

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

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

HOOFDREDACTIE

Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur

ARTIKELEN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. A.Y. Goedkoop, dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

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 TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

Dr. W.P. Arnold, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei
W. Brandilaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 88,- per jaar.
Buitenland € 315,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELEN

Kwaliteit van zorg	282
Onafhankelijkheid is nog geen garantie voor kwaliteit	285
Behandeling van huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen in de oncologie	289
De opkomst van huidkankercentra in Nederland	298

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Smooth muscle hamartoma	302
Sweet syndroom gelokaliseerd in een met radiotherapie behandelde huid	305
Fumaraten bij een meisje van vijftien jaar met psoriasis!	308

DERMATOPATHOLOGIE

312

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Teer	313
------	-----

DERMATOSCOPIE

315

VERENIGING

Sub - super - megaspecialisatie	317
---------------------------------	-----

TEST UW KENNIS

319

DERMATOLOGIE IN BEELD

Gele handen door 'groene' voeding	320
-----------------------------------	-----

HUID OP DOEK EN BOEK

Vanwege een tere huid	323
-----------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Peter Arnold: Esther

Een goede vriend van mij is kunstschilder in Velp en ik ga regelmatig in zijn atelier schilderen (www.jaspervandeutekom.nl). Heb weliswaar zelf ook een atelier, maar van hem krijg ik dan vaak goede tips als ik weer eens in de uitwerking van een schilderij ben vastgelopen. Last but not least: als we geen model hebben vindt zijn vriendin Esther het geen probleem om te poseren.

Thema voor 2012: kunstwerken door dermatologen.

Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?

Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl



ARTIKELN

Kwaliteit van zorg introduc tie van de time-outprocedure in de dermatologie

K.-P. de Roos

Correspondentieadres:
Dr. K.-P. de Roos, dermatoloog
DermaPark
Uden
E-mail: kpdr@dermapark.nl

INLEIDING

Wanneer wij de dagelijkse dermatologische praktijk van nu vergelijken met laten we zeggen veertig jaar geleden, dan wordt direct duidelijk welke grote veranderingen hebben plaatsgevonden. In 1971 waren er in Nederland zo'n 225 dermatologen werkzaam en zo'n 25 assistenten in opleiding tot dermatoloog. Inmiddels is het aantal dermatologen meer dan verdubbeld en het aantal aios bijna vervijfvoudigd. Deze groei heeft niet alleen met de toegenomen zorgvraag, maar vooral met het toegenomen aantal behandelingsmodaliteiten te maken die gemiddeld meer tijd van de medisch specialist vragen. Waar de dermatoloog vier decennia geleden patiënten voornamelijk van een recept voor zalf of tabletten voorzag is de moderne dermatoloog uitgegroeid tot een orgaanspecialist. Dat dit niet zomaar vanzelf is gegaan moge duidelijk zijn. Zo is in 1981 de eerste cursus praktische dermatochirurgie georganiseerd waarbij eenvoudige en minder eenvoudige excisies op varkenspoten geïmplementeerd konden worden. In 1986 werd voorafgaand aan de reguliere nascholing voor het eerst een workshop Flebologie georganiseerd. Al met al is de dermatologie vooral in praktische zin uitgebreid met veel (hand-)vaardigheden.¹

Eerder beschreef ik in dit tijdschrift een toekomstscenario waarbij de dermatoloog leidend zou moeten worden bij de behandeling van varices. Immers, met de introductie van endovasculaire ablatieve technieken om stamvarices te behandelen kan de dermatoloog zelf beschikken over alle behandel mogelijkheden voor alle categorieën varices.² Met deze complexere flebologische zorg groeit echter de kans op het maken van fouten. In dit artikel wil ik ingaan op een procedure waarmee het aantal en de ernst

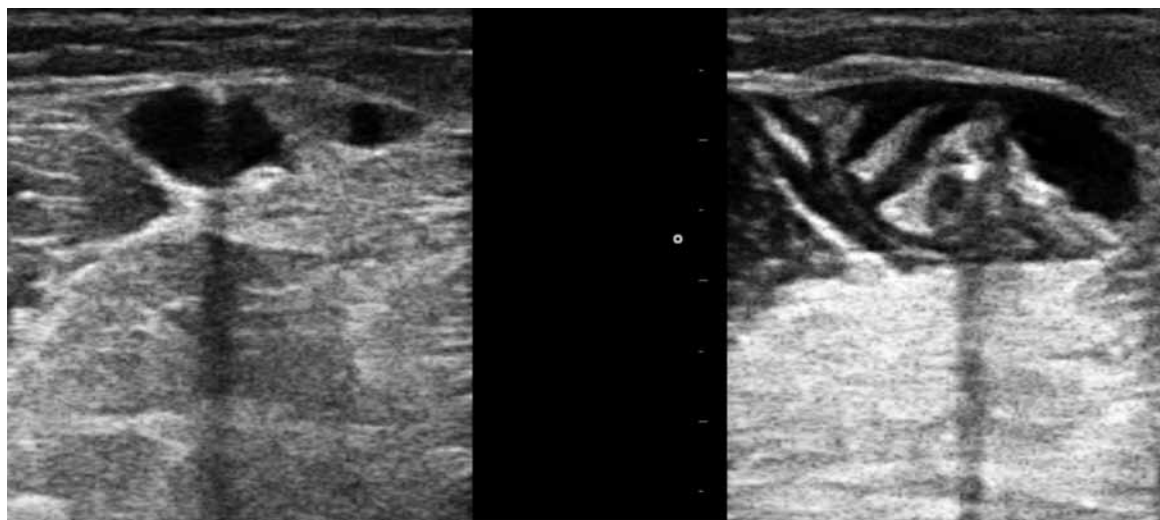
van de mogelijke fouten tot een minimum beperkt kunnen worden: de time-outprocedure.

NIEUWE TECHNIKEN

Ongeveer tien jaar geleden zijn de eerste endovasculaire behandeltechnieken als een elegant en effectief alternatief voor het klassieke strippen van stamvarices ontstaan. Het grote voordeel boven de klassieke strippingprocedure is dat deze technieken poliklinisch en onder plaatselijke verdoving kunnen plaatsvinden. Bovendien wordt de te behandelen stamvarix niet gelaedeerd, waardoor nabloedingen kunnen ontstaan, maar als het ware dichtgeschroeid. Groot voordeel voor de patiënt is de kortere zogenaamde *down-time* en het vermijden van (peridurale of algehele) anesthesierisico's.³ Patiënten kunnen na een endoveneuze behandeling direct (meestal binnen een dag) weer aan het werk. De klassieke strippingprocedure veroorzaakt meer klachten waaronder hematoomvorming en klachten van de anesthesie, met werkverzuim als gevolg.

Twee weken niet werken betekent bijvoorbeeld in de Verenigde Staten vaak ook twee weken geen inkomen. Dit is de belangrijkste verklaring voor het feit dat de endoveneuze behandeling van varices in enkele jaren tijd de klassieke strippingoperatie geheel heeft vervangen en het aantal procedures in de VS verachtvoudigd is.

Momenteel zijn er drie verschillende technieken: EndoVeneuze Laser Therapie (EVLT), RadioFrequente Ablatie* (RFA) en Steam Vein Sclerosis (SVS). Deze drie technieken hebben gemeen dat zij onder plaatselijke verdoving warmte gebruiken om een varix te oblitereren. Het gebruik van duplexechografie is onlosmakelijk verbonden met deze drie technieken. Allereerst omdat het vat het best kan worden aangeprikt op geleide van het echobeeld. Ten tweede omdat de positionering van de kathetertip gecontroleerd dient te worden om te voorkomen dat niet de vena saphena magna maar de vena femoralis communis behandeld wordt. Ten derde voor het aanbrengen van de lokale anes-



Figuur 1. RFA-katheter met en zonder tumescentanesthesie. Katheter is te herkennen door de 'slagschaduw' in het beeld.

thesie. Om te voorkomen dat toegebrachte warmte onbedoelde effecten heeft op het omliggende weefsel wordt bij deze technieken gebruik gemaakt van zogenoemde tumescentanesthesie (L: tumescere = opblazen). Hierbij wordt een sterk verdunde, gebufferde lidocaïneoplossing in de ruimte tussen de subcutane en musculaire fascie geïnjecteerd (figuur 1). Deze vorm van lokale anesthesie is eind jaren tachtig van de vorige eeuw geïntroduceerd voor toepassing bij liposuctie. Om deze manier van verdoven op een juiste wijze te kunnen toepassen wordt onder duplexgeleide geïnjecteerd. Zo ontstaat een driedelig effect: verdoving, koeling van omliggend weefsel en compressie van het vat rond de warmtebron.

EVLV en RFA zijn voor wat betreft hun vijfjaarsresultaten vergelijkbaar met de klassieke strippingprocedure. Voor stoom loopt momenteel nog een Randomised Controlled Trial in het Erasmus MC.

BEHANDELPROTOCOL

Omdat de medische zorg complexer wordt, maken steeds meer afdelingen gebruik van zogenoemde behandelprotocollen waarin de verschillende behandelingen worden vastgelegd. Of het nu gaat om het poliklinisch toedienen van chemotherapie of om openhartchirurgie, protocollen maken een steeds groter deel uit van de medisch specialistische zorg. Ook de dermatologische zorg wordt zoals gezegd steeds complexer. De endoveneuze ablatie van varices is daar een goed voorbeeld van. In het behandelprotocol van deze techniek wordt stap voor stap beschreven wat er voorafgaand aan de procedure aan hulpmiddelen, afdek materiaal, verbandmateriaal, instrumentarium, materiaal voor nazorg, enzovoort moet worden klaargezet. Vervolgens wordt de daadwerkelijke procedure nauwkeurig beschreven om er, vooral in het begin, voor te zorgen dat de procedure nauwgezet uitgevoerd wordt. Ook voor de nazorg is een beschrijving opgenomen in het protocol. Het behandelprotocol geeft daarmee zowel de dermatoloog als het ondersteunend personeel houvast. Het maakt inzichtelijk dat een procedure

reproduceerbaar wordt toegepast en dat de randvoorwaarden voor een veilige uitvoering aanwezig zijn. Bijkomend voordeel van het gebruik van deze protocollen is dat het een goede mogelijkheid is om nieuwe behandelaars en medewerkers snel vertrouwd te maken met de verschillende procedures. Zo weet immers iedereen waar hij of zij aan toe is.

TIME-OUTPROCEDURE

Door het veelvuldig uitvoeren van complexe procedures ontstaat routine. Dat is positief omdat procedures daarom veiliger en beter kunnen worden uitgevoerd. Maar hierin schuilt ook het risico van onoplettendheid of onachtzaamheid en daarmee een groter risico op het ontstaan van complicaties.

Het Oogziekenhuis in Rotterdam heeft in 2004 als één van de eerste Nederlandse ziekenhuizen de time-outprocedure ingevoerd². Een van de redenen was het reduceren van het aantal links-rechtsverwisselingen. Hoewel eerdere verbeteracties werden nageleefd traden er nog steeds fouten op. Vandaar dat de time-outprocedure van de adviesprocedure van de Amerikaanse Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) werd ingevoerd. Het leidde binnen de kortste keren tot een significante reductie van het aantal fouten en verwisselingen. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft per 1 juli 2009 een time-outprocedure op de operatiekamers in de Nederlandse ziekenhuizen verplicht gesteld en handhaaft deze vanaf 1 januari 2011.⁴

Een time-outprocedure is een gezamenlijke en gestandaardiseerde controle, net voor een kritisch moment vóór of tijdens een operatie, waarbij alle betrokken zorgverleners zich ervan overtuigen dat alle eerdere vastgestelde gegevens met elkaar overeen komen: juiste patiënt, juiste procedure, juiste been, arm, oog?

Hoewel de verplichting alleen geldt voor procedures in operatiekamers hebben wij er in onze kliniek voor gekozen een soortgelijke procedure te introdu-

Time-outprocedure laser

- Controleer naam en geboortedatum van de patiënt
- Benoem het been dat behandeld wordt
- Controleer of de katheter goed gepositioneerd is ten opzichte van de crosse
- Controleer of voldoende tumescentvloeistof is aangebracht
- Controleer of iedereen aanwezig in de behandelkamer een laserbril draagt

Time-outprocedure VNUS

- Controleer naam en geboortedatum van de patiënt
- Benoem het been dat behandeld wordt
- Controleer of de guide wire verwijderd is en benoem dit
- Controleer of de katheter goed gepositioneerd is ten opzichte van de crosse
- Controleer of voldoende tumescentvloeistof is aangebracht

Time-outprocedure stoom

- Controleer naam en geboortedatum van de patiënt
- Benoem het been dat behandeld wordt
- Controleer of de katheter goed gepositioneerd is ten opzichte van de crosse
- Controleer of voldoende tumescentvloeistof is aangebracht
- Controleer of rond de venflon voldoende lokale verdoving is aangebracht

Figuur 2. Time-outprocedure voor de drie verschillende technieken.

ceren voor de drie door ons toegepaste endoveneuze technieken: laser, RFA en stoom. Alvorens de respectievelijke laser-, RFA- of stoomgenerator te activeren worden alle activiteiten onderbroken, gaat de muziek uit en het - in verband met het duplexonderzoek - gedimde licht in de behandelkamer helemaal aan. Vervolgens wordt volgens het respectievelijke schema door behandelaar en ondersteunend personeel gezamenlijk gecontroleerd of aan alle criteria is voldaan (figuur 2). Wanneer het team zich er gezamenlijk van overtuigd heeft dat alles klopt, kan het daadwerkelijke abladeren van de varix van start gaan. Immers, het gehele behandelteam heeft zich ervan verzekerd dat alle kritische componenten voor het succesvol uitvoeren van de ingreep in orde zijn.

Door de introductie van dit rustmoment tijdens de ingreep zijn alle bij de behandeling betrokken medewerkers bij de les en kan ook iedereen eventuele onduidelijkheden, onvolkomenheden en ongerechtigheden melden. Omdat het gehele team zich zo medeverantwoordelijk voelt voor het slagen van de ingreep verdwijnen eventuele drempels waardoor medewerkers de behandelaar – is onze ervaring – ook tijdens de ingreep durven te corrigeren.⁵ Wij zijn in onze kliniek tot de conclusie gekomen dat de introductie van de time-outprocedure een waardevolle bijdrage heeft geleverd aan de veiligheid van de behandeling van patiënten met stamvarices.

* RFA: in twee technieken: VNUSTM en CelonRFITT (Radio Frequency Induced Thermo Therapy).

** Voor de achtergronden bij de time-out- en andere procedures wordt verwezen naar het Checklist Manifest van Atul Gawande.

LITERATUUR

1. Vloten WA, Everdingen JJE, Mesander B. 100 jaar Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 1896-1996. Zeist: Glaxo-Wellcome; 1996.
2. Roos K.-P. de. Varices: verleden, heden en toekomst. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2008;18:102-3.
3. Bremer J van den, Hedeman Joosten PPhA, Moll FL. Endoveneuze lasertherapie: een nieuwe behandeling van varices. Ned Tijdschr Geneeskde 2007;151:960-5.
4. <http://www.igz.nl/onderwerpen/curatieve-gezondheidszorg/ziekenhuizen/veiligheidsnormen-ziekenhuizen/>
5. Bos RR van den, Neumann M, Roos K.-P., Nijsten T. Endovenous Laser Ablation-Induced Complications: Review of the Literature and New Cases. Dermatol Surg 2009;35: 1206-14.

TREFWOORDEN

kwaliteit – patiëntveiligheid – endoveneuze techniek – time-outprocedure

KEYWORDS

quality – patient safety – endovenous technique – time-out procedure

Commentaar op hoofdartikel 'Lokale behandeling psoriasis vulgaris' in het Geneesmiddelenbulletin, 2011;7:73-80

Onafhankelijkheid is nog geen garantie voor kwaliteit

P.G.M. van der Valk

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie,
UMC St Radboud, Nijmegen*

Correspondentieadres:

Dr. P.G.M. van der Valk

Dermatoloog, UMC St Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

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

De beschikbaarheid van een onafhankelijke informatiebron voor rationele farmacotherapie zoals het *Geneesmiddelenbulletin* is wenselijk. Onafhankelijkheid is echter nog geen garantie voor kwaliteit. Het geneesmiddelenbulletin heeft als uitgangspunt een benadering volgens evidence-based medicine (EBM).^{1,2} Deze benadering vormt de basis van 'het voorschrijven van het juiste geneesmiddel aan een individuele patiënt of een populatie wanneer dat nodig is volgens een doseringsschema dat overeenkomt met het meest geschikte profiel van werkzaamheid, bijwerkingen en kosten'.

Om goede informatie te bieden aan de lezers dient aan bepaalde voorwaarden te worden voldaan. De informatie dient betrekking te hebben op een duidelijk geformuleerde gezondheidsgerelateerde vraag (PICO*-vraag),³ de relevante wetenschappelijke bronnen dienen op een systematische wijze te worden ontsloten, vervolgens dient op basis van de gevonden literatuur een schatting gemaakt van het effect op een goed gedefinieerde uitkomstvariabele en dient de kwaliteit van het bewijs ingeschat. De kwaliteit van het bewijs wordt gebruikt om een antwoord te geven op de gestelde gezondheidsvraag.

De systematiek van de 'GRADE working group' kan hierbij als leidraad worden gebruikt.^{4,5} Volgens deze leidraad heeft EBM tot doel de beschikbare wetenschappelijke kennis optimaal in te zetten bij de besluitvorming in de zorg. EBM zoekt naar de kracht van het

bewijs, waarbij de kwaliteit van de informatie wordt getoetst. Meta-analyses en geblindeerd, placebogecontroleerd onderzoek heeft doorgaans een hoge kwaliteit, omdat 'bias' zoveel mogelijk is uitgesloten in tegenstelling tot conventionele wijsheid, die doorgaans een lage kwaliteit heeft. Bij het doen van aanbevelingen is echter de kwaliteit van het bewijs niet alles bepalend. Soms leidt een hoge kwaliteit van het bewijs tot een zwakke aanbeveling en soms leidt een lage kwaliteit van bewijs tot een krachtige aanbeveling. De vertaling van niveau van bewijs naar aanbeveling kan het beste worden gedaan door relevante 'stakeholders', omdat naast de kracht van het bewijs ook andere aspecten een rol spelen zoals patiëntwaarden, mogelijke, niet aan de onderzoeksvraag gerelateerde, negatieve gevolgen van de interventie en (financiële) haalbaarheid.⁴ Daar komt bij dat EBM beperkingen kent in technische, financiële en medisch-ethische factoren. Een onderzoek kan bijvoorbeeld vanwege ethische normen niet placebogecontroleerd worden uitgevoerd indien interventie obligaat werkzaam is of kan niet placebogecontroleerd worden uitgevoerd indien door de aard van de interventie de studie niet geblindeerd kan worden. De GRADE-systematiek voorziet in het deels ondervangen van de beperkingen van het louter inschatten van de kwaliteit op basis van het theoretische niveau van het bewijs door de mogelijkheid van het ophogen of verlagen van de kwaliteit. Indien bijvoorbeeld bij observationele studies het behandel-effect groot is, kan de kwaliteit hoger worden ingeschat, dan in het geval van een laag behandel-effect.

Het hoofdartikel *Lokale behandeling psoriasis vulgaris* juli 2011; jaargang 45, nummer 7, pagina 73-80 heeft tot doel plaatsbepaling van lokale middelen bij de behandeling van psoriasis.⁶ Het toont echter hoe het mis kan gaan met beoordeling en plaatsbepaling, indien alleen wordt uitgegaan van het, op basis van de literatuur vast te stellen, niveau van bewijs.

Psoriasis vulgaris is een chronisch inflammatoire aandoening. Behandeling doet de plekken in meer of mindere mate verdwijnen en kan daardoor de kwaliteit van leven verbeteren.^{7,8} Helaas recidiveert of verergert de aandoening vaak bij het stoppen van de therapie.

De eerst beschikbare middelen om de ernst te doen verminderen waren teren en ditranol. Later kwamen daar de dermatocorticosteroïden en lokaal toe te passen vitamine-D-derivaten bij. Lichttherapie is bij psoriasis ook zeer effectief gebleken.⁹ Systemische therapie in de vorm van methotrexaat, ciclosporine en de zogenoemde biologics kan ook worden toegepast, waarbij het gebruik moet worden afgewogen tegen de kans op korte- en langetermijnbijwerkingen en de in het geval van de biologics hoge kosten.¹⁰

Een keuze voor een lokaal middel is echter ook in 2011 in veel gevallen goed te verdedigen. Het betreffen goedkope, veilige en in min of meerdere mate effectieve middelen.¹¹

De beschikbare wetenschappelijke informatie van hoge kwaliteit over de werkzaamheid van oudere externe therapeutica is beperkt. Onderzoek naar de effectiviteit van deze middelen wordt door de industrie, in tegenstelling tot systemische middelen, niet gesponsord of geïnitieerd. Onderzoek kan voor veel middelen niet geblindeerd worden uitgevoerd wegens de karakteristieken van het vehiculum of het specifcium. Dit geldt met name voor koolteerpreparaten en ditranol. Koolteer is herkenbaar aan de karakteristieke geur en kleur. Ditranol is een instabiele stof en ondergaat spontane oxidatie tot inactieve oxidatieproducten. Dit oxidatieproces geeft onmiskenbare karakteristieke subjectieve sensaties en verkleuring van de huid.

