitaal

SUMMARY

Porokeratosis is an uncommon disorder of epidermal keratinisation with a unique clinical and histological appearance. Genital porokeratosis is extremely rare. Reported cases of mixed types of porokeratosis, as in our patient, are even more rare.

KEYWORDS

porokeratosis genital

Neutral®

0% parfum en 0% kleurstof



Bij de samenstelling van de Neutral producten is gebruik gemaakt van een complex van verzorgende bestanddelen dat de huid zo min mogelijk belast. Het hele Neutral assortiment is vrij van parfum en kleurstoffen en is dermatologisch getest. Hierdoor wordt het risico op allergische reacties tot een minimum beperkt.



Het Neutral assortiment bestaat uit was- en reinigingsmiddelen en huidverzorgings- en babyproducten.

Voor het aanvragen van informatie, monsters en folders kunt u gratis bellen met 0800-6388725

WWW.NEUTRAL.NL

LIFE CHANGING

**Remicade:
Uiterst effectief bij psoriasis¹**

 **Schering-Plough**

1. Reich K et al. Lancet 2005;366:1367-74
Zie elders voor verkorte productinformatie.

 **Remicade[®]**
INFLIXIMAB

2008-NL-441

Met de lippen verzegeld: cheilitis artefacta

H.C. de Vijlder¹, P.M.J.H. Kemperman¹, H.B. Thio²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

H.C. de Vijlder

Gebouw Rochussenstraat

Burgemeester 's Jacobstraat 51

3015 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7032512

E-mail: h.devijlder@erasmusmc.nl

CASUS

Een 25-jarige vrouw werd verwezen in verband met recidiverende bloedende lippen sinds zeven jaar. De bloedingen aan de lippen treden ongeveer maandelijks op met een duur van drie tot vier dagen met achterlating van korsten op de lippen. Zowel de bloedingen als de korsten gaan gepaard met een pijnlijk en brandend gevoel. Na loslating van de korsten zijn er nauwelijks huidafwijkingen zichtbaar. Patiënte ontkent een exogene factor, zoals manipulatie of contact met toxische stoffen. Epicutaan allergologisch onderzoek elders heeft geen positieve reacties opgeleverd.

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt seksuele mishandeling op kinder- en puberleeftijd. Patiënte is kortdurend bij een psycholoog onder behandeling geweest. De behandeling bij de psycholoog is door patiënte gestaakt, omdat patiënte deze niet zinvol vond.

Bij lichamelijk onderzoek worden uitgebreid scherp begrensde hemorragische crustae gezien aan de

onder- en bovenlippen (figuur 1). De mondhoeken zijn gespaard. Na verwijdering van de crustae zijn discrete lineaire huiddefecten zichtbaar (figuur 2). Bovenaan in de differentiële diagnose staat cheilitis artefacta. Aanvullend onderzoek in de vorm van histopathologisch, immunologisch en serologisch onderzoek sluit een organische oorzaak uit. Cheilitis en/of dermatitis artefacta zijn zelfgeïnduceerde dermatologische letsels die voornamelijk bij vrouwen voorkomen. De huiddefecten worden in het algemeen gecreëerd in het kader van een borderline persoonlijkheidsstoornis of als respons op psychosociale stress. Hierbij kan gedacht worden aan een afleiding voor pijnlijke emoties in het verleden, een schreeuw om aandacht of boetedoening vanwege het doorbreken van de geheimhouding over misbruik, mishandeling of andere geheimen. De laesies hebben vaak bizarre configuraties en kunnen op vele dermatosen lijken. De diagnose kan pas gesteld worden na uitgebreid aanvullend onderzoek waardoor een eventuele organische oorzaak is uitgesloten. Anamnestic zal de patiënt haar of zijn bijdrage aan het letsel vaak ontkennen en tast de dermatoloog vaak in het duister hoe de laesies worden opgewekt. Een vroegtijdige confrontatie leidt in veel gevallen tot het verbreken van het contact met de behandelend arts. Een geleidelijke vorm van confrontatie of een wederzijds gedoogbeleid (arts en patiënt weten van elkaar dat ze de ware oorzaak weten, maar spreken er niet over) valt aan te bevelen. Soms kan de arts patiënt helpen de aandacht op een op zichzelf onschuldige (huid)aandoening te vestigen, waardoor de patiënt een excuus heeft naar zijn omgeving en de manipulaties op kan geven. Psychoanalyse



Figuur 1. 'Spontaan' bloedende lippen.



Figuur 2. Status na opname.

en psychotherapeutische behandeling zijn onontbeerlijk. Psychofarmaca zijn met wisselend effect toegepast.

Bij onze patiënte is ernstig psychologisch trauma vermoedelijk de oorzaak voor het mutilerend gedrag. Patiënte werd medio augustus kortdurend opgenomen en intensieve 'wondbehandeling' vond plaats. Patiënte werd tevens verteld dat er onder andere aan automutilatie werd gedacht. Patiënte werd na een week ontslagen met gave lippen en wellicht vormt deze opname voor haar een bewijs naar haar omgeving dat zij daadwerkelijk een ziekte onder de leden had en kan zij uiteindelijk aan haar zelfmutilerend gedrag ontsnappen. Begeleiding in de vorm van psychotherapie en regelmatige controles op het psychodermatologie werden gecontinueerd. Enkele dagen na opname waren de lippen nog steeds niet gaan bloeden. De kans op een recidief blijft desondanks groot en niet zelden is bovengenoemde interventie louter een doekje voor het bloeden ...

LITERATUUR

- Collard MM, Hunter ML, *Dermatitis artefacta of the lip in an adolescent*. *Dent Update*. 2008 Jun;35(5):339-40.343.
- Gupta MA, Lanius RA, *Psychologic trauma, posttraumatic stress disorder, and dermatology*. *Dermatol Clin*. 2005 Oct;23(4):649-56.

SAMENVATTING

Een 25-jarige vrouw presenteerde zich met hemorrhagische crustae op haar lippen. Aanvullend onderzoek gaf geen aanwijzingen voor een endogene oorzaak. Patiënte ontkennde een exogene factor. Na verwijderen van de crustae werden horizontaal verlopende lineaire huiddefecten gezien. Op basis hiervan werd de diagnose cheilitis artefacta gesteld. Cheilitis artefacta kan voorkomen in respons op psychosociale stress of een persoonlijkheidsstoornis. Een geleidelijke vorm van confrontatie of een wederzijds gedoogbeleid in combinatie met psychologische behandeling wordt aanbevolen.

TREFWOORDEN

cheilitis artefacta – dermatitis artefacta – behandeling

SUMMARY

A 25-year-old woman presented with hemorrhagic crusts on her lips. After extensive examination an endogenous cause was not found. The patient denied an exogenous factor. After removal of the crusts, linear skin defects were observed. On base of these findings the diagnosis cheilitis artefacta was made. Cheilitis artefacta can occur as a response to psychosocial stress or a personality disorder. Gradual confrontation or mutual tolerance in combination with psychological treatment is the recommended treatment.

KEYWORDS

cheilitis artefacta – dermatitis artefacta – treatment

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 contra-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. **Artritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve artritis 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. **Plaques 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. **Plaques 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. 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 zowel 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 medeert 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 bloeddyscrasieën. 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-antilichaamvorming, macrofaagactivatiesyndroom, antineutrofiel cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasiforme 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 helling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, 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 vergoed. Datum:** juli 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.

Referentie: 1. SmPC Enbrel, juli 2009

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

De invloed van HSV-2 op hiv

J.M.J. van Roij¹, P.K. Dikrama², C.J.M. Henquet³

¹ Aios Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Aios Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Dermatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Figuur 1,2. Vulvair en periaanaal, uitgeponste ulcera met een opgeworpen rand en eilandjes met re-epithelialisatie.

CASUS

Een 29-jarige patiënte werd door de internist verwezen in verband met pijnlijke genitale ulcera, welke acht maanden bestaan. Onlangs werd zij gediagnosticeerd met hiv, waarvoor zij sinds een maand HAART-therapie krijgt.

Dermatologisch onderzoek

Vulvair en periaanaal, nummulair tot handpalmgrootte uitgeponste ulcera met een opgeworpen rand en eilandjes met re-epithelialisatie (figuur 1, 2).

Differentiële diagnoses

Herpes simplex virus (HSV), lues, M. Behçet, pyoderma gangraenosum, cutane M. Crohn.

Diagnostiek

Histopathologisch onderzoek: ulceratie met kenmerken van HSV-infectie; PCR HSV-2: positief. Bacteriële kweek: gemengde flora.

Cultuur op gisten en schimmels: negatief.

Cervixuitstrijk: CIN 1, onderzoek op *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae*: negatief.

Soa-screening: TPPA- en FTA-abs.test: positief. VDRL 1:256.

Hiv-1 RNA: 103000 kopieën/ml.

CD4+: 0,050/nL.

CD4+/CD8+-ratio: 0,1.

Beloop

Patiënte werd behandeld met HAART-therapie (Kaletra®, raltegravir, Truvada®), valaciclovir 3 dd 1000 mg p.o. en benzathinebenzylpenicilline 2.4 miljoen eenheden i.m. eenmalig. De genitale ulcera genazen binnen twee weken en de viral load (hiv-1-RNA) was na vijf maanden ondetecteerbaar. In een jaar follow-up heeft zich geen recidief HSV-2-infectie voorgedaan.

Conclusie

Chronische genitale ulcera op basis van een klinisch atypisch verlopende HSV-2-infectie, bij een hiv- en lues (latens recens)-seropositieve patiënte.

Het atypische beloop van de HSV-2-infectie is verklaarbaar door de verlaagde afweer bij hiv. Naar aanleiding van deze casus vroegen wij ons af of HSV-2 omgekeerd ook hiv beïnvloedt.

Klinische vraag

Wat is de invloed van HSV-2 op hiv?

Literatuuronderzoek

HSV-2 kan hiv op de volgende manieren beïnvloeden:

1. Acquisitie en transmissie van hiv
Tijdens de reactivatiefase van HSV-2 is er een verhoogde kans op het oplopen en overdragen van hiv (RR 2,1).¹ Dit komt mogelijk door het verhoogde CD4+ bij HSV-2 en de porte d'entree die door HSV-2 ontstaat.²

2. CD4+

Paradoxaal kan HSV-2 het CD4+ verhogen (figuur 3). Dit effect is onderzocht bij onbehandelde HSV-2- en hiv-positieve patiënten. Mogelijk heeft

dit te maken met stimulatie van cytokinen door HSV-2. Het exacte mechanisme en de mogelijke implicaties hiervan zijn onduidelijk.²

3. Viral load (hiv-1-RNA)

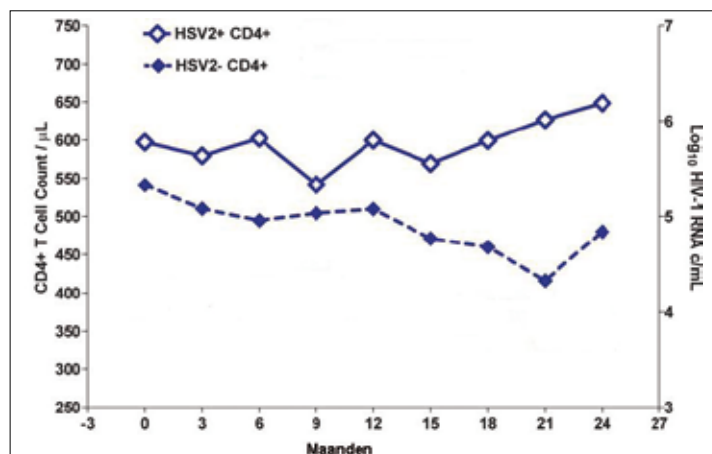
Een infectie met HSV-2 kan de hiv viral load verhogen. Vooral frequente mucosale reactivatie met HSV-2 is geassocieerd met een hoger plasmaniveau hiv-1-RNA. Behandeling van HSV-2 met acyclovir, kan het hiv-1-RNA significant laten dalen (figuur 4).³

CONCLUSIE

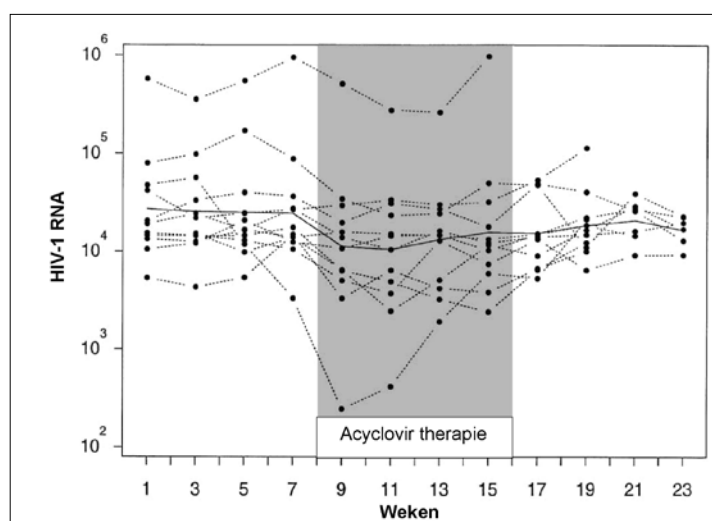
HSV-2 kan hiv beïnvloeden; de kans op hiv-acquisitie en -transmissie is groter, de viral load (hiv-1-RNA) en het CD4+ is hoger. In geval van HSV-2-co-infectie met hiv is het aan te bevelen beide infecties met antivirale middelen te behandelen, om het beloop van beide ziekten gunstig te beïnvloeden.

LITERATUUR

1. Freedman E, Mindel A. Epidemiology of herpes and HIV co-infection. *J HIV Ther.* 2004 Feb;9(1):4-8.
2. Barbour JD, Sauer MM, e.a. HIV-1/HSV-2 co-infected adults in early HIV-1 infection have elevated CD4+ T cell Counts. *PLoS ONE.* 2007 Oct 24;2(10):e1080.
3. Schacker T, Zeh J, e.a. Changes in Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Associated with Herpes Simplex Virus Reactivation and Suppression. *J Infect Dis.* 2002 Dec 15;186(12):1718-25.



Figuur 3. Hogere CD4+ bij onbehandelde hiv-positieve patiënten met HSV-2-co-infectie, onafhankelijk van de viral load.



