

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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. J. Toonstra, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

Zandvoortsestraat 53, 2106 CJ Heemstede

Telefoon: 023 5514888

www.dchg.nl

E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.

Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

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.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Belangrijke veranderingen in de Europese basisserie voor epicutane allergietesten 383
Uw patiënt begrijpt u niet (en wat u daaraan kunt doen) 388

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Type I-segmentale morbus Darier 391
Cutane vasculitis: meestal uitgelokt door een infectie, echter soms is een maligniteit de oorzaak! 395

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn basaalcelcarcinoom 2015 399

PRAKTIJKVOERING

Anderhalvelijnszorg: devaluatie of juist opwaardering van het vak? 403

DERMATOPATHOLOGIE

405

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Een onderzoek bij allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfapraeparaten, Th. J. van Vloten, 1950 406

REFERAAT

Blauwdruk voor een handeczeemspreekuur: 'handig' of niet? 409

DERMATOSCOPIE

414

VERENIGING

Spreekuurstandjes 415
We zijn elke 5 jaar jarig! 416
Het tijdperk prof. dr. J.D. Bos 417

PROEFSCHRIFTEN

Clinical and Experimental Interventions in Psoriasis 422
Het diagnosticeren van voedselallergie bij kinderen, peanuts? 425
Patiënt reported outcomes in chronic skin diseases: eHealth applications for clinical practice 427
Management strategies in patients with chronic venous disease 431

DERMATOLOGIE IN BEELD

Nail-patellasyndroom 435

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dermato-on(co)logische valkuilen in de kunst 436

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Rosa Emilia Cohen (Argentinië). Dit kunstwerk 'Uno', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

ARTIKELN

Belangrijke veranderingen in de Europese basisserie voor epicutane allergietesten

A.C. de Groot

Correspondentieadres:
Dr. Anton de Groot
Schipsootweg 5
8351 HV Waperveen
Tel.: 0521 320332
E-mail: antondegroot@planet.nl

Bij alle patiënten, bij wie op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek verdenking bestaat op contacteczeem, dient allergologisch onderzoek uitgevoerd te worden (epicutane allergietesten, plakproeven) met ten minste een basisreeks van allergenen. In Nederland wordt hiervoor meestal de Europese basisserie gebruikt (voorheen: de Europese standaardreeks), een reeks van dertig allergenen en mengsels daarvan. De Europese basisserie wordt vastgesteld door de European Environmental and Contact Dermatitis Research Group van de European Society of Contact Dermatitis (ESCD) en wordt regelmatig aangepast aan nieuwe inzichten. Een allergeen komt in principe in aanmerking voor opname in de basisserie, wanneer er bij het testen van groepen patiënten bij wie de verdenking op contacteczeem bestaat, een prevalentie van minimaal 0,5-1% positieve plakproefreacties gevonden wordt en wanneer dit allergeen alomtegenwoordig (ubiquitair) is en/of de plakproefreactie vaak klinisch relevant is. De huidige reeks wordt getoond in tabel 1 met de allergenen in de volgorde waarin ze meestal op de rug worden aangebracht.¹

Men dient zich overigens te realiseren, dat het testen van de basisreeks een absoluut minimum is. Bij verreweg de meeste patiënten moeten aanvullende testen gedaan worden, bijvoorbeeld met de eigen contactmaterialen (cosmetica, werkgerelateerde substanties) en/of aanvullende commercieel verkrijgbare reeksen zoals de kappersreeks, cosmeticareeks, medicamentenreeks, schoenenreeks, et cetera, of modificaties daarvan.

In de Europese basisserie zijn de afgelopen drie jaar enkele belangrijke wijzigingen doorgevoerd. Van het mengsel van methylisothiazolinon en methylchlor-

isothiazolinon (MCI/MI, beter bekend als Kathon™ CG) en van formaldehyde werden de concentraties verhoogd. Daarnaast zijn twee belangrijke allergenen toegevoegd: methylisothiazolinon (*sec*) en een mengsel van kleurstoffen die in kleding gebruikt worden. De achtergronden van deze wijzigingen worden besproken. Dit stelt de dermatologen in staat om - indien nodig - hun basisreeks om te zetten in de huidige Europese basisserie, alsmede om de achtergronden van deze veranderingen te begrijpen. De allergenen zijn verkrijgbaar van onder meer Chemotechnique (www.chemotechnique.se). De geadviseerde hoeveelheid van de in water opgeloste allergenen (MCI/MI, formaldehyde, methylisothiazolinon) is 15 µl bij het gebruik van Finn Chambers® en 20 µl voor Van der Bend® testkamertjes, waarvoor een micropipet gebruikt kan worden. Grotere hoeveelheden zouden theoretisch (het is niet onderzocht) kunnen leiden tot een toename van irritatiereacties en eventueel actieve sensibilisatie, dat wil zeggen dat men door de plakproef zelf gesensibiliseerd raakt. De testsubstanties moeten *direct voorafgaand aan de plakproeven* in de kamertjes worden aangebracht.

MENGSEL VAN METHYLCHLOORISOTHIAZOLINON EN METHYLISOTHIAZOLINON (MCI/MI)

Een mengsel van MCI/MI in een 3:1 verhouding wordt al decennia gebruikt als conserveermiddel in cosmetica, huishoudelijke producten, verven, metaalbewerkingsvloeistoffen en vele andere industriële applicaties. In de jaren tachtig van de vorige eeuw veroorzaakte dit conserveermiddel een 'epidemie' van contactallergie in Europa door zijn aanwezigheid in onder meer cosmetische producten.² Door wetgeving in de EU (lage toegestane hoeveelheden in cosmetica), daalde het aantal gevallen van contactallergie; niettemin werden tussen 1991 en 2008 in diverse studies prevalenties van 2-3% positieve reacties gevonden voor MCI/MI.^{3,4} MCI/MI werd in 1988 aan de Europese basisserie

toegevoegd in een concentratie van 100 ppm in water (0,01%). Kort daarna werd in een Zweedse studie aangetoond, dat met 200 ppm tweemaal zoveel positieve plakproefreacties worden gevonden.⁵ In een onderzoek uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk in 2005-2007, bleek dat 46% van de gevallen van contactallergie voor MCI/MI gemist worden, wanneer getest wordt met 100 ppm en niet met 200 ppm.⁶ In een Iers onderzoek, uitgevoerd in 2007-2010, steeg de prevalentie van positieve reacties van 1,6% in de periode dat getest werd met 100 ppm naar 3,8% toen men ging testen met de hogere concentratie.⁷ Een manco van beide studies is echter dat de patiënten niet *gelijktijdig* met beide concentraties getest werden. De European Environmental and Contact Dermatitis Research Group publiceerde in 2014 de resultaten van het testen van > 3300 patiënten in 8 Europese landen en één kliniek in de Verenigde Staten met zowel MI/MCI 100 ppm als 200 ppm in water. De frequentie van positieve reacties was 1,2% met 100 ppm (spreiding per centrum: 0-2,0%) versus 2,1% (spreiding: 0-3,3%) met de hogere concentratie. Van de patiënten die een positieve reactie hadden op 200 ppm, reageerde 56% niet op de lagere concentratie. De hogere testconcentratie veroorzaakte niet meer irritatiereacties dan 100 ppm en actieve sensibilisatie werd niet waargenomen.⁸ Grofweg kan dus gesteld worden dat met de hogere concentratie tweemaal zoveel allergische patiënten worden gedetecteerd. Op basis van deze studies is de concentratie van MCI/MI in de Europese basisserie in 2014 verhoogd van 100 naar 200 ppm.³

FORMALDEHYDE

Formaldehyde is een alom aanwezige substantie, zowel in consumentenproducten als in industriële applicaties.⁹ Het is opgenomen in de Europese basisserie in een concentratie van 1% in water. De indruk bestond dat met de 1% concentratie een aantal gevallen van contactallergie gemist wordt. In een Zweedse studie uit 2005-2006¹⁰ werden 1397 patiënten, bij wie verdenking bestond op contacteczeem, getest met zowel formaldehyde 1% als formaldehyde 2%. In totaal reageerden 68 patiënten (4,9%) positief op formaldehyde, waarvan 37 alleen op 2%, 29 op beide concentraties en twee hadden alleen positieve plakproefreacties op de 1% testconcentratie. Significanter meer voor formaldehyde allergische patiënten werden dus ontdekt met de 2% concentratie.¹⁰ Een identieke studie werd vervolgens uitgevoerd in 2009-2010 door 9 centra in Europa en één in de Verenigde Staten.¹¹ In de onderzochte populatie van 3591 patiënten reageerden significant meer proefpersonen op de 2% oplossing (3,4%) dan op de lagere concentratie (1,8%).¹¹ Om uit te sluiten dat reacties op formaldehyde 2% bij patiënten die *niet* op 1% reageren berusten op irritatie (fout-positieve plakproefreacties) kregen 17 van hen een crème mee met daarin 2000 ppm formaldehyde, de maximaal toegestane hoeveelheid in *stay-on* cosmetica.¹² Deze patiënten brachten de

crème tweemaal daags aan op een gebied van 5x5 centimeter op de binnenzijde van één bovenarm. Voor de andere bovenarm kregen ze dezelfde crème mee met parabenen als conserveermiddel. Deze ROAT (*Repeated Open Application Test*) was positief bij 9 van de 17 patiënten met de formaldehydebevattende crème, terwijl er geen enkele positieve reactie was op het preparaat met parabenen. In een controlegroep van patiënten die noch allergisch waren voor formaldehyde, noch voor parabenen, waren alle ROATs negatief. De conclusie was dat contactallergie voor 2% formaldehyde klinisch relevant kan zijn.¹² Terzijde: men kan zich afvragen of de term 'klinisch relevant' hier correct is, maar wel is duidelijk aangetoond dat de reacties op 2% allergisch (kunnen) zijn.¹³ Gegeven deze onderzoeksresultaten adviseerde de European Society of Contact Dermatitis in 2013 om formaldehyde 1% in water in de Europese basisserie te vervangen door 2%, dat grofweg gezegd 2x zoveel allergische patiënten detecteert.¹⁴ Met de mogelijkheid van irritatiereacties moet rekening worden gehouden (dat gold overigens ook voor 1%). Tot op heden zijn er geen gevallen van plakproefsensibilisatie waargenomen.