Om toch een uitspraak te doen over de werkzaamheid is het allereerst nodig om de wel beschikbare literatuur goed te ontsluiten. Volgens de GRADE-systematiek dient dit te gebeuren op basis van PICO-vragen.³ De probleemstelling en interventie worden in het hoofdartikel echter niet goed beschreven. Betreft de probleemstelling de mate van ontschilfering, verminderen van de plekken of verbetering van kwaliteit van leven? Hoe zijn de antipsoriatica geselecteerd? Salicylzuur en koolteer worden in Nederland als monotherapie niet of nauwelijks ingezet.

Het artikel is grotendeels gebaseerd op een meta-analyse uit de Cochrane-bibliotheek uit 2009. In deze meta-analyse is topische therapie, met uitzondering van calcipotriol, vergeleken met placebo. Literatuur waarbij ditranol wordt vergeleken met een actieve comparator wordt hierdoor gemist.¹¹ De meta-analyse wordt aangevuld met literatuur waarvan niet duidelijk is hoe deze is geselecteerd. Een zoekstrategie ontbreekt. Van een systematisch ontsluiten van de literatuur door de auteur van het artikel is dan ook geen sprake.

Er wordt gebruik gemaakt van een secundaire bron, die bovendien slecht wordt aangehaald. De conclusie van het Cochrane-review, de basis van het artikel, dat ditranol effectiever is dan placebo wordt niet overgenomen. Volgens het geneesmiddelenonderzoek is er geen bewijs voor werkzaamheid.⁶

VAN PICO NAAR BEPALING VAN BEWIJSKRACHT

Het artikel noemt een gebrek aan geblindeerde studies en het niet beschrijven van de geheimhouding van de sequentie van toewijzing (*concealment of allocation*) in veel studies. Vanwege de geur en kleur is blinding en *concealment of allocation* niet mogelijk voor koolteerproducten en vanwege de prikkeling en de kleur van de oxidatieproducten niet voor ditranol. De conclusie dat de onderzoeken naar de werkzaamheid van ditranol van zeer slechte kwaliteit zijn, wordt door ons niet gedeeld. De behaalde *effect size* in de studies met ditranol is hoog, vergelijkbaar of zelfs beter dan van systemische therapieën. Er is veel expertise bij artsen en patiënten die bekend zijn met ditranolbehandeling. In onze en andere klinieken in binnen- en buitenland zijn de afgelopen decennia honderden patiënten met matig tot ernstige plaquepsoriasis in zeven tot tien weken van hun plekken afgeholpen met ditranol met een remissieduur van gemiddeld meer dan een half jaar tot anderhalf jaar.¹² De bewijskracht van de beschikbare literatuur, de grote *effect size* en de uitgebreide positieve ervaring met dit middel bij veel artsen en patiënten maakt dat deze hoog kan worden ingeschat.

VAN BEWIJSKRACHT NAAR AANBEVELING

Topische behandeling van psoriasis heeft in veel richtlijnen een plaats en vormt een veilige en goedkope optie.¹³⁻¹⁵ Om tot de juiste aanbevelingen te komen, dient zorgvuldigheid te worden betracht. Het terzijde zetten van een antipsoriaticum als niet aantoonbaar effectief dient op goede gronden te gebeuren. Helaas is op deze zorgvuldigheid, zoals hierboven beargumenteerd, in het hoofdredactionele artikel het een en ander af te dingen. Intensief contact met ervaringsdeskundigen is, naast wetenschappelijke informatie, onontbeerlijk om te komen tot aanbevelingen.

Eind jaren negentig van de vorige eeuw is door ons een grote gerandomiseerde studie gedaan naar de kosten-effectiviteit van ditranolbehandeling en lichttherapie bij de behandeling van psoriasis. Ditranolzalf in een klinische setting bleek zeer effectief en effectiever dan gerapporteerd in vele studies met biologics. Ditranolcrème in poliklinische setting bleek even effectief als lichttherapie.^{12,16}

Het *Geneesmiddelenbulletin* doet er verstandig aan zich te beraden over haar werkwijze. De kwaliteit van de informatie en de adviezen kan alleen worden gegarandeerd door uit te gaan van een duidelijke probleem- of vraagstelling, het uitvoeren van een goede en reproduceerbare zoekactie (en bij voorkeur dus niet alleen uit te gaan van secundaire bronnen), het inschatten van de kwaliteit van onderzoek op basis van de GRADE-systematiek en het vertalen van de informatie naar de praktijk, waarbij de inbreng van relevante 'stakeholders' en ervaringsdeskundigen onontbeerlijk is. Het benoemen van therapieën als niet aangetoond effectief op basis van alleen boekenwijsheid is riskant en toont een te beperkte visie op EBM.

Het is in het specifieke geval van lokale behandeling van psoriasis jammer dat het *Geneesmiddelenbulletin*

de plank mislaat. In een tijdperk van beschikbaarheid van krachtige maar vaak dure en potentieel schadelijke, systemische behandelingen vormt de klassieke lokale behandeling een goede aanvulling of alternatief bijvoorbeeld indien systemische therapie gecontraïndiceerd of onvoldoende werkzaam is.

* PICO = Problem, Intervention, Comparison, Outcome³

LITERATUUR

1. Bijl D. De werkwijze van het Geneesmiddelenbulletin. *GEBU* 2010;44(3):25-9.
2. Toenders WGM. De werkwijze van het Geneesmiddelenbulletin. *GEBU* 1999;33(1):1-4.
3. Oxman AD, Sackett DL, GH Guyatt, GH Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2093-5.
4. Guyatt G, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
5. Guyatt GH, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;Epub ahead of print.
6. Tijssen, M. Lokale behandeling van psoriasis. 2011; 45(7):p. 73-80.
7. Revicki DA, et al. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216(3):260-70.
8. Evers AW, et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1275-81.
9. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008;26(5):464-76.
10. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother*, 2011;12:2041-54.
11. Korte J de, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2008;158(2):375-81.
12. Swinkels OQ, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004;14(3):159-65.
13. Kamili QU, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:37-58.
14. Sticherling M, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011;9:815-23.
15. Jager ME de, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):1013-30.
16. Hartman M, et al. Cost-effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment. *Br J Dermatol*, 2002. 147(3): p. 538-44.

SAMENVATTING

Het *Geneesmiddelenbulletin* heeft tot doel het verschaffen van onafhankelijke informatie voor rationele farmacotherapie. Het tijdschrift gaat hierbij uit van evidence-based medicine (EBM). Het recent gepubliceerde hoofdartikel over de lokale behandeling van psoriasis maakt duidelijk dat een onzorgvuldige benadering en beperkte visie op EBM leidt tot onjuiste plaatsbepaling van geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

externe therapeutica – psoriasis – evidence-based medicine

SUMMARY

Het *geneesmiddelenbulletin* (Drug bulletin) aims to inform about rational pharmacotherapy. The bulletin uses 'Evidence Based Medicine (EBM)' to pursue this goal. The recently published article on topical therapy of psoriasis makes clear that an inaccurate approach and limited vision on EBM leads to incorrect positioning of drugs

KEY WORDS

topical drugs – psoriasis – Evidence Based Medicine

Behandeling van huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen in de oncologie

E. van Dalen¹, A. Galimont-Collen², J.J. Koldenhof³, S.H. Kardaun⁴, M.T. Bousema⁵,
M.M.D. van der Linden⁶, C. van Montfrans⁷

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam, per 1 januari dermatoloog, afdeling Dermatologie, Martini Ziekenhuis, Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Oosterschelde Ziekenhuizen, locatie Goes
- ³ Research verpleegkundige en klinisch epidemioloog, afdeling Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, locatie Elisabeth Ziekenhuis, Amersfoort
- ⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- ⁷ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
C. van Montfrans
Afdeling Dermatologie
VU medisch centrum
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: c.vanmontfrans@vumc.nl

INTRODUCTIE

Kanker is een veel voorkomende aandoening en volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek sinds 2008 de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland. De laatste jaren is grote vooruitgang geboekt op het gebied van onderzoek naar de moleculaire biologie van kanker en carcinogenese. Hierdoor zijn vele succesvolle medicijnen ontwikkeld die de overleving en de kwaliteit van leven van patiënten met kanker kunnen verbeteren. Deze antikankermedicijnen worden veelal nog in studieverband gebruikt, maar enkele worden al in de tweede en derde lijn in Nederland toegepast (tabel 1).¹⁻³ De *targeted agents* of doelgerichte medicijnen leiden onder andere tot apoptose,

verminderde tumorgroei en/of afname van angiogenese.

Er zijn op dit moment twee types doelgerichte medicijnen die in de kliniek worden toegepast. Ten eerste zijn dit de therapeutische antilichamen, die hetzij de uitgescheiden groeifactoren of de receptor van de groeifactoren blokkeren. Ten tweede zijn er de doelgerichte *small molecule*-kinaseremmers, medicijnen die intracellulair de activiteit van een signaal remmen, belangrijk voor tumorgroei, door een specifiek kinase-eiwit in de cel te blokkeren.³ De doelgerichte medicijnen hebben een eigen bijwerkingenprofiel, dat verschilt van dat van klassieke chemotherapeutica. Door hun doelgerichte werking treden bijwerkingen en combinaties van bijwerkingen op die nog niet eerder werden gezien. Ook bestaat er een verschil tussen de bijwerkingen van therapeutische antilichamen, die per infuus worden toegediend en *small molecule*-kinaseremmers die in tabletvorm worden gegeven. Zo komen bij de eerste nogal eens infusiereacties voor, zoals koorts, rillingen, hypotensie en een maculopapuleus erytheem. Bij de *small molecule*-kinaseremmers worden vaker bijwerkingen gezien als vermoeidheid, smaakverandering, mucositis, diarree, hypertensie en hypothyreoïdie.

Voor de classificatie van de ernst van de bijwerkingen van doelgerichte medicijnen wordt door oncologen vaak de Amerikaanse indeling van het National Cancer Institute (NCI) gebruikt: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (tabel 2).⁴ Bijwerkingen aan de huid worden daarin ingedeeld in graad 1 tot en met 4, afhankelijk van het percentage aangedane lichaamsoppervlak en de ernst van de aandoening. Dermatologen gebruiken vaker de indeling mild, matig of ernstig.⁵

Wij richten ons in dit artikel op de veel voorkomende bijwerkingen van doelgerichte medicijnen op huid, haren, nagels en ogen. Vanwege deze bijwerkingen wordt bij een derde van de patiënten met een epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-remmer de behandeling zelfs gestaakt.⁶ Echter, hoe heftiger

medicijn	merknaam	target molecuul	tumortype
therapeutische antilichamen			
panitumumab	Vectibix	anti-EGFR	colon
cetuximab	Erbitux	anti-EGFR	colon, hoofd/hals
bevacizumab	Avastin	anti-VEGF	colon, long, nier
small molecule kinaseremmers			
gefitinib	Iressa	anti-EGFR	bronchus
erlotinib	Tarceva	anti-EGFR	bronchus, pancreas
lapatinib	Tyverb	anti-Her2, anti-EGFR	mamma
sunitinib	Sutent	anti-VEGFR, o.a.	nier, GIST
sorafenib	Nexavar	anti-VEGFR, o.a.	nier, lever
pazopanib	Votrient	anti-VEGFR, o.a.	nier
imatinib	Glivec	anti-VEGFR, o.a.	CML, GIST
temsirolimus	Torisel	mTOR-remmer	nier
everolimus	Afinitor	mTOR-remmer	nier

Tabel 1. Geregistreerde specifieke medicijnen in de oncologie.

EGFR = epidermale groeifactorreceptor

VEGFR = vasculaire endotheliale groeifactorreceptor

Her2 = humane epidermale groeifactorreceptor-2-eiwit

GIST = gastrointestinal stromal tumor

PDGFR = platelet derived growth factor receptor

CML = chronische myeloïde leukemie

mTOR = mammalian target of rapamycin

de bijwerking van de EGFR-remmer op de huid, hoe effectiever de antitumorwerking is.^{5,7,8} Het is dus belangrijk de behandeling met deze middelen niet te staken en de bijwerkingen goed onder controle te houden. Er zijn slechts enkele studies verricht naar de behandeling van bijwerkingen van de huid en evidence-based richtlijnen zijn nog niet ontwikkeld. We presenteren hier enkele geregistreerde doelgerichte medicijnen met hun bijwerkingen, alsmede een praktisch stappenplan met behandeladviezen voor de bijwerkingen, waarbij de focus ligt op de meest toegepaste doelgerichte medicijnen, de EGFR- en VEGF(R)-remmers.

ALGEMENE ADVIEZEN

Als algemene maatregelen tijdens het gebruik van doelgerichte medicijnen worden zonprotectie en het gebruik van emollientia geadviseerd. Tevens kan door persoonlijke hygiëne met bad- of doucheolie en lauw water uitdroging van de huid worden voorkomen. Ook elektrisch (droog) scheren wordt aangeraden, aangezien hiermee de kans op infecties wordt verkleind. Deze adviezen kunnen reeds bij de start van de behandeling door de oncologische verpleegkundige en oncoloog aan de patiënt gegeven worden. Zie voor een overzicht van de adviezen tabel 3.⁹⁻¹¹

EGFR-REMMERS

EGFR zijn te vinden op ongedifferentieerde en prolifererende keratinocyten van de basale en suprabasale laag van de epidermis en komen met name in

groten getale voor rond de follikels. Daar reguleren ze de proliferatie, differentiatie, migratie en overleving van de keratinocyten. Blokkade van de EGFR leidt tot verminderde DNA-synthese, remming van groei en inductie van premature differentiatie van keratinocyten. Tevens migreren de keratinocyten niet naar het stratum corneum, wat noodzakelijk is voor de fysiologische maturatie. Blokkade van de EGFR veroorzaakt een influx van inflammatoire cellen in de huid, die apoptose en celschade veroorzaken.⁷ EGFR komen in verschillende tumoren verhoogd tot expressie en EGFR-remmers blijken een effectieve behandeling van deze tumoren. Door bovengenoemde effecten van EGFR-remmers treden echter ook neveneffecten op. Zo wordt de epidermis dunner, waardoor de barrièrefunctie vermindert en de huid gevoeliger wordt voor UV-stralen. Bovendien kunnen roodheid, branderigheid, zwelling en een acneïforme eruptie ontstaan. Late effecten kunnen bestaan uit een droge huid en haar- en nagelveranderingen.^{12,13}

ACNEÏFORME ERUPTIE

De meest voorkomende bijwerking (60-80%) is een acneïforme eruptie die met name in het gelaat en op de bovenzijde van de romp wordt gezien (figuur 1 en 2).^{3,12} Deze begint meestal in de eerste drie weken van de behandeling en kan tijdens de gehele behandeling in wisselende mate blijven bestaan.^{5,11,12} De piek van de afwijkingen wordt tussen week 3 en 5 bereikt.⁵ Meestal geneest de aandoening binnen een aantal weken na het staken van de EGFR-remmer. Het onderscheid tussen deze eruptie en acne vulgaris is te maken doordat comedonen en een vette huid ontbreken door aanwezigheid van jeuk en negatieve bacteriële kweken.¹⁴ Deze aandoening is zelden ernstig, alhoewel het in het gelaat als zeer vervelend kan worden ervaren en secundaire impetiginisatie kan optreden.¹⁵

Wij stellen een praktisch stappenplan voor dat

Aandoening	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
	mild	matig	ernstig	
Acneïforme eruptie	Papels en/of pustels <10% BSA, al of niet met symptomen (bijv. pruritus of gevoeligheid)	Papels en/of pustels 10-30% BSA al of niet met pruritus of gevoeligheid; psychosociale impact; beperking instrumentele ADL	Papels en/of pustels >30% BSA, al of niet met pruritus of gevoeligheid; beperking zelfzorg ADL; lokale superinfectie waarvoor orale antibiotica geïndiceerd	Papels en/of pustels gehele BSA, al of niet met pruritus of gevoeligheid; uitgebreide superinfectie waarvoor IV antibiotica geïndiceerd; levensbedreigende gevolgen
Xerosis	Bedekt <10% van het BSA, geen erytheem of pruritus (asymptomatisch)	Bedekt 10-30% BSA; geassocieerd met erytheem of pruritus; beperking instrumentele ADL	Bedekt >30% BSA en geassocieerd met pruritus; beperking zelfzorg ADL	-
Pruritus	Mild of gelokaliseerd; lokale interventie geïndiceerd	Intens of uitgebreid; intermitterend; huidafwijkingen door krabben (bijv. oedeem, papels, excoriaties, lichenificatie, crustae); orale interventie geïndiceerd; beperking instrumentele ADL	Intens of uitgebreid; constant; beperking zelfzorg ADL of slaap; orale corticosteroïden of immuunsuppressiva geïndiceerd	-
Aandoeningen van de huid en het subcutane weefsel – overige, specificatie: fissuren	Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperking (leeftijd conforme) instrumentele ADL	Ernstig of medisch significant maar niet direct levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperking zelfzorg ADL	Levensbedreigende gevolgen, urgente interventie geïndiceerd
Fotosensitiviteit	Pijnloos erytheem en erytheem <10% BSA	Pijnlijk erytheem 10-30% BSA	Erytheem >30% BSA en erytheem met blaarvorming; behandeling met oraal corticosteroïd geïndiceerd; pijnstilling geïndiceerd	Levensbedreigende gevolgen; urgente interventie geïndiceerd
Aandoeningen van de huid en het subcutane weefsel – overige, specificatie: paronychia	Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperking (leeftijd conforme) instrumentele ADL	Ernstig of medisch significant maar niet direct levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperking zelfzorg ADL	Levensbedreigende gevolgen, urgente interventie geïndiceerd
Haarveranderingen	Dunner wordend haar (<50% alopecia), voor camouflage mogelijk andere haarstijl	Uitgebreide haaruitval (>50% alopecia), psychosociale impact, voor camouflage is pruik of haarstukje nodig	-	-
Hand-foot skin reaction (acraal erytheem, palmo-plantaire erythrodysesthesie syndroom)	Minimale huidafwijkingen (bijv. erytheem, oedeem of hyperkeratose), zonder pijn	Huidafwijkingen (bijv. ontvelling, blaren, bloeden, oedeem of hyperkeratose) met pijn; beperking instrumentele ADL	Ernstige huidafwijkingen (bijv. ontvelling, blaren, bloeden, oedeem of hyperkeratose) met pijn; beperking zelfzorg ADL	-
Maculopapuleus erytheem	Maculae of papels <10% BSA al of niet met symptomen (bijv. pruritus, branderigheid, strak gevoel)	Maculae of papels 10-30% BSA al of niet met symptomen (bijv. pruritus, branderigheid, strak gevoel); beperking instrumentele ADL	Maculae of papels >30% BSA al of niet met symptomen (bijv. pruritus, branderigheid, strak gevoel); beperking zelfzorg ADL	-

Tabel 2. NCI-CTCAE gradering versie 4.03.

Graad 5 is in deze tabel buiten beschouwing gelaten; dit impliceert overlijden van de patiënt.

NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

BSA = body surface area

ADL = algemene dagelijkse levensverrichtingen

IV = intraveneus

gebruikt kan worden als leidraad voor de behandeling (tabel 4).^{5,7,9-11,16-19} Metronidazolcrème en tetracyclines (en derivaten) werken anti-inflammatoir.⁷ Lokale calcineurineremmers, zoals tacrolimus en pimecrolimus zouden theoretisch effectief kunnen zijn omdat ze gedeeltelijk de EGFR-remming ongedaan kunnen maken door stimulatie van EGFR-autofosforylatie. Hoewel in vitro aangetoond in epi-

dermale cellen, gaf een prospectieve studie, waarin de helft van het gelaat werd behandeld met pimecrolimus, geen significante verbetering aan.^{20,21} Theoretisch zou behandelingen met lokale en systemische retinoiden en corticosteroïden niet effectief kunnen lijken. Retinoiden verminderen de activiteit van talgklieren en voorkomen het ontstaan van comedonen. Bij de acneïforme eruptie ten gevolge



Figuur 1. Acneïforme eruptie gelaat door panitumumab.