Figuur 4. Verloop van plasma hiv-1-RNA-level in de tijd bij twaalf patiënten. Het grijze gebied geeft de periode van acyclovirbehandeling weer. Acyclovir reduceert het plasma hiv-1-RNA-level met gemiddeld 48%.

SAMENVATTING

Het is bekend dat bij hiv-positieve patiënten klinisch atypisch verlopende herpes simplex virus infecties voorkomen. Uit onderzoek blijkt dat HSV-2 omgekeerd ook hiv kan beïnvloeden: de kans op hiv-acquisitie en -transmissie is groter, de viral load (hiv-1-RNA) en het CD4+ zijn hoger.

TREFWOORDEN

HSV – hiv – hiv-1-RNA

SUMMARY

It is known that HIV positive patients can have clinical atypical herpes simplex infections. HSV-2 can also influence HIV: the risk of HIV acquisition and transmission is higher, the viral load (HIV-1-RNA) and CD4+ levels are higher.

KEYWORDS

HSV – HIV – HIV-1-RNA

Cutane leukocytoclastische vasculitis geïnduceerd door omeprazol

L. Temmerman¹, V. Dhondt², A. Batteuw³

¹ Dermatoloog, Diensthoofd, Dienst Dermatologie, Maria Middelaers ziekenhuis, Gent

² Dermatoloog, Dienst Dermatologie, Maria Middelaers ziekenhuis, Gent

³ Stage-arts, Dienst Dermatologie, Maria Middelaers ziekenhuis, Gent

Correspondentieadres:

Dr. L. Temmerman

Maria Middelaers Ziekenhuis

Dienst Dermatologie

Kortrijkse Steenweg 1026

9000 Gent, België

E-mail: linda.temmerman@telenet.be

CASUS

Anamnese

In oktober 2008 werd een 60-jarige patiënte verwezen door de huisarts omwille van een veralgemeende, jeukende eruptie sinds vier dagen. Methylprednisolone 40 mg i.m. naast ceterizine 10 mg per os hadden geen effect. Sinds jaren nam ze ongewijzigd een cholesterolverlager atorvastatine 20 mg (Lipitor®), een beta-blokker nebivolol 5 mg (Nobiten®) en een slaapmiddel lormetazepam 1 mg. Omwille van maagklachten voegde de huisarts er recent omeprazol (Sedacid®) 20 mg aan toe, acht dagen nadien ontstonden de huidletsels.

De patiënte was niet ziek geweest en kreeg recent geen contrastonderzoek noch een vaccinatie.

Klinisch beeld

De patiënte vertoonde veralgemeende urticariële plaques met grijsblauw verkleurde randen. Op de benen waren de zones meer palpabel en purpurisch (figuur 1), een beeld dat twee dagen later het ganse lichaam domineerde. Het geheel paste bij urticaria vasculitis; vasculitis.

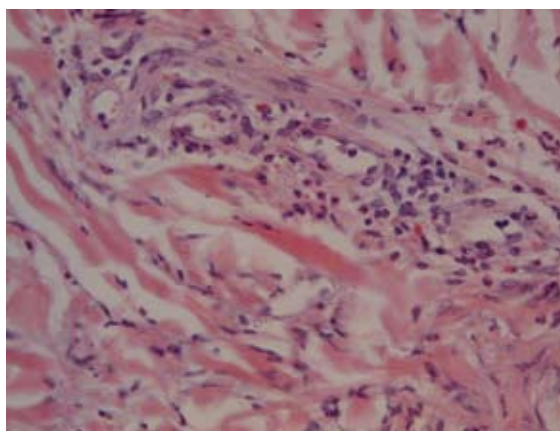
Investigaties

Een bloedonderzoek toonde een afwijkend CRP van 4,3 mg/dl; ANF en ANCA waren negatief, complement en immunoglobulines waren normaal.

De serologie voor hepatitis B en C, EBV, CMV,



Figuur 1. Purpurische, rozerode plagues op de benen.



Figuur 2. Het histologisch beeld toont karakteristieke bloedvatafwijkingen, zoals neutrofiele infiltratie, kernpuin, verdikte wanden en extravasatie van rode bloedcellen (H&E, 20x).

coxsackie A en B, Mycoplasma, parvovirus en Toxoplasma waren ook negatief.

Het urinesediment vertoonde geen afwijkingen. Een huidbiopsie gebeurde. Het histologisch beeld toonde karakteristieke afwijkingen van de kleine bloedvaten, zoals neutrofiele infiltratie, verdikte wanden, nucleair kernpuin, focale fibrinoïde deposities en extravasatie van rode bloedcellen (figuur 2). Bij directe immunofluorescentie werden granulaire deposities van C3 en IgM waargenomen in de bloedvatwanden, conform de diagnose vasculitis.

Behandeling en verloop

De behandeling met omeprazol werd stopgezet en methylprednisolone 32 mg werd gedurende enkele dagen

gegeven omwille van de uitgebreidheid en de last. De eruptie regresseerde vlot en volledig; tot op heden zijn er geen recidieven.

BESPREKING

Cutane leukocytoclastische vasculitis is een inflammatoire aandoening, het gevolg van een type III-reactie volgens Gell en Coombs, met een karakteristiek klinisch, histologisch en immunofluorescentiebeeld. Het tast de kleine huidbloedvaten aan, maar kan zich ook systemisch uitbreiden met renale, pulmonaire, musculoskeletale, neurologische, otorinolaryngologische en gastro-intestinale symptomen. De aandoening kan mild tot levensbedreigend verlopen en de oorzaak kan infectieus, auto-immuun, tumoraal of medicamenteus zijn. Men schat dat vasculitis in 10-20% van de gevallen door medicatie veroorzaakt wordt.¹ Een waaier van oorzakelijke geneesmiddelen zijn hierbij reeds beschreven, zoals penicillines, sulfonamiden, NSAIDs, anticonvulsiva, antithyroïde, thiazidediuretica, ACE-inhibitoren, allopurinol en hydralazine. In het verleden werden drie gevallen van leukocytoclastische vasculitis door protonpompinhibitoren (PPI) beschreven.^{2,3}

Omeprazol is een PPI en een van de meest voorgeschreven medicijnen wereldwijd. Het is de eerste commercieel gebruikte PPI sinds 1989, chemisch verwant met esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol en een standaardtherapie bij maagzuurgebonden aandoeningen.

PPI worden als veilig beschouwd en doorgaans goed verdragen. Bijwerkingen, zoals hoofdpijn, constipatie, diarree, abdominale pijn, nausea, duizeligheid en vermoeidheid zijn beschreven bij 5% van de patiënten. Cutane bijwerkingen zijn zeldzaam (0,5%), maar gezien het zeer frequente gebruik van PPI is navraag en aandacht belangrijk. Urticaria en angio-oedeem worden meest frequent gerapporteerd naast anafylactische shock.⁴ Casuïstieken van toxische epidermale necrolyse, erythrodermie, subacute lupus erythematoses, pityriasis rosea, hyperpigmentatie, erythema nodosum, purpura, contactdermatitis en pustuleus exantheem werden beschreven.

Enkel bij urticaria en anafylactische shock zijn prik-, intradermale en provocatietesten van bewezen belang, voornamelijk om een alternatieve PPI toch veilig te

kunnen toedienen. Kruisreactiviteit tussen de PPI onderling is niet steeds aanwezig, maar testen kunnen hier individueel een oplossing bieden.⁵

BESLUIT

Onze patiënte vertoonde een cutane leukocytoclastische vasculitis. De eruptie trad op acht dagen na het starten van omeprazol.

De relatie tussen beide lijkt evident gezien de tijdsperiode tussen het opstarten van de medicatie en het ontstaan van de symptomen, en gezien het verdwijnen van de eruptie na het stoppen van omeprazol en dit tot op heden.

De cutane bijwerkingen van dit zeer frequent voorgeschreven geneesmiddel blijken weinig gekend door artsen. PPI zijn in sommige landen vrij verkrijgbaar en worden door de patiënt niet steeds vernoemd. Bij vermoeden van een medicamenteuze eruptie dient PPI-gebruik in de voorgeschiedenis steeds nagevraagd te worden. Waarschijnlijk is er een onderrapportering van complicaties.

Het voorkomen van cutane vasculitis bij PPI is niet frequent beschreven in de literatuur, doch gezien de ziekte systemisch en mogelijk levensbedreigend kan verlopen is het belangrijk als dermatoloog op deze bijwerking bedacht te zijn.

LITERATUUR

1. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002;36:130-47.
2. Jacobs-Kosmin D, Derk CT, Sandorfi N. Pantoprazole and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2006;33:629-32.
3. Odeh M, Lurie M, Oliven A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with omeprazol. *Postgrad Med J* 2002;78:114-5.
4. Natsch S, Vinks M, Voogt A, Mees E, Meyboom R. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2000;34:474-6.
5. Lobera T et al. Nine cases of omeprazol allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):57-60.

SAMENVATTING

Cutane leukocytoclastische vasculitis (CLV) veroorzaakt een karakteristiek klinisch beeld met een typische histologie en immunofluorescentie. In 10-20% van de gevallen vindt men een medicamenteuze oorzaak. Wij rapporteren over een patiënte die een vasculitis ontwikkelde na acht dagen omeprazol (een proton pomp inhibitor)-behandeling. De diagnose van CLV werd bevestigd door histologisch en immunofluorescentieonderzoek. De relatie tussen omeprazol en vasculitis lijkt evident gezien de tijdsperiode tussen beide, en het verdwijnen van de eruptie na de medicatiestop.

TREFWOORDEN

omeprazol – cutane vasculitis – leucocytoclasie

SUMMARY

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis (CLV) is characterized by striking clinical, histological and immunofluorescent features. Vasculitis is drug-induced in 10-20%. We describe a patient who developed generalized vasculitis 8 days after omeprazol was started. Histological and immunofluorescent investigations confirmed our diagnosis of CLV. The causality between omeprazol and vasculitis is assumed by the close temporal relationship between omeprazol initiation and the cutaneous manifestations, and disappearance of the symptoms after the medication was discontinued.

KEYWORDS

omeprazol – cutaneous vasculitis – leucocytoclasia

Ziekte van Paget

E. Suys

Dienst Dermatologie, AZ Groeninge, Kortrijk

Correspondentieadres:

E. Suys

Dermatologie

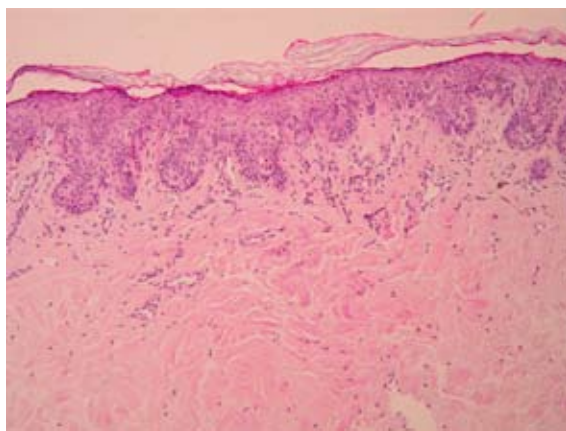
Handelskaai 1 G

8500 Kortrijk

E-mail: erwin.suys@skynet.be

INLEIDING

De ziekte van Paget betreft een kwaadaardige intra-epidermale proliferatie van grote ronde cellen met PAS positief cytoplasma en grote, ovale kern. De mammaire ziekte van Paget en de extramammaire vorm hebben een verschillende fysiopathologie. Vier casussen worden besproken.



Figuur 1. Casus 1. Atypische cellen met wisselende hoeveelheden bleker cytoplasma en matig polymorfe kernen.

CASUS 1

41-jarige dame vertoont een discrete asymptomatische scherp begrensde rode vlek ter hoogte van de rechter tepel en tepelhof. Histologie bevestigt een intra-epidermale pagetoïde proliferatie (figuur 1), cytokeratine 7 positief. Een mammografie bleek negatief.

CASUS 2

89-jarige man met anale en peri-anale jeuk sinds veel meer dan vijf jaar; ondervond weinig verbetering met lokale zorgen. Er is een nattende hypertrofie van de peri-anale plooien, deels erosief en uitbreiding van de roodheid tot in de bilnaad en de nates (figuur 2). Histologisch vindt men een proliferatie



Figuur 2. Casus 2. Erosief periaanaal erytheem.

van talrijke atypische polygonale cellen in de dermis die hier en daar mitosefiguren vertonen. Er is zowel PAS- als cytokeratine 7-positiviteit. Coloscopisch onderzoek kon darmneoplasie uitsluiten. Behandeling met imiquimod gaf geen regressie. In twee tijden gebeurde er een palliatieve CO₂-laserablatie, waardoor patiënt jeukvrij bleef gedurende slechts vier maanden. Twee jaar later bleek een anus praeter noodzakelijk wegens subobstructie. Patiënt overlijdt vijf maand later aan een urosepsis.

CASUS 3

76-jarige dame met twaalf jaar aanslepende vulvaire jeuk en grijze gelichenifieerde onscherp begrensde huidverandering (figuur 3). Biopten tonen in het



Figuur 3. Casus 3. Rood-grijze, sclereuze vulva.

epitheel atypische grotere cellen met ruim en licht kleurend cytoplasma met EMA- en CEA-positiviteit (S100 en HMB45 negatief). Onderliggend is er geen carcinoma gevonden. Na palliatieve laserablatie blijft patiënte zeven maanden klachtenvrij.

CASUS 4

77-jarige man met onscherp begrensde scrotale zone van 2 cm zonder induratie en licht schilferend (figuur 4). Microscopisch zijn er de atypische, vooral in de basaallaag, gelegen cellen positief voor EMA en cytokeratine 7. Gastro-urologisch nazicht toonde een low risk-prostaatacarcinoom waarvoor brachytherapie gebeurde. Het letsel werd chirurgisch verwijderd.

BESPREKING

Een mammaire ziekte van Paget moet tijdig gediagnosticeerd worden gezien de prognostische en therapeutische implicaties. Vooral immunohistochemie met positieve cytokeratine 7 leidt tot de juiste diagnose. Enkel uitzonderlijk wordt er geen onderliggend borstklier carcinoom teruggevonden.^{1,2}

Een extramammaire Paget is een histologische diagnose en bij elke aanslepende inflammatoire aandoening niet reagerend op steroïden dient deze diagnose te worden vermoed. De predilectieplaatsen zijn zones rijk aan apocriene klieren, 98% komt anogenitaal voor.³ Geassocieerde interne neoplasie wordt bij ongeveer 15% van de gevallen gezien, vooral bij de perianale vorm.