TEXTIELKLEURSTOFFENMENGSEL (TEXTILE DYE MIX)

Contactallergie voor kleurstoffen komt regelmatig voor. Het gaat daarbij vooral om de zogeheten disperse kleurstoffen, die praktisch onoplosbaar zijn in water en worden gebruikt voor het verven van polyester en andere synthetische vezels voor onder meer kleding. In de Europese basisserie waren dergelijke kleurstoffen niet aanwezig. In de loop van de afgelopen 15 jaar is een mengsel ontwikkeld dat 8 disperse kleurstoffen bevat in een totale concentratie van 6,6% in petrolatum, het textielkleurstoffenmengsel ofwel *textile dye mix* (tabel 1).¹⁵ Dit mengsel is in een aantal studies toegevoegd aan de Europese basisserie om te onderzoeken of de frequentie van positieve reacties en de relevantie ervan toevoeging aan de basisserie rechtvaardigt.¹⁶⁻¹⁸ In 2011 werden 2907 patiënten getest met het mengsel en de bestanddelen ervan in 11 centra in 8 Europese landen en één centrum in de VS.¹⁶ Positieve plakproefreacties werden gezien bij 108 patiënten (3,7%, spreiding per centrum 2,1-6,9%). De meeste reacties werden veroorzaakt door dispers oranje 3 en dispers oranje 1. Bij 53% van de positieve reacties was er coreactiviteit met p-fenyleendiamine (mogelijke kruisreactiviteit op vooral dispers oranje 3, beide zijn zogeheten 'para'-stoffen, paragesubstitueerde nitrobenzenen). Klinische relevantie (het eczeem werd geheel of gedeeltelijk veroorzaakt door textielallergie) was aanwezig bij 31% van de patiënten met een positieve reactie op het mengsel; zij hadden vaak eczeem op de romp en in de hals.¹⁶ In een vergelijkbaar onderzoek werden bij 2,1% van Zweedse en 4,2% van Belgische patiënten positieve reacties op het textielkleurstoffenmengsel gezien.¹⁷ In een ander Zweeds onderzoek was het percentage

Tabel 1. De Europese basisserie (European baseline series) begin 2016.¹

Allergeen	Categorie	Concentratie
Kaliumbichromaat	metaal	0,5% pet.
p-Fenyleendiamine (vrije basis)	kleurstof in haarverf	1,0% pet.
Thiurammengsel	rubberhulpstof	1,0% pet.
Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM)		0,25%
Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)		0,25%
Tetraethylthiuramdisulfide (TETD)		0,25%
Dipentamethylethiuramdisulfide (DPTD)		0,25%
Neomycinesulfaat	geneesmiddel	20% pet.
Cobaltchloride	metaal	1,0% pet.
Benzocaïne	geneesmiddel	5,0% pet.
Nikkelsulfaat	metaal	5,0% pet.
Clioquinol	geneesmiddel	5,0% pet.
Colofonium	lijmstof, indicator voor parfumallergie	20% pet.
Parabenmengsel	conserveermiddelen	16% pet.
Methylparabeen		4%
Ethylparabeen		4%
Propylparabeen		4%
Butylparabeen		4%
N-Isopropyl-N'-phenyl-p-fenyleendiamine	rubberhulpstof	0,1% pet.
Lanoline alcoholen (wolalcoholen)	basisbestanddeel van zalven en cosmetica	30% pet.
Mercaptomengsel	rubberhulpstof	2,0% pet.
N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamide		0,5%
Mercaptobenzothiazol		0,5%
Dibenzothiazyldisulfide		0,5%
Morpholinylmercaptobenzothiazol		0,5%
Epoxyhars	kunsthars	1,0% pet.
Myroxylon pereirae (perubalsem)	indicator voor parfumallergie	25% pet.
p-tert-Butylfenolformaldehydchors	lijmstof	1,0% pet.
Mercaptobenzothiazol	rubberhulpstof	2,0% pet.
Formaldehyde	conserveermiddel	2,0% water
Parfummengsel I	parfumgrondstoffen	8,0% pet.
Cinnamylalcohol		1,0%
Cinnamaldehyde		1,0%
Hydroxycitronellal		1,0%
Amylcinnamaldehyde		1,0%
Geraniol		1,0%
Eugenol		1,0%
Isoeugenol		1,0%
Evernia prunastri extract (eikenmos absoluut)		1,0%
Sesquiterpeenlactonmengsel	plantenallergenen	0,1% pet
Alantolacton		0,033%
Dehydrocostuslacton en costunolide		0,067%
Quaternium-15	conserveermiddel	1,0% pet.
Primine	allergeen in primula	0,01% pet.
Methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon 3:1	conserveermiddel	0,02% water
Budesonide	corticosteroidgeneesmiddel	0,01% pet.
Tixocortolpivolaat	corticosteroidgeneesmiddel	0,1% pet.
Methyldibroomglutaronitril	conserveermiddel	0,5% pet.
Parfummengsel II	parfumgrondstoffen	14% pet.
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexeencarboxaldehyde		2,5%
Citral		1,0%
Farnesol		2,5%
Coumarine		2,5%
Citronellol		0,5%
Hexylcinnamaldehyde		5,0%
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexeencarboxaldehyde	parfumgrondstof	5,0% pet.
Methylisothiazolinon	conserveermiddel	0,2% water
Textielkleurstoffenmengsel	kleurstof in kleding	6,6% pet.
Dispers blauw 35		1,0%
Dispers blauw 106		0,3%
Dispers blauw 124		0,3%
Dispers geel 3		1,0%
Dispers oranje 1		1,0%
Dispers oranje 3		1,0%
Dispers rood 1		1,0%
Dispers rood 17		1,0%

pet.: petrolatum

positieve reacties 2,5 in een groep van 2122 patiënten, getest in 2011.¹⁸ De meeste reacties waren op dispers oranje 3 en disperse oranje 1. Van alle patiënten die op het textielkleurstoffenmengsel reageerden, had 58% ook een positieve plakproefreactie op p-fenyleendiamine. Bij 35% werd de reactie op het mengsel als klinisch relevant beschouwd.¹⁸

Op basis van deze gegevens heeft de ESCD in 2015 het advies gegeven om het textielgrondstoffenmengsel 6,6% in petrolatum aan de Europese basisserie toe te voegen.¹⁵ Irritatie-reacties zijn zeldzaam en actieve sensibilisering is niet geobserveerd. Overigens worden de kleurstoffen uit het mengsel zelf zelden in kleding gebruikt. De kleurstoffen zijn echter niet puur en bevatten chemische stoffen die waarschijnlijk ook in kleding voorkomen of die kunnen kruisreageren met textielkleurstoffen. Het mengsel moet dus als een *indicator* voor textielallergie beschouwd worden.

Patiënten met een relevante reactie op het mengsel hebben vaak eczeem op de heupen, dijen, billen, hals, oksels, gezicht, plooiën, en rond de genitalia. Handeczeem komt ook voor, met name bij beroepscontactallergie voor kleurstoffen. Naast eczematieuze reacties kunnen ook prurigobeelden, voorbijgaande of persisterende op urticaria gelijkende reacties en diffuse jeuk voorkomen.¹⁵ Omdat het zelden mogelijk is om de kleurstoffen in specifieke kleren te bepalen, kunnen slechts algemene adviezen met betrekking tot kleding gegeven worden.

Alle kleding die vervaardigd is van katoen, wol, zijde of linnen is veilig, deze bevat nooit disperse kleurstoffen. Met betrekking tot kleding van polyester of andere synthetische vezels kan gesteld worden dat kleren met een lichte kleur veiliger zijn dan donkergekleurde. Dat geldt zeker ook voor ondergoed.¹⁵

METHYLISOTHIAZOLINON

Sinds de late jaren 1970 is methylisothiazolinon (MI) gebruikt als conserveermiddel in een 1:3 mengsel met methylchlorisothiazolinon (MCI/MI) in cosmetica, huishoudelijke producten en diverse industriële applicaties (zie hierboven). Dit gaf aanleiding tot een 'epidemie' van contactallergie voor MCI/MI in de jaren 1980.² De meeste gevallen waren veroorzaakt door de gechlorideerde component; aangenomen werd dat MI allergologisch veilig was. Methylisothiazolinon *alleen* kwam in gebruik aan het begin van dit millennium, vooral in industriële producten zoals verf, lak, vernis, poetsmiddelen, schoonmaakmiddelen, printinkt en metaalbewerkingsvloeistoffen. Al snel werden de eerste gevallen van contactallergie beschreven (en onlangs nog in dit tijdschrift).¹⁹ In 2005 werd MI toegestaan in een maximale concentratie van 100 ppm in cosmetica in de EU. Vijf jaar later werden de eerste patiënten met cosmeticumallergie door MI gezien en daarna werd vanuit vele Europese landen een snelle stijging van contactallergie voor MI gerapporteerd, vooral door het gebruik van cosmetica, met prevalenties van positieve plakproefreacties van tussen de 6 en 12% in groepen patiënten bij wie verdenking bestond op

contacteczeem. Gelijktijdig steeg de prevalentie van allergie voor MCI/MI, veroorzaakt door primaire MI-sensibilisatie. Veel patiënten, die allergisch zijn voor methylisothiazolinon, worden echter niet ontdekt door een positieve reactie op MCI/MI in de Europese basisserie, vanwege een te lage concentratie van MI daarin. Derhalve adviseerde de European Society of Contact Dermatitis in 2013 om MI in een waterige oplossing van 2000 ppm (0,2%) aan de Europese basisserie toe te voegen.²⁰

MI is momenteel een van de meest frequente contactallergenen, zodat dit onderwerp in een van de volgende nummers van dit tijdschrift apart besproken zal worden.