Figuur 2. Acneïforme eruptie romp door panitumumab.

- Emolliens ad libitum
- Beperk contact met water en zeep
- Minder frequent en kort douchen (3 maal per week, 5 min., max. 38 °C)
- Huidverzorgingsproducten: hypoallergeen en parfumvrij (bijv. Dermolin, Physiogel, Fagron, Eucerin (met blauwe dop), Balneum)
- Bij natte werkzaamheden: katoenen verbandhandschoenen met eroverheen kunststof handschoenen
- Overmatige zonblootstelling mijden; zonnebrandcrème met UVA- en UVB-bescherming en SPF ≥ 30 ; zonbeschermende kleding
- Elektrisch (droog) scheren
- Ruim schoeisel; evt (gel)inlegzolen
- Goede manicure en pedicure; podotherapeut

Tabel 3. Adviezen vóór en tijdens behandeling met specifieke medicijnen.

UVA = ultraviolet A

UVB = ultraviolet B

SPF = sun protection factor

van EGFR-remmers is echter geen sprake van comedonen of verhoogde talgklieractiviteit, terwijl retinoïden juist bijwerkingen kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die van EGFR-remmers, zoals een droge huid of paronychia.^{11,22} Bovendien interfereren retinoïden mogelijk met de anti-EGFR-activiteit in tumoren.¹⁰ Hoewel intermitterend gebruik van dermatocorticosteroiden verbetering geeft bij eczeem of ontstekingsreacties ten gevolge van doelgerichte medicijnen (bijvoorbeeld op de hoofdhuid), kan dit juist acne en dermatitis perioralis uitlokken in de acute fase van de acneïforme eruptie en tevens de vatbaarheid voor superinfecties verhogen.^{5,8} Er zijn enkele casus beschreven waarbij lokale corticosteroiden en systemische retinoïden effectief bleken.²³⁻²⁵

Enkele studies naar het profylactisch toedienen van tetracyclines (en derivaten) ter voorkoming van een acneïforme eruptie lieten aanvankelijk een positief effect zien.^{26,27} De meest recente studie kon dit echter niet bevestigen.²⁸ De vraag is ook of profylactische toediening te prefereren is boven het starten na het ontstaan van een matig-ernstige eruptie. Deze reactie is niet levensbedreigend en tetracyclines kunnen zelf ook de nodige bijwerkingen veroorzaken. Daarnaast kan de ernst van de eruptie dan niet meer als parameter voor de effectiviteit van het doelgerichte medicijn gebruikt worden.⁵

XEROSIS

Tot 35% van de patiënten krijgt na enkele weken een droge, schilferende huid.⁹ Door het dunnere stratum corneum verliest de huid vocht en droogt het uit. Dit veroorzaakt jeuk, pijnlijke vinger- en teentopjes (pulpitis sicca) en fissuren. Ook ontstaat hierdoor een grotere kans op eczeem, infecties met *Staphylococcus aureus* of herpes simplex type 1.^{15,29} Een droge huid heeft baat bij de eerder genoemde algemene adviezen. Als basiszalf kan 10% ureum in cetomacrogolcrème worden voorgeschreven. Te vette zalven zorgen voor afsluiting van de follikels, wat weer kan leiden tot folliculitis.⁹ Voor handen en voeten – waar geen follikels voorkomen – kan een vette zalf als paraffinevaseline in gelijke delen wel een optie zijn en bij fissuren kan 40% propyleenglycol in cetomacrogolcrème toegevoegd worden. Eventueel kunnen hierbij siliconen vingers gedragen worden. Bij slaapproblemen ten gevolge van jeuk kan een (sederend) antihistaminicum effectief zijn.^{9,15}

FOTOSENSITIVITEIT

Zonblootstelling tijdens gebruik van een EGFR-remmer kan leiden tot bijvoorbeeld het ontstaan van erytheem of een acneïforme eruptie op de aan zon blootgestelde gebieden.³⁰ Dit wordt veroorzaakt door een verhoogde gevoeligheid van keratinocyten voor UV-licht en oxidatieve stress. Dit kan onder meer leiden tot apoptose en inflammatie. Preventie bestaat uit beperking van zonexpositie en het dragen van beschermende kleding. Tevens

Aandoening	Therapie
Acneïforme eruptie	
Graad 1	metronidazolcrème 1% 2 dd
Graad 2	metronidazolcrème 1% 2 dd continueren minocycline of doxycycline 100 mg 1 dd pimecrolimuscrème/tacrolimus zalf 0.1% bij jeuk: antihistaminica (z.n. sederend, bijvoorbeeld alimemazine 5 mg 1-3 dd of hydroxyzine 10 mg 1-3 dd) pijnstilling z.n. bacteriële superinfectie: antibioticum, bijv. flucloxacilline (500 mg 4 dd 7 dagen)
Graad 3	metronidazolcrème 1% 2 dd continueren minocycline of doxycycline 100 mg 2 dd wet wraps (NaCl 0.9% oplossing) 2-4 dd 10 min dosishalvering of onderbreking specifieke medicijn tot huidafwijking gereduceerd is tot graad 2 bij jeuk: antihistaminica (z.n. sederend, bijvoorbeeld alimemazine 5 mg 1-3 dd of 10 mg hydroxyzine 1-3 dd) pijnstilling z.n. bacteriële superinfectie: antibioticum, bijv. flucloxacilline (500 mg 4 dd 7 dagen)
Xerosis en pruritus	mijden overmatige blootstelling aan water en zeep emolliëns van voorkeur, bijvoorbeeld: 10% ureum in cetomacrogolcrème 20% zachte witte paraffine in cetomacrogolcrème antihistaminica (z.n. sederend, bijvoorbeeld alimemazine 5 mg 1-3 dd of 10 mg hydroxyzine 1-3 dd) bacteriële superinfectie: antibioticum, bijv. flucloxacilline (500 mg 4 dd 7 dagen) virale superinfectie: valaciclovir (500 mg 2 dd 5 dagen voor herpes simplex)
Fissuren	mijden overmatige blootstelling aan water en zeep emolliëns van voorkeur, bijvoorbeeld: 40% propyleenglycol in cetomacrogolcrème of in water 10% ureum in cetomacrogolcrème corticosteroidzalf (klasse III) intermitterend siliconen vingerverband
Fotosensitiviteit	zonexpositie beperken en zonbeschermende kleding dragen fysische zonnebrandmiddelen (zinkoxide, titaniumdioxide) met een SPF ≥ 30 smeerinstructies zie folder 'Zonlicht en de huid: verstandig omgaan met de zon': http://www.huidarts.info/patientenfolders.htm
Paronychia	preventief: ruim schoeisel dragen, nagels recht afknippen, antiseptische badjes (o.a. met chloorhexidine) om bacteriële superinfectie te voorkomen langdurig minocycline of doxycycline 100 mg 1dd + klasse-IV-corticosteroidcrème 2 dd bacteriële superinfectie: antibioticum, bijv. flucloxacilline (500 mg 4 dd 7 dagen) (partiële) extractie van de nagel granulatieweefsel: aanstippen met zilvernitraat of coagulatie broze nagels: nagelverharder
Haarveranderingen	alopecia en fragiele haren: z.n. haarstuk/pruik overwegen hypertrichose wenkbrauwen: knippen, harsen of epilëren trichomegalie wimpers: consult oogarts voor bandage lens of elektrisch epilëren depigmentatie: z.n. camouflage met haarverf
Hand-foot skin reaction	
Graad 1	ruim schoeisel, schokabsorberende zolen (bijv. (gel)inlegzool) verwijderen eelt door podotherapie 20%-40% salicylzuur in vaseline
Graad 2	zie graad 1 klasse-IV-corticosteroidcrème 2 dd tacrolimus zalf 0.1% pijnstilling z.n. (bijv. lidocaïne/prilocaine crème) PUVA (lokaal) dosishalvering of onderbreking specifieke medicijn minimaal 7 dagen
Graad 3	zie graad 1 en 2 stop specifieke medicijn minimaal 7 dagen tot reductie naar graad 0-1
Maculopapuleus erytheem	
Graad 1	emolliëns van voorkeur
Graad 2	lokale corticosteroiden klasse II-III
Graad 3	systemische corticosteroiden: prednisolon 25 mg 1 dd 2 dagen, nadien afbouwen dosishalvering of onderbreking specifieke medicijn

Tabel 4. Stappenplan voor de behandeling van bijwerkingen ten gevolge van het gebruik van specifieke medicijnen
dd = per dag
z.n. = zo nodig
SPF = sun protection factor

wordt geadviseerd om fysische zonnebrandmiddelen (zinkoxide, titaniumdioxide) met een *sun protection factor* (SPF) van minimaal 30+ te gebruiken in plaats van chemische zonnebrandmiddelen. Deze dienen bij voorkeur een half uur voor zonexpositie en nadien elke twee uur aangebracht te worden (zie ook de folder 'Zonlicht en de huid: verstandig omgaan met de zon': <http://www.huidarts.info/patientenfolders.htm>).

NAGEL(RAND)AANDOENINGEN

Paronychia is een oppervlakkige ontsteking van de nagelriem of -wal (figuur 3). Dit kan onder andere veroorzaakt worden door een infectie, huidziekte, systeemziekte, druk, of medicijnen, waaronder EGFR-remmers. Paronychia treedt doorgaans 4-8 weken na start van de therapie op bij 12-16% van de patiënten, vooral aan de laterale zijden. De ontsteking ontstaat mogelijk door penetratie van nagelfragmenten in de omliggende huid ten gevolge van een dunnere epidermis. Meestal betreft het de duim of grote teen. Klachten als pijn bij aanraking, lopen of dingen vastpakken kunnen de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. Daarnaast kan een superinfectie optreden of een granuloma pyogenicum ontstaan. Tevens kunnen door EGFR-remmers broze nagels en tragere groei van de nagels voorkomen door remming van proliferatie en migratie van keratinocyten.¹⁰

Preventie van paronychia bestaat uit het dragen van ruim schoeisel, adequaat verzorgen van nagels aan handen en voeten (recht afknippen en invetten) en goede hygiëne om een superinfectie te voorkomen.⁹ Behandeling van paronychia is uiterst moeizaam en veelal symptomatisch. Een combinatiebehandeling van langdurig minocycline of doxycycline met lokale corticosteroiden is effectief gebleken bij paronychia.^{7,17,29} Het gebruik van antiseptische badjes, onder andere met chloorhexidine, kan secundaire impetiginisatie voorkomen. Mocht dit ontstaan dan kunnen antibiotica, bijvoorbeeld flucloxacilline, toegepast worden.⁹ Zo nodig kan hypergranulatie-weefsel aangestipt worden met zilvernitraat.¹⁷ Bij veel pijnklachten en therapieresistentie kan partiële

nagelextractie overwogen worden. In het geval van broze nagels wordt een nagelverharder geadviseerd.

HAARVERANDERINGEN

Bij gebruik van EGFR-remmers gedurende enkele maanden kunnen reversibele haarafwijkingen optreden: tijdens monotherapie bij 5% van de patiënten en tijdens combinatietherapie (EGFR-remmer gecombineerd met klassieke chemotherapie) bij 14-21% van de patiënten. Deze ontstaan doordat EGFR ook aanwezig zijn op de keratinocyten van de haarfollikels. Blokkade van EGFR remt de overgang van de anagene naar de telogene fase en leidt tot desorganisatie van de follikel met een ontstekingsreactie en verstoorte haargroei.³¹

Het gevolg is alopecie met vaak fijnere, fragielere en/of meer krullende haren op het behaarde hoofd, de armen en benen. In het gelaat kan hypertrichosis ontstaan en kunnen langere, krullende en dikkere haren groeien, zoals bij de wimpers (trichomegalie; figuur 4). Trichomegalie vergroot het risico op conjunctivitis en corneabeschadigingen met mogelijke visusvermindering.⁷

Goede behandelingen voor deze haarveranderingen ontbreken. Bij alopecie kan eventueel een haarstuk of pruik worden overwogen. In het geval van hypertrichose kan verwijdering van de haren door middel van harsen, epilieren of knippen plaatsvinden. Bij trichomegalie kan men het beste verwijzen naar een oogarts voor een bandage lens of elektrisch epilieren.¹⁷

MUCOSALE AFWIJKINGEN

Oogafwijkingen zoals conjunctivitis, keratitis, blefaritis en meibomitis worden veroorzaakt door zowel uitdroging als irritatie ten gevolge van trichomegalie van de wimpers.³² De orale mucosa kan klachten geven als droogheid, aften en stomatitis. Ook komen anogenitaal soms droge slijmvliezen voor.⁹ Bij blefaritis kan het ooglid schoongemaakt worden met een wattenstaafje en drie druppels babyshampoo in een kopje lauw water. Voor de overige oogafwijkingen kan de patiënt het beste verwezen worden naar de oogarts. Andere mucosale afwijkingen kun-



Figuur 3. Paronychia ten gevolge van panitumumab.



Figuur 4. Trichomegalie van de wimpers door panitumumab.

nen symptomatisch met mucosale coatings (zoals orabase pasta en hypromellosezalf 20% FNA) en emolliëns behandeld worden.⁹

VEGF-REMMERS

Vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) stimuleert vooral de groei van endotheelcellen en perivasculaire cellen en bewerkstelligt daarmee de proliferatie van bloedvaten. Bij gezonde personen is angiogenese van belang bij onder andere wondgenezing, hematopoïese en endotheelceloverleving. VEGF kan geblokkeerd worden door therapeutische antilichamen tegen VEGF(receptor) en door doelgerichte *small molecule*-kinaseremmers (tabel 1).¹⁸ Sommige multi-kinaseremmers, bijvoorbeeld sorafinib, sunitinib en imatinib blokkeren niet alleen VEGF(R), maar ook andere signaaltransductie-eiwitten zoals platelet *derived growth factor* (PDGF) of cKIT, die alle voor specifieke nevenwerkingen verantwoordelijk kunnen zijn.

Blokkade van VEGF(R) leidt tot remming van zowel tumorgroei als metastasering. Bijwerkingen benadrukken dat proliferatie van bloedvaten een gecompliceerd multifactorieel proces is.¹³ De meest voorkomende huidafwijkingen van VEGF(R)-remmers zijn de *hand-foot skin reaction* (ook wel acraal erytheem of palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom genoemd), splinterbloedinkjes onder de nagels, een gele verkleuring van de huid en haarveranderingen.

HAND-FOOT SKIN REACTION

Een *hand-foot skin reaction* komt regelmatig voor, met name tijdens behandeling met *small molecule*-kinaseremmers, gemiddeld 2-4 weken na start van de behandeling (zie tabel 3 voor de gradering). De klachten beginnen vaak met een verhoogde gevoeligheid van de handpalmen en voetzolen. Later kunnen blaren en eeltvorming voorkomen, met name op drukpunten, zoals teen- en vingertoppen, hielen of gewrichten, maar ook periunguaal en aan de laterale zijden van de vingers.³³ Genoemde huidafwijkingen kunnen vanwege pijnklachten het dagelijks leven beïnvloeden. De oorzaak van een *hand-foot skin reaction* is onbekend, hoewel dosisafhankelijkheid zou kunnen duiden op een direct toxisch effect.^{34,35} Aangezien VEGFR niet op keratinocyten worden gevonden lijkt een directe bijwerking op de epidermis niet waarschijnlijk.³⁵

In de literatuur wordt vaak een vergelijking gemaakt met het hand-voetsyndroom dat ontstaat na behandeling met klassieke chemotherapeutica zoals fluorouracil, capecitabine en doxorubicine. Bij een *hand-foot skin reaction* is echter niet de gehele handpalm en/of voetzool aangedaan, maar zijn juist de drukpunten betrokken, en is er meer eeltvorming dan bij het klassieke hand-voetsyndroom.³⁵

Aangezien pre-existent eelt de kans op een *hand-foot skin reaction* vergroot wordt patiënten met eeltvorming geadviseerd preventief een manicure of pedicure te bezoeken of zelf een eeltoplossende zalf, zoals 20%-40% salicylzuur in vaseline, toe te

passen. Tijdens de behandeling wordt geadviseerd om ruim schoeisel te dragen en zo nodig inlegzolen te gebruiken. Bij het optreden van roodheid kan een klasse-IV-corticosteroïd tweemaal daags lokaal worden aangebracht, maar het effect hiervan is vaak teleurstellend. Volgens een lopende studie in het Erasmus MC lijkt PUVA-therapie van de voetzolen een gunstig effect te hebben (persoonlijke communicatie). Tegen de pijn kan lokaal lidocaïne/prilocaine-crème (maximaal 6 dd 2 gram per 10 cm onder occlusie) of een pijnstillers voorgeschreven worden. Indien dit onvoldoende verbetering geeft kan men overwegen, wanneer de kwaliteit van leven verslechtert, de dosis van de VEGF(R)-remmer te halveren of 1-2 weken te staken. Hiermee zullen de klachten snel afnemen. Herstart van het middel zal niet altijd vergezeld gaan met dezelfde bijwerkingen.^{3,19,35}

SUBUNGUALE SPLINTERBLOEDINKJES

Deze bloedinkjes onder met name de vingernagels worden regelmatig gezien tijdens behandeling met een VEGF(R)-remmer. Het zijn asymptomatische rechte, zwarte of rode lijntjes. Ze ontstaan 1-2 weken na de start van de behandeling door oppervlakkige bloedinkjes die zich hechten aan de onderzijde van de nagels. Door traumata beschadigde bloedvaatjes van het nagelbed – die ook in de gezonde bevolking regelmatig voorkomen – herstellen bij deze patiënten moeizamer doordat VEGF(R)-remmers de angiogenese blokkeren.^{33,35}

Er bestaat geen behandeling voor deze splinterbloedinkjes. Ze groeien mee met de nagels en verdwijnen na enige tijd. Eventueel kan camouflage door middel van nagellak toegepast worden.

GELE VERKLEURING

Een gele verkleuring van de huid kan ontstaan zo'n week na start van de behandeling met sunitinib.³⁶ Dit is een voorbijgaande verkleuring die dosisafhankelijk is. Het oogwit en de slijmvliezen zijn niet geel. Icterus (leverfunctie) of anaemie ontbreken. Mogelijk wordt de verkleuring veroorzaakt door opslag in of uitscheiding van het medicijn via de huid. Het opvlammen van de gele kleur kan gepaard gaan met een gele verkleuring van de urine waarschijnlijk door uitscheiding van sunitinib en haar metabolieten.^{3,36}

Er bestaat geen behandeling voor de gele verkleuring, behoudens camouflage.

HAARVERANDERINGEN

Haarverlies treedt op bij de helft van de patiënten, 3-15 weken na start van de behandeling.³³ Het haar wordt plaatselijk dunner en bij mannen groeit de baard langzamer. Tevens is het haar kwetsbaarder en krult het meer. Een andere bijwerking betreft kleur- of pigmentverlies van alle lichaamsbehaarung, 5-6 weken na aanvang van de behandeling. Dit kan bij sunitinib tot een patroon met 'banen' leiden door depigmentatie tijdens de behandelcyclus en pigment-

tatie gedurende de rustperiodes, het zogenoemde 'zebra'-effect.³⁶

Het aanwezig blijven van melanocyten in de haarfollikels tijdens en na de behandeling duidt er echter op dat VEGFR-remmers niet de migratie en overleving van melanocyten aantasten. Bekend is dat pigment in haren gerelateerd is aan de cKIT-signalpaden. Blokkade van cKIT of PDGFR door bijvoorbeeld imatinib induceert depigmentatie van de huid, maar leidt paradoxaal tot repigmentatie van haren. Het pigmentverlies door bijvoorbeeld sunitinib lijkt derhalve afhankelijk van de remming van meerdere signaalpaden tegelijk, waaronder cKIT, PDGFR en VEGFR.³⁶

Alle haarafwijkingen zijn geheel reversibel en er is geen goede behandeling mogelijk. Eventueel kan bij kleurverlies camouflage plaatsvinden door de haren te verven.