De behandeling is bij voorkeur excisie met een of andere histologische controle.

LITERATUUR

1. Zakaria S, Pantvaidya G, Ghosh K, Degnim A. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:137-42.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *JEADV*. 2007;21:581-90.
3. Gutiérrez-Pascual M, Gómez-de la Fuente E, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F. Extramammary Paget Disease :Report of 2 Cases Treated by Mohs Micrographic Surgery. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:239-240.



Figuur 4. Casus 4. Solitaire erythemosquameuze vlek scrotaal.

SAMENVATTING

De ziekte van Paget betreft een kwaadaardige intra-epidermale proliferatie van grote ronde cellen met PAS-positief cytoplasma en grote, ovale kern. De mammaire ziekte van Paget en de extramammaire vorm hebben een verschillende fysiopathologie.

TREFWOORDEN

(extramammaire) ziekte van Paget

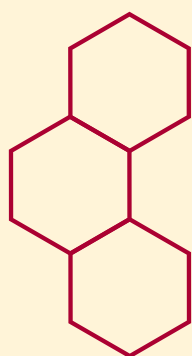
SUMMARY

Paget's disease is a malignant intra-epidermal proliferation of large clear cells with PAS positive cytoplasm and large oval nuclei.

The mammary and the extramammary Paget's disease have different physiopathology.

KEYWORDS

(extramammary) Paget's disease



DerMel[®]

huidzalf

de basisbehandeling bij constitutioneel eczeem

- verbetert de huidbarrière
- verlaagt de kolonisatie van S.aureus op de huid
- wondhelend, ontstekingsremmend
- geschikt voor baby's, kinderen en volwassenen
- bevat géén corticosteroïden
- wordt volledig vergoed



proefverpakking aanvragen via www.dermel.nl o.v.v. NTvDV

Steatocystoma multiplex van de vulva: drie case reports en review van de Engelstalige literatuur

S.M. Stewart¹, J. Spitzer-Naaykens², M.W. Bekkenk³

¹ Basisarts, Anios Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft, thans Anios Chirurgie, Diaconessehuis, Leiden

² Patholoog, afdeling Pathologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

Correspondentieadres:

Dr. M.W. Bekkenk

Afdeling Dermatologie

Reinier de Graaf Gasthuis Delft

Postbus 5011

2600 GA Delft

E-mail: bekkenk@rdgg.nl

INTRODUCTIE

Steatocystoma multiplex (SM) is een zeldzame hamartomateuze aandoening, die zich karakteriseert door het ontstaan van multipole huidcysten. De incidentie is bij mannen en vrouwen gelijk.¹ De laesies zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen (soms) geïnfecteerd raken en daardoor pijnlijk zijn. De oorsprong van de cyste ligt in de talgklierbuis en heeft in de familiale vorm een autosomaal dominant overervingspatroon door een mutatie in keratine 17, zoals ook wordt gezien bij pachyonychia congenita type 2.^{2,3} De cysten zijn doorgaans 3-5 mm groot, meestal doorschemerend, soms met een blauw tintje, maar kunnen ook veel groter worden. Het aantal cysten kan variëren van enkele tot een honderdtal.³

Cysten kunnen geclassificeerd worden naar anatomische lokalisatie, embryologische oorsprong of naar aanleiding van histopathologisch onderzoek. Aangezien vele dermale en subcutane tumoren cysteachtige processen kunnen vormen is het histologisch onderzoek doorslaggevend voor de diagnose.² Histologisch wordt een cyste omgeven door een epitheliale rand die kan bestaan uit gelaagd plaveiselcel epitheel of

ander epitheel. De cysten worden aan de hand van de epitheellaag, samenstelling van deze laag en cyste-inhoud geclassificeerd.² Karakteristiek in de histopathologie van steatocystoma multiplex is een dunne epitheellaag zonder granulerende laag, waarbij de cyste bestaat uit lipiden, keratinen en soms haren. Er komen talgklierstructuren voor in of nabij de cystewand.³ Steatocystoma multiplex van de vulva is in de literatuur zelden beschreven (zie tabel).⁴

Wij presenteren drie patiënten met een vulvaire lokalisatie van een cysteuze aandoening die zich presenteert na de adolescentie.

Twee van deze patiënten werden door de huisarts ingestuurd onder verdenking van atheroomcysten.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënte 1 is een 52-jarige vrouw die zich presenteerde met pijn en puistjes aan de binnenzijde van de labia majora. De afwijkingen waren al vijftien jaar aanwezig en de laatste tijd toegenomen in aantal en omvang. Daarnaast had zij last van recidiverende infecties van de cysten. De voorgeschiedenis vermeldde rachitis als kind en hypertensie die medicamenteus werd behandeld. Zij rookt fors. Zij meldt in de overgang te zitten en heeft een onregelmatige menstruele cyclus.

Bij het lichamelijk onderzoek werden twintig tot dertig cysteuze papels en noduli gezien, geel doorschemerend tot huidkleurig over de gehele labia majora. De epidermis was intact. Er werden ten tijde van het onderzoek geen infecties waargenomen. Klinisch zouden de laesies goed kunnen passen bij steatocystoma multiplex, helaas weigerde patiënte pathologisch onderzoek en kon dit niet worden aangetoond. Patiënte werd geadviseerd te stoppen met roken met het oog op een mogelijke vorm van steatocystoma multiplex suppurativa, dan wel een relatie met hidradenitis suppurativa en zo mogelijk superinfecties te beperken.^{5,6} Er werd een expectatief beleid gevolgd.

Reference	Age at presentation (year)	Age of onset (year)	Sex	Anatomic distribution	Family history
Hansen et al	71	<71*	F	Frontal scalp, superior forehead	Neg
Kumakiri et al	71	71	F	Temporal and occipital scalp	Neg
Marley et al	70	60	M	Scalp	Neg
Belinchon et al	56	46	F	Scalp	Neg
Lee et al	30	25	M	Scalp, forehead, cheeks	Neg
Mitsuru et al	35	15	M	Scalp, forehead	Neg
Pamoukian et al	Seven members of a family	Not reported	Not reported	Head, neck	Pos
Cole	17	3 months	M	Scalp, ears, face, eyelids	Pos
Düzova et al	31	29	M	Forehead, temples	Neg
Nishimura et al	32	<22	M	Forehead, temples, periauricular	Neg
Requena et al	29	10	M	Forehead, temples, face	Pos
Ahn et al	60	58	M	Face	Neg
Rossi et al	40	Puberty	M	Face, neck	Neg
Sardana et al	30	23	M	Forehead, temples, neck	Neg
D'Souza et al	18	8	M	Linear on the neck	Neg
Park et al	5	At birth	F	Linear on the nose	Neg
Rongioletti et al	81	54	F	Vulva	Neg
Rongioletti et al	60	60	F	Vulva	Neg
Kaur T, Kanwar AJ	16	12-13	F	Face, trunk, arms, axillae	Pos
Chu DH	25	5	M	Arms, trunk	Neg
Yamada A, Saga A, Jimbow K	59	54	F	Face	Neg
Yanagi T, Matsumura T	47	37	F	Arms	Neg
Riedel C, Brinkmeier T, Kutzne H	78	Few months	F	Face	Neg
De Almeida HL Jr, Basso P	20	8	F	Left arm	Neg
Laquer WT, Wu JJ, Tournia JA et al	21	20	M	Chest, abdomen	Not reported
Adams B, Shwayder T	21	Late childhood	M	Scalp, Face, Trunk, Extremities	Pos
Maden V, August PJ	30	22	M	Chest and back	Neg

Tabel 1. Gelokaliseerde vormen van steatocystoma multiplex. Review van de Engelstalige literatuur, deels uit Mortazavi.F, Female; M, Male; Neg, Negative; Pos, Positive; * Several years before the age of 71.^{4,5,7,10-16}

Patiënte 2 is een 81-jarige vrouw met zwellingen op de labia majora die reeds vijf tot tien jaar bestaan. Zij heeft geen klachten van pijn of jeuk, maar bezoekt de polikliniek in verband met angst voor een maligniteit. Patiënte



Figuur 1. Multipole cysten op de labia majora zoals gezien bij patiënte 2.

is bekend met hart- en vaatziekten en gebruikt hiervoor sotalol, Ascal, Persantin, simvastatine. Daarnaast gebruikt zij Zantac bruis. Bij het lichamelijk onderzoek werden uitgebreide, geel doorschinerende papels en noduli gezien in het vulvagebied (zie figuur 1). Pathologisch onderzoek leverde de diagnose steatocystoma multiplex op (zie figuur 2). Er werd een

expectatief beleid gevolgd gezien de afwezigheid van klachten.

Patiënte 3 betreft een 64-jarige vrouw die twee jaar geleden bultjes op de labia heeft bemerkt. Deze nemen toe in omvang. De voorgeschiedenis vermeld astma en hooikoorts, zij gebruikt geen medicijnen. Bij onderzoek werden multipole subcutane noduli gezien bij de labia majora. Pathologisch onderzoek leverde de diagnose eruptieve vellus haarcyste. Ook hier werd een expectatief beleid gevolgd. De drie bovengenoemde patiënten zijn geen verwanten en hebben een negatieve familieanamnese voor huid- of nagelaandoeningen. Behalve lokalisatie op de vulva werden geen andere huid- of nagelafwijkingen geconstateerd.

DISCUSSIE

Steatocystoma multiplex is vaak rond de geboorte aanwezig; de afwijkingen vallen echter doorgaans pas tijdens de puberteit op, waarschijnlijk door de fysiologische toename van talgklieren in deze leeftijdsfase

onder invloed van testosteron.^{3,5} De voorkeurslokalisatie is de anterieure zijde van de borstkas, laesies worden ook gezien op het gelaat, behaarde hoofd, armen, romp en dijen.¹ In onze casus openbaart SM zich op oudere leeftijd en beperkt zich tot de vulva waardoor dit een zeldzame entiteit is (zie tabel).

Bij de meerderheid van de patiënten zijn de laesies aanwezig op het behaarde hoofd, de extremiteiten en het gelaat. Meestal is de familieanamnese negatief (77%); er is echter geen duidelijke correlatie tussen het hebben van een negatieve familieanamnese en presentatie na de adolescentie. Cole et al., D'Souza et al., Park et al., de Almeida, Chu, Mitsuru en Requena presenteren patiënten met een negatieve familieanamnese en presentatie voor de adolescentie.^{4,11,14} De gemiddelde leeftijd is 27 jaar met een spreiding van de geboorte tot 71 jaar. De verhouding tussen man en vrouw is gelijk, zoals ook eerder in de literatuur werd vermeld.¹ Rongioletti et al. beschreven twee gevallen van SM op de vulva (tabel 1).⁴

Differentiaaldiagnostisch kan bij cysten op de vulva gedacht worden aan epidermoïdcysten of eruptieve vellus haarcyste (EVHC).

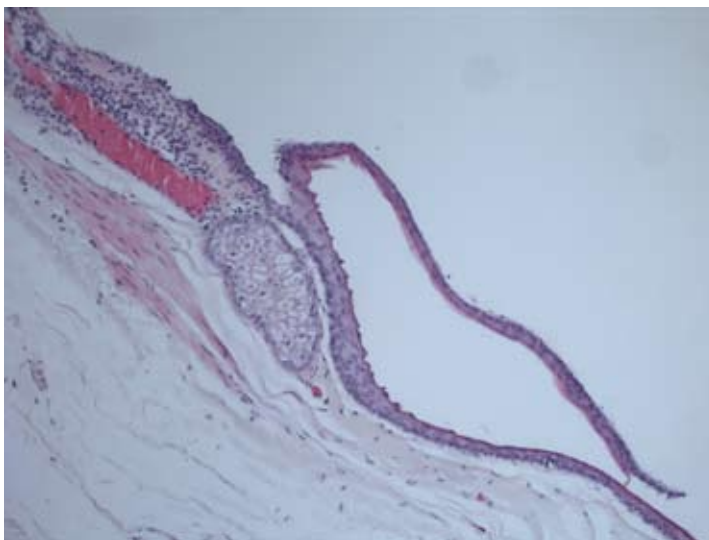
Klinisch is het verschil tussen eruptieve vellus haarcyste en SM moeilijk vast te stellen; het kan het best op grond van histologisch onderzoek worden onderscheiden. Mogelijk zijn EVHC en SM verwant aan elkaar, beide cysten komen voor bij pachyonychia congenita type 2 (PC-2). De verwantschap wordt echter in ander onderzoek weerlegd.^{3,6} SM kan wel samen met EVHC voorkomen.⁷

Hoewel de oorzaak van SM lijkt te liggen in een genmutatie van keratine 17 zijn er ook gevallen van SM beschreven zonder deze mutatie.⁸ De mutatie kan verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van solitair SM en PC-2, dan wel een combinatie van beide. Het ontbreken van keratine 17 in sommige gevallen van SM ondersteunt de hypothese dat naast een genmutatie een combinatie van andere factoren, zoals omgevingsfactoren en androgene stimulatie, het klinisch beeld bepaalt.⁹

Gezien het ontbreken van een positieve familieanamnese en het ontbreken van andere huid- of nageldefecten bij onze casus en het ontstaan op oudere leeftijd is de genetische achtergrond minder duidelijk, mogelijk hebben we hier met een verworven vorm te maken. Een genmutatie is echter niet uit te sluiten, omgevingsfactoren en androgene stimulatie zouden in dit fenotype een grotere rol kunnen spelen.

Door het benigne karakter van deze aandoening en het aantal laesies hebben wij volstaan met een expectatief beleid.

In de literatuur is, afhankelijk van de grootte, uitbreiding en infectieuze component van de cysten, behandeling uitgevoerd met orale antibiotica, isotretinoïne, excisie, cryotherapie, CO₂-lasertherapie, extirpatie van de cyste-inhoud en verwijdering van de cystewand.^{5,15} Het resultaat varieert van uiterst teleurstellend tot succesvol.



Figuur 2. *Steatocystoma multiplex*. Er is een talgklierstructuur te zien bij de cystewand.