LITERATUUR

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Birchler A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
2. De Groot AC, Herxheimer A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *The Lancet* 1989;i:314-6.
3. Bruze M, Goossens A, Isaksson M. Recommendation to increase the test concentration of methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone in the European baseline patch test series – on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2014;71:35-40.
4. Svedman C, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe. Overview of the years 2001-2008. *Contact Dermatitis* 2012;67:312-4.
5. Färm G, Wahlberg JE. Isothiazolinones (MCI/MI): 200 ppm versus 100 ppm in the standard series. *Contact Dermatitis* 1991;25:104-7.
6. Davies E, Orton D. Identifying the optimal patch test concentration for methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2009;60:288-9.
7. Higgins E, Kirby B, Rogers S, Collins P. Methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone allergic contact dermatitis and the effect of patch test concentration. *Dermatitis* 2013;24:73-6.
8. Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B, Andersen KE, Gonçalo M, Goossens A, et al. Patch testing with methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone 200 ppm aq. detects significantly more contact allergy than 100 ppm. A multicentre study within the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2014;71:31-4.
9. Groot AC de, Flyvholm M-A, Lensen GJ, Menné T, Coenraads P-J. Formaldehyde en formaldehydedonoren. I. Formaldehyde, een lastig contactallergeen. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2009;19:350-5.
10. Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M. Routine diagnostic patch-testing with formaldehyde 2.0% (0.6 mg/cm²) may be an advantage compared to 1.0%. *Acta Derm Venereol* 2010;90:480-4.
11. Pontén A, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, et al. Patch testing with 2.0% (0.60 mg/cm²) formaldehyde instead of 1.0% (0.30 mg/cm²) detects significantly more contact allergy. *Contact Dermatitis* 2013;68:50-3.

12. Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1.0%. *Br J Dermatol* 2011;164:568-72.
13. Groot AC de. Contact allergy to formaldehyde (Commentaar op uitnodiging van de redactie). *Br J Dermatol* 2011;164:463.
14. Pontén A, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include formaldehyde 2.0% aqua in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis* 2013;69:372-4.
15. Isaksson M, Ryberg K, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include a textile dye mix in the European baseline series. *Contact Dermatitis* 2015;73:15-20.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

In de afgelopen drie jaar zijn er enkele belangrijke wijzigingen aangebracht in de Europese basisserie, de reeks van allergenen die bij iedereen, bij wie verdenking bestaat op contacteczeem, epicutaan wordt getest. Van het mengsel van methylisothiazolinon en methylchlorisothiazolinon werd de concentratie verhoogd van 100 naar 200 ppm (*parts per million*, delen per miljoen, [0,02%]) en die van formaldehyde van 1 naar 2%, beide in waterige oplossing. Met de lagere concentraties werd de contactallergie bij sommige patiënten niet ontdekt (fout-negatieve reacties), terwijl deze wel een positieve plakproefreactie laten zien op de hogere concentraties. Daarnaast zijn twee belangrijke allergenen toegevoegd: methylisothiazolinon (*sec*) en een mengsel van acht dispersieve kleurstoffen die in kleding worden gebruikt. De achtergronden van deze wijzigingen worden besproken en de volledige Europese basisserie getoond. Aan alle dermatologen wordt het advies gegeven om – indien nodig – hun basisreeks aan te passen en om te zetten in de huidige Europese basisserie.

TREFWOORDEN

Europese basisserie – allergisch contacteczeem – textielkleurstoffenmengsel – formaldehyde – methylisothiazolinon – methylchlorisothiazolinon

SUMMARY

In the past three years, some important changes have been implemented in the European baseline series, the series of allergens which are routinely tested in all patients with a suspected contact dermatitis. The concentration of the mixture of methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone has been increased from 100 to 200 ppm (*parts per million* [0.02%]) and that of formaldehyde from 1 to 2%, both in aqueous solution. When using the lower concentrations, some allergic patients remained unidentified (false-negative reactions), whereas they do react with a positive patch test to the higher concentrations. In addition, two important allergens have been added to the baseline series: methylisothiazolinone (*sec*) and a mixture of dyes which may be present in clothes (textile dye mixture). The rationale for these changes is discussed and the complete European baseline series is shown. It is advised that all dermatologists – if necessary – conform their baseline series to the current European baseline series.

KEYWORDS

European baseline series – allergic contact dermatitis – textile dye mix – formaldehyde – methylisothiazolinone – methylchlorisothiazolinone

Uw patiënt begrijpt u niet (en wat u daaraan kunt doen)

B.A. Jagtman¹, E.A. Jagtman²

¹ Dermatoloog, VieCuri MC, Venlo

² Arts-illustrator, Maastricht, proefschrift ontwerp en illustratie: www.evelienjagtman.com

Correspondentieadres:

Berend A. Jagtman

Postbus 1926

5900 BX Venlo

E-mail: bjagtman@viecuri.nl

Hebt u zich wel eens geërgerd aan een patiënt die de medicatie niet op de juiste manier gebruikt had? Of weer op de verkeerde dag voor de balie stond? Misschien kon uw patiënt niet goed lezen ... Bij laaggeletterden is het taalniveau en de schrijfvaardigheid zo laag dat zij niet goed kunnen functioneren in de maatschappij. Laaggeletterdheid komt in Nederland voor bij 11% van de bevolking.^{1,2} In de leeftijdscategorie 55-65 jaar is dat percentage zelfs hoger. Het is een misvatting om te denken dat het vooral om de niet-Kaukasische etnische groep in

Nederland gaat. De grootste groep laaggeletterden is de autochtone blanke Nederlander.^{1,2} Laaggeletterden hebben vaak beperkte gezondheidsvaardigheden (health literacy). Deze hebben patiënten nodig bij het zoeken naar medische informatie en het begrijpen en toepassen ervan op ziekte en levensstijl. Bij gezondheidsvaardigheden gaat het niet alleen om leesvaardigheden, maar ook om sociale vaardigheden die nodig zijn om de medische informatie in praktijk te brengen.¹

Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie gezondheidsvaardigheden:

1. Functionele gezondheidsvaardigheden (*functional literacy*): basisvaardigheden lezen, schrijven en basiskennis over gezondheid.
2. Interactieve gezondheidsvaardigheden (*social literacy*): cognitieve en sociale vaardigheden om informatie over gezondheid/ziekte te verkrijgen uit verschillende bronnen en toe te passen in samenhang met de eigen leefomstandigheden.
3. Kritische gezondheidsvaardigheden (*critical literacy*): het kritisch kunnen interpreteren en toepassen van gezondheidsinformatie.^{1,3}

Het is niet zo dat mensen met beperkte leesvaardigheden niet in staat zijn tot het niveau *critical literacy* te komen.³ Beperkte gezondheidsvaardigheden gaan gepaard met een ongezonder levensstijl (roken, obesitas), kortere levensverwachting en toegenomen zorgkosten.¹ Naast beperkte gezondheidsvaardigheden zijn laaggeletterden vaak digitaal niet vaardig. Ze kunnen niet overweg met de computer. Digitaal informatie opzoeken is daardoor niet mogelijk. En, wat is de waarde van een getekend informed consent, als de patiënt niet goed kan lezen of de inhoud van de tekst niet begrijpt?

HOE HERKEN JE LAAGGELETTERDHEID?

Laaggeletterden schamen zich voor hun beperkte lees- en schrijfvaardigheid. Zij zullen er niet gemakkelijk mee op de proppen komen. In de spreekkamer is het in een kort consult een uitdaging om dit te detecteren. Twickler geeft de informatiefolders aan zijn patiënten op zijn kop aan. Als hij ziet dat de patiënt de folder niet omdraait vraagt hij of de patiënt soms moeite heeft met lezen.⁴ Een aanwijzing voor laaggeletterdheid hebt u al wanneer de patiënt zich in de dag van het consult vergist heeft. Rechtstreeks vragen naar lees- en schrijfproblemen is de beste optie. De volgende drie vragen (met enige aanpassing) scoorden het beste in een onderzoek naar laaggeletterdheid in de Verenigde Staten.⁵ Hebt u vaak hulp nodig bij het lezen van folders of brieven? Hebt u moeite met schrijven of het invullen van formulieren? Hebt u problemen bij het begrijpen van folders met medische informatie over uw gezondheid? Het is vaak een bevrijding voor laaggeletterden om te kunnen vertellen dat zij moeite hebben met lezen en schrijven.

Laaggeletterd en ook nog bejaard geeft nog eens extra problemen. De informatieverwerking is bij ouderen veranderd. Ouderen verwerken informatie

langzamer dan jongeren. Het geheugen neemt af en vooral het werkgeheugen. De hoeveelheid informatie die een patiënt kan opnemen en verwerken neemt af met het ouder worden. Tegelijkertijd neemt de inhibitie af, dat wil zeggen de vaardigheid om irrelevante informatie te negeren.⁶

HOE ZORG JE ERVOOR DAT JE PATIËNT JE MONDELINGE BOODSCHAP BEGRIJPT?