MTOR-REMMERS

Mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer is een kinaseremmer en een component van het PTEN/PI3K/AKT/mTOR-transductiepad, dat leidt tot celgroei, -proliferatie en -overleving, eiwitsynthese en transcriptie. Ontregeling van het pad is frequent geassocieerd met tumorgroei en het ontstaan van kanker.³⁷ Oorspronkelijk werden enkele mTOR-remmers waaronder rapamycin gebruikt na niertransplantaties om afstoting te voorkomen. Later bleek dat deze ook proliferatie van endotheel en gladde spiercellen van de vaatwand, nodig voor tumorangiogenese, kunnen vertragen. Tevens kunnen mTOR-remmers apoptose induceren en kankercellen gevoelig maken voor apoptose ten gevolge van andere chemotherapeutica.³⁸

Bijwerkingen bestaan met name uit mucositis, stomatitis, jeuk, een maculopapuleus erytheem (rash) en soms een acneïforme eruptie.¹⁸ Mucositis en stomatitis verdwijnen regelmatig spontaan na enkele giften.³⁸ Soms kunnen ze voorkomen worden door goede hygiëne, spoelen met zoutoplossingen en nuttigen van voedsel dat niet veel kauwen behoeft. Voorts kunnen mucosale coatings (zoals orabase pasta en hypromellosezalf 20% FNA) en lokale anaesthetica toegepast worden. Eventuele orale candidiasis kan behandeld worden met orale antimycotica.¹⁸ Ten aanzien van de behandeling van jeuk en een acneïforme eruptie gelden de eerder genoemde adviezen. Een mild erytheem kan met lokale corticosteroiden en in ernstiger gevallen met systemische corticosteroiden behandeld worden.¹⁸

BRAF-REMMERS

Het serine-threonine proteïne kinase B-RAF (BRAF), onderdeel van het MAP kinase transductiepad (Ras/Raf/MEK/ERK), speelt onder andere een rol bij de proliferatie van melanocyten. Een mutatie in BRAF kan leiden tot diens continue activatie, met als gevolg het ontstaan van een melanoom. Bij minimaal 50% van de melanomen blijken BRAF-mutaties betrokken te zijn.³⁹ Recent

resulteerde behandeling met potente en selectieve oraal beschikbare BRAF-remmers in tumorregressie bij de meerderheid van patiënten bij wie de tumor BRAF-mutaties bevat.⁴⁰ Zij lijken daarmee levensverlengend te kunnen werken. Momenteel wordt in een aantal Nederlandse centra een studie verricht waarin een grotere groep patiënten wordt behandeld met een BRAF-remmer.

Voorlopige studies tonen frequente en dosisafhankelijke huidafwijkingen tijdens de behandeling. Naast een maculopapuleus erytheem (rash), pruritus en fotosensitieve reacties treden vaak plaveiselcelcarcinomen en keratoacanthomen op.⁴¹ De mediane tijd tot het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen was acht weken en opvallend was dat ze niet beperkt waren tot aan zon blootgestelde gebieden of pre-existente actinische keratosen. Of de plaveiselcelcarcinomen zich agressief gedragen bij deze patiënten is nog niet bekend. Behandeling is identiek aan de reguliere behandeling en bestaat bij een plaveiselcelcarcinoom uit excisie. Vooralsnog zijn geen gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen beschreven.¹⁷ Recente data tonen aan dat BRAF-remmers eveneens het MAP kinase transductiepad kunnen activeren in cellen die geen BRAF-mutatie bevatten. Mogelijk draagt dit bij aan het ontstaan van enkele van de bovengenoemde bijwerkingen, zoals een plaveiselcelcarcinoom.⁴¹

DANKBETUIGING

Dankbetuiging: W. Bos, aios dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

LITERATUUR

1. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:111-37.
2. Bousema MT, Hardeman HJA, Bloemendal HJ, Majoie LIML, Staaks GHA, Lagendijk JH. Pustuleuze acneïforme dermatose door cetuximab en erlotinib, een bijwerking van receptorremmers. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2011;16:340-2.
3. Verheul HM, Montfrans C van, Ossenkoppelle G. Alles stroomt naar één doel, 1e ed. Utrecht/Antwerpen: Inmerc, 2010.
4. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Mei 2009. Beschikbaar op http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
5. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-21.
6. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72:152-9.
7. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-12.

8. Segaert S. Medicamenteuze acneiforme erupties. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2010;20:156-60.
9. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51.
10. Segaert S, Cutsem E van. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
11. Tjin-A-ton ML, Montfrans C van, Koldenhof JJ, Sigurdsson V, Voest EE, Witteveen PO. Skin eruptions as an adverse reaction to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:945-52.
12. Gutzmer R, Becker JC, Enk A, et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:195-203.
13. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475-85.
14. LoRusso P. Toward evidence-based management of the dermatologic effects of EGFR inhibitors. *Oncology* 2009;23:186-94.
15. Kardaun SH, Duinen KF van. Erlotinib-induced florid acneiform rash complicated by extensive impetiginization. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:46-9.
16. Reck M, Gutzmer R. Management of the cutaneous side effects of therapeutic epidermal growth factor receptor inhibition. *Onkologie* 2010;33:470-9.
17. Degen A, Alter M, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Cutaneous side effects of medical tumor therapy. *Hautarzt* 2011;62:444-50.
18. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PI. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:170-9.
19. Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001-11.
20. Lopez-Ilasaca M, Schiene C, Küllertz G, Tradler T, Fischer G, Wetzker R. Effects of FK506-binding protein 12 and FK506 on autophosphorylation of epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 1998;273:9430-4.
21. Scope A, Lieb JA, Dusza SW, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:614-20.
22. Monti M, Motta S. Clinical management of cutaneous toxicity of anti-EGFR agents. *Int J Biol Markers* 2007;22:S53-S61.
23. Katzer K, Tietze J, Klein E, Heinemann V, Ruzicka T, Wollenberg A. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate cream improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab - A report of 29 patients. *Eur J Dermatol* 2010;20:82-4.
24. Tan EH, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1658-66.
25. Gutzmer R, Werfel T, Mao R, Kapp A, Elsner J. Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:849-51.
26. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113:847-53.
27. Scope A, Agero AL, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
28. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Support Care Cancer* 2011;19:1601-7.
29. Segaert S, Tabernero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.
30. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:42-5.
31. Murillas R, Larcher F, Conti CJ, Santos M, Ullrich A, Jorcano JL. Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. *EMBO J* 1995;14:5216-23.
32. Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009;45:295-308.
33. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299-305.
34. Beldner M, Jacobson M, Burges GE, et al. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. *Oncologist* 2007;12:1178-82.
35. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
36. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
37. Grant S. Cotargeting survival signaling pathways in cancer. *J Clin Invest* 2008;118:3003-6.
38. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336-47.
39. Goydos JS, Mann B, Kim HJ, et al. Detection of B-RAF and N-RAS mutations in human melanoma. *J Am Coll Surg* 2005;200:362-70.

40. Puzanov I, Burnett P, Flaherty KT. Biological challenges of BRAF inhibitor therapy. *Mol Oncol* 2011;5:116-23.

41. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.

SAMENVATTING

Voor de behandeling van maligniteiten zijn de laatste jaren nieuwe, doelgerichte medicijnen ontwikkeld, zoals epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-remmers, vasculaire endotheliale groeifactor(receptor) (VEGF(R))-remmers, mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmers en BRAF-remmers. Deze medicijnen veroorzaken vaak bijwerkingen van de huid. Behandeling van deze bijwerkingen is belangrijk om het doelgerichte medicijn te kunnen continueren en om de kwaliteit van leven te verbeteren. Hiervoor zijn echter geen evidence-based richtlijnen beschikbaar. In dit artikel geven wij een overzicht van de recente literatuur en eigen ervaringen met de meest voorkomende bijwerkingen aan huid, haren, nagels en ogen en een beschrijving van de behandelopties.

TREFWOORDEN

BRAF – EGFR – huidafwijkingen – mTOR – doelgerichte medicijnen – VEGF(R)

SUMMARY

In recent years new targeted agents have been developed for the treatment of malignancies, including inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (receptor) (VEGF(R)), *mammalian target of rapamycin* (mTOR) and BRAF. These inhibitors frequently cause skin toxicity. Treatment of skin toxicity is important to ensure continued treatment with the targeted agent and improve quality of life. However, there are no 'evidence based guidelines' for treatment of the skin toxicity. In this article we provide an overview of the recent literature, a description of the most common adverse effects of the skin, hairs, nails and eyes and the therapeutic options to best treat these adverse events.

KEY WORDS

BRAF – skin toxicity – EGFR – mTOR – targeted agents – VEGF(R)

De opkomst van huidkankercentra in Nederland

A. van Kessel

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

A. van Kessel, MSc.

DCHG, medische communicatie

Hedrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: anne.vankessel@dchg.nl

De huidkankerincidentie is aanzienlijk gestegen de afgelopen jaren en ook de aandacht ervoor neemt toe. Dermatologe Simone van der Geer promoveerde woensdag 11 april aan het Erasmus MC op haar proefschrift *Disease Management for Chronic Skin Cancer*. En dat huidkanker chronische vormen aanneemt wordt steeds duidelijker. De ziektelast van onder andere basaalcelcarinomen (BCC's) is een groeiend gezondheidszorgprobleem aan het worden. Dat is mede te verklaren door verandering in zongedrag en de vergrijzing. Een andere belangrijke oorzaak is echter het toegenomen bewustzijn onder patiënten en artsen door de grote hoeveelheid aandacht voor huidkanker in de media. Ook het aantal

huidkankercentra neemt toe en met name de centra waar mohschirurgie wordt verricht zijn in opkomst. Mohs micrografische chirurgie is sinds de ontwikkeling door dr. Frederic Mohs in 1930 sterk geëvolueerd en een effectieve behandeling voor huidkanker gebleken.

In dit interview worden drie dermatologen aan het woord gelaten die allen werkzaam zijn in een huidkankerkliniek, binnen het ziekenhuis of in een -centrum. Hoe denken zij over de opkomst van huidkankercentra?

Mohs Klinieken Dordrecht - medisch directeur Annik van Rengen

Annik van Rengen studeerde in 1998 af als dermatoloog. Tijdens haar werk als dermatoloog in het Erasmus MC leerde ze bestuurskundige Hans Niendieker kennen en samen met hem richtte ze in 2008 in Dordrecht de eerste Mohs Klinieken in Nederland op. Van Rengen vertelt: "Ik was toe aan de ultieme uitdaging en ik wilde iets bijzonders doen. Ik las veel over de extramurale mohsklinieken in de Verenigde Staten en Australië. Daar werkt

naar schatting 80 procent van de mohschirurgen buiten het ziekenhuis. Dat toont wel aan hoe effectief het is." Vorig jaar opende de tweede Mohs Klinieken in Amsterdam. "We hebben nu twee klinieken, een in Dordrecht en een in Amsterdam. Daarnaast hebben we een buitenpoli in een gezondheidscentrum in Gorinchem. Daar werken we één dag per week." Vooralsnog zijn er geen verdere uitbreidingsplannen. "Langetermijnplannen zijn heel erg lastig te maken. Alles hangt af van de politiek, de regels veranderen jaarlijks. Op die manier wordt het ons niet echt makkelijk gemaakt." Het succes van Mohs Klinieken ligt volgens Van Rengen in de 'superspecialiteit'. "We kunnen ons volledig toespitsen op één onderdeel van de dermatologie en daarbij de patiënt veel aandacht geven. Dat ervaart de patiënt ook zo. Uit patiënttevredenheidsonderzoek is gebleken dat patiënten onze kliniek als patiëntgericht ervaren. Ze vinden de setting en de sfeer erg goed. En ook de artsen ervaren die goede



sfeer. "Ik werk hier zelf ook met veel plezier als arts. Hiervoor heb ik in allerlei settings gewerkt, maar dit heeft echt mijn voorkeur. Daarnaast staat veiligheid bij de kliniek hoog in het vaandel; eind 2011 haalden de beide klinieken het ZKN-keurmerk." Mohs klinieken in Dordrecht behandelde vorig jaar 540 patiënten met mohschirurgie. Ondanks hetgeen de naam doet vermoeden, is mohschirurgie niet de enige zorg die de kliniek levert. "Het grootste gedeelte van de patiënten komt wel voor oncologische problemen, maar zij worden lang niet allemaal met mohschirurgie behandeld. We kunnen niet alleen van mohschirurgie leven. Daarnaast willen zorgverzekeraars ook dat er andere dermatologische zorg wordt aangeboden." Van Rengen pleit voor klinieken met medisch specialisten die daarnaast ook subspecialismen hebben. "De dermatologie is de afgelopen jaren sterk veranderd. Het is niet meer mogelijk om alle zorg op topniveau binnen één kliniek/ziekenhuis aan te bieden. Je kan best focussen op bepaalde onderdelen, dit hoeft niet voorbehouden te zijn voor academische centra." Het leukste aan haar werk vindt Van Rengen het opereren. "Ik vind het werken binnen de kliniek erg leuk, en met name het opereren. Daarnaast vind ik contact met de patiënt heel belangrijk. Het schept een band als je in iemand gesneden hebt. Uit het contact met de patiënten haal ik veel voldoening."

Huidkankercentrum Catharina ziekenhuis en MohsA centra (Eindhoven, Venray, Roermond) – medisch directeur Gertruud Krekels



Gertruud Krekels is nu bijna veertien jaar werkzaam als dermatoloog. Dat ze de dermatologie in zou gaan stond voor haar vanaf het begin van haar geneeskundestudie vast. "Het is gewoon het allerleukste vak." Binnen de dermatologie vindt ze de behandeling van huidkanker het meest interessant. In 2004 richtte ze daarom in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven een huidkankercentrum op, dat inmiddels is uitgebreid met twee nieuwe centra. Het MohsA-centrum, ofwel Mohs Academy, voor huidkankerbehandeling in Venray is net geopend en binnenkort opent ook de vestiging in Roermond haar deuren. Het zijn de eerste Nederlandse centra die zich alleen op huidkanker en mohschirurgie richten. "Wij vinden het niet meer van deze tijd als een centrum dat huidkanker serieus neemt geen mohschirurg in dienst heeft. Zeker bij chronische huidkanker zal mohschirurgie in toenemende mate een rol gaan spelen."

En de uitbreiding is hard nodig. Krekels vertelt: "Het aantal huidkankerpatiënten neemt met tien procent per jaar toe en dat zal in het kader van de vergrijzing misschien nog wel erger worden. Inmiddels behandelen we meer dan 5.000 patiënten op jaarbasis. We doen hier nu 500 mohsoperaties per jaar, maar we hebben behoefte aan 750. We kunnen hier niet meer alle patiënten kwijt. Er zijn dagen dat je bij wijze van spreken over de patiënten in de wachtkamer struikelt." Hoeveel patiënten er in Nederland zijn, is helaas niet bekend. "De registratie van de integrale kankercentra voor huidkanker is onvolledig. Het KFW heeft 35.000 registraties, maar maak daar maar vijf keer zo veel van. Iedere patiënt ontwikkelt meerdere plekjes en de kankerregistratie neemt alleen de eerste tumor. Daarna worden ze niet meer meegenomen"

Alle dermatologen die binnen het huidkankercentrum van Krekels werken, zijn gepromoveerd op huidkanker. "Ik vind dat echt een toevoeging van ons centrum, wij doen erg veel onderzoek en hebben een groot samenwerkingsverband met de Technische Universiteit Eindhoven. Een van onze jongste dermatologen, Simone van der Geer, is de eerste die de term chronische huidkanker gebruikte, want als je eenmaal huidkanker hebt gehad komt het de rest van je leven terug. En het aantal patiënten zal de komende jaren alleen maar toenemen, de epidemie van chronische huidkanker zal de

komende jaren als een tsunami over ons heen trekken. Om die patiënten goed te kunnen behandelen, moet de zorg anders ingericht gaan worden. Zo hebben wij hier het principe van de one stop shop ontwikkeld. Dat houdt in dat patiënten die hier komen eerst een consult hebben, waarna er een huidmonster wordt genomen dat meteen in ons eigen laboratorium wordt onderzocht. Een uur later kunnen we een patiënt al vertellen wat er aan de hand is en een behandeladvies geven. Als ze willen, vindt die behandeling dezelfde dag nog plaats." Op dit moment zijn het huidkankercentrum van het Catharina ziekenhuis en MohsA de enige centra die op die manier te werk gaan, maar Krekels pleit erg voor het op grote schaal toepassen van deze methode. "Grote groepen patiënten kun je niet op en neer blijven sturen tussen huisarts, eigen huis en ziekenhuis. Dat verstopt het hele zorgproces."

Huidkankercentrum binnen het LUMC – Wilma Bergman



Hoogleraar Wilma Bergman werkt al sinds de oprichting dertig jaar geleden in de huidkankerkliniek van het LUMC. "De kliniek is gespecialiseerd op drie punten; de melanomen en patiënten met verhoogd risico op melanomen, transplantatiepatiënten die immuun suppressieve medicatie gebruiken en hierdoor snel multiple huidtumoren ontwikkelen en daarnaast hebben we een landelijk centrum voor huidlymfomen." De meeste patiënten komen voor moedervlekken en melanomen. "Als ze willen, kunnen ze direct behandeld worden. Tijdens het hele spreekuur zit er een arts in de OK klaar. Op zo'n morgen worden er ongeveer 5 tot 12 verichtingen gedaan. In totaal behandelen we per jaar 540 nieuwe maligne dermatosen en 2.100 vervolg DBC's." Vier van de zeven wekelijkse huidkankerpoli's beoordelen patiënten met gepigmenteerde

tumoren. Dat is dan ook het favoriete gebied van Bergman. "Ik vind de complexiteit van moedervlekken erg interessant, de kans op erfelijkheid, het kijken naar kenmerken in de familie, het laten maken van stambomen, ga zo maar door. Daarnaast vind ik het heel belangrijk om patiënten te instrueren over zelfonderzoek, zodat ze zelf weten waar ze in het vervolg op moeten letten en wat ze moeten doen als ze een verdacht plekje zien." Bergman geeft daarnaast regelmatig nascholing in de dermatoscopie aan huisartsen. "Er valt nog heel veel winst met betrekking tot de diagnose en behandeling te halen door huisartsen beter met het blote oog te laten diagnosticeren. Dit doen we door huisartsen te laten meelopen in de kliniek of door e-learningmodules. Voor- en natoetsen wijzen uit dat huisartsen na de cursus veel beter in staat zijn gepigmenteerde huidafwijkingen en BCC's te herkennen." Het LUMC heeft geen mohschirurg in dienst voor de behandeling van BCC's. "Dat staat wel op ons verlanglijstje. We hebben op het moment wel twee assistenten in dienst met een mohscertificaat, maar onze vaste stafleden hebben geen tijd om de opleiding er nu bij te doen. We willen het dus wel, maar het is er nog niet van gekomen. Al moet ik wel zeggen dat mohschirurgie niet heel vaak nodig is. De paar gevallen waarin het nodig is, sturen we door naar een mohschirurg in het Rijnland ziekenhuis of naar Rotterdam. Voor de rest kan de plastisch chirurg grote BCC's prima wegsnijden. Daarnaast hebben we dr. Kukutsch in dienst die in Duitsland uitgebreid snijtechnieken heeft geleerd." Bergman ziet dan ook niet direct een voordeel in de opkomst van huidkankercentra die mohschirurgie aanbieden. "Daar zet ik wel mijn vraagtekens bij, ja. De opkomst van die klinieken suggereert dat gewone dermatologen huidkanker niet zouden kunnen behandelen terwijl dat natuurlijk niet zo is, die patiënten kunnen prima bij een polikliniek algemene dermatologie terecht. Ik ben bang voor een verlies aan diversiteit aan beide zijden, ik zie het als een verarming van het aanbod. Aan de andere kant kan ik me wel voorstellen dat, indien die centra aan alle kwaliteits- en veiligheidseisen voldoen, het voor de patiënt aantrekkelijk is om daar naartoe te gaan." Naast een mohschirurg, wil Bergman in de toekomst graag een echoapparaat hebben om vergrote lymfklieren te kunnen opsporen. "Die is er helaas nog niet in hanteerbare vorm, maar dat lijkt me erg handig. En twee dubbele polikliniekkamers er bij zou ook wel fijn zijn!"

Academisch Ziekenhuis Maastricht	Maastricht
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven
Mohs Academy	Venray, Roermond
Dermatologisch centrum Isala	Zwolle
Erasmus MC	Rotterdam
Mohs Klinieken	Amsterdam, Dordrecht, Gorinchem
UMCG	Groningen
UMC St Radboud	Nijmegen
Ter Gooi Ziekenhuizen	Blaricum

Centra waar mohschirurgie wordt verricht.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Smooth muscle hamartoma

E.B.M. Kroft¹, R. Rijlaarsdam², R.W.A. Janssens¹¹ Dermatoloog, Ziekenhuis Groep Twente, locatie Almelo² Kinderarts, Ziekenhuis Groep Twente, locatie Almelo

Correspondentieadres:

E.B.M. Kroft

E-mail: i.kroft@zgt.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

We zagen op de polikliniek dermatologie een 14-weken oude baby. Dit meisje werd aanvankelijk door de huisarts verwezen naar de kinderarts in verband met palpabele huidafwijkingen lateraal van de linkerknie. De huidafwijkingen werden gevoeld door moeder, die het bovenbeen masseerde, nadat haar kind gevaccineerd was.