LITERATUUR

1. Cole LA. *Steatocystoma multiplex*. Arch Dermatol. 1976;112(10):1437-1439.
2. Stone MS. Chapter 110 Cysts. In: Bologna, Jorizzo, Japini. *Dermatology*, second edition. Elsevier Limited 2008:1681-1691.
3. Braun-Falco M. Section XV Tumors. In: Burgdorf, Plewig, Wolff et al. *Dermatology*, third edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009:1327-1339.
4. Mortazavi H, Taheri A, Mansoori P et al. Localized forms of *steatocystoma multiplex*: Case report and review of the literature. *Dermatology Online J* 2005;11(1):22-25.
5. Adams B, Shwayder T. *Steatocystoma multiplex suppurativum*. Int J Dermatol 2008;47(11):115-1156.
6. Tomková H, Fujimoto W, Arata J. Expression of Keratins (K10 and K17) in *steatocystoma multiplex*, eruptive vellus hair cysts, epidermoid and trichilemmal cysts. *J Am Acad Dermatol* 1997;19(3):250-253.
7. Yamada A, Saga K, Jimbow K. Acquired multiple pilosebaceous cysts on the face having the histopathological features of *steatocystoma multiplex* and eruptive vellus hair cysts. *Int J Dermatol* 2005;44(10):861-863.
8. Covello, Smith, Sillevs Smith et al. Keratin 17 mutations cause either *steatocystoma multiplex* or *pachyonychia congenita* type 2. *Br J Dermatol* 2008;139(3):475-480.
9. Wang JF, Lu WS, Sun LD et al. Novel missense mutation of keratin in Chinese family with *steatocystoma multiplex*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:702-738.
10. Kaur T, Kanwar AJ. *Steatocystoma multiplex* in four successive generations. *J Dermatol* 2003;30(7):559-561.
11. Chu DH. *Steatocystoma multiplex*. *Dermatol Online J*. 2003;9(4):18.
12. Yanagi T, Matsumara T. *Steatocystoma multiplex* presenting as acral subcutaneous nodules. *Acta Derm Venereol* 2006;86(4):374-375.
13. Riedel C, Brinkmeier T et al. Late onset of a facial

variant of steatocystoma multiplex-calretinin as a specific marker of the follicular companion cell layer. JDDG 2008;6(6):480-482.

14. Almeida HL de, Basso P. Linear unilateral steatocystoma multiplex. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(2):213-214.

15. Laquer VT, Wu JJ, Tournas JA et al. Pruritic bluish-black cutaneous papules on the chest. *Dermatol Online J* 2008;14(3):14.

16. Maden V, August PJ. Perforation and extirpation of steatocystoma multiplex. *Int J Dermatol* 2009;48(3):329-330.

SAMENVATTING

Steatocystoma multiplex (SM) is een zeldzame benigne hamartomateuze aandoening die zich karakteriseert door multiplexe huidcysten. De afwijkingen zijn vaak al rond de geboorte aanwezig, doch vallen pas op rond de puberteit, waarschijnlijk door de fysiologische toename van talgklieren in deze leeftijdsfase onder invloed van testosteron. De voorkeurslokalisatie is de anteriore zijde van de borstkas, maar er worden ook laesies beschreven op het gelaat, behaarde hoofd, armen, romp en dijen. Lokalisaties op de vulva zijn zeldzaam.

Wij beschrijven in dit artikel drie patiënten met een solitaire lokalisatie van een cysteuze aandoening op de vulva die zich presenteert na de adolescentie. Histopathologisch worden steatocystoma multiplex en eruptieve vellus haarscyste aangetoond. Hoewel SM een autosomaal dominant overervingspatroon vertoont, zouden wij hier te maken kunnen hebben met een verworven vorm dan wel een combinatie van factoren, zoals genmutatie, omgevingsfactoren en androgene stimulatie die het klinisch beeld bepalen.

TREFWOORDEN

steatocystoma multiplex – vulva

SUMMARY

Steatocystoma multiplex (SM) is a rare benign hamartomatous condition characterized by numerous cutaneous cysts. The lesions are present at birth but often not noticed until puberty, probably because the activity of pilosebaceous glands increases under androgenic stimulation.

The anterior site of the chest is the site of predilection, but lesions have been reported on the face, scalp, arms, trunks and thighs. Localisations on the vulva are rare.

We describe three patients with localized forms of a cystic abnormality on the vulva and onset of lesions after adolescence. Histopathology demonstrates steatocystoma multiplex eruptive vellus hair cyst. Although SM is inherited in an autosomal dominant pattern, these three patients could have a nonhereditary form or a hereditary form in which gene mutation, environmental factors and androgenic stimulation influence the phenotype of SM.

KEYWORDS

steatocystoma multiplex – vulva

Oculomucocutaan syndroom

S. Pintens, T. Roelandt, D. Unuane, B. Velkeniers, A. De Coninck

Correspondentieadres:

E-mail: sylvia.pintens@uzbrussel.be

Het oculomucocutaan syndroom werd voor het eerst beschreven als reactie op practolol, een bètablokker geïntroduceerd in de medische praktijk in oktober 1964.^{1,2} In 1975 werd practolol van de markt gehaald na 2014 rapporten over nevenwerkingen, waaronder 20 met fatale afloop.³ Huid-, slijmvlies- en oogafwijkingen zijn beschreven bij het gebruik van andere bètablokkers, inclusief propranolol.

Een 42-jarige man van Kaukasische origine biedt zich aan op de consultatie dermatologie van het Universitair Ziekenhuis Brussel met een één maand durende geschiedenis van oogafwijkingen, orale, genitale, hand- en voetulceraties. De patiënt is naar onze dienst verwezen door de keel-, neus- en oorarts na een onderzoek, wegens een pijnlijke keel met vesikels op de epiglottis. We vermoeden een veralgemeende herpessimplexinfectie.

Het lichamelijk onderzoek toont een patiënt in goede gezondheid. Het enige antecedent is een supraventriculaire tachycardie, waarvoor de patiënt sinds jaren een therapie volgt bestaande uit acetylsalicylzuur 80 mg en bisoprololfumaraat 5 mg.

Onderzoek van de huid toont geelgekleurde, crusteuze letsels en nagelafwijkingen aan handen en voeten, gecompliceerd door een panaritium en een abces ter hoogte van de voet. Rondom de mond zien we dezelfde crusteuze laesies en aften met een fibrineuze component op de mondmucosa. Ter

hoogte van de genitalia vinden we op de glans penis een grote pijnlijke, afteuze ulceratie. Oftalmologisch nazicht onthult crusteuze letsels rond de ogen en een conjunctivitis.

Routine/bloedafnames zijn normaal, er is geen inflammatoir bloedbeeld. Serologie is negatief voor syfilis, hiv, herpes, CMV en EBV. Culturen van de abcedatie op de voet tonen groei van *S. aureus*. Uitstrijken van het genitale ulcus zijn negatief voor chlamydia-infectie, gonorroe, Ureaplasma en Mycoplasma. Endocarditis met mogelijke septische embolen naar de distale ledematen is uitgesloten door een echocardiografie. Bipten van de mondmucosa zijn compatibel met erythema multiforme of een medicamenteuze reactie; de huidbiopsie demonstreert een lichenoid medicamenteuze reactie. De ziekte van Behçet is uitgesloten op basis van de kliniek en histopathologie. Immunologische tests waaronder ANCA en anti-nucleaire antilichamen zijn negatief.

Initieel wordt de patiënt behandeld met aciclovir 800 mg 5x/d IV in verband met de mogelijkheid van een herpesinfectie. De abcedatie op de voet wordt behandeld met flucloxacilline 1 g 4x/d IV en itraconazole wordt opgestart voor de letsels ter hoogte van de vingertoppen en de nagels. Een therapie bestaande uit colchicine 2 mg 1x/d wordt gestart voor de ziekte van Behçet, echter zonder verbetering. Aangezien de huidbiopsie een medicamenteuze reactie voorstelt, wordt gedacht aan het oculomucocutaan syndroom te wijten aan bisoprololfumaraat. Vervanging van bisoprololfumaraat door verapamil geeft een verbetering van zowel de cutane als de mucosale letsels. De gunstige evolutie van de kliniek bevestigt de diagnose van een oculomucocutaan syndroom als gevolg van bisoprololfumaraat.



Afbeelding 1: Ulceratie van de penis.



Afbeelding 2: Crusteuze letsel rond het oog en conjunctivitis.

LITERATUUR

1. Wright P. *British Medical Journal*, 1975, 1, 595.
2. Petrie JC et al. *Postgraduate Medical Journal*, 1976, 52(supple 4), 63.

SAMENVATTING

Het oculomucocutane syndroom, voor het eerst beschreven in 1975 als geneesmiddelenreactie op practolol, is een combinatie van conjunctivitis, mucosale erosies, zowel ter hoogte van de mond als de genitalia en diverse huiduitslag. Onze patiënt presenteert zich met het oculomucocutane syndroom als gevolg van inname van bisoprololfumaraat.

TREFWOORDEN

oculomucocutaan syndroom – bètablokker

3. Mann RD et al. An instructive example of a long-latency adverse drug reaction-sclerosing peritonitis due to Practolol. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:1211-1216.

SUMMARY

Oculomucocutaneous syndrome, first reported in 1975 due to practolol, is a combination of conjunctivitis, erosions on the oral and genital mucosa and a diverse skin rash. Here we present a patient with an oculomucocutaneous syndrome as a result of bisoprolol fumarate.

KEYWORDS

oculomucocutaneous syndrome – beta blockers

REMICADE (infliximab) – verkorte productinformatie[illegible]

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE



Samenvatting: Protocoll 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protocoll 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet voldoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) ter preventie van recidiveren (flare) en ter verhoging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). Protocoll 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet voldoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen ter preventie van recidiveren (flare) en ter verhoging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protocoll zalf dient in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvlies) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor onderhoudsbehandeling. Protocoll kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste teksten van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstard. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continu gebruiken. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna frequentie verminderen tot éénmaal daags tot het letsel volledig geneest is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies geneeld zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen verminderen of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protocoll zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar omdat nadere gegevens beschikbaar zijn. **Onderhoudsbehandeling:** tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags aanbrengen op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten. Als en teksten van recidiveren zijn dient de behandeling met Protocoll zalf tweemaal daags te worden hervat totdat de klinische toestand het toelaat de onderhoudsbehandeling te hervatten. **Waarschuwingen:** Protocoll dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immunodeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken, evenals het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligie of premaligie laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protocoll zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geneeld voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protocoll kan samenhangen met een verhoogd risico op virale herpesinfecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurine-remmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)malignomen en haudkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protocoll zijn geen significante systemische tacrolimus spiegelconcentraties waargenomen. De kans op lokale immunosuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,08%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en losten op met antibiotica-therapie. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd ten einde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Hoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protocoll zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièrefuncties. Opgetredenheid dient te worden betracht wanneer Protocoll gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangevend huidoppervlak, vooral bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. **Interacties:** Er zijn geen formele op topische geneesmiddeleninteracties genichte studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** Branding gevoel van de huid, pruritus en erytheem op plaats van aanbrengen, huidirritaties, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik). **Verpakkingsovername:** Tubes van 30 g en 60 g. **Vergoeding:** Protocoll wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en onder met matig tot ernstig uitgesproken eczeem die onvoldoende reageren op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. Vanwege wijziging van de zorgverzekeringsswet stelt bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering alle indicatievoorwaarden. **Zorgverzekeraars:** Nederland heeft aanvullend Tacrolimus in groep 1 van bijlage 2 ingedeeld. Geen aanvullende voorwaarden, zoals 1 voorschrijf via dermatoloog, zijn van toepassing. **Afleveringsinstructie:** **Uw Prijs:** zie G-standaard. Zie postbuis 1181-tekst voor de volledige productinformatie. Dit is de aanpak verkrijgbaar. 10 augustus 2009. Astellas Pharma B.V., Elisabethstr. 19, Postbus 108, 2250 AC Leiderdorp, telefoonnummer (071) 545 854

Multifactoriële leucoplakia

J.C. Galvis-Martínez¹, L. Nieuweboer-Krobotova²

¹ Afdeling Huidziekten, AMC, Universiteit van Amsterdam,

² Chef de polyclinique, Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. J.C. Galvis-Martínez

Afdeling Huidziekten

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Postbus 22700

1100 DE Amsterdam

Telefoon: (020) 5662587

Fax: (020) 6960076

E-mail: j.c.galvismartinez@amc.uva.nl

INLEIDING

Leucoplakia

Leucoplakia is de klinische benaming voor een witte plak op de mucosa van de mond, die klinisch en histologisch niet als andere aandoening gekarakteriseerd kan worden.¹ Orale leucoplakia komt bij minder dan 1% van de bevolking voor. In dit artikel presenteren wij een casus van een patiënt met een leucoplakia, van mogelijk multifactoriële oorzaak. Hieronder worden het klinisch beeld en de mogelijke oorzaken beschreven.



Figuur 1.



Figuur 2.

Anamnese

Het betreft een 62-jarige Nederlandse man, verwezen door de huisarts naar onze polikliniek vanwege een zes jaar lang bestaande witte plak in de mond, met episodes van exacerbaties en partiële regressies. De laatste zes maanden is de plak groter geworden met af en toe een gevoel van irritatie, die toenam in ernst. Voorafgaande behandelingen met lokale antibiotica en corticosteroïden van de huisarts gaven geen verbetering. Er was geen sprake van pijn of bloeden. Patiënt vertelde wel veel op de wang te bijten. Hij gebruikt al dertig jaar alcohol, zes tot tien glazen rode wijn per dag, momenteel gereduceerd tot twee tot vier glazen. Patiënt rookt anderhalf pakje sigaretten per dag. De voorgeschiedenis en de familieanamnese vertonen geen bijzonderheden, met name geen maligniteiten en geen chronische medicatie.

Lichamelijk onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werd op de mucosa van de linkerwang een solitaire, gladde, matig scherp begrensde hyperkeratotische plaque van 4 x 1,5 cm gezien, met verheven rand (figuur 1). Er was uitbreiding naar de linkermondhoek en de huid eromheen (figuur 2). Daarnaast zagen wij in het midden van de laesie meerdere gladde plooien. De laesie was geïndureerd en zat vast aan de onderlaag. In de cavum oris proprium hebben we verder geen mucosale afwijkingen gezien. Tandprothese was in situ. Overig lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien.