Williams et al. beschrijven zes communicatiestappen voor een beter begrip van mondelinge informatie aan laaggeletterden.⁷

1. Vertraag je tempo, spreek langzaam en check de gezondheidsvaardigheden van de patiënt.
2. Gebruik spreektaal en geen vakjargon.
3. Laat plaatjes zien of teken voorbeelden.
4. Beperk je tot de meest belangrijke informatie, doseer de info en herhaal de instructies.
5. Gebruik de 'vertel mij' of 'laat mij zien' aanpak om te zien of de patiënt het begrepen heeft.
6. Wees respectvol en sensitief, want patiënten schamen zich voor hun laaggeletterdheid. Dit zal patiënten stimuleren mee te denken over hun eigen gezondheid.

Patiënten actief laten participeren bij het geven van medische informatie ondersteunt het herinneren van deze informatie.⁷ Bij uitleg over een contactallergie voor een conserveermiddel is het een effectieve strategie om het betreffende woord door de patiënt te laten aanwijzen op de ingrediëntenlijst van een cosmeticum.

WAT HELPT LAAGGELETTERDEN OM GESCHREVEN TEKST BETER TE BEGRIJPEN?

Er zijn een aantal handvatten om tekst duidelijker te maken voor laaggeletterden. Voor de hand ligt om korte zinnen te gebruiken en de tekst zo simpel mogelijk te houden. Afbeeldingen in informatiefolders zijn een krachtig hulpmiddel om het begrip te vergroten en het onthouden van de info te verbeteren.^{2,8} Houts et al. geven in een fascinerend overzicht een aantal richtlijnen waaraan de afbeeldingen moeten voldoen.⁸

- De afbeelding moet een duidelijke relatie hebben met de tekst.
- Maak tekeningen en foto's eenvoudig, kernpunten kunnen vergroot worden weergegeven, laat overbodige details weg.
- Omkadering en omcirkeling helpt bij het onthouden van de boodschap.

Afbeeldingen hebben ook een culturele dimensie. Zwarte mensen onthouden tekeningen met zwarte mensen beter dan tekeningen met blanke mensen. Houts et al. adviseren om zorgprofessionals de afbeeldingen te laten maken en niet kunstenaars.⁸ Een voorbeeld van een informatiefolder over parfümallergie voor laaggeletterden is weergegeven in figuur 1.

Het toegankelijk maken van bijsluiters voor laaggeletterden vraagt weer om een andere aanpak. Recent vermeldde *Medisch Contact* dat apothekers proberen

met pictogrammen de gebruiksinformatie van medicamenten voor deze doelgroep te verbeteren.⁹ Het anders indelen van bijwerkingen in bijsluiters van geneesmiddelen, namelijk niet in frequentie-indeling maar wat er aan gedaan kan worden (adviesindeling) helpt bij de therapietrouw.¹⁰ De stichting taal en schrijven biedt taalcursussen aan, speciaal voor laaggeletterden. Hier kunt u uw patiënt op wijzen.

DISCUSSIE

Laaggeletterdheid komt in Nederland voor bij 11% van de bevolking. Meer dan 1 op de 10 patiënten begrijpt uw boodschap mogelijk niet. Volgens de WGBO zijn alle zorgverleners verplicht hun patiënten op een voor hen begrijpelijke manier uitleg te geven over hun ziekte. Ook als dermatologen moeten wij hier wat mee. Probeer laaggeletterden te herkennen en de handvatten te gebruiken uit dit artikel. Ook onze spreekuurassistenten en verpleegkundigen zouden getraind moeten worden op het herkennen van laaggeletterdheid. De beroepsgroep kan nog meer doen. Denk aan het ontwikkelen van speciaal dermatologisch informatiemateriaal voor laaggeletterden. We geven hierbij een eerste voorzet (zie figuur 1). Misschien hebt u ooit zelf materiaal gemaakt voor laaggeletterden en wilt u dat delen? Stuur ons graag een mailtje!

LITERATUUR

1. Twickler ThB, Hoogstraaten E, Reuwer AQ, et al. Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden vragen om een antwoord in de zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A250.
2. Oosterberg E, Bakx J, Bommel H van, Elbrink S. Visueel voorlichtingsmateriaal voor laaggeletterden. *Tijdschr voor praktijkondersteuning* 2012;6:150-4.
3. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion Int* 2000;15:259-67.
4. Lutke Schipholt I. U houdt de folder op zijn kop. *Med Contact* 2010;65:1749-52.
5. Chew LS, Bradley KA, Boyko EJ. Brief questions to identify patients with inadequate health literacy. *Fam Med* 2004;36:588-94.
6. Weert J van, Jansen J, Duimen S van. In gesprek met ouderen. *Huisarts Wet* 2012;55:174-7.

SAMENVATTING

Laaggeletterdheid komt in Nederland regelmatig voor. Het heeft grote invloed op een dermatologisch consult. Handvatten worden gegeven hoe dermatologische informatie aan laaggeletterden kan worden verstrekt.

TREFWOORDEN

laaggeletterdheid – dermatologische informatie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen



Parfumallergie

- parfum is een geurstof
- daar kun je allergisch voor zijn
- parfum zit in de meeste crèmes
- kijk op de verpakking
- of doe de zelftest

Waar moet ik op letten?

Aan bijna alle crèmes worden geurstoffen (= parfum) toegevoegd. Daardoor ruikt de crème lekker. Helaas zijn sommige mensen allergisch (= overgevoelig) voor geurstoffen. Ze krijgen huiduitslag, zoals een rode jeukende huid.

Spuut je parfum alleen op je kleren en niet op je huid, dan kun je toch uitslag krijgen. De parfum komt via de lucht namelijk ook op je gezicht en oogleden. Zo kan je uitslag krijgen van die lekkere parfum van je vriendin of vriend. Of bijvoorbeeld door het parfum van de WC frisser.

Je kunt zien of er parfum in een crème zit door op de verpakking te kijken. Het staat onder het woord ingrediënten of ingrediënten. Soms staat er 'fragrance'; dat is het Engelse woord voor parfum.

Ingrediënten:
Aqua, Ammonium Laureth Sulfate, Ammonium Lauryl Sulfate, Dimethicone, Sodium Chloride, Glycer Distearate, Zinc Pyrithione, Citric Acid, Cetyl Alcohol, Sodium Citrate, Ammonium Xylenesulfonate, Cocamide MEA, Polyquaternium-10, Parfum, Hydrogenated Polydecene, Sodium Benzoate, Butylphenyl Methylpropional



Zelftest

Wanneer je twijfelt of een crème met een geurtje klachten geeft, dan kun je die crème testen op de binnenkant van je onderarm. Smeer de crème twee keer per dag op de huid aan de binnenkant van je onderarm. Als de plek na twee weken niet gaat jeuken en niet rood wordt, dan kun je de crème verdragen.

evelienjagtman.com

Figuur 1. Voorbeeld van een informatiefolder over parfumcontactallergie voor laaggeletterden.

7. Williams MV, Davis T, Parker RM, Weiss BD. The role of health literacy in patient-physician communication. *Fam Med* 2002;34:383-9.
8. Houts PS, Doak CC, Doak LG, Loscalzo MJ. The role of pictures in improving health communication: a review of research on attention, comprehension, recall, and adherence. *Patient Educ Couns* 2006;61:173-90.
9. SP. Pictogrammen op de bijsluiter. *Med Contact* 2015;72:1665.
10. Gudde-Kuiper P, Brabers A, Reitsma-van Rooijen M, Zijlstra C. Angst: een bijwerking van de bijsluiter? *Health Base, Nivel* 2011?
11. Overige info: www.gezondheidsvaardigheden.nl, www.lezenerschrijven.nl/gezondheid en www.uaanzet.nl (voor professionals).

SUMMARY

Low literacy occurs commonly in the Netherlands. It has a great impact on a dermatological consultation. Advice is given on how to present dermatological information to low literacy patients.

KEYWORDS

low literacy – dermatological information

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Type 1-segmentale morbus Darier

R.J. de Jonge¹, A.H.A.G. Ooms², R. Torenbeek³, M.C.G. van Praag⁴

¹ Destijds oudste co-assistent, afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, momenteel anios Chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Destijds aios pathologie, Pathan B.V., Rotterdam, momenteel patholoog Pathan B.V., Rotterdam

³ Patholoog, Pathan B.V., Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag

Sint Franciscus Gasthuis

Afdeling Dermatologie

Kleiweg 500

3045 PM Rotterdam E-mail: m.vanpraag@franciscus.nl

Morbus Darier (MD), ook bekend als dyskeratosis follicularis is een autosomaal dominant overervende huidaandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen.¹ Klinisch worden typische symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien. Mozaïcisme is beschreven bij MD, veroorzaakt door postzygotische mutaties, waarbij gelokaliseerde huidafwijkingen ontstaan in een segmentale distributie volgens de lijnen van Blaschko.² Bij deze gelokaliseerde vorm is het aangedane gebied klinisch en histologisch identiek aan gegeneraliseerde MD. Er zijn twee verschillende typen gelokaliseerde MD bekend, die zich van elkaar onderscheiden op basis van klinische expressie en pathogenese.³ Wij presenteren een casus met unilaterale segmentale MD, gezien op de polikliniek Dermatologie in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam, en bespreken de pathologie en therapeutische mogelijkheden van segmentale MD.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de polikliniek Dermatologie presenteerde zich een 64-jarige patiënte met persisterende, mild jeukende en irriterende rode huidafwijkingen aan de linkerflank, die enkele maanden aanwezig was. Haar klachten leken bij warmte toe te nemen.