Algemeen lichamelijk onderzoek

Gewicht 5,5 kg (o SD). Stralend meisje. Algemeen intern onderzoek zonder afwijkingen.

Huid

Lateraal van de linkerknie worden een viertal elastisch aanvoelende induraties gepalpeerd, deze bewegen los van de onderlaag. De induraties hebben een doorsnede van maximaal 5 mm. De huid boven de zwellingen laat een toegenomen beharing zien (zie figuur 1). Een zwelling is licht gepigmenteerd.

Aanvullend onderzoek

Echo huid: ter plaatse enige verdikking van de cutis, geen betrokkenheid subcutane structuren. Maximale verdikking bedraagt 2,3 mm ten opzichte van de normale cutis van 0,9 mm.



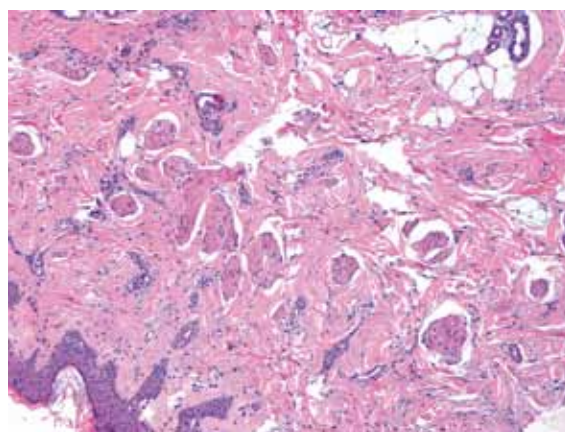
Figuur 1. Detailopname huid, waarbij een toegenomen beharing zichtbaar is.

Histopathologisch onderzoek

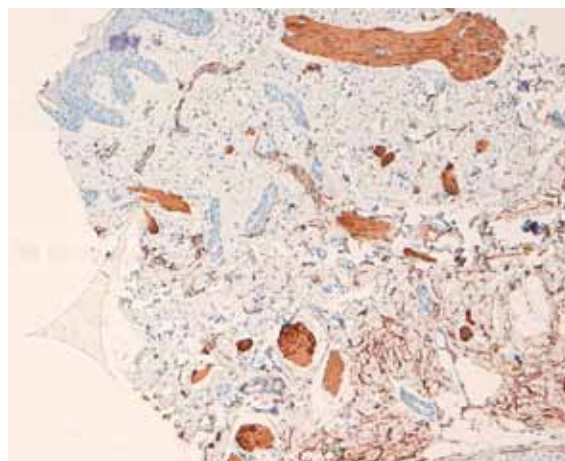
Huidbiopt waarbij in diepere doorsnidingen een verbrede epidermis opvalt, met iets verlengde en anastomoserende retelijsten. Hierin komen zweetkliertjes uit. In de dermis vallen nogal frequent brede en smalle bundeltjes glad spierweefsel op, welke willekeurig zijn gerangschikt. De gladde spierbundeltjes zijn opvallend wisselend van grootte. Er zijn enkele haren aanwezig in dit biopt, maar het aantal gladde spierbundels is te veel om allemaal muscoli arrector pili te betreffen (zie figuren 2 en 3).

Diagnose

Smooth muscle hamartoma.



Figuur 2. Histopathologie (HE kleuring): gladde spierbundels in verschillende richtingen gesitueerd in de huid.



Figuur 3. Histopathologie (alpha-smooth muscle actin kleuring).

BESPREKING

Smooth muscle hamartoma (SMH) werd voor het eerst beschreven door Sourreil in 1969.¹ Het is een niet veel voorkomende, cutane hyperplasie van de arrectores-pilorumspieren. Deze benigne neoplas-mata zijn bij de geboorte vaak aanwezig, echter enkele casereports beschrijven *acquired lesions*.²⁻⁵ De prevalentie van de congenitale SMH wordt geschat op 1 op 1.000 tot 1 op 2.700 levendgeborenen.^{6,7} Deze benigne hamartomen komen vaker bij het mannelijk geslacht voor en zijn vaak gesitueerd op de romp of extremiteiten.^{8,9}

Het klinische beeld uit zich als geïndureerde, soms gehyperpigmenteerde plaques of nodi, waarbij enige hypertrichose dan wel perifolliculaire papels worden gezien. Wrijven over de laesie kan leiden tot voorbijgaand erytheem en induratie (pseudodarier).¹⁰ Als de laesie na de geboorte ontstaat, wordt dit vaak verward met een beekernaevus.

Op basis van dit klinisch beeld kan men voor de differentiële diagnose ook denken aan een congenitale nevocellulaire naevus, een epidermale naevus, beekernaevus, een collageen naevus, een (pilo)leiomyoma en een solitair mastocytoom. Histopathologisch onderzoek is nodig om tot een definitieve diagnose te komen.

Histopathologisch onderzoek van de SMH laat evidente gladde spierbundels zien, die vaak in verschillende richtingen gesitueerd zijn in de huid. Vaak zijn er kleine retractoruimtes tussen de spierbundels zichtbaar. Soms is er enige basale hyperpigmentatie, acanthose en/of papillomatose van de epidermis.

Zoals zojuist vermeld is het lastig om een SMH te differentiëren van een beekernaevus. Deze SMH worden vaak niet opgemerkt bij de geboorte. Een beekernaevus is een verworven, gehyperpigmenteerde en hypertrichotische plaque. Deze naevus bevindt zich vaak op de schouders, coeur of bovenrug en wordt met name gezien bij mannen rond de puberteit/vroege volwassenheid. Histologisch wordt een beekernaevus gekarakteriseerd door de aanwezigheid van basale hyperpigmentatie, verlenging van de retelijsten en acanthose. Ook hier wordt vaak een proliferatie van glad spierweefsel in de dermis gezien, alleen niet zo uitgesproken als bij een SMH.^{11,12} De hyperpigmentatie en hypertrichose nemen in de loop van de jaren toe, dit in tegenstelling tot de SMH.⁹

Gagni en Su beschreven in een overzichtsartikel vijftig patiënten met een SMH, waarbij geen maligne ontaarding, of systemische betrokkenheid gevonden werd.¹³ Behandeling is niet noodzakelijk, maar kan bestaan uit een chirurgische excisie.

LITERATUUR

1. Goldman MP, Kaplan RP, Heng MC. Congenital smooth-muscle hamartoma. *Int J Dermatol* 1987;26:448-52.
2. Bari A ul, et al. Acquired smooth muscle hamartoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:178.
3. Morales-Callaghan A, et al. Acquired cutaneous smooth muscle hamartoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:142.
4. Darling TN, et al. Acquired cutaneous smooth muscle hamartoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:844.
5. Wong RC, et al. Acquired dermal smooth-muscle hamartoma. *Cutis* 1985;35:369.
6. Zvulunov A, Rotem A, Merlob P, et al. Congenital smooth muscle hamartoma: prevalence, clinical findings, and follow-up in 15 patients. *Am J Dis Child* 1990;144:782-4.
7. Metzker A, Amir J, Rotem A, et al. Congenital smooth muscle hamartoma of the skin. *Pediatr Dermatol* 1984;2:45-8.
8. Gualandri L, Cambriaghi S, Eramacora E, Tadini G, Gionotti R, Caputo R. Multiple familial smooth muscle hamartoma. *Pediatr Dermatol* 2011;18:17-20.
9. Metzker A, Amir J, Rotem A, Merlob P. Congenital smooth muscle of the skin. *Pediatr Dermatol* 1984;2:45-8.
10. Fine HL, Possick PA, Myrow RE. Myokymia vs transient rippling of the skin. *Arch Dermatol* 1976;112:554.
11. Chapel TA, Tavafoghi V, Mehregan AH, et al. Becker's melanosis: an organoid hamartoma. *Cutis* 1981;27:405-406,410,415.
12. Chima KN, Janniger CK, Schwartz RA. Becker's melanosis. *Cutis* 1996;57:311-4.
13. Gagn EJ, Su WP. Congenital smooth muscle hamartoma of the skin. *Pediatr Dermatol* 1993;10:142-5.

Sweetsyndroom gelokaliseerd in een met radiotherapie behandelde huid

T. Smits¹, J. Zweegers², A. Kuijpers¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Máxima Medisch Centrum, Eindhoven-Veldhoven

² Co-assistent, afdeling Dermatologie Máxima Medisch Centrum, Eindhoven-Veldhoven

Correspondentieadres:

T. Smits

E-mail: t.smits@mmc.nl

Het sweetsyndroom - ook wel bekend als acute febrile neutrofiele dermatose - is een door dr. Robert Douglas Sweet beschreven matig zeldzame dermatose gekenmerkt door plotseling optredende drukpijnlijke erythemateuze papels, nodi en plaques in combinatie met koorts en neutrofilie. Behandeling geschiedt door middel van orale of topicale (klasse 4) corticosteroïden afhankelijk van lokalisatie van de dermatose. In zeldzame gevallen treedt een dergelijke dermatose op in huid welke een trauma heeft ondergaan. Wij beschrijven een patiënte met het sweetsyndroom gelokaliseerd in een huidgebied dat eerder met radiotherapie behandeld is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 48-jarige vrouw bezocht onze polikliniek in verband met een voor de vierde maal optredende rode huiduitslag ter plaatse van de rechter thoraxhelft. De voorgeschiedenis vermeldde een mammacarcinoom in 2005, stadium T₃N₃aM_x, waarvoor radicale mastectomie, adjuvante chemotherapie (FEC; 5-fluoro-uracil, epirubicine, cyclofosfamide), hormonale therapie (tamoxifen) en radiotherapie in 25 stralingszittingen. Patiënte gaf zelf aan dat de rode huidafwijkingen precies gelokaliseerd waren in het huidgebied dat eerder met radiotherapie behandeld was. Daarbij had zij steeds last van een algehele malaise.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechter thoraxhelftregio waren erythemateuze geïndureerde (matig) scherp begrensde plaques aanwezig (figuur 1). Bij palpatie waren deze gevoelig.

Patiënte gaf aan dat zij het gevoel had de huidafwijkingen alweer minder leken te worden sinds twee dagen.



Figuur 1. Op de rechter thoraxhelft, precies in het ooit met radiotherapie behandelde huidareaal, worden matig scherp begrensde erythemateuze plaques en nodi gezien.

Differentiële diagnose

Er werd gedacht aan een lymfangitis carcinomatosa, urticariële vasculitis dan wel het sweetsyndroom.

Histologisch onderzoek

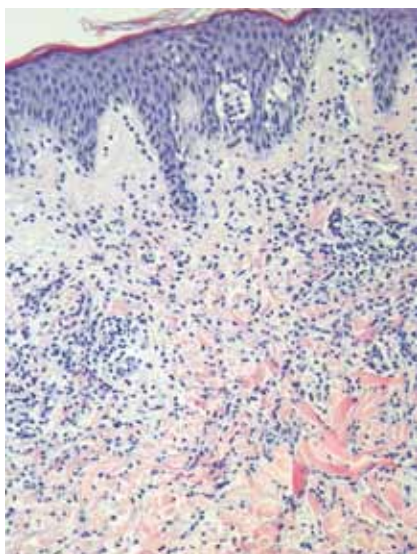
Een 3 mm ponsbiopsie, dat reikte tot in de subcutis toonde hyperplasie van de epidermis. De epidermo-dermale junctie toonde oedeem met aanduiding tot blaarvorming. In de papillaire dermis was gering oedeem zichtbaar alsmede enkele bloedvaatjes met een gezwollen endotheel. De papillaire dermis liet tevens een diepreikend gemengdcellig infiltraat met veel polymorfe neutrofiele cellen zien. Er waren geen tekenen van een vasculitis (figuur 2).

Algemeen laboratoriumonderzoek

Oriënterend bloedonderzoek toonde een verhoogd aantal leukocyten van $19,1 \times 10^9 / l$. De BSE bedroeg 14 mm/uur. Het verdere bloedbeeld, lever- en nierfuncties waren ongestoord.

Overig onderzoek

Temperatuur van de patiënte bedroeg 38,6 graden Celcius.



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek.

Diagnose

Gelokaliseerd sweetsyndroom.

Therapie en beloop

Gezien de lokatie van de dermatose werd gestart met Dermovate® crème in een afbouwschema. Negen maanden later kreeg zij nogmaals een recidief, onvoldoende reagerend op lokale therapie. Daarom werd zij ditmaal behandeld met een prednison stootkuur (30 mg/dag gedurende een week). Deze had ook een gunstig effect op de begeleidende systemische verschijnselen. Bij de verdere oncologische follow-up bleek patiënte ook botmetastasen te hebben.

BESPREKING

Het sweetsyndroom is een matig zeldzaam syndroom gekenmerkt door acuut optredende pijnlijke erythemateuze plaques en/of nodi met koorts en histologisch een diffuus infiltraat van rijpe neutrofiële cellen en oedeem in de papillaire dermis, zonder tekenen van een leukocytoclastische vasculitis.^{1,2} Er bestaan klinisch drie vormen van dit syndroom: (1) de klassieke (idiopatische), (2) met maligniteit geassocieerde en (3) de door medicatie geïnduceerde/veroorzaakte vorm.

Het klassieke of idiopatische sweetsyndroom komt met name voor bij vrouwen in de leeftijdscategorie van 30-60 jaar en wordt geassocieerd met het optreden van een infectie (gastro-intestinaal of respiratoir), inflammatoire darmziekten of zwangerschap. Het sweetsyndroom in het kader van een onderliggende maligniteit komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor en wordt vaak gezien bij hematologische maligniteiten (acute myeloïde leukemie), maar soms ook bij gemetastaseerde carcinomen.^{1,2} Ook solide tumoren zoals het mammacarcinoom en urogenitale carcinomen bij vrouwen, het testiscarcinoom en gastro-intestinale carcinomen bij mannen kunnen het sweetsyndroom induceren.³ Het met maligniteit geassocieerde sweetsyndroom kent een incidentie van ongeveer 20% binnen de patiënten

gediagnostiseerd met het sweetsyndroom.¹

Van de medicijnen die het sweetsyndroom kunnen veroorzaken is G-SCF (granulocyte-colony stimulating factor) het belangrijkste, maar ook frequent voorgeschreven medicijnen zoals NSAID's (diclofenac) en antibiotica (minocycline en nitrofurantoïne) worden geassocieerd met het sweetsyndroom.¹

Histologisch wordt het syndroom typisch gekenmerkt door een matig tot uitgebreid diffuus verspreid infiltraat van rijpe neutrofiële granulocyten in de papillaire dermis met oedeem aldaar. De epidermis is normaal en de bloedvaten bevatten geen fibrine deposities noch neutrofiële granulocyten. In sommige casus komen histiocyten, lymfocyten en eosinofiele granulocyten voor in het ontstekingsinfiltraat. Ook kunnen de neutrofiële granulocyten perivascular in plaats van diffuus gelegen of doorbroken zijn tot in de epidermis. Tevens zijn histologische beelden beschreven van alléén neutrofiële cellen in het subcutane vetweefsel (het subcutane sweetsyndroom), maar vaak is toch ook de dermis daarbij betrokken.²

De pathogenese van het sweetsyndroom is vooralsnog onbekend, maar een multifactoriële origine lijkt het meest waarschijnlijk.¹ De leukocytose met koorts kan duiden op een septisch proces. Een immunologische reactie wordt ook gepostuleerd. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- γ), interleukine-(IL)-1, IL-3, IL-6 en IL-8 lijken een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van dit syndroom. Verschillende tumoren worden geassocieerd met de productie van G-CSF.¹ De associatie met HLA Bw54 zou kunnen wijzen op een immunogenetisch aspect.⁵ Onduidelijk in de pathogenese van het sweetsyndroom is de betekenis van het optreden van de huiduitslag in een huidgebied dat aan trauma is blootgesteld.⁴ Reeds beschreven traumata zijn venapuncties, intraveneuze lijnplaatsing, biopsieën, insectenbeten, krablaesies door katten, littekens na chirurgie, zonlicht en radiotherapie.^{1,2} Veel huidtraumata zijn geïdentificeerd in het kader van het met maligniteit geassocieerde sweetsyndroom, maar ook bij de klassieke vorm kunnen nodi of plaques optreden in de getraumatiseerde huid.¹

Er is tot op heden slechts één artikel in de wereldliteratuur verschenen waarin de laesies optreden in een door radiotherapie beschadigde huid zonder dat er nog sprake is van een onderliggende maligniteit.⁵ Net als in onze casus betrof het een vrouw met in de voorgeschiedenis een met chirurgie, chemotherapie, hormonale therapie en radiotherapie behandeld mammacarcinoom. In dit artikel wordt bediscussieerd of het optreden van de neutrofiële dermatose een uiting is van een isomorfe prikkelrespons (købnerfenomeen; pathergie) dan wel of er sprake is van het recallfenomeen; een fenomeen waarin een medicijn (meestal een chemotherapeuticum) eerdere huidproblemen kan doen heroptreden. Er wordt geconcludeerd dat het recallfenomeen door chemotherapie dan wel door andere medicijnen onwaarschijnlijk is gezien bij patiënte in het verle-

den een neutrofiele dermatose in het kader van het sweetsyndroom nooit is opgetreden. Meer waarschijnlijk is het isomorfe prikkelfenomeen waarbij de met radiotherapie behandelde huid zich gedraagt als een locus minoris resistentiae, een plaats met een lagere weerstand waarin de dermatose gemakkelijk optreedt. Ook onze patiënte kent geen neutrofiele dermatose in de voorgeschiedenis. Een locus minoris resistentiae lijkt het meest plausibel. Een verschil met onze casus is dat er bij onze patiënte in een later stadium botmetastasen zijn ontdekt. Het is zeer waarschijnlijk dat deze de neutrofiele dermatose hebben getriggert. Men kan zich afvragen of de follow-up in het betreffende artikel lang genoeg is geweest en er inderdaad geen actieve onderliggende maligniteit is geweest. Bovenstaande in acht nemend zou men zich kunnen afvragen of een uiting van het sweetsyndroom in een patiënt met een maligniteit in de voorgeschiedenis een prognostisch slecht teken is en een reden zou moeten zijn voor verder onderzoek naar een actieve onderliggende maligniteit dan wel metastasen.

SAMENVATTING

Het Sweet syndroom bestaat uit het optreden van een acute neutrofiele dermatose in combinatie met koorts en neutrofilie. Zeldzaam treedt de lezie op in een vooraf getraumatiseerde huid. Beschreven wordt een 48-jarige patiënte met een neutrofiele dermatose in het kader van het Sweet syndroom in een met radiotherapie behandelde huid.

TREFWOORDEN

sweetsyndroom – acute febrile neutrofiele dermatose – pathergie – köbnerfenomeen

LITERATUUR

1. Cohen PR. Sweet syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34:1-28.
2. Cohen PR, Kurzock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42(10):761-78.
3. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, et al. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;72:2723-31.
4. Awan F, Hamadani M, Devine S. Paraneoplastic Sweet's syndrome and the pathergy phenomenon. *Ann Hematol* 2007;86:613-4.
5. Vergara G, Vergas-Machuca I, Pastor MA, et al. Localization of Sweet's syndrome in radiation-induced locus minoris resistentiae. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:907-9.

SUMMARY

Sweet's syndrome is also known as acute febrile neutrophilic dermatosis. Rarely the dermatosis occurs in a previously traumatized skin. A 48-year old female patient is reported with Sweet's syndrome skin lesions localized in skin previously treated with radiation therapy.

KEY WORDS

Sweet's syndrome – acute febrile neutrophilic dermatosis – pathergy – Köbner phenomenon

Fumaraten bij een meisje van vijftien jaar met psoriasis!

A.S.M. Steeman¹, D.M.W. Balak², M.M.B. Seyger³, H.B. Thio⁴, M.T. Bousema⁵

¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Westfriesgasthuis, Hoorn (destijds co-assistent, Meander MC, Amersfoort)

² Arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen

⁴ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, Meander MC, Amersfoort

Correspondentieadres:

M.T. Bousema, dermatoloog

Meander Medisch Centrum

Ringweg Randenbroek 110

3816 CP Amersfoort

E-mail: mentebousema@gmail.com

INTRODUCTIE

Over systemische behandeling van psoriasis bij kinderen is uitgebreide en recente informatie beschikbaar in de richtlijn Psoriasis 2011 van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie en in een Duits consensusartikel.^{1,2} Vrijwel alle systemische behandelingen zijn niet geregistreerd bij kinderen en vallen zodoende onder off-labeltoepassing. De biological etanercept (Enbrel®) is wel geregistreerd voor de behandeling van psoriasis bij kinderen vanaf de leeftijd van acht jaar.¹

De afgelopen jaren werd veel gepubliceerd over de behandeling van patiënten, ook van kinderen, met een uitgebreide en therapieresistente psoriasis met behulp van biologicals. De behandeling zou veilig zijn en weinig bijwerkingen kennen. De voorwaarden voor voorschrijven werden de laatste tijd versoepeld.