Aanvullend onderzoek

Schimmelkweken lieten veel gisten zien, echter niet specifiek *Candida albicans*. Histologisch onderzoek liet een reactieve hyperplasie van het plaveiselepitheel zien, zonder tekenen van maligniteit.

Diagnose

Leucoplakia.

Beleid

Lokale therapie bestond uit de applicatie van miconazol orale gel 20 mg/g 4 dd gedurende vier weken. Gezien de irritatieve component, adviseerden wij patiënt om te stoppen met roken en alcoholgebruik en niet op de plak te bijten. Daarnaast werd ook een vezelrijk dieet geadviseerd. De volgende controle werd over drie maanden gepland.

Als deze maatregelen niet tot remissie zullen lijden, wordt er tijdens het volgende bezoek een radicale excisie van de laesie geadviseerd.

BESPREKING

The WHO definieert orale leucoplakia als een witte

plaque, die klinisch of histologisch niet gekarakteriseerd kan worden als andere aandoening en zonder fysisch of chemisch causaal verband.² Een recente WHO-workshop suggereert de leucoplakia te definiëren als een potentieel maligne aandoening.³ Patiënten met leucoplakia hebben een hoger risico om op de laesie zelf kanker te ontwikkelen; in verschillende studies ontwikkelde bij 4 tot 17% van deze patiënten in minder dan twintig jaar een maligniteit. Dit risico is vijf keer groter bij patiënten met leucoplakia dan bij patiënten zonder leucoplakia.⁴ De wereldwijde incidentie is minder dan 1% en de prevalentie ligt tussen de 3 tot 11%.¹ Het komt vaker voor bij mannen in de leeftijd van veertig tot zeventig jaar. De voorkeurslokalisaties zijn het lippenrood, de orale mucosa, de tong, het gehemelte en de mondbodem. In 10 tot 30 % zit de leucoplakia in het retrocommissuraal gebied. Meestal is er sprake van een secundaire candidainfectie.

Leucoplakia wordt histopathologisch in twee groepen verdeeld: leucoplakia zonder cellulaire atypie of de zogenoemde 'dyskeratose' met een wisselende hyperkeratose, parakeratose en/of acanthose. Aan de andere kant, leucoplakia met een hogere en onregelmatige graad van dyskeratose met atypie en de karakteristieken van een 'carcinoma in situ'.¹ Bij onze patiënt was sprake van het eerste type.

Deze tabel geeft een overzicht van differentiële diagnostiek in het kader van benigne orale leucoplakia.

Differentiële diagnoses van benigne orale leucoplakia.⁵

Hypertrofische lichen planus
Chronische hyperplastische candidiasis
Erythroleucoplakia
Nodulaire hyperplasie
Nicotinstomatitis
Traumatische leucoplakia
Naevus van Cannon

Bij een hypertrofische lichen planus, is er sprake van witte striae en papels met een grillig patroon in de mucosa oralis. Chronische hyperplastische candidiasis wordt vooral retrocommissuraal aan het wang-slijmvlies aangetroffen, met een wrachtig aspect, ook de 'speckled leucoplakia' genoemd. Deze laatste kan een aanwijzing zijn voor maligniteit. Een witte plak kan ook voorkomen bij erythroleucoplakia (homogene vuurrode vlek met eilandjes van leucoplakia en vaker op de wangmucosa), bij nodulaire hyperplasie (retrocommissuraal korrelig

aspect vaak geassocieerd met maligniteit), nicotinstomatitis (grijs-wit mucosale plak met gegroepeerde papels), traumatische leucoplakia (ook morsicatio buccorum at labiorum genoemd, met een witte homogene plak, vaker als gevolg van bijten) en de naevus of Cannon (ook white sponge naevus genoemd, een autosomaal dominant aandoening met een witte tot roze gegreide en geplooid weke plak).^{5,6}

CONCLUSIE

Leucoplakia wordt beschouwd als een klinisch of histologisch niet-gekaracteriseerde aandoening. Het pathologisch-anatomisch onderzoek is bij leucoplakia vaak niet concluderend. De etiologie van leucoplakia kan multifactorieel zijn, daarom zijn een uitgebreide anamnese en een aanvullend onderzoek voorwaarden om de etiologie te achterhalen. Ook blijven er dan een aantal leukoplakia onverklaarbaar.⁷ Wij beschrijven een patiënt met een combinatie van etiologische factoren met daarbij een secundaire schimmelinfectie die tot onze huidige diagnose hebben geleid. Onzes inziens betreft het een leerzame casus van multifactoriële leucoplakia.

LITERATUUR

1. Koninklijke Belgische Vereniging voor Stomatologie en Maxillo-Faciale Heelkunde. Witte mucosa verkleuringen: Leukoplakie. OFMS, 2009;17.2:1-9.
2. Allen C, Camisa C. Oral disease: Leukoplakia, ed Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP 2nd Edition Elsevier. ISBN 9781416029991, 2008;71:1037-58.
3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J.Oral Pathol Med. Nov 2007;36(10):575-80.
4. Scully C et al. Diseases of the oral mucosal: Oral leukoplakia. Oral medicine. Pathology and microbiology. University of London. Medscape 2008, 17th October.
5. Laskaris, G. Precancerous lesions: Leukoplakia. Color atlas of oral diseases. Shklar G, 2nd Edition, Thieme. ISBN 3-13-717002-8, 1994, p 258-69.
6. Martelli H, Mourao Pereira S, Martins Rocha T et al. White sponge nevus: Report of a three-generation family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:43-7.
7. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Diseases of the lips and oral mucosa: Leukoplakia. Clinical companions: Dermatology, 5th edition, Thieme. ISBN 3-13-135911-0, 2006;30: 489-94.

SAMENVATTING

Leucoplakia, is een premaligne aandoening, die door de WHO beschreven wordt als morfologisch afwijkend weefsel met een verhoogd risico op maligniteit. Wij presenteren een 62-jarige man met een histologisch bevestigde vorm van benigne leucoplakia met een multifactorieel causaal verband.

TREFWOORDEN

leucoplakia – premaligne – mucosa

SUMMARY

Leukoplakia, is a precancerous lesion, which is described by the WHO as morphologically altered tissue in which cancer is more likely to occur. However, in this case report we present a 62 years old man with histologically proven benign leukoplakia with a multifactorial cause.

KEYWORDS

leukoplakia – precancerous – mucosa

Superficieel granulomateus pyoderma met oculaire aantasting

M. Dierick¹, I. Claerhout², H. Beele¹, L. Brochez¹

¹ Afdeling Dermatologie, UZ Gent

² Afdeling Ophthalmologie, UZ Gent

Correspondentieadres:

E-mail: mdierick_2000@yahoo.com



Figuur 1. Superficieel pyoderma gangrenosum ter hoogte van de bovenlip.

Een 77-jarige patiënte presenteert zich met een ulceratie ter hoogte van de bovenlip (figuur 1). Dit letsel was negen maanden eerder ontstaan als een pustel, die evolueerde naar een snel progressieve ulceratie. De patiënte vermeldt vermoeidheid en een vermagering van 8 kg.

We zien een extreem pijnlijke ulceratie met een inflammatoire, verheven rand en een necrotisch oppervlak. Het letsel draineert een purulent en bloederig vocht. Verder zijn er verschillende kleine, crusteuze letsels ter hoogte van het gelaat en de hoofdhuid. Op de plaats van een biopt ontwikkelt de patiënte een

nieuwe pustel (pathergie). Daarnaast valt bij klinische inspectie de oogaantasting op.

Oftalmologisch onderzoek toont twee nodulaire letsels ter hoogte van de sclera, verdunning van de sclera en een conjunctivale injectie (figuur 2). De cornea is oedemateus met een daling van de gezichtsscherpte tot gevolg.

Bacteriologische, mycologische en mycobacteriologische culturen van pus en een weefselstuk blijven negatief. Bloedafname toont een inflammatoir bloedbeeld (witte bloedcellen 11.600/ μ l; CRP 2.2 mg/dl). Histologisch onderzoek toont een inflammatoire, granulomateuze infiltratie in de papillaire dermis, zonder tekenen van maligniteit. PAS- en Grocott-kleuringen zijn negatief.

Er wordt een diagnose gesteld van een superficieel granulomateus pyoderma met oculaire aantasting. Een behandeling met methylprednisolone 64 mg per dag wordt gestart, met een spectaculaire verbetering tot gevolg, zowel van de letsels van de huid als van het oog. Bij verdere uitwerking werd geen evidentie voor een geassocieerde aandoening (systeemaandoeningen, sarcoidose, hematologische maligniteiten) gevonden.



Figuur 2. Oogaantasting in het kader van superficieel pyoderma gangrenosum.

Een superficieel granulomateus pyoderma is een zeldzame variant van een pyoderma gangrenosum. Klinisch wordt het gekenmerkt door een steriele, superficiële ulceratie met een verheven rand. De letsels komen vaak voor op plaatsen van trauma (pathergie). Bij histologie wordt een granulomateus infiltraat gezien en kweken blijven negatief. Deze vorm zou goed beantwoorden aan een behandeling.¹

Meestal gaat het om een cutane aantasting, maar deze patiënte vertoonde tevens oculaire aantasting onder de vorm van sclerokeratitis. In de literatuur zijn enkele gevallen beschreven van een pyoderma gangrenosum met oculaire aantasting. Voor het superficieel granulomateus pyoderma werd slechts één dergelijke casus beschreven.²

LITERATUUR

1. Wilson-Jones E, Winkelmann RK. *Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum*. J Am Acad Dermatol 1988;18:511-521.
2. Goettmann S, Saiag P, Guillaume JC. *Pyoderma gangrenosum superficial avec histologie pseudo-tuberculoïde et atteinte oculaire*. Ann Dermatol Venerol 1989;116:831-832.

SAMENVATTING

Superficieel granulomateus pyoderma is een zeldzame variant van pyoderma gangrenosum. Meestal gaat het enkel om een cutane aantasting. Wij presenteren een patiënte met een superficieel granulomateus pyoderma met oogaantasting.

TREFWOORDEN

superficieel granulomateus pyoderma – oculair – sclerokeratitis

SUMMARY

Superficial granulomatous pyoderma is a rare variant of pyoderma gangrenosum. Mostly it's a disease with only cutaneous involvement. We present a patient with a superficial granulomatous pyoderma with ocular involvement.

KEYWORDS

superficial granulomatous pyoderma – ocular – sclerokeratitis

Verkorte productinformatie Humira® (16 september 2008). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. Indicaties: Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is of voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis Humira is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. Artritis psoriatica Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangegeven dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijk functioneren verbetert. Spondylitis ankylopoetica Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou Humira® in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden. Humira® kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Psoriasis Humira is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Waarschuwingen: Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet tot de infectie onder controle is. Er blijkt een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties, waaronder pneumonie, nierbekkenontsteking, sepsische artritis en sepsis, bij patiënten die Humira® gebruiken. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten voordelen en risico's van de behandeling met Humira® zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij latente tuberculose dient antituberculeuze therapie te worden gestart vóór de start van de Humira®-behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekens/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Bij tekens van aanhoudende/atypische symptomen van infecties of algemene zwakte, moet rekening gehouden worden met opportunistische infecties. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatospinosisch T-cellymfom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gekijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alle patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedyscrasie. Stopzetten van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gekijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse I/II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira met anakinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (≥ 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijwerkingen: Zeer vaak (≥1/10) komen voor: injectieplaatsreacties. Vaak (≥1/100, <1/10) duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen, hoest, nasofaryngeale pijn, diarree, buikpijn, stomatitis en monculcure, misselijkheid, uitslag, pruritus, skeletpijn, lage lichtegevoeligheid, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfecties, pyrexie, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen. Soms (≥1/1000, <1/100) komen voor: verhoogd bloedcreatininefosfatase, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen, aritmieën, tachycardie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose, lymfopenie, syncope, migraine, tremor, slaapproblemen, visusstoornis, stoornissen van het gehoor van het oog, infectie, irritatie of ontsteking van het oog, oorproblemen, astma, dyspneu, dysfonie, neusverstopping, rectale bloeding, braken, dyspepsie, opgezette buik, verstopping, hematurie, nierfunctiestoornissen, blaas- en urinewegsymptomen, urticaria, psoriasis, ecchymose en toegenomen blauwe plekken, purpura, dermatitis en eczeem, haaruitval, hypokaliëmie, toegenomen lipiden, verstoerde eetlust, hyperurikemie, opportunistische infecties, sepsis, abces, gewichtsonderving, huidinfectie, oppervlakkige schimmelinfecties, toevallige verwonding, verslechterde genezing, benigne hudepitheeltumor, hypertensie, blozen, hematoom, pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening, systemische lupus erythematosus, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, stoornissen in de menstruatiecyclus en uterine bloedingstoornissen, stermingswisselingen, angst. Zelden (≤1/10.000, <1/1000) komen voor: hartstilstand, kransslagaderinsufficiëntie, angina pectoris, pericarditis, congestief hartfalen, palpitaties, pancytopenie, purpura die verband houdt met idiopathische trombocytopenie, multiple sclerose, gelaatsparalyse, pantoftalmie, iritis, glaucoom, gehoorverlies, tinnitus, longoedeem, faryngeaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis, pancreatitis, darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis, gastritis, proteinurie, nierpijn, erythema multiforme, panniculitis, rhabdomyolose, schildklierstoornissen, hypercalciëmie, hypocalciëmie, fasciitis necroticans, virale meningitis, diverticulitis, lymfoom, orgaantransplant, maligne melanoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid, bloedvatsluiting, aortastenose, tromboflebitis, aneurysma aortae, serumziekte, hooikoorts, levernecrose, hepatitis, leververvetting, cholelithiasis, verhoogd bilirubine in het bloed. Verder zijn gemeld: darmperforatie, reactivatie van hepatitis B, demyelinisatie (waaronder oogenzwartontsteking en syndroom van Guillain-Barré), interstitiële longziekte, inclusief longfibrose, cutaneuze vasculitis, anafylaxie, hepatospinosisch T-cellymfom. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. Farmacotherapeutische groep: selectieve immunosuppressiva. Afleverstatus: U.R. Registratienummers: EU/1/03/256/001-10 Vergoeding: Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis. Registratiehouder: Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Siriusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.