Figuur 1. Linkerflank: Unilateraal gelokaliseerde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels.



Figuur 2. Linkerflank: Distributie volgens de lijnen van Blaschko.

Behandeling met clobetasol propionaat crème gedurende twee weken had weinig effect. Haar voorgeschiedenis vermeldt ruim tien jaar recidiverende huidafwijkingen in het aangedane gebied: dit is echter nooit geobjectiveerd door een dermatoloog. Daarnaast vermeldt haar medische voorgeschiedenis psoriasis, atriumfibrilleren en atriumflutter, waarvoor ze geen medicatie gebruikt. De dermatologische familieanamnese was blanco.

Lichamelijk onderzoek

De linkerflank toonde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels (figuur 1). De laesies hadden een unilaterale lokalisatie en ver-

liepen volgens de lijnen van Blaschko (figuur 2). Er waren geen nagel- of slijmvliesafwijkingen.

Differentiële diagnose

Segmentale MD, epidermale naevus met hyperkeratose, blaschkitis, herpes simplex of herpes zoster.

Histologisch onderzoek

Een bipt van een erythemateuze hyperkeratotische papel toonde aan de randen normale epidermis. Centraal in het bipt was er verlenging van de retelijsten met suprabasale acantholyse in de epidermis met dyskeratose zichtbaar. Hierbij tevens overliggende hyperkeratose met parakeratose. In de oppervlakkige dermis werd er een weinig uitgesproken perivascuair lymfocytair infiltraat met pigmentincontinentie gezien. Dieper in de dermis waren geen afwijkingen. Concluderend: acantholytische dyskeratose passend bij MD (figuur 3 en 4).

Diagnose

Unilaterale segmentale morbus Darier.

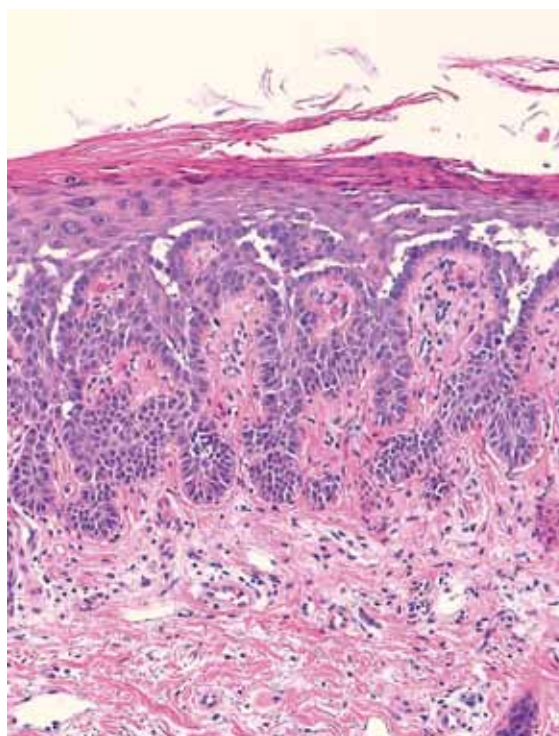
Therapie en beloop

Als behandeling werd gestart met tretinoïne 0,02% crème en ureum 10% crème. Tevens werd geadviseerd goede zonprotectie te gebruiken en hitte te vermijden. Bij de laatste poliklinische controle na vier weken behandeling was er sprake van een geringe verbetering.

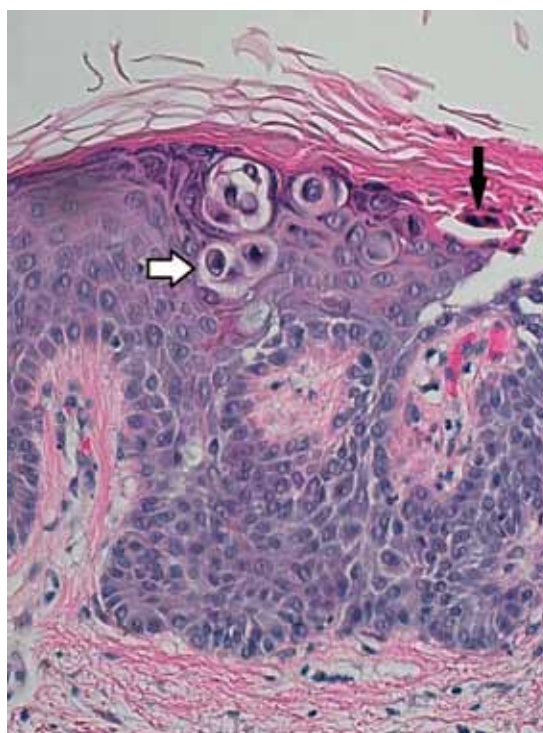
BESPREKING

MD is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen, gelokaliseerd op chromosoom 12q23-24.11, coderend voor een sarco/endoplasmatisch reticulum Ca²⁺ ATPase isoform 2-pomp (SERCA2).⁴ Als gevolg van een defect in de Ca²⁺-pomp is er een verstoorde adhesie tussen keratinocyten resulterend in histologische veranderingen zoals dyskeratose en acantholyse.¹ De prevalentie wordt geschat op 1:30.000-100.000.⁵ De ziekte presenteert zich vaak op 6- tot 20-jarige leeftijd.⁶ Klinisch worden symmetrisch gerangschikte rode of bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien, met name in de seborrhoïsche regionen. Expositie aan warmte, zweet en zonlicht kunnen de klachten verergeren.⁶ Naast huidafwijkingen kunnen ook nagelafwijkingen⁵ (fragiliteit, splijting, onychorrhexis en subunguale hyperkeratose) en mucosa-afwijkingen⁷ voorkomen. Spontane regressie is zeldzaam.

De gelokaliseerde vorm van MD werd in 1906 voor het eerst beschreven door Kriebich.⁸ De prevalentie van segmentale Darier is onbekend, maar wordt geschat op ongeveer 10% van alle gevallen van MD.⁹ Momenteel wordt er onderscheid gemaakt tussen twee segmentale varianten van autosomaal dominante huidaandoeningen met genetisch mozaïsme.¹⁰ Bij type 1 ontstaat mozaïsme door een somatische postzygotische mutatie in het ATP2A2-gen in een gezond embryo, waardoor heterozygositeit voor de



Figuur 3. Lesionaal huidbipt (H & E-kleuring 10x): Hyperkeratose en suprabasale acantholyse met dyskeratose.



Figuur 4. Lesionaal huidbipt (H & E-kleuring 20x): Corps grains (zwarte pijl) en ronds (witte pijl)

mutatie ontstaat.¹⁰ De aanwezigheid van mozaïsme voor de ATP2A2-mutatie bij deze variant is op moleculair niveau bevestigd.² Klinisch vertonen deze patiënten unilaterale segmentale huidafwijkingen volgens de lijnen van Blaschko, waarbij de omliggende huid geheel normaal is en er geen nagelafwijkingen worden gezien. Tevens betreft het meestal een blanco familieanamnese voor de aandoening. Sartori-Valinotti et al. hebben recent meerdere casus

beschreven met late presentatie van deze huidaandoening uiteenlopend van 29 tot 67 jaar.¹¹

Type 2 ontstaat in een embryo met een al bestaande heterozygote ATP2A2-kiembaanmutatie, waarbij een extra postzygotische mutatie door bijvoorbeeld mitotische recombinatie of non-disjunctie, optreedt. Dit leidt tot verlies van heterozygositeit met als gevolg homozygositeit dan wel hemizygositeit voor de onderliggende mutatie.¹⁰ Klinisch toont dit type, naast het symmetrische fenotype van gegeneraliseerd MD, segmentaal getroffen gebieden met een toegenomen ernst van het ziektebeeld.³ Soms is deze vorm de eerste uiting van gegeneraliseerd MD.

De diagnose segmentale MD wordt gesteld op basis van het typische klinische en histologische beeld. In onze casus betreft het een type 1-MD vanwege de beperkte unilaterale aangedane huid op de romp volgens de lijnen van Blaschko zonder andere huid-, nagel- en slijmvliesafwijkingen in combinatie met de bevindingen in het histologisch beeld. Voor de differentiële diagnose moet er gedacht worden aan segmentale morbus Grover en segmentale ziekte van Hailey Hailey.^{12,13}

Behandeling van segmentale MD is gelijk aan die van gegeneraliseerde MD. Een curatieve therapie is vooralsnog niet voorhanden. De behandeling is moeilijk en berust voornamelijk op symptoombestrijding en het voorkomen van een secundaire bacteriële infectie. Patiënten dienen uitleg te krijgen over de uitlokkende factoren. Het advies aan patiënten met MD is om de huid koel te houden en transpireren te verminderen door middel van lichte kleding, vermijding van zonlichtexpositie, goede zonprotectie gebruiken en afzien van een verblijf in warme klimaten.

Patiënten met een milde of segmentale vorm van MD kunnen vaak goed behandeld worden met een emolliens zoals ureum 10% crème, lokale corticosteroiden (klasse 2 of 3) of topicale retinoiden zoals tretinoïne en adapaleen. Patiënten met een ernstige of uitgebreide vorm van MD wordt geadviseerd te starten met orale retinoiden zoals acitretine of isotretinoïne.

SAMENVATTING

Morbus Darier (MD) is een zeldzame autosomaal dominant overervende huidaandoening. Karakteristieke huidafwijkingen zijn symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques. Mozaïcisme is beschreven bij MD waarbij de huidafwijkingen een segmentale distributie tonen. In dit artikel beschrijven wij een 64-jarige patiënte waarbij op basis van het klinisch en histopathologisch beeld de diagnose type 1-segmentale MD werd gesteld. Tevens bespreken we de pathogenese en therapeutische modaliteiten bij segmentale MD.