In de literatuur zijn meerdere bijwerkingen beschreven bij volwassen patiënten die werden behandeld met biologicals.^{3,5} Voorzichtigheid is mede daarom wel geboden bij het voorschrijven van biologicals en post marketing surveillance lijkt belangrijk.^{6,7} In Rotterdam en Nijmegen worden kinderen die etanercept voorgeschreven krijgen geregistreerd in een Europese post marketing surveillance-studie. De kosten van een behandeling met een subcutaan toe te passen biological worden in het Farmacotherapeutisch Kompas geraamd op ruim duizend euro per maand; gezien de hoge kosten zijn recent adviezen over het voorschrijven van de biologicals gepubliceerd.^{8,9}

Ook methotrexaat (MTX) blijkt effectief te zijn bij de behandeling van het plaquetype psoriasis en geeft op de korte termijn weinig bijwerkingen.¹ Hoewel de langetermijnveiligheid van MTX bij kinderen met psoriasis nog niet beschreven is, blijkt het middel bij kinderen met juveniele idiopathische artritis een goede langetermijnveiligheid te hebben.¹⁰

De systemische behandeling van patiënten met een uitgebreide en therapieresistente psoriasis kan, zoals u weet, ook met de esterderivaten van fumarazuur ofwel fumaraten. Over de behandeling van kinderen met fumaraten is zeer weinig gepubliceerd behoudens drie Duitse casereports.¹¹⁻¹³

Alhoewel fumaraten niet in Nederland zijn geregistreerd, wordt het voorschrijven hiervan wel beschouwd als rationele farmacotherapie en hebben ze een duidelijke plaats bij de behandeling van psoriasis vulgaris.¹⁴ Fumaraten werden in 1959 voor het eerst in Duitsland toegepast door dr. Schwecken-dieck. Ze zijn daar in 1994 geregistreerd en worden aldaar momenteel het meest gebruikt van alle systemische therapieën bij de matig tot ernstige vormen van psoriasis.^{15,16}

Hoefnagel et al. publiceerden in 2003 een retrospectieve studie met goede langetermijngegevens over de bijwerkingen van fumaraten: circa veertig patiënten die maximaal veertien jaar aaneengesloten fumaraten gebruikten, hadden geen ernstige bijwerkingen en konden doorgaan met deze therapie.¹⁶ Wain et al. publiceerden in 2010 een prospectieve studie naar de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met fumaraten bij patiënten met een ernstige psoriasis. Geconcludeerd werd dat fumaraten effectief zijn, waardoor met name andere, meer toxische antipsoriatica konden worden gestaakt of in dosering worden verminderd. Bijwerkingen van fumaraten betroffen voornamelijk gastro-intestinale klachten, flushing en lymfocytopenie.¹⁷

Naast het bijwerkingenprofiel zijn ook de kosten van fumaraten gunstig. De kosten van fumaraten bedragen 135 euro per maand bij maximale dosering (zes tabletten per dag). Hiermee zijn fumaraten goedkoper dan neotigason en ciclosporine, maar duurder dan MTX (tabel).¹⁴

Wij stellen het op prijs onderstaande casus met u te delen om daarmee de eenvoudige en beproefde

	Aanbevolen maximale dosering*	Kosten per week bij maximale dosering in euro's¶	Voorschrijven bij kinderen
Fumaraten (dimethylfumaraat)	720 mg per dag	30,32	Niet geregistreerd (rationale farmacotherapie)
Methotrexaat	22,5 mg per week	1,14	Off-label
Ciclosporine	5 mg/kg per dag	71,12†	Off-label
Etanercept (Enbrel)	week 50 mg per	277,07	Geregistreerd

Tabel. Overzicht van kosten bij de verschillende systemische behandelingen voor psoriasis vulgaris.

* Volgens de Nederlandse richtlijn Psoriasis 2011.

¶ Volgens gegevens van het College voor Zorgverzekeringen (www.medicijnkosten.nl)

† Bij een lichaamsgewicht van 70 kg

behandeling van psoriasis met fumaraten opnieuw onder uw aandacht te brengen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een meisje, geboren in mei 1993, was sinds 2004 bekend met een milde vorm van psoriasis vulgaris op ellebogen en knieën. Begin 2008, zij was toen vijftien jaar, kreeg patiënte geleidelijk een ernstige uitbreiding van de huidafwijkingen. Er was geen sprake van een voorafgaande keelontsteking. Bij lichamelijk onderzoek werden gedissemineerd over romp en extremiteiten multiple grotere en kleinere erythemasquameuze plaques gezien, grotendeels met een positief kaarsvetfenomeen.

Een behandeling met een klasse-4-lokaal-corticosteroidzalf (clobetasol, Dermovate®) voor de laesionale huid eenmaal daags en UVB-TL01-therapie tweemaal in de week werd gelijktijdig gestart.

Met deze behandelingen werd na vier weken onvoldoende verbetering gezien. Vanwege de uitgebreidheid van de psoriasis werd afgezien van behandeling met betamethasondipropionaat/calcipotriol (Dovobet®) en vanwege haar schoolverplichtingen in combinatie met de lange reisafstand was ditranol op dat moment niet haalbaar. Patiënte raakte vanwege de uitgebreidheid van haar psoriasis sociaal geïsoleerd, onder andere omdat zij niet met haar vriendinnen naar het zwembad durfde en ook had zij een vakantie naar Terschelling met een vriendinnengroep afgezegd.

De verschillende systemische therapieën werden besproken met patiënte en haar ouders. Van MTX en ciclosporine werd afgezien, omdat patiënte regelmatig bloedonderzoek niet aandurfde wegens een grote angst voor prikken. Behandeling met fumaraten werd overwogen omdat daarbij uiteindelijk slechts laagfrequent bloedonderzoek noodzakelijk is (twee keer per jaar). Daarnaast speelde het gunstige bijwerkingenprofiel mee in de overwegingen. In de richtlijn psoriasis staat een minimum leeftijd van zeventien jaar vermeld.¹ Na uitgebreid overleg werd bij de huisarts bloed- en urineonderzoek ingezet.

Hierbij bleken geen afwijkingen. Na overleg met dr. Thio (afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam) werd in december 2008 besloten te starten met behandeling met dimethylfumaraatabletten. De

begin dosering was 30 mg dimethylfumaraat per dag waarna de dosering geleidelijk, maar minder vlot dan de richtlijn, werd opgehoogd. Drie maanden na de start van de behandeling, in maart 2009, was de dosering dimethylfumaraat opgehoogd tot 480 mg per dag, waarmee de huid vrijwel geheel psoriasisvrij was. Later kon de dosering worden afgebouwd. Geruime tijd gebruikte patiënte dimethylfumaraat in een lage dosering van 120 tot 240 mg per dag, terwijl zij af en toe een lokaal corticosteroid klasse 4 toepaste voor kleine psoriasisleesies. Het zelfvertrouwen van patiënte groeide. Bloedonderzoek naar algemeen bloedbeeld, bezinking, leukocytenaantal, kreatinine, en ALAT werd één keer per half jaar verricht, gezien de prikangst minder vaak dan de richtlijn adviseert, daarbij werden geen afwijkingen gezien. Daarnaast traden er slechts milde buikklachten als bijwerkingen op. Ongeveer twintig maanden na start van de behandeling kon medio 2010 de behandeling met fumaraten worden gestaakt. In juli 2011 ging het nog steeds goed met patiënte en haar psoriasis.

BESCHOUWING

Meerdere studies laten zien dat fumaraten een veilige en effectieve therapie kunnen zijn voor patiënten met een ernstige psoriasis. Echter, omtrent behandeling van kinderen met fumaraten zijn ons slechts drie casereports bekend.

Günther et al. publiceerden in 2004 een casereport over een 14-jarige jongen, die al van jongs af aan bekend was met psoriasis.¹¹ Zijn psoriasis kon onvoldoende worden verbeterd met lokale corticosteroiden, calcipotriol, ditranol en UVB-lichttherapie. Om die reden is uiteindelijk de behandeling met fumaraten (dimethylfumaraat plus mono-ethylfumaraten) gestart, waarna na vier maanden bijna een complete remissie werd geconstateerd. Een lymfocytopenie werd gezien, die overigens reversibel bleek.

Gerdas et al. publiceerden begin 2011 een casereport over een 11-jarige jongen waarbij de ernstige plaquepsoriasis reeds op zijn tiende levensjaar begon.¹² Aanvankelijk werd de jongen behandeld met lokale

corticosteroïden in combinatie met salicylzuur en UVB-lichttherapie. Dit gaf onvoldoende verbetering. Fumaraten (dimethylfumaraat plus monoethylfumaraten) werden succesvol gestart en deze behandeling werd gedurende een periode van drie jaar gecontinueerd. Als bijwerkingen werden, alleen gedurende de eerste drie maanden, milde gastro-intestinale klachten en flushing gerapporteerd. Voorts trad er een lichte lymphocytopenie op welke reversibel was. Na drie maanden werd een volledige remissie bereikt.

Kleine et al. rapporteerden in 2011 de succesvolle behandeling van een 14-jarige meisje met cheilitis granulomatosa met fumaraten.¹³ Voorgaande behandeling met prednison 40 mg had onvoldoende effect. Binnen zes weken werd er een significante verbetering gezien, waarbij er in de eerste vier weken van de behandeling met fumaraten 10 mg prednison werd toegevoegd. Na zeven maanden trad een vrijwel volledige remissie op en werden de fumaraten afgebouwd. De behandeling moest echter worden herstart omdat de klachten terugkwamen. Ook bij herstart trad er een vlote verbetering op. Bijwerkingen traden gedurende de behandeling niet op.

In alle drie de Duitse casereports werd de fumaratenbehandeling ingezet met het daar geregistreerde preparaat bestaande uit dimethylfumaraat gecombineerd met mono-ethylfumaraatzouten (Fumaderm). We hebben bij onze patiënte het monopreparaat dimethylfumaraat toegepast.

De behandeling van kinderen met psoriasis met systemische therapieën, waaronder fumaraten, verdient aandacht; wij hopen dat deze casus daar aan kan bijdragen. Prospectief onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van fumaraten bij kinderen met psoriasis is wenselijk.

LITERATUUR

1. Seyger MMB. Psoriasis bij kinderen. In: Spuls Ph.I. et al. Concept Richtlijn Psoriasis, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. 2011:151-67.
2. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus. JDDG 2011;1610-0379.
3. Lecluse LLA, Dowlatsahi EA, Limpens CEJM, et al. Etanercept, An Overview of Dermatologic Adverse Events. Arch Dermatol 2011;147:79-94.
4. Kling MC, Larian AA, Scordi-Bello Irini, et al. Fatal Influenza A (H1N1) Respiratory Tract Infection in a Patient Having Psoriasis Treated With Infliximab. Arch Dermatol 2010;146:651-4.
5. Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Borreliosis mimicking lupus-like syndrome during infliximab treatment. Clin Exp Dermatol 2010;35:631-3.
6. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, et al. Safety-Related Regulator Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. JAMA 2008;16:1887-96.
7. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Prescription Drugs, Products Liability, and Preemption of Tort Litigation. JAMA 2008;16:1939-41.
8. Bijlsma JWJ, Hagemeijer JW, Bijl M, et al. Multidisciplinaire richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals'. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3114.
9. Welsing PMJ, Bijl M, Bodegraven AA van, et al. Kosteneffectiviteit van biologicals. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3026.
10. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiomatic arthritis. Arch Dis Child 2003;88:197-200.
11. Günther CH, Schmitt J, Wozel G. Erfolgreicher Einsatz von Fumarsäureestern bei einer 14-jährigen Patientin mit Psoriasis vulgaris. Haut 2004; Band XV;28-30.
12. Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Long-Term Treatment with Fumaric Acid Esters in an 11-year-Old Male Child with Psoriasis. Dermatology 2011;222:198-200.
13. Kleine R, Bröhl L, Amon U. Treatment of granulomatous cheilitis with fumaric acid esters in a young woman. Hautarzt. 2011; Apr 28 (Epub ahead of print). PMID 21523519.
14. Commissie Farmaceutische Hulp. Beoordelingsrapport rationele farmacotherapie fumarazuuresters bij psoriasis. Zaaknummer 24063709. 2004. Via: http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0409+fumaazuuresters.pdf
15. Thio HB. Behandeling van psoriasis met fumaraten. Ned Tijdschr voor Dermatologie & Venereologie 2002;12:201-2.
16. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. Br J Dermatol 2003;149:363-9.
17. Wain EM, Darling MI, Pleass RD, et al. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. Br J Dermatol 2010;162:427-34.

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P. Dikrama¹, T. Middelburg¹, V. Noordhoek Hegt²¹. Aios, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam². Klinisch patholoog, Pathan/Sint Franciscus Gasthuis en Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

INLEIDING

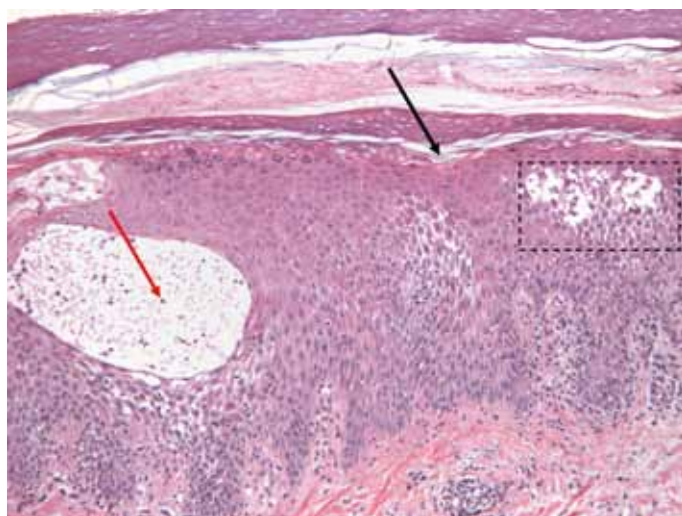
Naast onze klinische beoordeling is het nemen en beoordelen van een huidbiopt voor de dermatoloog

het diagnosticum bij uitstek. Kennis van de dermatopathologie is daarom belangrijk en helpt ons bij het begrijpen, herkennen en behandelen van huidziekten. Tevens draagt het bij aan een vruchtbaar overleg met de beoordelend patholoog, hetgeen de patiënt ten goede komt.

Het niveauverschil wat betreft kennis van de dermatopathologie onder dermatologen en a(n)ios dermatologie, is groot. Met als doelstelling om de kennis van de dermatopathologie in Nederland te verbreiden, is deze dermatopathologische kennistest opgezet. Wij hebben ervoor gekozen om te starten met de basale inflammatoire dermatosen. Om het accent te leggen op de histologie, worden klinische gegevens niet vermeld. In de bespreking zal telkens de link tussen histologie en kliniek gemaakt worden.

CASUS 2

1. Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 1)?
 - a. spongietisch reactiepatroon
 - b. psoriasiform reactiepatroon
 - c. grensvlak reactiepatroon
 - d. vesicobulleus reactiepatroon
 - e. granulomateus reactiepatroon
 - f. vasculopathisch reactiepatroon



Figuur 1.

2. Wat wordt er met de zwarte pijl aangegeven (figuur 1)?
 - a. stratum corneum
 - b. stratum lucidum
 - c. parakeratose
3. Wat wordt in het kader aangegeven (figuur 1)?
 - a. spongiose en vesikelvorming
 - b. acantholyse en intra-epidermale blaarvorming
 - c. ballonvormige celdegeneratie
 - d. necrose van keratinocyten
4. Wat wordt er met de rode pijl aangegeven (figuur 1)?
 - a. een neutrofiële granulocyt
 - b. een lymfocyt
 - c. een histiocyt
5. De histologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. pemphigus vulgaris
 - b. acrovesiculeus eczeem
 - c. psoriasis pustulosa
 - d. herpes simplex

De antwoorden vindt u op pagina 324.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Teer

W.P. Arnold

Werkgroep Geschiedenis van de dermatologie

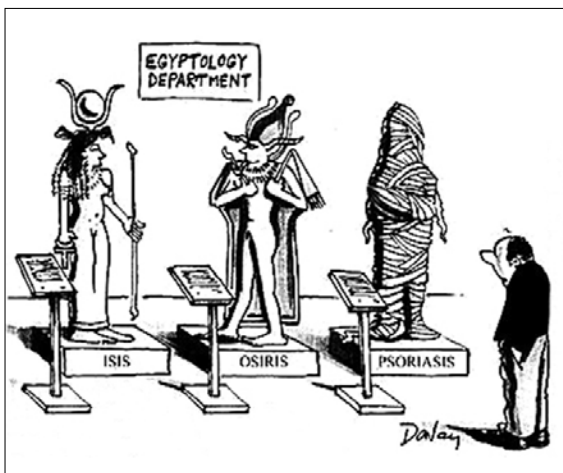
Correspondentieadres:

Peter Arnold

E-mail: arnoldp@zg.v.nl

GESCHIEDENIS

Teer (en het daarop gelijkende bitumen) en pek (uitgehard teerproduct) worden al eeuwenlang gebruikt voor bouwkundige, ceremoniële, strafrechtelijke en medische doeleinden. Oorspronkelijk werden ze verkregen uit natuurlijke, aan de oppervlakte liggende voorraden en later werden ze doelbewust geproduceerd door hout (pix liquida), steenkool (pix lithanthracis) of leistein (ichthyol) te verhitten zonder toevoeging van zuurstof. Het gebruik van teer om dammen en opslagbassins waterdicht te maken dateert reeds vanaf 3000 v.C. (Mohenjo Daro in de Indusvallei). Vanaf 1500 v.C. werd in Egypte cederhoutteer toegepast voor het balsemen van mummies (figuur 1). Al sinds de tijd van de Bijbel wordt teer in de modder van de Dode Zee voor medische doeleinden toegepast. In het jaar 700 n.C. rapporteerde Paulus Aegineta in boek 4 van zijn medische encyclopedie het gebruik van een vloeibare pek voor de behandeling van lepra en psora (psoriasis?). Daniel Turner, Thomas Bateman en Robert Willan publiceerden in de 18e en 19e eeuw over de therapeutische toepassing van teer voor huidaandoeningen, doch de exacte bron van de teer werd hierbij helaas niet vermeld. Admiraal Sir Francis Beaufort



Figuur 1. In Egypte werden mummies gebalsemd met cederhoutteer.

(1774-1857) leed aan een chronische huidziekte, die goed reageerde op teerpreparaten, waarschijnlijk houtteer, dat immers op schepen ruim voorradig was.

De koolteer zoals wij die kennen werd in 1681 voor het eerst ontdekt en beschreven door Becher en Serle (British Patent No. 214), doch pas in de 19e en 20e eeuw volledig geëxploiteerd. In steenkoolovens worden kolen zonder lucht verhit tot 400-700 °C of 1000-1300 °C en de gassen die hierbij ontstaan vormen bij afkoelen respectievelijk *low temperature* of *high temperature* ruwe koolteer. Vervolgens vindt tussen 100 en 450 °C gefractioneerde destillatie tot teerolie plaats. Het residu dat overblijft heet pek, dat tot ver in de vorige eeuw in de scheepvaartindustrie werd toegepast. Medische pix lithanthracis bestaat in Nederland voor 2/3 uit pek van *high temperature* ruwe koolteer en voor 1/3 uit teerolie die is verkregen door gefractioneerde destillatie tussen 220 en 270 °C.

EIGENSCHAPPEN

Teer is een donkere, stroperige massa. Ichthyol heeft alleen anti-inflammatoire eigenschappen en ruikt zelfs nog een beetje naar zijn oorspronkelijke bron: gefossiliseerde vis. Houtteer ruikt onaangenaam, het irriteert meer en geeft vaker allergische reacties. Koolteer wordt daarom in de dermatologie het meest toegepast, met name het minder stinkende en vlekken alcoholische aftreksel liquor (solutio) carbonis detergens. Teer bestaat uit minimaal 10.000 verschillende chemische stoffen, met name complexe combinaties van koolwaterstoffen, fenolen en heterocyclische zuurstof-, zwavel- en stikstofverbindingen (polycyclische aromatische koolwaterstoffen: PAK's). Sommige van deze chemische verbindingen zijn schadelijk voor mens en milieu.