VERENIGING

Correct gebruik van methotrexaat

M.M. Verduijn¹, B.J.F. van den Bemt², B.A.C. Dijkmans³, J.J.E. van Everdingen⁴, Ph.I. Spuls⁵ en

A. Horikx⁶

¹ *Apotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Den Haag.*

² *Apotheker, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht.*

³ *Reumatoloog, Nederlandse Vereniging van Dermatologie & Venereologie, Utrecht.*

⁴ *Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad*

⁵ *Dermatoloog en voorzitter van de Domeingroep Inflammatoire Dermatosen*

⁶ *Apotheker.*

*Correspondentieadres:
Drs. M.M. Verduijn
E-mail: m.verduijn@nhg.org*

Onvoldoende kennis over de juiste dosering en over de mogelijke gevolgen van overdosering heeft een belangrijke rol gespeeld bij recente ongevallen met methotrexaat (MTX). Het is daarom belangrijk dat zowel de voorschrijver als de apotheker als de apothekersassistent voldoende kennis heeft van de gebruikelijke doseringen, voorzorgen, bijwerkingen, interacties en contra-indicaties van MTX, zodat het juiste doseringsregime voorgeschreven wordt. MTX wordt voor bijna alle indicaties wekelijks voorgeschreven in een dosering van 5-30 mg en bij voorkeur gecombineerd met tweemaal per week 5 mg foliumzuur op een niet-MTX-dag. De werkzame en de toxische dosering van MTX liggen dicht bij elkaar, zodat men alert dient te zijn op tekenen van toxiciteit.

Uit een analyse van recente ongevallen met methotrexaat (MTX) blijkt dat onvoldoende kennis over de juiste dosering en over de mogelijke gevolgen van overdosering van MTX een belangrijke rol heeft gespeeld bij met name zorgverleners die minder ervaring met MTX hadden.¹ Aangezien de werkzame en de toxische dosering van MTX dicht bij elkaar liggen, is het bij dit middel bijzonder belangrijk dat men het juiste doseringsregime kiest. Ook is de gangbare dosering van MTX, namelijk eenmaal per week, en niet eenmaal daags, een ongebruikelijke, die tot verwarring kan leiden. Om ongevallen in

de toekomst te voorkomen, geven wij in dit artikel een overzicht van de indicaties, de dosering en de bijwerkingen van MTX. De situaties die leidden tot de recente ongevallen beschrijven wij in het artikel op pagina 559.²

INDICATIEGEBIED

MTX is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen die bij de DNA- en RNA-synthese betrokken zijn. Het middel kan voor verschillende aandoeningen worden voorgeschreven. In verreweg de meeste gevallen wordt MTX jarenlang succesvol gebruikt door patiënten met reumatoïde artritis of ernstige therapieresistente chronische plaque-psoriasis. Bij reumatoïde artritis is MTX de eerste 'disease-modifying antirheumatic drug' waarmee gestart wordt.² Bij psoriasis wordt MTX vaak intermitterend toegepast als onderdeel van een rotatieschema.^{3,4}

DOSERING

Voor bijna alle gebruiksindicaties geldt een doseringsregime van eenmaal per week. De gebruikelijke orale en parenterale (intramusculaire of subcutane) startdosering is 10-15 mg eenmaal per week, de gebruikelijke onderhoudsdosering is 5-30 mg eenmaal per week. Soms wordt de weekdosering verdeeld in drie giften die binnen 24 uur ingenomen moeten worden, het zogenaamde weinsteinschema.³

CONTRA-INDICATIES

MTX wordt voornamelijk renaal uitgescheiden via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Om die reden dient men bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig te zijn met het gebruik van MTX en de dosering aan te passen. Bij patiënten met risicofactoren voor leverfibrose of -cirrose (zoals obesitas, alcoholgebruik, hepatitis, diabetes mellitus, of een positieve familieanamnese voor erfelijke leverziekten) moet men ook voorzichtig zijn met het gebruik van MTX, omdat het middel voor een klein deel hepatisch en intracellulair wordt gemetaboliseerd.

huid en slijmvliezen	lever	teratogene werking
ulceratieve stomatitis (acuut, dosisafhankelijk, reversibel) haaruitval jeuk pijn urticaria acute ulceraties in de psoriasis-laesies reactivatie van fototoxische reacties	leverinsufficiëntie (acuut) fibrose en cirrose (na langdurig gebruik; chronisch)	abortus, sterfte van de foetus en/of congenitale afwijkingen (met name gedurende het eerste trimester)
hematologisch	gastro-intestinaal	pulmonaal
beenmergsuppressie: leukopenie, trombocytopenie, anemie (op korte en lange termijn, reversibel, maar potentieel letaal), eventueel pancytopenie secundaire hypogammaglobulinemie	misselijkheid braken diarree gastro-intestinale ulceraties hemorragische enteritis	interstitiële pneumonitis (acuut, op korte termijn, reversibel, maar potentieel letaal) acute longtoxiciteit chronische interstitiële obstructieve longziekte
overig		
moeheid, koorts, hoofdpijn, koude rillingen, duizeligheid, hemorragieën, menstruatiestoornissen, manifest worden van latente diabetes mellitus, cystitis, hematurie, anafylactoïde reacties, neurologische aandoeningen, toename reuma-noduli, onderdrukking spermatogenese, onderdrukking oögenese, fotofobie, osteoporose, mutageen/carcinogeen		

Tabel. Bijwerkingen van methotrexaat. Overgenomen uit CBO-richtlijn,² zie voor een volledige opsomming van de 'Summary of product characteristics' (SPC)-teksten van de verschillende MTX-handelsproducten: www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm.

BIJWERKINGEN

MTX heeft een smalle therapeutische breedte. Het is daarom van belang alert te zijn op tekenen van toxiciteit. De eerste tekenen van toxiciteit van MTX zijn aantasting van het slijmvlies van de mond en het maag-darmkanaal, met zweren als gevolg. Belangrijke, frequent (> 5%) voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree, eetlustvermindering), ulceraties van het mondslijmvlies en verhoging van de leverenzymwaarden (tabel). Daarnaast komen, weliswaar minder frequent (1-5%), beenmergsuppressie, subcutane noduli, pneumonitis, infecties, haaruitval en centrale bijwerkingen zoals hoofdpijn en duizeligheid voor. De pneumonitis betreft een zeer zelden voorkomende overgevoelighedsreactie. MTX is mutageen en teratogeen, daarom is voor zowel mannen als vrouwen adequate anticonceptie noodzakelijk tijdens MTX-gebruik.³

HEPATOTOXICITEIT

Bij psoriasis is hepatotoxiciteit de belangrijkste bijwerking die de toepassing van MTX beperkt.³ Binnen de dermatologie loopt, in tegenstelling tot in de reumatologie, de discussie of, en zo ja, wanneer men een leverbiopsie zou moeten overwegen. Binnen de reumatologie is het gebruikelijk om bij twee achterevolgende stijgingen van de ALAT-waarden in het bloed van meer dan driemaal de referentiewaarde, het gebruik van MTX te staken en de toediening ervan na herstel te hervatten in een lagere dosering.³ Uit systematisch literatuuronderzoek naar de langetermijnveiligheid van MTX bij patiënten met

reumatoïde artritis komen tegenstrijdige resultaten naar voren: een meta-analyse geeft na vier jaar MTX-gebruik een incidentie van leverfibrose van 2,7%, terwijl twee andere leverbiopsieonderzoeken géén bewijs geven voor ernstige leverschade.⁵ Mogelijk komt hepatotoxiciteit door MTX vaker voor bij patiënten met psoriasis dan bij patiënten met reumatoïde artritis.^{4,6}

INTERACTIES

Gelijktijdig gebruik met fenytoïne of een foliumzuur-antagonist zoals trimethoprim of co-trimoxazol geeft een versterkte beenmergdepressie en moet in verband met de kans op een (letale) pancytopenie worden vermeden. Voorts kunnen NSAID's en probenecide de MTX-spiegel en daarmee de kans op toxiciteit verhogen. Ook gecombineerde toepassing met ciclosporine kan tot complicaties leiden, zoals aantasting van de nierfunctie en de leverfunctie.

FOLIUMZUUR

Omdat inname van foliumzuur de frequentie en de ernst van bijwerkingen kan reduceren, zonder dat de effectiviteit van MTX in belangrijke mate afneemt, wordt MTX vanaf doseringen van 15 mg per week bij voorkeur gecombineerd met tenminste een- en vaak tweemaal 5 mg foliumzuur per week op een niet-MTX-dag.⁷ Mogelijk zijn hogere doseringen foliumzuur nodig bij hogere doseringen MTX.⁴ In de praktijk worden doseringen gegeven die variëren van 0,5 mg 1 dd op de zes niet-MTX-dagen van de week (totaal 3 mg per week) tot 5 mg 1 dd op drie niet-MTX-dagen (15 mg per week).¹ Omdat tabletten van

0,5 mg niet meer vergoed worden en tabletten van 5 mg wel, is de aanvankelijk gebruikelijke dosering van 1 mg foliumzuur op de zes niet-MTX-dagen bij veel patiënten gewijzigd in 5-15 mg foliumzuur per week op niet-MTXdagen.⁸ Bij MTX-weekdoseringen van 15 mg of meer is het gebruikelijk om tweemaal per week 5 mg foliumzuur te geven.

MORTALITEIT

Uit studies naar de invloed van MTX op de mortaliteit op lange termijn blijkt dat MTX de mortaliteit onder patiënten met reumatoïde artritis verlaagt, met name door verlaging van het aantal hart- en vaatziekten.^{4,5}

DANKWOORD

Dr. R.I.F. van der Waal, prof. dr. P.M. Steijlen, dr. E.M.G.J. de Jong en dr. J.M. Mommers, dermatologen en bestuursleden van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, gaven commentaar op het manuscript.

Dit artikel is eerder verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2009;153:A696.

LITERATUUR

- 1 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Herhaald optreden van calamiteiten ten gevolge van overdoseringen cytostatica (zoals methotrexaat); 15-07-2008. (www.igz.nl/15446/1092215/2008-07-15_Brief_methotxa1.pdf).
- 2 CBO Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009a. Nederlandse Vereniging Voor Reumatologie. (www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_ra_09.pdf).
- 3 CBO Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis, 2e herz. 2009b. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_psoriasis_2005.pdf).
- 4 Visser K, van der Heijde DM, Dijkmans BA, van den Hoogen FH, Jacobs JW, et al. Multinationale evidence-based aanbevelingen voor het gebruik van methotrexaat voor reumatische aandoeningen. *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie*. 2008;11:15-22.
- 5 Salliot C, van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008; doi:10.1136/ard.2008.093690.
- 6 Taylor WJ, Dowych EK, Nash P, Helliwell PS, Choy E. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheum*. 2008;35:1454-7.
- 7 Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic and folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1515-24.
- 8 Swart EL, van der Waal RI, Kirtschig G. Systemische medicatie in de dermatologie. Praktische handleiding ten behoeve van verantwoorde toepassing van anti-inflammatoire middelen. Maarn: Prelum; 2006.

SAMENVATTING

Methotrexaat (MTX) heeft een smalle therapeutische breedte en dient over het algemeen eenmaal per week ingenomen worden. Dit is een ongebruikelijk voorschrift, dat men niet moet verwaren met een voorschrift voor eenmaal daagse inname. MTX wordt voor bijna alle indicaties welkijks voorgeschreven in een dosering van 5-30 mg, en bij voorkeur gecombineerd met tweemaal per week 5 mg foliumzuur op een niet-MTX-dag. Men dient alert te zijn op tekenen van toxiciteit, zoals maagdarmklachten (zoals misselijkheid, braken, diarree en eetlustvermindering), ulceraties van het mondslijmvlies en verhoging van de leverenzymwaarden, een uiting van hepatotoxiciteit.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Methotrexaat veilig, mits juist voorgeschreven

M.M. Verduijn¹, B.J.F. van den Bemt², B.A.C. Dijkmans³, J.J.E. van Everdingen⁴, Ph.I. Spuls⁵ en
A. Horikx⁶

¹ *Apotheker, Nederlandse Vereniging van
Ziekenhuisapothekers, Den Haag.*

² *Apotheker, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie,
Utrecht.*

³ *Reumatoloog, Nederlandse Vereniging van
Dermatologie & Venereologie, Utrecht.*

⁴ *Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris
Regieraad*

⁵ *Dermatoloog en voorzitter van de Domeingroep
Inflammatoire Dermatosen*

⁶ *Apotheker.*

Correspondentieadres:

Drs. M.M. Verduijn

E-mail: m.verduijn@nhg.org

Methotrexaat (MTX) is een effectief en veilig te gebruiken geneesmiddel bij onder andere reumatoïde artritis en bij ernstige vormen van psoriasis. Voor bijna alle indicaties wordt MTX wekelijks gedoseerd. Door voorschrijffouten, communicatiefouten, falende medicatiebewaking en gebrek aan kennis hebben recepten met de dosering 'eenmaal daags' in plaats van 'eenmaal per week' tot een aantal fatale ongevallen geleid. Om deze in de toekomst te voorkomen zijn een sluitende (automatische) medicatiebewaking, duidelijk omschreven gebruik van MTX op het receptvoorschrift, en goede patiëntinformatie nodig.

De foliumzuurantagonist methotrexaat (MTX) is van oudsher bekend als cytostaticum, maar is ook geregistreerd voor gebruik bij reumatoïde artritis en ernstige, therapieresistente psoriasis. Bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis is het zelfs het 'disease-modifying antirheumatic drug' van eerste keuze; het wordt dan gebruikt als initieel (mono)therapeutisch middel bij vroege artritis en ook als basismedicament in combinatiebehandelingen bij patiënten met vroege en lang bestaande reumatoïde artritis.¹ MTX is goedkoop, heeft een bewezen werkzaamheid en een relatief licht toxisch profiel, ook op lange termijn. Tienduizenden patiënten met reumatische ziekten gebruiken al jarenlang veilig MTX. Steeds duidelijker wordt daarnaast de rol van MTX in de behandeling van een aantal andere aandoeningen, zoals ernstige psoriasis.²

Buiten de oncologie dient MTX voor bijna alle indicaties eenmaal per week gedoseerd te worden, al wordt dit soms gesplitst in drie doses die de patiënt binnen 24 uur moet innemen. De doseringsfrequentie van eenmaal per week is echter niet alledaags en verwisseling met eenmaal per dag heeft in de praktijk geleid tot een aantal ongevallen. Zo werden in de afgelopen twee jaar elf vermijdbare ongevallen van MTX-intoxicaties bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) gemeld, waarvan zes met dodelijke afloop. Een recept van MTX met daarop een doseringsfrequentie van eenmaal daags moet daarom reden zijn voor het laten rinkelen van een alarmbel, juist bij voorschrijvers en apothekers (assistenten) die weinig ervaring met MTX hebben. De voorschrijver, de afleveraar en de patiënt moeten zich bewust zijn van de consequenties bij onjuist gebruik en daarover bij onduidelijkheid met elkaar communiceren. Nadat de IGZ daartoe een oproep had gedaan, verschenen in juli 2008 berichten over calamiteiten door overdosering met cytostatica, in het bijzonder met MTX, in tijdschriften en op websites van koepelorganisaties. De IGZ verwacht van artsen en apothekers dat zij adequate maatregelen nemen om dit soort calamiteiten te voorkomen (www.igz.nl/15446/1092215/2008-07-15_brief_methotrexar.pdf).