TREFWOORDEN

morbus Darier – segmentale morbus Darier – ATP2A2

LITERATUUR

1. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271-7.
2. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovmanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier disease. *J Invest Dermatol* 2000;115:1144-7.
3. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000;200:254-7.
4. MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca²⁺ transport by sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺-ATPases. *J Biol Chem* 1997;272:28815-28.
5. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
6. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
7. Bernabé DG, Kawata LT, Beneti IM, Crivellini MM, Biasoli ER. Multiple white papules in the palate: oral manifestation of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):e270.
8. Kriebich K. Zum wesen der psoropspermis Darier. *Arch Dermatol Syphilol* 1906;80:367.
9. Griffiths WAD, Leigh IM, Judge MR. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM: eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology Oxford: Blackwell Scientific*. 1998;1483-588.
10. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997;133:1505-9.
11. Sartori-Valinotti JC, Peters MS, Wieland CN. Segmental type 1 Darier disease: a case series highlighting late-onset disease. *Br J Dermatol* 2015 Feb 1.
12. Asahina A, Ishiko A, Saito I, Hasegawa K, Sawamura D, Nakano H. Grover's disease following multiple bilateral Blaschko lines: a rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology* 2012;225:183-7.
13. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:712-4.

SUMMARY

Darier's disease (DD) is a rare autosomal dominant genetic skin disorder. Characteristic skin changes consist of symmetrically distributed red to brown hyperkeratotic papules and plaques. Mosaicism has been described in DD in which the skin disorder shows a segmental distribution. In this article we present a 64-year-old patient diagnosed with type 1 localized Darier's disease based on clinical and histopathological features. In addition, we review the pathogenesis and therapeutic modalities of localized DD.

KEYWORDS

Darier's disease – localised Darier's disease – ATP2A2

Cutane vasculitis: meestal uitgelokt door een infectie, echter soms is een maligniteit de oorzaak!

K.S. Blankestijn¹, J.P. Esser², D.P. Hayes³, E.C. Hagen⁴, M.T. Bousema⁵

¹ Semi-arts interne geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, thans: anios interne geneeskunde, Diaconessenhuis Utrecht

² Nucleair Geneeskundige, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

³ Patholoog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁴ Internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁵ Dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

K.S. Blankestijn

E-mail: k.s.blankestijn@gmail.com

Vasculitis is de verzamelnaam voor een heterogene groep aandoeningen gekenmerkt door vaatwandschade ten gevolge van een inflammatoir proces. Bij leukocytoclastische vasculitis is sprake van fragmentatie van granulocyten veelal in kleine huidvatjes.¹ Dit beeld presenteert zich met niet-wegdrukbaar maculae en palpabele purpura op afhangende ledematen al dan niet met oedeem. Hierbij hoort een uitgebreide differentiële diagnose.^{2,3} Wij beschrijven een patiënt met cutane vasculitis en afwijkingen op PET-CT passend bij een maligniteit ter plaatse van het rectosigmoïd, terwijl geen andere oorzaak voor vasculitis werd gevonden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het betrof een 84-jarige man met, behoudens Dupuytren aan beide handen, een blanco voorgeschiedenis en geen medicatiegebruik. Patiënt presenteerde zich op de Eerste Harthulp in verband met kortademigheid waarna atriumfibrilleren werd vastgesteld en gestart werd met Lanoxin. Echter, bij lichamelijk onderzoek bleek tevens sprake van een huidbeeld: op beide onderbenen confluerende palpabele purpura met verspreid discrete crusteuze laesies met fors pitting oedeem voornamelijk op de voeten (figuur 1).

Patiënt werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Hij vertelde sinds zes weken toenemend vermoeid te zijn en twee kilo te zijn afgevalen. Tevens waren de onderbenen steeds dikker geworden. Sinds drie weken was toenemend roodheid op de benen aanwezig. Daarnaast vertelde patiënt de laatste maanden droge ogen en een droge mond te hebben en regelmatig een witte verkleuring van vingertoppen die binnen enkele uren wegtrok. De overige tractusanamnese was niet bijdragend.



Figuur 1. Het huidbeeld waarmee onze patiënt zich presenteerde.

Klinisch zagen wij een niet-zieke patiënt met bovengenoemd huidbeeld (figuur 1). Elders op

het lichaam werden geen huidafwijkingen gezien. Overig lichamelijk onderzoek was, behoudens een irregulaire pols, zonder afwijkingen.

Microscopisch onderzoek van een stansbiopsie van het rechteronderbeen toonde het beeld van leukocytoclastische vasculitis met ulceratie van overliggende epidermis en secundaire bacteriële infectie (figuur 2). Immunofluorescentieonderzoek toonde specifieke bevindingen. Dermale bloedvaten toonden grove deposities van fibrinogeen alsmede C3c. Er was sprake van geringe intravasculaire depositie van IgM. IgA, IgG en C1q waren negatief. Bloedonderzoek toonde zwak positieve ANA. Daaropvolgende ENA-screening (inclusief SSA-Ro en SSB-La) was negatief. Tevens waren de ANCA GBM/MPO/PR3 dot-blot, latex/RA en anti-CCP negatief. Overig screenend laboratoriumonderzoek voor vasculitis was niet bijdragend.

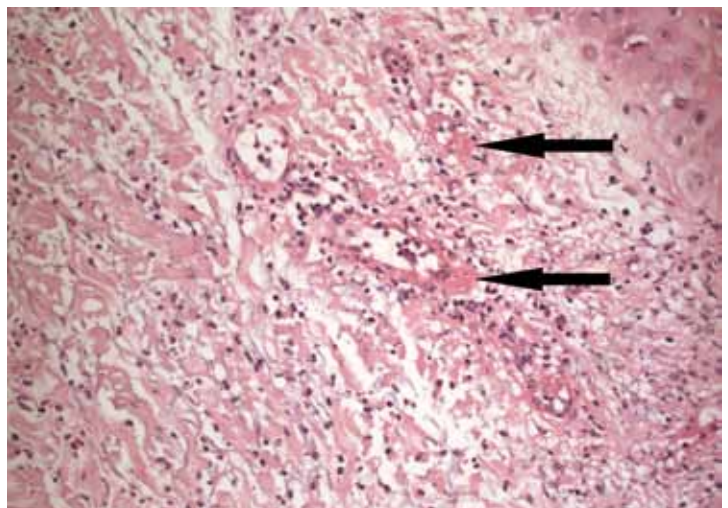
Voordat het diagnostisch proces vervolgd kon worden werd het beloop gecompliceerd door opname op de hartbewaking in verband met cardiogene shock waarbij sprake bleek te zijn van ernstig hartfalen. Bij coronairangiografie werden geen tekenen van vasculitis van de coronairarteriën gezien.

Aanvankelijk werd er gedacht aan een systeemziekte als oorzaak van het klinisch beeld. Aanvullend (serologisch) onderzoek gaf daar echter geen bevestiging voor. Het betreft dan ook een tot dat moment onverklaarde leukocytoclastische vasculitis. Omdat werd gedacht aan een paraneoplastisch verschijnsel werd een CT-thorax-abdomen verricht waarop een focale verdichting in de rechterbovenkwab van de long werd gezien en FDG PET-CT volgde. Hierop bleek de afwijking in de long niet pathologisch. Wel was sprake van pathologische FDG-stapeling ter plaatse van het rectosigmoïd met duidelijke darmwandverdikking passend bij maligniteit (figuur 3, links). Dit beeld zou in theorie ook kunnen passen bij een vasculitisbeeld met daarbij ischemie met dientengevolge ontsteking/inflammatie waardoor FDG-opname. Echter, aangezien er ook een verdachte lymfkliermetastase presacraal bij het rectosigmoïd bleek te zijn (figuur 3, rechts) lijkt het geheel toch het meest pas-

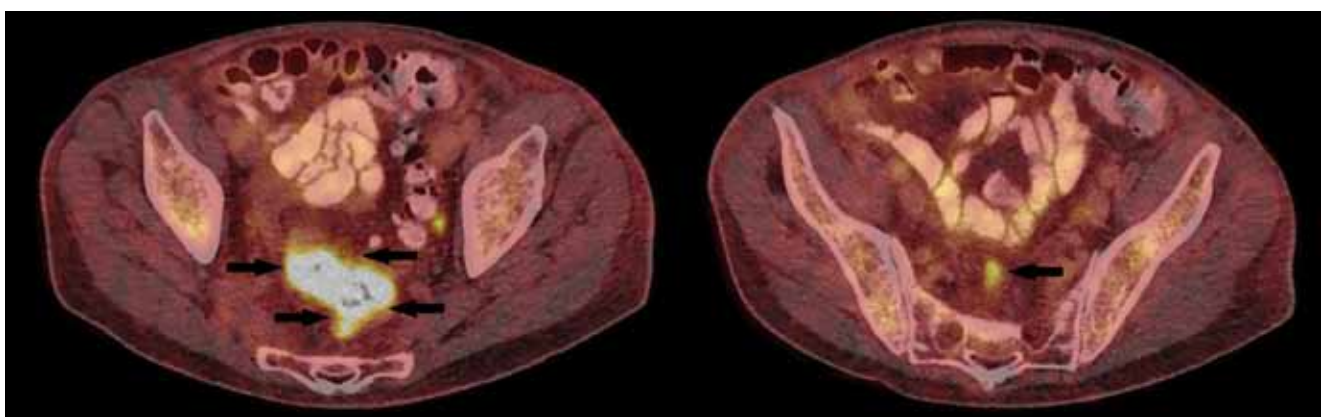
send bij een maligniteit. Gedurende voorbereiding voor coloscopie verslechterde de toestand van patiënt acuut; patiënt is overleden waarbij oorzakelijk werd gedacht aan darmischemie in combinatie met hartfalen. Er werd geen toestemming voor obductie verkregen.