GEBRUIK

Teer is een oud en beproefd middel tegen eczeem en psoriasis, onder andere als zalf, badolie en shampoo. Goeckerman beschreef in 1929 de effectieve toepassing van teer bij psoriasis, samen met suberythemateuze UV-belichtingen (figuur 2). In deze eeuw verschenen ook steeds meer publicaties over de associatie tussen chronische, beroepsmatige blootstelling aan ruwe koolteer en het plaveiselcarcinoom van de huid. Een direct gevolg van de

langdurige inwerking van PAK's, analoog aan de reeds in 1775 gedane melding van Percivall Pott over het verhoogd voorkomen van huidkanker van het scrotum van schoorsteenvegers. Volgens de meest recente literatuur lijkt het intermitterende gebruik van koolteer voor dermatologische toepassingen gelukkig geen verhoogd kankerrisico te kennen.



Figuur 2. Teerbad.

EFFECTIVITEIT

De antiproliferatieve, anti-inflammatoire en fotodynamische (UVA-spectrum!) eigenschappen van koolteer blijken groter dan de som van de effectiviteit van de afzonderlijke ingrediënten; het precieze werkingsmechanisme is vooralsnog onbekend. Als jeuk op de voorgrond staat of als de patiënt zich presenteert met een actieve psoriasis guttata heeft teer de voorkeur boven dithranol. Erythrodermische en/of pustulaire psoriasis reageert daarentegen averechts op koolteer (irritatief köbnerfenomeen). Als de huid tussen twee applicaties overigens te grondig wordt schoongeboend kan het mechanisch köbnerfenomeen optreden en dit dient derhalve vermeden te worden.

Bij het gebruik van koolteer voor de behandeling van psoriasis kunnen de volgende kanttekeningen

worden geplaatst: a) Pix lithantracis heeft niet altijd de voorkeur boven gemodificeerde teerpreparaten; doordat ze minder stinken, vlekken en plakken neemt het gebruiksgemak toe en verbetert de compliance. Young was in 1970 één van de eerste onderzoekers die een uitgebreide, vergelijkende links-rechtsstudie met koolteerpreparaten uitvoerde: 1% pix lithantracis bleek even effectief als 20% liquor carbonis detergens. b) Mogelijke bijwerkingen zijn minder dan bij dithranol en nog minder dan bij lokale corticosteroiden. c) Teerpreparaten kunnen worden ingezet als andere therapeutische opties niet (meer) mogelijk zijn door bijwerkingen of gewenning. d) Teershampoo werkt zowel therapeutisch als preventief. e) Gecombineerd met suberythema-teus UVB is het effectiever dan UVB-monotherapie (Goeckermann). f) De effectiviteit neemt toe als het in de beginfase gecombineerd wordt met lokale corticosteroiden (echter niet als tevens UV-therapie wordt gegeven) en in de eindfase samen met dithranol wordt toegepast.

LITERATUUR

1. Poster van N. Levell & T. Peters van de Norfolk & Norwich University Hospitals (http://www.bad.org.uk/Portals/_Bad/History/Care and punishment.pdf).
2. Arnold WP. Tar. *Clinics in Dermatology* 1997;15:739-44.
3. Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, Kerkhof PC van de, Valk PG van der, Kiemeny LA. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):953-61.

QUIZ

Dermatoscopie

N. Molders¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

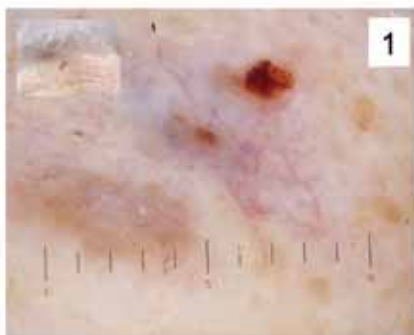
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch

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

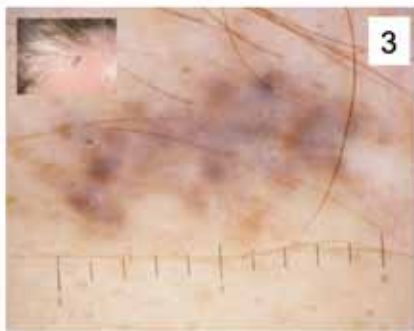
Serie 2: Lichtbruine laesies in het gelaat



♀, 85 jr. Sinds een jaar een langzaam groeiende soms bloedende laesie voorhoofd re.



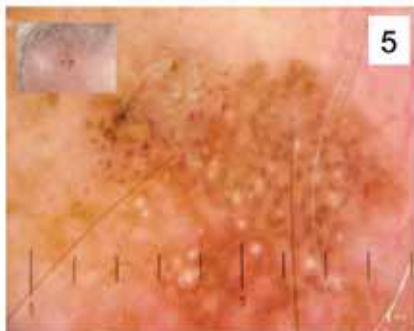
♂, 66 jr. Sinds jaren een onveranderende lichtbruine vlek wang li.



♀, 39 jr. Sinds enkele jaren een langzaam groeiende blauwe verkleuring voorhoofd re.



♀, 62 jr. Sinds enkele jaren een bruin bultje wang re. Sinds kort rose verkleuring en korstvorming.



♂, 87 jr. Sinds jaren een stabiele bruine grillige plek voorhoofd.



♀, 56 jr. Sinds enkele maanden een donker wordende groeiende jeukende vlek neusrug li.

In de voorafgaande twee quizseries is vooral nadruk gelegd op het herkennen en plaatsen van dermatoscopische kenmerken, die uiteindelijk samen met het macroscopisch beeld de diagnose vormen. In de volgende reeks van 10 x 6 casus vragen wij u bij iedere casus de juiste diagnose te kiezen uit onderstaande lijst, volgens het principe van *extended matching*. Iedere serie van casus is gekozen rond een bepaalde klinische presentatie of lokalisatie. De letters, die achter de juiste antwoorden staan, vormen samen een persoon uit de dermatologie. De oplossing met een korte uitleg over de voor de diagnosen belangrijkste dermatoscopische kenmerken vindt u op pagina 326.

- Naevus naevocellularis (C)
- Spitz/Reednaevus (D)
- Blue naevus (H)
- Dysplastisch naevus naevocellularis (K)
- Melanoom/Melanoom in situ (N)
- Melanoommetastase (R)
- Lentigo benigna (G)
- Lentigo maligna (T)
- Morbus bowen (A)
- Basaalcelcarcinoom (H)
- Keratoacanthoom (A)
- Plaveiselcelcarcinoom (S)
- Dermatofibroom (I)
- Verruca seborrhoea (E)
- Talgklierhyperplasie (P)
- Angioom/Angiokeratoom (C)
- Granuloma pyogenicum (O)
- Clearcellacanthoom (M)
- Hematoom/Hemorragie (F)

De antwoorden vindt u op pagina 326.

Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						

VERENIGING

BESTUUR

Sub - super - megaspecialisatie

Bibi van Montfrans

Volgens minister Schippers is specialisatie een van de oplossingen om de ziekenhuiszorg betaalbaar te houden. Ook zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen zien graag dat dermatologen zich specialiseren.

Binnen de dermatologie zijn er al jaar en dag collega's die zich toeleggen op een deelgebied van de dermatologie. Niet alleen in academische centra, maar ook in perifere ziekenhuizen. Dermatologen sturen binnen hun maatschap specifieke patiënten naar elkaar en academische collega's presenteren zich als een referentiecentrum. Ook het oprichten van een gespecialiseerde kliniek, zoals een centrum voor flebologie is geen noviteit.

Met de introductie van de marktwerking is onder dermatologen de wens groeiende om zich te onderscheiden ten opzichte van collega's. De hamvraag is in hoeverre wij elkaar toestaan onze reeds aanwezige specialisaties te etaleren en of wij hier dan ook vakinhoudelijke eisen aan kunnen stellen die verder gaan dan de eindtermen van de opleiding?

BETER ETALEREN, MAAR HOE?

Dermatoloog is een geregistreerde en beschermde titel bij het MSRC. Om een dermatologentitel te kunnen voeren moet men aan bepaalde opleidings-eisen voldoen en zich vervolgens blijven bijscholen, voldoende patiëntencontacten hebben en zich laten visiteren om deze begerenswaardige titel te kunnen behouden. Kortom, het gaat om de combinatie van iemands 'Kennen, Kunnen, Hebben en Houden'. Maar die titelbescherming heeft alleen betrekking op het woord dermatoloog. Andere termen die hetzelfde suggereren zoals 'arts voor huidziekten', 'specialist in huidaandoeningen' of 'huidspecialist' zijn niet expliciet geregistreerd, bevinden zich in een grijze zone en worden gebruikt door basisartsen, voormalige collega's, huidtherapeuten en/of schoonheidsspecialisten. Door de marktwerking en commercialisering zullen wij hiermee in toenemende mate worden geconfronteerd. Omdat dit patiënten op het verkeerde been kan zetten, is het zaak dat wij als bestuur van de NVDV waar mogelijk hier stelling tegen nemen. Mocht u iets tegenkomen waar u het bestuur op wilt attenderen, dan horen wij dat graag.

FLEBOLOOG

Wij kunnen onszelf ook nieuwe titels aanmeten. Enkele jaren geleden is er veel te doen geweest over de titel dermatochirurg en recent over de titel fleboloog. In september 2011 is namelijk een opleiding *flebologie* gestart, allereerst opgezet voor artsen die reeds werkzaam zijn in de flebologie. De term opleiding suggereert dat dit een aparte medische specialisatie is of kan worden en dat deze afgerond wordt met het behalen van een (specialisten) titel, te weten *fleboloog*. De term *fleboloog* is echter niet een door de MRSC beschermde titel. Iedereen kan deze titel voeren en dat verandert niet met de komst van een aparte opleiding, ons inziens beter te noemen *cursus* of aantekening. In de ontwikkeling van deze cursus werken dermatologen overigens graag samen met vaatchirurgen en basisartsen om de flebologie zo goed mogelijk vorm te – blijven –geven, recht doende aan de kern van ons eigen vakgebied. Interessant (of zorgwekkend) is dat deze cursus in de loop van de tijd zou kunnen evolueren tot een (verplichte) aanvullende opleiding voor aios (vaat)chirurgie of dermatologie naast hun reguliere opleiding voor een extra certificaat 'flebologie'. Met deze aantekening wordt de internationale trend gevolgd van het door de de Union Internationale de Phlebologie (IUP) in 2010 gepubliceerde *Phlebology training curriculum* (Int Angiol 2010;29:533).¹ Het bestuur ziet meer in het integreren van (delen) van dit IUP-curriculum in de reeds bestaande opleiding dermatologie, waartoe de flebologie ten principale behoort. Kortom, de nieuwe titel levert een hoop grensconflicten op. Meer fiducia heeft het bestuur in het door Huidpatiënten Nederland geïnitieerde project kwaliteitszegel. Voor het welslagen van dit project, waarbij dermatologen hun specialisaties etaleren, is het noodzakelijk dat er uniforme criteria komen op grond waarvan iemand zich bijvoorbeeld specialist in allergologie, oncologie of flebologie noemt.

VERDER SPECIALISEREN EN CONCENTRATIE VAN ZORG

De tendens is om te gaan werken in focusklinieken. Maar willen wij dat? Een focuskliniek is een variant op een *focused factory*, een begrip uit de procesindustrie. Uitgangspunt hierbij zijn begrippen als routine,

standaardisatie en gerichtheid die zouden leiden tot betere resultaten wat betreft kwaliteit en kosten in vergelijking met een complexe productieomgeving, waarin een veelheid aan producten wordt gemaakt. Binnen de dermatologie lenen met name de allergologie, de vulvopathologie, de oncologie en de flebologie zich hiertoe omdat de hierbij gestelde diagnoses gepaard gaan met specifieke verrichtingen. Uit de praktijk blijkt dat dergelijke gespecialiseerde klinieken levensvatbaar zijn.

Er zijn echter nog veel vragen, waar ook wekelijks over wordt gediscussieerd in bijvoorbeeld *Medisch Contact*: Welke aanwijzingen zijn er dat volume-groting van *low risk*, *high volume* tot een hogere kwaliteit gaat leiden? En als die relatie er is, waar

ligt dan de (onder)grens qua volume voor onze behandelingen? Als je grenzen aan volumina stelt, doe je dat dan per kliniek of per arts? Wat vinden patiënten van langere reistijden, of moeten medisch specialisten nu naar patiënten toe komen? Hoe zit het met de opleiding van artsen als bepaalde behandelingen maar op een beperkt aantal locaties gedaan worden. De beperkte variatie is niet voor alle artsen geschikt. Er blijft behoefte aan generalisten die het proces overzien. Kortom, hoe gaan wij om met de maatschappelijke wens van specialisatie? Om hier een antwoord op te geven zal het bestuur van de NVDV een werkgroep installeren met als opdracht na te denken over de mogelijke profielen van de dermatoloog van de toekomst.

[illegible][illegible]

References

1. Reich K et al. *Br J Dermatol* 2006; 154(6):1161-8
2. Reich K et al. *Lancet* 2005; 366: 1367-74
3. Rich P et al. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:224-31
4. Rionopoulos D et al. *Br J Dermatol* 2008; 159 (2): 453-456



TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

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



ANAMNESE

Een 62-jarige man vertelt dat zijn nagels steeds bol-
ler worden.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij onderzoek ziet u bolle nagels van alle tien vin-
gers en een verdikking van de distale falangen.

VRAGEN

1. U herkent dit beeld direct als trommelstokvingers. Welke afwijkingen zijn hierbij aan de handen aanwezig?
2. Wat is de bekendste oorzaak?
3. Kent u nog andere aandoeningen die voor het ontstaan van trommelstokvingers verantwoordelijk kunnen zijn?
4. Wanneer u bij een patiënt met deze afwijking ook hypertrofie van de armen of benen ziet, aan welke aandoening denkt u dan, welke eigennamen zijn aan dit syndroom verbonden en wat zijn de kenmerken ervan?

De antwoorden vindt u op pagina 328.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Gele handen door 'groene' voeding

S.R.P. Dodemont¹, J. P.A. van Pelt², F. van Rooijen³, I. Wakelkamp⁴, R.I.F. van der Waal³

¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Universitair Centrum Maastricht

² Afdeling Dermatologie, VieCuri Medisch Centrum, Venlo

³ Afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein / Utrecht

⁴ Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein / Utrecht

Correspondentieadres:

Drs S.R.P. Dodemont
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
E-mail: Sharon.Dodemont@mumc.nl

Onlangs bezochten twee vrouwen van 43 jaar onze poliklinieken dermatologie in verband met klachten

van progressieve, gele verkleuring van hun huid in de afgelopen maanden.

Lichamelijk onderzoek van patiënte 1 toonde een gele verkleuring van de handpalmen en voetzolen. Bij patiënte 2 zagen wij een diffuus geel verkleurde huid waarbij in het bijzonder de handpalmen en voetzolen waren aangedaan (figuur 1).

Bij beide patiënten waren de sclerae niet icterisch en was geen sprake van een cushinghabitus.

Op gebied van werk of hobby kon geen verklaring voor deze gele verkleuringen worden gevonden. Anamnestic werden geen aanknopingspunten gevonden voor verdenking op lever- en/of thyroïdlijden, noch voor diabetes mellitus.

Patiënte 1 gaf aan de laatste maanden zeer veel groente te eten alsook minimaal één liter groene thee per dag te drinken. Aanvullend gebruikte ze daarnaast multivitaminepreparaten.



Figuur 1. Gele verkleuring van de handrug bij patiënte (rechts) in vergelijking met de hand van een persoon zonder carotenemie (links).

De medische voorgeschiedenis van patiënte 2 vermeldt een anorexia nervosa. Zij gaf aan circa 250 gram worteltjes per dag te consumeren en geen (multi)vitamine-supplementen te gebruiken.

Laboratoriumonderzoek toonde verhoogd serum- β -caroteen van respectievelijk drie- en achtmaal de normale bovenwaarde van de normale lever-enzymen.

Op basis van het klinische beeld en de laboratoriumuitslagen werd de diagnose carotenemie gesteld. Door middel van aanvullend laboratoriumonderzoek werden andere oorzaken van carotenemie, zoals hyperlipidemie, diabetes mellitus en hypothyreoïdie, uitgesloten.

Aan patiënten werd geadviseerd de vitaminepillen respectievelijk de dagelijkse wortelconsumptie te staken, evenals hun dieetgewoonten aan te passen in overleg met een diëtist. Daarop is de gele verkleuring bij patiënten in enkele maanden tijd geleidelijk verdwenen.

DIAGNOSE

Carotenemie ten gevolge van verhoogd β -caroteen door dieet.

BESPREKING

Carotenemie wordt gekenmerkt door een typische geeloranje verkleuring van de huid, vooral ter plaatse van talgklieren en in gebieden waar de hoornlaag het dikst is, zoals handpalmen en voetzolen. Carotenemie wordt klinisch zichtbaar wanneer de β -caroteenconcentratie 3-4 maal zo hoog als normaal is. In tegenstelling tot bij icterus verkleuren de sclerae niet mee.

Er zijn drie belangrijke mechanismen waardoor carotenemie kan ontstaan. De meest voorkomende

oorzaak is de overmatige consumptie van groente en fruit rijk aan β -caroteen zoals wortelen en/of andere gele en groene groentes en citrusvruchten.¹ Voorts kan een verhoogd serum lipiden een carotenemie veroorzaken door middel van verhoogde circulerende lipoproteïnen welke carotenoïden binden. Een derde mechanisme is verminderde omzetting van carotenoïden naar retinol dat kan leiden tot verminderde klaring en verhoogde plasmawaarden. De laatste twee genoemde mechanismen spelen een rol bij metabole aandoeningen als hypothyreoïdie en diabetes mellitus.^{1,2} Zelden is een genetisch defect de oorzaak van een gestoord caroteenmetabolisme.

Er is tevens een associatie tussen anorexia nervosa en carotenemie.^{3,4} Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een dieet rijk aan carotenoïden en de met anorexia nervosa geassocieerde hypothyreoïdie. Om deze reden is niet alleen de evaluatie van de -caroteeninnname van belang maar ook de afweging of er sprake zou kunnen zijn van een eetstoornis. Carotenemie is ongevaarlijk en de geeloranje kleur van de huid verdwijnt na staken van de overmatige consumptie.¹

LITERATUUR

1. Maharshak N, Shapiro J, Trau H. Carotenoderma - a review of the current literature. *Int J Dermatol* 2003;42:178-81.
2. Al-Jubouri MA, Coombes EJ, Young RM et al. Xanthoderma: an unusual presentation of hypothyroidism. *J Clin Pathol* 1994;47:850-1.
3. Sherman P, Leslie K, Goldberg E et al. Hypercarotenemia and transaminitis in female adolescents with eating disorders: a prospective, controlled study. *J Adolesc Health* 1994;15:205-9.
4. Boland B, Beguin C, Zech F et al. Serum beta-carotene in anorexia nervosa patients: a case-control study. *Int J Eat Disord* 2001;30:299-305.

HUD OP DOEK EN BOEK

Vanwege een tere huid

F. Meulenberg¹, J.J.E. van Everdingen²

¹ Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit en Zorg

Correspondentieadres:

Frans Meulenberg

E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

Anton Koolhaas (1912-1992) is vooral bekend vanwege zijn nog steeds frisse en enerverende dierenverhalen. Zijn mensenboeken mogen er ook zijn, zoals *Vanwege een tere huid* (1973). Al kon hij, ook in deze roman, niet om zijn liefde voor dieren heen. Hij introduceert de zogenoemde 'hoedna's', een fantasiebeest. Als vader hoedna zich buigt over zijn slaperige dochter, valt hem op "hoe ontzettend teer haar huid was". Een teken van kwetsbaarheid want elk willekeurig dier kan "zijn beide achterpoten tegen haar buik zetten en razendsnel in de tere huid gaan graven." Vader hoedna is bezorgd, "want wie zou haar tere huid beschermen, als hij er niet meer zou zijn? Beschermen tegen inbreuken en tegen zwaardere dingen dan een traan van hem op een wang." De passages over de hoedna's vormen een intermezzo in de roman. Maar die tere huid is ook het kenmerk van de menselijke personages in het boek.

RELATIEGESCHENK VAN DE DUIVEL

Koolhaas zet meteen de toon in de openingszinnen: "Alle ramen van het huis van de eerste geliefde hebben de eigenschap, dat zij zelf er onverhoeds voor kan verschijnen. Die vensters zijn daardoor rusteloos als een te dunne huid, die bij iedere emotie bloost of juist helemaal wit wordt, of vlekkelig als er spanningen zijn." De roman gaat over de eerste liefde van de twaalfjarige jongen, Jokke, en een even oud meisje, Takkie. Het paradoxale karakter van de eerste liefdeservaring omschrijft Koolhaas als volgt: "De eerste liefde van een meisje of een



jongen is eigenlijk een soort relatiegeschenk van de duivel. Het ziet er onbeschrijflijk begerenswaardig uit, maar uitpakken leidt tot verslagenheid en cynisme."