In dit artikel geven wij een uiteenzetting van de fouten die tot deze vermijdbare ongevallen leidden en geven wij praktische adviezen om deze in de toekomst te vermijden. Voor uitgebreidere informatie over dosering, indicaties en bijwerkingen verwijzen wij naar het artikel op pagina 556.

FOUTEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN EN AFLEVEREN VAN MTX

De bovenstaande bij de IGZ gemelde calamiteiten laten zien dat een aantal primaire fouten, zoals voorschrijffouten en onvolledige of foutieve overdracht van informatie, in de keten van voorschrijver tot patiënt heeft geleid tot de fatale gebeurtenissen. Deze fouten werden veroorzaakt door het niet naleven van procedures, onvoldoende werkende of foutieve medicatiebewakingssignalering, of gebrek aan kennis over de dosering van MTX. Het feit dat men in de eerste en tweede lijn niet op de hoogte is van elkaars

handelen en voorschrijven heeft geleid tot foutieve medicatievoorschriften.

Voorschrijffouten worden vooral gemaakt door artsen die weinig ervaring hebben met MTX, zoals arts-assistenten, verpleeghuisartsen en huisartsen. Onvolledige recepten met de aanduiding 'gebruik bekend' of 'gebruik volgens schema bij de patiënt' komen bij alle voorschrijvers van MTX voor. Ook de foutieve invoer van medicatiegegevens ('dagelijks' in plaats van 'wekelijks gebruik') in de computer van arts en apotheker heeft tot fouten geleid.

Het ontbreken van een overdoseringssignaal in het automatiseringssysteem van arts en apotheker en het falen van de (eind)controle in de apotheek, zijn belangrijke oorzaken waardoor de initiële fout niet werd opgemerkt. Daarnaast signaleerde ook de patiënt de onjuiste dosering in deze gevallen niet. Ook werd bij een aantal recepten met de aanduiding 'gebruik bekend', de dosering bij de patiënt nagevraagd, die vervolgens abusievelijk aangaf dat hij de MTX dagelijks moest gebruiken. Om gegevens uit computerinformatiesystemen te kunnen interpreteren, is kennis over de doseringsregimes van MTX nodig. Deze kennis bleek niet altijd voldoende aanwezig te zijn. Uit analyses van de calamiteiten blijkt dat zowel bij het voorschrijven als bij het afleveren, zowel in de eerste als in de tweede lijn, fouten zijn gemaakt. De problemen met MTX blijken echter geen specifiek Nederlands probleem te zijn. Ook in Frankrijk, Amerika, Canada en Engeland heeft men over doseringsfouten bij MTX gepubliceerd.³⁻⁸

AANBEVELINGEN VOOR VEILIG GEBRUIK VAN METHOTREXAAT

Regelmatige controle op bijwerkingen

Omdat hepato- en nefrotoxiciteit belangrijke bijwerkingen van MTX kunnen zijn, moet er voor een veilige behandeling met MTX regelmatige bloedcontrole plaatsvinden, waarbij het bloedbeeld en de leverenzym- en nierfunctiewaarden bepaald worden.^{1,9} Bij klinische aanwijzingen voor een longziekte, zoals de aanwezigheid van een droge hoest, of bij langdurig MTX-gebruik moet men een thoraxfoto overwegen om een pneumonitis of interstitiële longziekte uit te sluiten.¹¹ Tevens wordt standaard foliumzuur bij de MTX gegeven, gebruikelijk is twee keer per week 5 mg foliumzuur op een dag dat geen MTX ingenomen wordt.^{1,2}

Ulceraties van het mondslijmvlies kunnen een voorbode zijn van de toxiciteit van MTX. Overleg van (huis)arts of apotheker met de (oorspronkelijk) voorschrijvend arts is bij een intoxicatie of vermoeden daarvan noodzakelijk. In dat overleg kan men besluiten of dosisaanpassing dan wel beëindiging van het MTX-gebruik gewenst is.

Sluitende medicatiebewaking

Meer dan vijf jaar na de invoering van de 'nieuwe' doseringscontrole in de G-standaard (het Nederlandse elektronische geneesmiddelenbestand met farmaceutische gegevens en medicatiebewakingsdata) is de methode van doseringscontrole nog niet

(volledig) ingebouwd in een aantal medicatiebewakingssystemen. Er zijn geen geldige argumenten te bedenken waarom dit niet is gebeurd. Hierdoor krijgt een aanzienlijk deel van de voorschrijvers en aflevertaars van MTX nog steeds geen juist alarmringssignaal in geval van overdosering en in geval van het voorschrijven van MTX met een doseerfrequentie per dag in plaats van per week. Het is onbegrijpelijk dat hieraan geen prioriteit wordt gegeven, omdat al in 1996 in dit tijdschrift 3 dodelijke ongevallen beschreven werden,¹¹ de IGZ in 2005 de zorgverleners al verzocht om maatregelen wegens dodelijke ongevallen te nemen, in juli 2008 de IGZ nogmaals op negen ongevallen wees, waarvan zes met dodelijke afloop, en er sinds juli 2008 weer twee ongevallen zijn gemeld.

Voor een sluitende medicatiebewaking is het ook noodzakelijk dat verschillende apotheken hun medicatiegegevens uitwisselen. Openbare, poliklinische en dienstapotheken wisselen medicatiegegevens uit via het zogenaamde Openzorg-informatiesysteem (OZIS). Begin 2009 werd er een kwaliteitstraject met goed resultaat afgesloten dat regelt dat er voortaan voor elke patiënt één apotheek dossierhouder is, zodat er voor elke patiënt één volledig medicatiedossier beschikbaar is.

Gebruik duidelijk vermelden op recept

Bij elk MTX-recept dient, liefst automatisch, maar bij gebrek aan een sluitend automatisch medicatiebewakingssysteem in ieder geval handmatig, gecontroleerd te worden of het voorgeschreven gebruik past bij de reden van voorschrijven, waarbij men er vanuit kan gaan dat vrijwel alleen weekdoseringen van MTX voorkomen. Recepten van MTX met daarop de aanduiding 'gebruik bekend' of 'gebruik volgens schema patiënt' dienen niet gehonoreerd te worden, omdat in de apotheek de vereiste doseringscontrole daarvoor niet kan worden uitgevoerd. Als men alleen navraag doet bij de patiënt, geeft dat onvoldoende veiligheidsborging, omdat de patiënt niet altijd een betrouwbare bron is. Dit betekent overigens niet dat het niet nodig is om met de patiënt te communiceren. Het komt bijvoorbeeld ook voor dat een andere arts het recept van de reumatoloog overneemt en dat deze arts niet overtuigd wordt door de opmerking van de patiënt dat deze de MTX 'slechts' eenmaal per week en niet dagelijks moet gebruiken. MTX zou alleen voorgeschreven mogen worden door ter zake kundige artsen.

Patiënt goed informeren

Goede mondelinge en schriftelijke informatievoorziening van de patiënt is noodzakelijk voordat deze start met MTX. Voorschrijvers kunnen hiervoor bijvoorbeeld gebruikmaken van de patiënteninformatie die door de Maartenskliniek of de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud is ontwikkeld.¹² Voor de voorlichting aan de patiënt beschikken apothekers over Geneesmiddel-informatieteksten of teksten voor eerste en tweede uitgifte. Op www.apotheek.nl is uitgebreide informatie voor patiënten beschikbaar.¹³

Overigens worden de patiëntbijsluiter en de verpakkingstekst door de fabrikanten van de MTX-tabletten, die bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zijn geregistreerd, ook aangepast. De bij reumatische ziekten en psoriasis gebruikelijke dosering van eenmaal per week wordt nu duidelijk benadrukt. Tegen een dosering vaker dan eenmaal per week wordt expliciet gewaarschuwd.

Methotrexaat niet in voorraad op de verpleegafdeling
Om doseerfouten in zieken- en verpleeghuizen te voorkomen, zijn MTX-verpakkingen op de verpleegafdeling op voorraad onwenselijk en zou de ziekenhuisapotheek per patiënt per keer de dosis kunnen afleveren.

TOT SLOT

MTX is een effectief en veilig te gebruiken geneesmiddel, mits het door deskundige voorschrijvers en afleveraars en goed geïnformeerde patiënten toegepast wordt. MTX is het eerstekeusgeneesmiddel waarmee men doorgaans start bij patiënten met reumatoïde artritis. Omdat de werkzame en de toxische dosering van MTX dicht bij elkaar liggen, is een eenduidige en sluitende (automatische) doseringscontrole nodig. MTX wordt vrijwel altijd wekelijks gedoseerd en de dosering (gebruikelijk 5 tot maximaal 30 mg per week) is afhankelijk van de reden van voorschrijven. Om fouten te voorkomen dienen voorschrijvers een duidelijk gebruik op het recept te vermelden. Ze zouden alleen MTX mogen voorschrijven bij voldoende kennis van MTX. Herhaal- of jaarrecepten voor MTX zijn uit den boze, omdat regelmatige laboratoriumcontrole – ook bij stabiele patiënten – noodzakelijk blijft.

DANKWOORD

Dr. R.I.F. van der Waal, prof. dr. P.M. Steijlen, dr. E.M.G.J. de Jong en dr. J.M. Mommers, dermatologen en bestuursleden van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie & Venereologie, gaven commentaar op het manuscript.

Dit artikel is eerder verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2009;153:A695.

LITERATUUR

1. CBO Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2009 (www.cbo.nl; zoek onder 'overzicht richtlijnen' bij 'bewegingsapparaat' naar 'reumatoïde artritis').
2. CBO Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2003, herz. 2005, aanv. 2009 (www.cbo.nl; zoek onder 'overzicht richtlijnen' bij 'huidaandoeningen' naar 'richtlijn psoriasis').
3. Verduijn MM, van den Bemt BJF, Dijkmans BAC, van der Waal RIF, Horikx A. Correct gebruik van methotrexaat. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A696.
4. Goldsmith P, Roach A. Methods to enhance the safety of methotrexate prescribing. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:327-31. Erratum in: *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:534.
5. Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. *Prescrire Int.* 2007;16:150-2.
6. Etchells E. Preventing deaths from methotrexate overdose. *J Rheumatol.* 2005;32:1853-5.
7. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1380-4.
8. Mayor S. UK introduces measures to reduce errors with methotrexate. *BMJ.* 2003;327:70.
9. Brown MA, Corrigan AB. Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust.* 1991;155:493-4.
10. Visser K, van der Heijde DM, Dijkmans BA, van den Hoogen FH, Jacobs JW, et al. Multinationale evidence-based aanbevelingen voor het gebruik van methotrexaat voor reumatische aandoeningen. *Ned T Reum.* 2008;11:15-22.
11. Swart EL, van der Waal RI, Kirtschig G. Systemische medicatie in de dermatologie. *Praktische handleiding ten behoeve van verantwoord toevoering van anti-inflammatoire middelen.* Maarn: Prelum; 2006.
12. Vesseur J, Feenstra J. Methotrexaat: fatale doseringsfouten door onoplettendheid. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;140:1533-5.
13. www.apotheek.nl (zoekterm 'MTX', kies 'aanbevelingen n.a.v. ongevallen methotrexaat' en vervolgens 'aanbeveling nr. 6').
14. www.apotheek.nl. (zoekterm 'MTX', kies vervolgens 'methotrexaat bij ontstekingsziekten').

SAMENVATTING

Methotrexaat (MTX) is een veilig te gebruiken geneesmiddel, maar fatale overdoseringen zijn voorgekomen door verwarring over de doseringsfrequentie. MTX wordt niet alleen als chemotherapeutisch voorgeschreven, maar ook ingezet bij reumatoïde artritis en ernstige, therapieresistente psoriasis. Het dient vrijwel altijd eenmaal per week te worden ingenomen, en niet dagelijks. Om in de toekomst fouten te voorkomen zijn een sluitende (automatische) medicatiebewaking, duidelijk omschreven gebruik van MTX op het receptvoorschrift, en goede patiëntinformatie nodig.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Hoe te handelen bij overdosering van methotrexaat: voorbeeld van een rescue-schema

E.L. Swart¹, R.I.F. van der Waal²

¹ Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog,
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/
Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM NIEUWEGEIN

E-mail: r.van.der.waal@antoniuziekenhuis.nl

In aanvulling op de artikelen op pagina 556 en 559 in dit tijdschrift aangaande het beoogde veilige gebruik van methotrexaat (MTX), schetsen we hier tevens kort de mogelijkheid van een zogenaamd rescue-schema bij onverhoopte overdosering van MTX.

MTX-OVERDOSERING: RESCUE-SCHEMA

In geval van overdosering van MTX dient bloed te worden afgenomen ten behoeve van bepaling van de serum MTX-concentratie. Direct na spiegelafname kan 'rescue'-behandeling beginnen met folinezuur. Bij een acute intoxicatie zo mogelijk binnen één uur starten met folinezuur i.v. of per os in minimaal dezelfde dosis als de ingenomen dosis MTX. Bij chronische intoxicaties starten met 30 mg folinezuur i.v. of per os. Vervolgens de behandeling voortzetten met foline-



zuur 15 mg per os elke zes uur gedurende 48 uur of tot de serumspiegel gedaald is $< 0,01 \mu\text{mol/l}$. Afhankelijk van de bijwerkingen die de patiënt ondervindt als gevolg van de methotrexaat-toxiciteit kan nog langer doorbehandeld worden met 15 mg folinezuur oraal per dag.