BESPREKING

De Richtlijn Diagnostiek kleinevatenvasculitis 2010 (CBO) beschrijft onderliggende oorzaken geïdentificeerd bij patiënten die zich presenteren met cutane kleinevatenvasculitis (tabel 1). In 30-63% van de gevallen van cutane vasculitis betreft het een geïsoleerde vasculitis. Meest gerapporteerde infecties geassocieerd met vasculitis zijn bacteriële infecties met voornamelijk streptokokken en virale infecties, medicatie die vasculitis kan uitlokken is zeer divers, maligniteiten die bij vasculitis gevonden kunnen worden zijn veelal paraproteïnemieën of lymfoproliferatieve aandoeningen en bij bindweefselziekten kan bijvoorbeeld gedacht worden aan dermatomyositis of (systemische) lupus erythematoses.²



Figuur 2. PA van het huidbeeld vergroting 200x, HE gekleurd. Te zien is het beeld van leukocytoclastische vasculitis. Kenmerkend is de fragmentatie van granulocyten (= leukocytoclasie) met fibrinoïde destructie van vaatwanden (zie pijlen). Het infiltraat bestaat uit neutrofielen en soms eosinofielen (granulocyten) in tegenstelling tot lymfocyten.



Figuur 3. Transversale doorsnede van CT-beeld en fusiebeeld van CT met FDG-PET-beeld 65 minuten na 150 MBq FDG. Links: Pathologisch verdikte darmwand met pathologische FDG-opname. Rechts: Pathologisch vergrote klier met pathologische FDG-opname.

Tabel 1. Onderliggende oorzaken bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis (uit: CBO. Richtlijn diagnostiek kleinevatenvasculitis 2010.²).

Auteur	Sais	Hodge	Gysel-brecht	Sanchez	Watts	Jessop	Blanco	Garcia-Porrúa	Gibson	Fiorentino	Range (%)
Aantal patiënten (n)	160	54	63	101	84	69	303	62			
Infecties	28		10	9	5	35	3	11		15-20	3-35
Medicatie	10	11	8	13	1	9			5	10-15	1-15
Maligniteiten	10	2	3	8	8	4	2	4	5	<5	2-10
Bindweefselziekten	8					23			22		8-23
RA		6	2	12	1		6	12			1-12
SLE		6	6	6	5		2	8			2-8
Sjögren		2		3	3		1	3			2-3
Behçet	2		3					2			2-3
Sarcoïdose	2						1	1			1-2
Hypergamma-globulinemie		4		2							2-4
Cryoglobulinemie	1		2	3			7	5			1-7
HSP		4	10				23	15	15		4-23
PAN			2	7			10	4			2-10
Wegener			3	3	6		2	2			2-6
Churg-Strauss	3				3		1				1-3
Darmziekten	3										2-5
Overig	3				3		1	2			1-3

Het pathofysiologisch mechanisme achter het ontstaan van leukocytoclastische vasculitis als paraneoplastisch verschijnsel is tot op heden niet opgehelderd. Een aantal hypothesen:^{4,7}

1. Door het maligne proces verminderd vermogen tot verwijderen van immuuncomplexen;
2. Productie van immuunglobulines die niet alleen gericht zijn tegen abnormale tumorcellen maar ook tegen normaal endotheel;
3. Cytokinelease door maligniteit hetgeen vaatwandschade veroorzaakt;
4. Een vorm van vertraagde hypersensitiviteitsreactie op depositie van tumoreiwitten in de vaatwand.

Door Loricera et al. werden 421 patiënten met cutane vasculitis retrospectief geanalyseerd op aanwezigheid van onderliggende maligniteiten, waarbij werd aangehouden dat het vasculitisbeeld mogelijk geassocieerd was met maligniteiten wanneer er geen andere factoren verklarend voor vasculitis waren (zoals infecties, medicatie en herkende auto-immuunziekten), wanneer beide ziekten gelijktijdig (≤ 12 maanden) optraden en/of wanneer er gedurende follow-up gelijktijdig recidieven van beide

ziekten optraden.³ Bij 16 (3,8%) volwassen patiënten bleek sprake van een maligniteit; 9 hematologische maligniteiten (onder andere non-hodgkinlymfoom, myelodysplastisch syndroom, leukemieën), 7 solide tumoren (3 plaveiselcelcarcinomen in hoofd-halsgebied, 2 mammacarcinomen, 1 blaascarcinoom en 1 adenocarcinoom van de long). 3,8% komt overeen met andere eerder verrichte kleinere studies waarin 2 tot 5% van de patiënten met leukocytoclastische vasculitis een maligniteit hadden, merendeels hematologisch maar ook solide tumoren.^{3,7}

Bij onze patiënt was hoogstwaarschijnlijk sprake van een rectosigmoidcarcinoom. Omdat geen andere oorzaak voor cutane vasculitis werd gevonden gaan wij ervan uit dat het veronderstelde carcinoom de oorzaak was.

In literatuur worden aanbevelingen gedaan wanneer gedacht moet worden aan paraneoplastische oorzaken van leukocytoclastische vasculitis. Bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis zal altijd anamnese en lichamelijk onderzoek moeten worden gedaan gevolgd door gericht laboratoriumonderzoek en op indicatie, afhankelijk van eerdere bevindingen (zoals snel ontstaan van een huidbeeld, hoge leeftijd

en een slechte of geen respons op corticosteroïden of andere immuunsuppressie) aanvullend onderzoek.^{4,5,7,8} Wanneer sprake is van onverklaarbare vasculitis na anamnese en/of het lichamelijk onderzoek en er bij aanvullend onderzoek aanwijzingen zijn voor onderliggende maligniteiten zal (voor leeftijd geschikte) screening op maligniteiten moeten plaatsvinden.^{3,8}

Zoals bij ieder paraneoplastisch verschijnsel bestaat de behandeling van een paraneoplastische cutane vasculitis uit zo mogelijk een behandeling van onderliggende maligniteit; de cutane vasculitis zal dan in remissie gaan.³

LITERATUURLIJST

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(1):1–11
2. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek kleinevatenvasculitis. Utrecht; Van Zuiden Communications. 2010. p. 31
3. Loricera J, Calvo-Rio V, Ortiz-Sanjuan F et al. The Spectrum of Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis in a Defined Population Incidence and Clinical Features. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:331–343
4. Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7:352–8
5. Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol*. 2011;30:373–380
6. Gonzalez-Gay MA, García-Porrúa C, Salvarani C et al. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:305–7
7. Buggiani, G, Krysenka A, Grazzini M et al. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatologic Therapy*. 2010;23:597–605
8. Callen JP. Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis – Incidence and Predictive Features, reviewing Loricera J et al. *Medicine (Baltimore)* Nov 2013. *NEJM Journal Watch*. Nov182013 [online tijdschrift].

SAMENVATTING

Paraneoplastische leukocytoclastische vasculitis is een zeldzame variant van cutane vasculitis veroorzaakt door onderliggende neoplasieën, merendeels hematologische maligniteiten maar ook solide tumoren. Door het, waar mogelijk, behandelen van de maligniteit zal het huidbeeld veelal in remissie gaan. Bij patiënten met onverklaarbare vasculitis na anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek moet een paraneoplastisch verschijnsel worden overwogen en zal, wanneer de verdenking daarop hoog is, (voor leeftijd geschikte) screening op maligniteiten moeten plaatsvinden.

TREFWOORDEN

leukocytoclastisch – vasculitis – paraneoplastisch

SUMMARY

Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis is a rare variant of cutaneous vasculitis caused by an underlying neoplasia, mostly hematological malignancies but also solid tumours. By treating the neoplasm (when possible), the skin changes will often go into remission. In patients with an unexplained cutaneous vasculitis after a proper work-up (full history and examination and relevant investigations) one should consider a paraneoplastic condition and if the index of suspicion is high age appropriate cancer screening should follow.

KEYWORDS

leukocytoclastic – vasculitis – paraneoplastic

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn basaalcelcarcinoom 2015

S.A.T. Karsch^{1*}, A. Lamberts^{1*}, N.W.J. Kelleners-Smeets²

*gedeeld eerste auteurschap

^{1.} Arts-onderzoeker en richtlijnmedewerker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

^{2.} Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Aniek Lamberts

E-mail: a.lamberts@nvdv.nl

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is een lokaal invasieve maligne huidtumor met langzame groei. Het is de meest voorkomende vorm van kanker onder blanke Nederlanders.¹ De laatste tien jaar neemt het aantal patiënten met een BCC toe met 8% per jaar, wat betekent dat één op de zes Nederlanders een BCC ontwikkelt.^{2,3}

De oorspronkelijke richtlijn Basaalcelcarcinoom dateert uit 2002. In 2007 werd de richtlijn voor het eerst herzien. In 2014 volgde voor de eerste keer een modulaire herziening van het onderdeel *Behandeling van het superficiael basaalcelcarcinoom* in de hoofdstukken *Photodynamische therapie*, *Imiquimod* en *5-fluorouracil*. Daarnaast werden de hoofdstukken *Leidraad tot keuze voor behandeling* (H11) en *Follow-up* (H12) herzien. De richtlijn kreeg twee nieuwe hoofdstukken: *Vismodegib* (H10) en *Incidentie en prevalentie* (H1).