In deze roman ontleedt Koolhaas de symptomatologie van de eerste liefde tot in haar finesses. Van het voorspel (geliefden die barsten van de vragen die ze te stellen hebben), de onwetendheid (over wat 'samen' eigenlijk behelst) tot aan het besef dat het ooit voorbij zal gaan. Dat laatste vanuit het perspectief van Jokke: "En al wist hij dat dit verloren zou gaan, die totale afhankelijkheid van zinnnetjes en woorden van een ander. Het zou zelfs moeilijk zijn om er zich later nog iets van te herinneren, van die teksten en wat ze betekenden."

DE TOEKOMST HERINNEREN

De liefde van Jokke en Takkie gaat ten slotte voorbij. Vanaf dat moment zijn het kinderen die zich "de toekomst herinnerden." Onvermijdelijk is die afloop. Immers, constateren volwassenen aan het eind van het boek: "in iedere vrouw is een meisje gestorven (...) en in iedere man een jongetje." Waarbij Koolhaas meedogenloos opmerkt: "Liefde kijkt niet op een dood meer of minder."

Niemand is immuun voor de eerste liefde, en het grootse en overweldigende karakter ervan. Het is een bijlslag die diep het hout ingaat. Wat de eerste liefde zo heftig maakt, is het plotse karakter, de averechtse reactie van het zenuwstelsel en het ontbreken van een referentiekader. Het is volstrekt nieuw, niet toetsbaar aan eerdere ervaringen, en de tere huid is er, onvoorbereid, zeer ontvankelijk voor. Na die eerste liefde is dat voorbij: de huid is dan gehard.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Casus 2

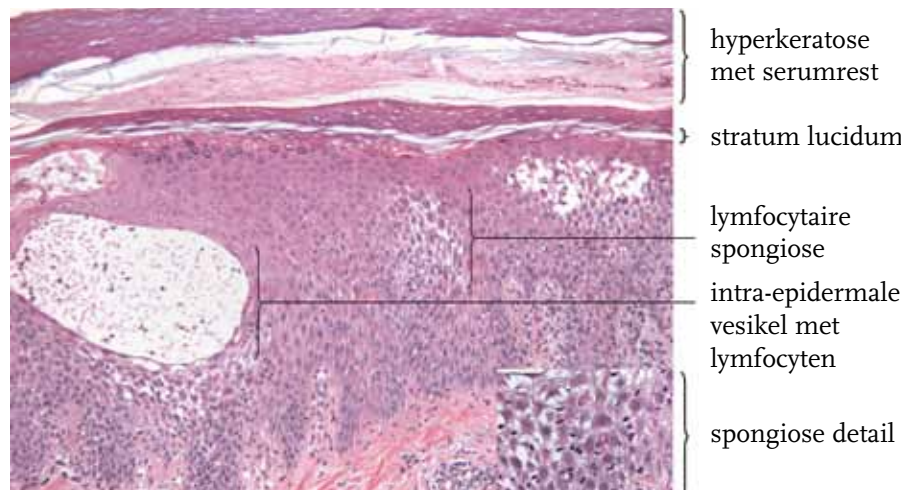
1a, 2b, 3a, 4b, 5b

Histologische beschrijving (zie figuur 2)

Epidermis: compacte hyperorthokeratose, een oud serumrest en een aanwezig stratum lucidum. Brede epidermis (acanthose) met exocytose van lymfocyten, lymfocyttaire spongiose en intraepidermale vesikelvorming.

Dermis: perivasculaire overwegend lymfocytair infiltraat.

NB: de PAS-kleuring van dit preparaat was negatief voor schimmeldraden.



Figuur 2.

Diagnose

Acrovesicleus eczeem

Bepreking

In het overzicht vallen met name de epidermale veranderingen op, zoals de **hyperkeratose** met **serumresten**, **acanthose**, **lymfocyttaire exocytose** (lymfocyten in de epidermis), **spongiose** en **vesikelvorming**. Er is dus sprake van een **spongiotisch reactiepatroon**. In de oppervlakkige dermis is een **perivasculaire lymfocytair infiltraat** zichtbaar.

Hyperkeratose betekent dat de hoornlaag verdikt is. Meestal betreft het de epidermis; het kan ook voorkomen in een haarfollikel (bijvoorbeeld bij lupus erythematosus) of eccrine zweetklieren (bijvoorbeeld bij keratosis pilaris). Hyperkeratose wordt onderverdeeld in **orthokeratose** (als er geen kernresten aanwezig zijn) en **parakeratose** (met kernresten). Dit laatste ontstaat door versnelde epidermopoïese zoals bij psoriasis, of bij afwijkende maturatie zoals bij keratosis actinica. Bij spongiotische dermatosen is er vaak ook crustavorming, bestaande uit ingedikt serum en bloedcellen.

Acanthose betekent dat de epidermis verbreed is. Dit kan ontstaan door toename van het aantal en/of de grootte van de keratinocyten.

Spongiose duidt op intercellulair oedeem, waardoor de desmosomen tussen de cellen uitgerekt en beter zichtbaar worden. Bij sommige ziektebeelden kan de spongiose zeer uitgebreid zijn en ontstaan er vesikels. Spongiose is meestal het gevolg van epidermale exocytose van lymfocyten zoals in deze casus, maar dit kan ook veroorzaakt worden door eosinofiele en neutrofiële granulocyten. In tabel 1 worden verschillende spongiotische dermatosen vermeld, ingedeeld naar type infiltraat.

Lymfocyttaire spongiose	Eosinofiele spongiose	Neutrofiële spongiose
alle vormen van eczeem "ide"-reactie fotodermatitis schimmelinfectie pityriasis rosea erythema annulare centrifugum lichen striatus geneesmiddelenreactie Gianotti-Crosti-syndroom	contactallergisch eczeem bulleus pemfigoïd pemfigus vulgaris pemfigus foliaceus herpes gestations arthropoden reacties geneesmiddelenreactie incontinentia pigmenti	secundaire impetiginisatie schimmelinfectie IgA-pemfigus psoriasis AGEp palmoplantaire pustulose

Tabel 1. Voorbeelden van overwegend lymfocyttaire, eosinofiele en neutrofiële spongiotische dermatosen

Het is belangrijk om het onderscheid tussen spongiose en acantholyse te maken. Bij **acantholyse** worden de desmosomen kapot gemaakt, waardoor er eveneens vochtruimten ontstaan in de epidermis, maar hier zijn de desmosomen juist niet meer zichtbaar. De dikte van het stratum corneum, de gehele epidermis en daarbij de aanwezigheid van het **stratum lucidum**, zijn een aanwijzing dat het biopst afkomstig is van de handpalm of voetzool. De combinatie van een spongiosische dermatitis met vesikelvorming, lymfocyten exocytose en een perivascular lymfocytair infiltraat op lokatie handpalm of voetzool, is suggestief voor de diagnose **acrovesiculeus eczeem**. Wanneer we dit als aparte entiteit beschouwen, moet differentiaal diagnostisch worden gedacht aan een (sub)acuut constitutioneel of contactallergisch eczeem, tinea pedis, "ide"-reactie of een spongiosische geneesmiddelenreactie. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de histologische kenmerken van acuut, subacuut en chronisch eczeem. De link tussen kliniek en histologie wordt in tabel 3 weergegeven.

Kenmerken acuut eczeem	Kenmerken subacuut eczeem	Kenmerken chronisch eczeem
basket weave orthokeratose spongiose ++ vesikels ++	parakeratose + compacte hyperkeratose + acanthose + spongiose + vesikels +	parakeratose ++ compacte hyperkeratose ++ acanthose ++ minimale spongiose (bij krabben hypergranulose en fibrose van de papillaire dermis)

Tabel 2. Histologische kenmerken van acuut, subacuut en chronisch eczeem.

Kliniek	Histologie
oedeem, vesikels, natten	spongiose, vesikels, intracellulair oedeem
schilfering	parakeratose
keratose	hyperkeratose
lichenificatie	acanthose, hyperkeratose, verticaal gerangschikt collageen in de papillaire dermis

Tabel 3. Van kliniek naar histologie.

Stelara verkorte productinformatie

Productinformatie bij advertenties elders in dit blad



Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1v-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een 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 resulteerde 90 mg in grotere werkzaamheid. Er is geen aan-passing van de dosis nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van STELARA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. STELARA is niet bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering. **Contra-indicaties:** Overgevoelghed voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinische 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, schimmig- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen. **Maligniteiten** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. **Overgevoelghedsreacties** Ernstige overgevoelghedsreacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige overgevoelghedsreactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis tenminste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. 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** Ouderen (≥ 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvangen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥ 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 (≥ 1/100 tot < 1/10): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoelghedsreacties (waaronder rash en urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, artralgie, vermoeidheid, erythem op de injectieplaats. Som (≥ 1/1.000 tot < 1/100): reacties op de injectieplaats, herpes zoster. Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000): Ernstige overgevoelghedsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem), facialis verlamming. **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 gemiddelde ernstige infecties waren ontstekingen van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. **Maligniteiten** Het percentage maligniteiten, uitgezonderd niet-melanoom huidkankers, gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met het percentage verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentie-ratio = 1,1 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,76, 1,43]). De incidentie van niet-melanoom huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,61 per 100 patiëntjaren in follow-up. **Overgevoelghedsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. **Vergunninghouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, België. **Alfereersstatus:** U.R. **Datum:** Februari 2012. - Voor de laatste beschikbare, volledige SPK tekst verwijzen we naar de website www.janssenmederand.nl -> geneesmiddelen > registratiekosten.

REFERENTIES: Advertentie: 1. Stelara SP. / 2. Reich K et al. J Drugs Dermatol. 2012;11(3):300-312 / 3. Kimball et al. BDJ Feb 14 2012. DOI: 10.1111/1365-2133.2012.10901.x [Epub ahead of print]

Internet: www.janssenmederand.nl • E-mail: janssen@jancil.jnj.com • Telefoon: 0800-242 42 42

Janssen-Cilag B.V.



Verkorte productinformatie Enbrel

Samenstelling: Enbrel bevat als werkzame bestanddeel etanercept en 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 (MYLIO). **Indicaties:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve **reumatoïde artritis**, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden bij intolerantie voor methotrexaat, wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongeschikt wordt ervaren en voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde **artritis** bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Enbrel is levens geïndiceerd voor: **polyartritis** van kinderen vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op difenolant zijn voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 2 jaar. Actieve en progressieve **arthritis psoriatica** bij volwassenen, bij onvoldoende respons op disease-modifying antirheumatic drugs. Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. Matige tot ernstige **plaque psoriasis** bij volwassenen waarbij andere systemische therapieën (zoals PUVA, methotrexaat of ciclosporine) onvoldoende effectief of contra-indiceerd was. Chronische ernstige **plaque psoriasis** bij kinderen en adolescenten vanaf 5 jaar met onvoldoende controle door of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressieve middelen. Tumore-crocefactoralfa (TNF-α)-remmers ATC code: L04AB01. **Contra-indicaties:** Overgevoelghed 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:** Infecties. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een actieve infectie, inclusief chronische en lokale infecties. Arsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwogen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties. Tuberculose. Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voortdurend met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C. Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF-ontsteking mediert en de cellulaire immunosuppressie moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel worden niet aanbevolen voor de behandeling van chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longkankers en lymfomen). Melanoom en non-melanoma huidkanker zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Gevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Indien mogelijk, wordt het aanbevolen pediatrische patiënten alle relevante immunisaties toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel. 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 bloedstoringen. Neurologische aandoeningen: Er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën. Congestief hartfalen (CHF): Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van 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. Arsen dienen zorgvuldig te worden behandeld met Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegenergranulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes. Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: Infecties, reacties op de injectieplaats. Vaak: Allergische reacties, auto-antilichaam vorming, pruritus, koorts. Soms: Ernstige infecties (zoals pneumonie en sepsis), non-melanoma huidkankers, trombocytopenie, systemische vasculitis (waaronder antineutrofiele cytoplasmatische antilichampspositieve vasculitis), uveïtis, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasisforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuw of erger wordende uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen). Zelden: tuberculose, opportunistische infecties, lymfomen, melanoom, anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoidose, epileptische aanvallen, demyelisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of geklooiderde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa, verergering van congestief hartfalen, verhoogde leverenzymen, auto-immun hepatitis, cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, subacute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupusachtig syndroom. Zeer zelden: aplastische anemie, perifere demyelisatie (inclusief het syndroom van Guillain-Barré), chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie, toxische epidermale necrolyse. Niet bekend: leukemie, Merkelcelcarcinoom, maculopagactivesyndroom. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar versnelde varicella, appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huiduitslag, oesofagitis/gastritis, sepsische shock door streptokokken groep A, diabetes mellitus type 1 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. **Alfereersstatus:** U.R. **Registratieaantemmers:** U.R./P/9/126/001-022. **Vergoeding en prijzen:** Enbrel wordt onder voorwaarden vergoed. **Voor medische informatie** over dit product belt u met **0800-MEDINFO (0344638)**. De volledige productinformatie (SPC van 24 augustus 2011) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited., Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger:** Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel (oktober 2011) Voor de volledige IB-tekst zie www.pfizer.nl of de lokale enbrel.nl

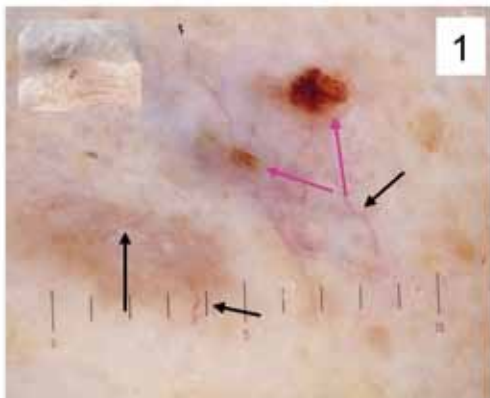


Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel,
www.enbrel.nl, www.pfizer.nl

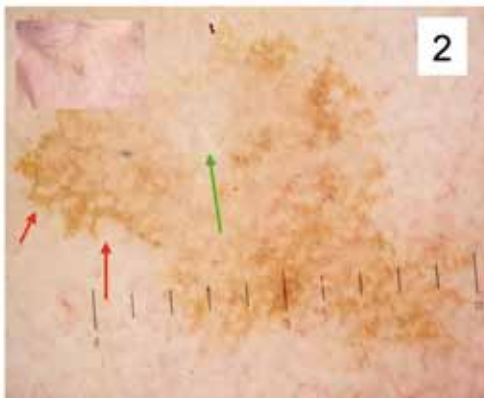


DERMATOSCOPIE

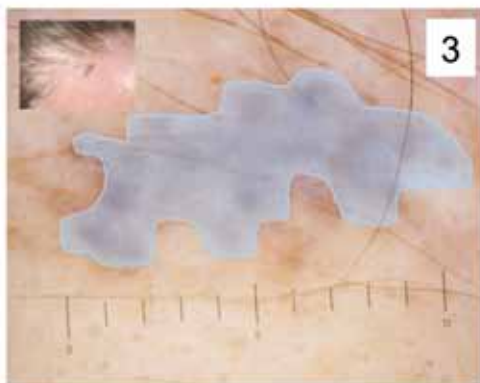
OPLOSSING: BEHÇET



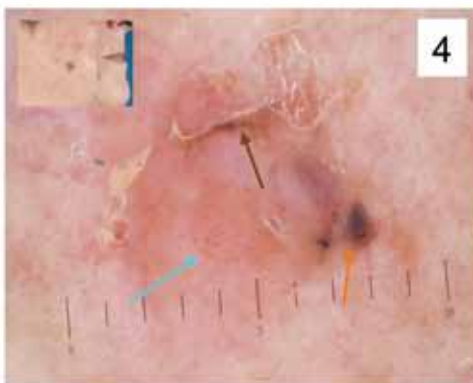
Basaalcelcarcinoom (B). Vertakkende vaatjes (->).
Ulceratie (->).



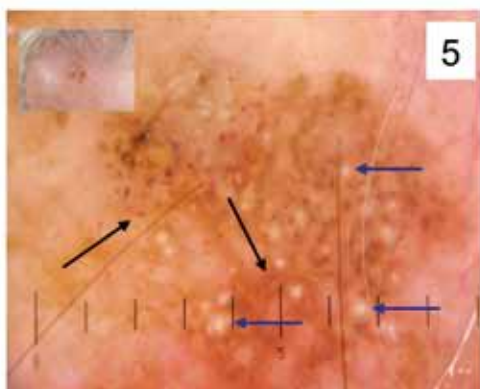
Verruca seborrhoeica (E). Pseudohoorn-cysten (->),
vingerafdrukpatroon, 'moth eaten' begrenzing
(->).



Blue naevus (H). Homogeen blauwe pigmentatie.



Naevus naevocellularis met irritatie (C). Irregu-
laire vaatjes (->), enkele globules (->), blotch (->).
CAVE: amelanotisch melanoom of BCC.



Verruca seborrhoeica (E). Multiële pseudohoorn-
cysten (->), haarspeldvaten (->).



Initiële lentigo maligna (T). Korrels rond follicu-
laire openingen met annulair/granulair patroon
(->).

TEST UW KENNIS

1. Trommelstokvingers, in het Engels aangeduid met clubbing, worden gekenmerkt door: 1. toegenomen bolling van de nagels, zowel in de lengte- als in de breedterichting (horlogeglasnagels) en 2. groter worden van de vingertoppen door bindweefselhypertrofie in de distale falangen.
De verandering in de vorm van de nagel treedt meestal geleidelijk op en is pijnloos. Het ontstaat door toename van vascularisatie in de nagelmatrices, waar de nagelplaat gevormd wordt. Dit is ook verantwoordelijk voor een vroeg fenomeen van clubbing, namelijk een abnormale beweeglijkheid van de basis van de nagel. Die kan een beetje naar voren en achteren bewogen worden, alsof de nagel op een oedemateus kussentje drijft. Niet zelden is er lokale cyanose zichtbaar. Vaak begint clubbing in één hand, maar uiteindelijk kunnen alle vingers en nagels in het proces betrokken raken.
2. In 80% van de gevallen is er sprake van een afwijking van de longen, die meestal aanleiding geeft tot hypoxie. Tot de verantwoordelijke bronchopulmonale aandoeningen behoren bronchiëctasieën, abscessen en cysten, empyeem, emfyseem, chronische stuwing door rechtsdecompensatie, sarcoïdose, astma bij kinderen, infecties en tumoren in de thorax (primair of metastatisch longcarcinoom, tumoren van pleura of mediastinum, hodgkinlymfoom, andere lymfomen).
3. Een groot aantal aandoeningen is beschreven in associatie met trommelstokvingers, zoals cardiovasculaire afwijkingen (decompensatio cordis, raynaudfenomeen), maag-darm-leverafwijkingen (kanker, colitis ulcerosa, actieve chronische hepatitis, cirrose, chronische diarree, malabsorptie, amoebiasis), endocriene aandoeningen (hyperthyreïdie, secundaire hyperparathyreïdie), hiv-infectie en hematologische ziekten (polycytemie). Daarnaast zijn er erfelijke en congenitale vormen bekend, soms als syndromen in associatie met andere anomalieën. Ten slotte kan de aandoening idiopathisch voorkomen.
4. Indien er tevens hypertrofie van de ledematen bestaat, moet u denken aan de hypertrofische pulmonale osteoarthropathie, ook wel het syndroom van Marie-Bamberger (synoniemen: Bamberger-Marie, Pierre Marie-Bamberger) genoemd. Dit is een paraneoplastisch syndroom, dat nagenoeg alleen voorkomt bij maligniteiten in de borstholte, vooral (primaire of metastatische) longkanker en mesothelioom van de pleura. Het wordt gekenmerkt door trommelstokvingers en -tenen, hypertrofie van de armen en benen met proliferatieve periostitis, pijnlijke pseudo-inflammatoire symmetrische artropathie van de grote gewrichten van de ledematen (vooral de benen) en perifere neurovasculaire afwijkingen zoals cyanose en paresthesieën.

LITERATUUR

1. Jamieson A. The causes of finger clubbing, a list worth learning. *Am J Med* 2011;124:e1-e3.
2. Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de Dermatologie – deel 1. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:317-8.



Figuur 3. Trommelstokvingers van alle vingers en tenen met lichte cyanose. De patiënt had tevens recent pijn in de knieën ontwikkeld en vond dat zijn benen wat dikker waren geworden (er was geen oedeem).