Hemodialyse als behandeling van MTX-overdosis is niet effectief gebleken.

SAFETY FIRST!

Hoewel er meerdere varianten van folinezuur-schema's mogelijk zijn, en geen der alternatieven bewezen effectiever of veiliger is, leek het ons goed in het kader van de patiëntenzorg en -veiligheid tenminste één schema hier kort voor het voetlicht te brengen om als clinicus-dermatoloog in voorkomende gevallen direct te kunnen (be)handelen.

LITERATUUR

- Bookstaver PB, Noris L, Rudisill C, DeWitt T, et al. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2117-21.
- Gibbon BN, Manthey DE. Pediatric case of accidental oral overdose of methotrexate. *Ann Emerg Med* 1999;34:98-100.
- Swart EL, Waal RIF van der, Kirtschig G. (eds). Systemische medicatie in de dermatologie. Praktische handleiding ten behoeve van verantwoorde toepassing van anti-inflammatoire middelen. Maarssen: Prelum, 2006.



PROEFSCHRIFT

Diagnostic and Therapeutical Aspects of Lymphedema



Robert J. Damstra en Prof. dr. Peter Steijlen.

Op 26 juni 2009 promoveerde Robert J. Damstra op het proefschrift *Diagnostic and Therapeutical Aspects of Lymphedema* aan de universiteit Maastricht. De promotor was Prof. dr. Peter Steijlen en de co-promotoren dr. Maurice van Steensel en dr. Joep Veraart.

De verdediging van het proefschrift werd door meer dan 165 mensen bijgewoond in het sfeervolle academiegebouw en werd gevolgd door een zoonovergoten receptie in de binnenplaats van dit voormalige gerechtsgebouw.

De promotie was een afronding van een traject dat kleinschalig was begonnen naar aanleiding van een patiënt met lymfoedeem in zijn spreekkamer. Dit terrein bleek onontgonnen in Nederland, ondanks dat ziekten van het lymfstelsel veel voorkomen, patiënten met lymfoedeem regelmatig op het spreekuur van een dermatoloog komen en lymfoedeem leidt tot veel morbiditeit. Deze overwegingen vormden de voedingsbodem voor het onderzoek dat Robert Damstra in de jaren daarna heeft opgezet en uitgevoerd in samenwerking met velen.

Lymfoedeem is een veel voorkomende chronische aandoening waar alleen al in Nederland ongeveer 350.000 mensen aan lijden. Lymfoedeem kan aan-

geboren zijn, maar komt ook vaak voor als complicatie na behandeling van veelvoorkomende vormen van kanker zoals borst-, prostaat- en baarmoederhalskanker.

Dit eerste proefschrift over lymfoedeem in Nederland beschrijft nieuwe diagnostiek bij lymfoedeem, geeft een overzicht van de effectiviteit van enkele (niet)-operatieve behandelmethoden en geeft een richtlijn voor het opzetten van een multidisciplinair zorgprotocol om onherstelbare afwijkingen en complicaties te voorkomen en om verlies van kwaliteit van leven van de patiënt te beperken. Het beschrijft nieuwe methodes voor vroegtijdig ontdekken van zwelling waardoor een patiënt sneller wordt geholpen en minder hinder ervaart. Daarnaast, vroegtijdige behandeling bespaart duurdere behandelingen later uit. Voor patiënten met een voordien onbehandelbaar lymfoedeem wordt een nieuwe operatieve methode gepresenteerd die een volledige normalisatie van de omvang van een lymfoedeemarm of been betekent. Ook op de lange termijn blijven de uitstekende resultaten behouden.

Ten slotte is ontdekt dat bij patiënten met wondroos, dit is een infectie van de huid, vaak een aangeboren onderontwikkeld lymfsysteem de oorzaak is van de infectie. Deze ontdekking heeft invloed op de nabehandeling van deze infectie, wat nu vaak nog achterwege blijft waardoor er vaak nieuwe infecties ontstaan.

De laatste jaren staat lymfoedeem meer en meer in de belangstelling, wat onder meer blijkt uit een eerste landelijke richtlijn lymfoedeem van het CBO (2002), een toenemend cursusaanbod onder meer door de Stichting Lymfologie Centrum Nederland (SLCN),¹ die het ook mogelijk heeft gemaakt, dankzij vele donateurs het proefschrift aan te bieden aan alle dermatologen en andere hulpverleners op het gebied van lymfoedeem. Verder is in 2006 een patiëntenorganisatie opgericht voor patiënten met lymfoedeem en lipoedeem: Nederlands Lymfoedeem Netwerk (NLNet).²

Sedert 1995 is in ziekenhuis Nij Smellinghe een lymfoedeemwerkgroep actief die voorop heeft gelopen bij het ontwikkelen van multidisciplinaire zorg voor patiënten met lymfoedeem. In 2000 is een klinische afdeling opgezet waar patiënten met ernstig lymfoedeem uit geheel Nederland worden opgenomen en behandeld.³ Speciale operatietechnieken

voor uitbehandelde patiënten of bijzondere vormen van lymfoedeem worden hier regulier uitgevoerd, geïntegreerd binnen de multidisciplinaire conservatieve zorg. Sinds 2009 heeft de Lymfoedeem Kliniek de status van expertisecentrum waarin alle vormen van diagnostiek en behandeling voor patiënten met (verdenking op) lymfoedeem gezien worden. Naast het delen van kennis middels scholing door de SLCN wordt er met verschillende onderzoeksgroepen samengewerkt voor het verrichten van research. Alle behandelingen worden door de zorgverzekeraars vergoed.

NOTEN

1. *Stichting Lymfologie Centrum Nederland (SLCN): www.slcn.nl*
2. *Nederland Lymfoedeem Netwerk (NLNet): www.lymfoedeem.nl*
3. *Expertise Centrum Lymfologie ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten: www.nijsmellinghe.nl*

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Xamiol 50 microgram/0,5 mg/gel **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Eén gram gel bevat 50 microgram calcipotriol (als monohydraat) en 0,5 mg betamethason (als dipropionate) **FARMACEUTISCHE VOORNAAMEN** calcipotriol/betamethason **INDICATIES** Lokale behandeling van psoriasis op de hoofdhuid. **DOSERING VAN TOEDIENING** Xamiol gel dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plekken van de hoofdhuid. De aanbevolen behandelingsperiode is 4 weken. Na deze periode kan herhaalde behandeling met Xamiol gel opgestart worden onder medisch toezicht. Alle aangedane plekken op de hoofdhuid worden behandeld worden met Xamiol gel. Een hoeveelheid van 1 g tot 4 g per dag is meestal voldoende voor de behandeling van de hoofdhuid (4 g komt overeen met 1 theelepel). Bij het gebruik van calcipotriol bevattende producten, mag de maximale dosis per dag niet hoger zijn dan 15 g. De maximale dosis per week mag 100 g niet overschrijden. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol bevattende producten mag niet groter zijn dan 30% van het totale lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.4). **Schud het flesje voor gebruik.** Om een optimaal effect te bereiken, is het aanbevolen de haren niet onmiddellijk te wassen na het aanbrengen van Xamiol gel. Xamiol gel dient gedurende de nacht of de dag op de hoofdhuid te blijven. Gebruik bij kinderen Xamiol gel wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen. Door de aanwezigheid van calcipotriol is Xamiol gel contra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Xamiol gel contra-indiceerd in de volgende situaties: bij virale (bv. herpes of varicella) huidafwijkingen, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaanroeningen in relatie tot tuberculose of syfilis, peri-orale dermatitis, huidafwijkingen, striae atroficae, fragiliteit van de huidvaten, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden. Xamiol gel is contra-indiceerd bij psoriasis guttata, psoriasis erythematosa, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa. Xamiol gel is contra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverstoornissen. **SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN** Xamiol gel bevat een sterk werkzaam Klasse III corticosteroid. Gelijktijdig gebruik met andere corticosteroiden op de hoofdhuid moet worden vermeden. Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijhorende of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusie moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. In een studie met patiënten die uitgebreide psoriasis zowel op het lichaam als op de hoofdhuid hadden, en werden behandeld met hoge doses Duvodol zal (voor behandeling van het lichaam) en Xamiol gel (voor behandeling van de hoofdhuid), vertoonden 5 van de 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons na adrenocorticotroop hormoon (ACTH) stimulatie na 4 weken behandeling (zie rubriek 5.1). Door de aanwezigheid van calcipotriol kan hypercalcëmie optreden wanneer de maximale dosis per week (100 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert echter snel wanneer de behandeling gestopt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling. Bij langdurig gebruik bestaat een verhoogd risico op lokale en systemische corticosteroid bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8). Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van andere lokale of systemisch toegepaste middelen tegen psoriasis of met het gelijktijdig gebruik met fototherapie. Gedurende de behandeling met Xamiol gel is het aangeraden dat artsen patiënten adviseren om overvloedige blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht te beperken of te vermijden. Topicaal calcipotriol dient enkel samen met UV straling gebruikt te worden indien de arts en de patiënt van mening zijn dat de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's (zie rubriek 5.3). Xamiol gel bevat butylhydroxytoluolen (BHT). Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen. **BIJWERKINGEN** De onderstaande termen worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te classificeren: Zeer vaak ≥ 10 van 100 (100%); Vaak ≥ 1 tot < 10 van 100 (1 tot 10%); Soms ≥ 1 tot < 10 van 100 (1 tot 10%); Zelden ≥ 1 tot < 10 van 100 (1 tot 10%); Zeer zelden ≥ 1 tot < 10 van 100 (1 tot 10%); Niet bekend (kan niet worden bepaald) Tot nu toe hebben meer dan 4400 patiënten aan het klinische studieprogramma voor Xamiol gel deelgenomen, van wie er meer dan 1900 zijn behandeld met Xamiol gel. Ongeveer 8% van de patiënten behandeld met Xamiol gel ondervond een niet-ernstige bijwerking. Gebaseerd op de gegevens uit klinische studies is de enige vaak voorkomende bijwerking pruritus. Soms optredende bijwerkingen zijn een branderig gevoel van de huid, pijn, pijn of irritatie van de huid, folliculitis, dermatitis, erythem, acne, droge huid, vererping van de psoriasis, uitslag, pustulaire uitslag en irritatie van het oog. Deze bijwerkingen waren alle niet-ernstige, lokale reacties. De bijwerkingen worden aan orgaanstelsystemen volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaanstelsysteem worden de bijwerkingen naar aflopende frequentie gerangschikt. **Opgave van de bijwerkingen** De bijwerkingen worden naar aflopende frequentie gerangschikt. **Vaak:** pruritus, Soms: branderig gevoel van de huid, Soms: pijn of irritatie van de huid, Soms: folliculitis, Soms: dermatitis, Soms: erythem, Soms: acne. **Soms:** droge huid, Soms: vererping van psoriasis, Soms: uitslag, Soms: pustulaire uitslag, Soms: irritatie van de huid, Soms: irritatie van de ogen, Soms: irritatie van de ogen. **Calcipotriol:** Bijwerkingen kunnen zijn toedieningsplaatsreacties, jeuk, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erythem, uitslag, dermatitis, eczeem, vererping van psoriasis, fotosensibiliteit en overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van anorgasme en gezichts-oedeem. **Systemische effecten** na lokale toediening kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen en hypercalcëmie of hypercalcëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4). **Betamethason** (als dipropionate): Vooral tijdens een langdurige lokale behandeling kunnen lokale reacties optreden, zoals huidatrofie, telangiectasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloid milium. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een generaliseerde psoriasis pustulosa. Systemische effecten door lokaal gebruik van corticosteroiden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Vooral na langdurige behandeling kunnen onderdrukking van de bijhorende, cataract, infecties en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische effecten komen meer voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidpluizen), toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Leo Pharmaceutical Products Ltd, A/S Industriparken 52, 2750 Ballerup Denemarken **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** RVO 10496 **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING** 22 september 2008 **VERGOEDINGSSTATUS** GVS: nog geen vergoeding vastgesteld **AFLEVERINGSSTATUS** Uitsluitend recept (U.R.)

¹ Jemec GBE, Burden D, Poulin Y, Ortonne JP. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients and the vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:P233. ² van de Kerkhof PCM, Hoffman V, Anstey A, Barnes L, Beldor C, Reich K, Saar S, Segert S, Valliant L. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*, Accepted (September 2008). ³ Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, Saar S, Cambazier F, Missard R. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. *Dermatology* 2008. ⁴ Luger T, Kidson P, Cambazier F, Larsen FA. A 9-year, randomized, double-blind safety study of long-term treatment of a new gel formulation containing calcipotriene plus betamethasone dipropionate in scalp psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:AB134.

LEO Pharma B.V.
Hoge Musten 16
4822 NH Breda
Tel. 076-548 27 27
www.leo-pharma.nl



Xamiol®
calcipotriol/
betamethason/dipropionate

Stelara verkorte productinformatie

Productinformatie bij advertentie elders in dit blad

Samenstelling STELARA 45 mg oplossing voor injectie. Elke flacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel huimeel hangt IgG1K-monoklonaal antilichaam tegen interleukine-12/23. **Indicaties** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een **lichaamsgewicht ≥ 100 kg** is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulterende 90 mg in grotere werkzaamheid. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen** **Infecties** STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van reactiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten die een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen. **Maligniteiten** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. **Overgevoeligheidsreacties** Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinatie** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die reëntelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Arsen dienen de Samenleving van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het toekomstig gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Speciale populaties** **Kinderen en adolescenten** (< 18 jaar) STELARA wordt ontraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. **Ouderen** (≥ 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Lever- en nierinsufficiëntie** Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie. **Bijwerkingen** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): Ontstekingen van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erythem op de injectieplaats. Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): reacties op de injectieplaats. **Infecties** In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemelde ernstige infecties waren ontstekingen van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. **Maligniteiten** In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemiddeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34]). **Overgevoeligheidsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij $< 2\%$ van de patiënten. **Registratiehouder** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. **Afleveringsstatus** U.R. **Datum** Januari 2009.

Voor volledige productinformatie: zie www.janssen-cilag.nl

REFERENTIES: 1. Papp KA, Limley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84. 2. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74. 3. Stelara® SPC. zie www.janssen-cilag.nl

JANSSEN-CILAG B.V.

Internet: www.janssen-cilag.nl
E-mail: janssen-cilag@acnl.jnl.com
Telefoon: 0800-2424242

Stelara®
(ustekinumab)