HERZIENING 2015

De herziening in 2015 kwam tot stand nadat in de commentaarfase van de herziening van 2014 veel opmerkingen kwamen op de hoofdstukken die niet herzien waren. Het gedeeltelijk aanpassen van de richtlijn heeft voordelen in de zin dat het werk en de tijd beperkt is. Een nadeel kan zijn dat veranderingen in een onderdeel ook gevolgen kunnen hebben voor de overige tekst. Hier is zoveel mogelijk rekening mee gehouden. Per hoofdstuk is terug te vinden wanneer de evidence in de richtlijn is opgenomen. De werkgroep heeft in 2015 de volgende hoofdstukken herzien; *Diagnostiek* (H2; voor-

heen *Pathologie*), *Conventionele excisie* (H3), *Mohs micrografische chirurgie* (H4), *Radiotherapie* (H5) en *Leidraad tot keuze van een behandeling* (H11). In deze samenvatting worden enkel de herziene hoofdstukken samengevat.

DIAGNOSTIEK

In 2007 bestond dit hoofdstuk enkel uit een beschrijving over histopathologie. In 2015 werden de alinea's *Klinische diagnostiek* en *Dermatoscopie* toegevoegd.

Met het oog op de groeiwijze van de tumor (en dus niet op de differentiatie die gezien wordt) zijn vier subtypen van het BCC te onderscheiden:

1. Het nodulair BCC (nBCC), in het verleden ook wel compact of solide genoemd. Er zijn grote nesten met duidelijke begrenzing naar het omgevende niet-aangedane weefsel. De stromareactie is vaak beperkt.
2. Het superficiële BCC (sBCC), zeer oppervlakkige nesten, beperkt tot het stratum papillare, vaak multifocaal in contact met de epidermis.
3. Het sprieterige BCC (in Engelstalige literatuur wordt hiervoor ook wel de term morpheaform gebruikt), kleine strengtjes van basaloïde cellen omgeven door desmoplastisch stroma, de begrenzing naar het omgevende weefsel is vaak onscherp.
4. Het micronodulaire basaalcelcarcinoom, groeiend in kleine, fraai afgeronde nesten elk ongeveer ter grootte van de bulb van een haarfollikel.

Een huidstansbiopsie geeft in 60,9-80,7% van de gevallen een goed beeld weer van het histologisch subtype van de tumor.⁴⁻⁶

De betrouwbaarheid van de klinische diagnose BCC varieert van 51-85,5%.⁷⁻¹¹ De werkgroep beveelt aan de diagnose BCC in principe vast te stellen door middel van histopathologisch onderzoek. Bij een sterke klinische verdenking op een BCC, gelokaliseerd op een laagrisicolocatie (tabel 1) of bij patiënten met talrijke BCC's, kan men hiervan afwijken.

De rol van dermatoscopie in de diagnostiek naar non-melanoma huidkanker groeit. De criteria voor dermatoscopie bij BCC zijn vertakkende vaatjes, leisteengrijze, ovoïde structuren of globules, ulceratie, esdoornachtige gebieden, spaakwielstructuur. Dermatoscopie geeft een sensitiviteit van 95-97%, een specificiteit van 87-96% en een positief voorspellende waarde van 88-96% voor de diagnose BCC.¹² Maar net als voor de klinische diagnostiek geldt dat dermatoscopie de histopathologische diagnostiek vooralsnog nog niet kan vervangen.

CONVENTIONELE EXCISIE

Conventionele excisie (CE) is een excisie met vooraf bepaalde marges en routinepathologie. Na excisie wordt histologisch onderzoek gedaan om te bepalen of de snijvlakken tumorvrij zijn. Hierbij dienen zowel centrale doorsnijdingen als de puntjes van de excisie histologisch te worden beoordeeld. Bij CE wordt een selectie van de snijranden beoordeeld daar waar bij Mohs micrografische chirurgie (MMC) de snijranden volledig worden beoordeeld.

De effectiviteit van een behandeling wordt beoordeeld aan de hand van het recidiefpercentage. Bij de search werden 7 gerandomiseerde studies (10 publicaties) gevonden. Dit waren op 1 na, studies die CE van primaire laagrisico-BCC's vergeleken met ALA-PDT, MAL-PDT, imiquimod, curettage en cryochirurgie. Het recidiefpercentage na 3 tot 10 jaar varieert van 2-17% (tabel 2).¹³⁻²³ CE is effectiever dan PDT, imiquimod-crème en elektrodesiccatie, en cryochirurgie. Er is één gerandomiseerde studie die CE van primaire BCC's (n = 204) vergeleek met MMC (n = 204) voor hoogrisico-BCC's in het gelaat.^{14,20} De 10 jaar follow-updata was beschikbaar van slechts 38,6% van de geïncludeerde patiënten. De recidiefpercentages na 10 jaar waren 12,2% in de groep met CE en 4,4% in de groep na MMC (p = 0,100).¹⁴

In de gevonden studies werd ook gekeken naar de kans op een radicale excisie met een vooraf vastgestelde marge. Radicaliteitspercentages na CE met een klinische marge van 3-4 mm van laagrisico-BCC's varieerden van 93,6%-97,7% (tabel 2).^{13-15,17-23} Bij CE met een klinische marge van 3 mm van een primair hoogrisico-BCC in het gelaat, blijkt 18% irradicaal verwijderd te zijn.²⁰ Bij een recidief BCC is zelfs 30% irradicaal verwijderd. De werkgroep adviseert bij CE een klinische marge van 3-4 mm aan te houden bij een laagrisico-sBCC of laagrisico-nBCC. Bij een hoogrisico-BCC beveelt de werkgroep een minimale klinische marge aan van 5 mm.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE

Bij MMC wordt van een uitgesneden preparaat het gehele snijvlak peroperatief (door middel van horizontale vriescoupes) onderzocht. Door het combineren van lokalisatie van tumor in het histologisch preparaat met cartografie van het defect bij de patiënt, spreekt men van micrografische chirurgie. Met

de peroperatief verkregen vriescoupes wordt bijna 100% van het snijvlak histologisch onderzocht, waarbij volledige radicaliteit nagestreefd wordt. Hiermee kan krap worden geopereerd en direct aansluitend een reconstructie plaatsvinden.

Er zijn twee cohortstudies en één gerandomiseerde studie gevonden die MMC vergelijkt met CE. Uit deze studies blijkt dat MMC een effectieve behandeling is voor primair hoogrisico-BCC's (recidiefpercentages van 1,4-3,1% in vijf jaar) en recidief BCC's (recidiefpercentages van 2,4-4,0% in vijf jaar) in het gelaat.^{16,20,24} Ook op lange termijn (na 10 jaar) bleken minder recidieven voor te komen bij MMC in vergelijking met CE (4,4% vs 12,2% bij primair BCC; 3,9% vs 13,5% bij recidief BCC).¹⁴ Slechts één studie vergeleek het cosmetisch resultaat van MMC met CE en vond geen verschil.²⁵ Zoals te verwachten, bleek de defectgrootte de belangrijkste prognostische factor voor het cosmetisch resultaat.

De kosten van MMC zijn hoger in vergelijking met andere behandelingen.²⁶⁻²⁸ Dit verschil wordt met name veroorzaakt door de hogere personele kosten als gevolg van de langere duur van de ingreep. Uit een kosteneffectiviteitsberekening van Mosterd et al. blijkt na vijf jaar follow-up dat MMC kosteneffectief is in de behandeling van het recidief BCC in het gelaat.²⁰

MMC is een meer tijdrovende en arbeidsintensievere behandeling in vergelijking met CE. De werkgroep beveelt aan om MMC te reserveren voor de behandeling van hoogrisico-BCC's in het gelaat of voor BCC's in lastig te reconstrueren esthetische subunits. MMC valt als behandeling te overwegen voor de indicaties in tabel 3.

RADIOTHERAPIE

Huidtumoren kunnen ook worden behandeld met radiotherapie. Met name elektronenstraling (4-20 MeV) en orthovoltagestraling (80-250 kV) worden gebruikt. Bij grotere en diep infiltrerende tumoren kan interstitiële radiotherapie (brachytherapie) en fotonenstraling (4-10 MV) worden ingezet.

De literatuur search resulteerde in twee gerandomiseerde studies uit 1986 en 1997.^{29,30} Omdat deze literatuur oud en achterhaald is en er verder geen prospectief onderzoek voor handen is, wordt in deze richtlijn gebruikgemaakt van tien retrospectieve studies (vanaf 2000). Behandeling met orthovolt- en elektronenbestraling levert een tweejaarsrecidiefpercentage op van 0-7% en een vijfjaarsrecidiefpercentage van 4,2-26,7%.³¹⁻³⁸ Het cosmetisch resultaat van brachytherapie ten opzichte van CE werd door artsen als goed omschreven bij 97% na excisie en bij 40% na radiotherapie. Patiënten beoordeelden het resultaat als goed in 87% na excisie en 69% na radiotherapie.³⁹ Retrospectieve studies over orthovolt- en elektronen-therapie toonden een voldoende tot goed cosmetisch resultaat bij 83-95% beoordeeld door artsen.^{35,37,40}

Tabel 1. Prognostische factoren.

	'laag risico'	'hoog risico'
Histologisch groeitype	niet agressief (nodulair, superficiael)	agressief (sprieterig, micronodulair)
Lokalisatie	Romp	H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooï, neus)
Grootte	< 2 cm	≥ 2 cm
Eerdere therapie	primaire tumor	recidief tumor

Tabel 2. Overzicht van studies naar marges bij conventionele excisie van primair BCC.

Studie	Excisie vs	Marges	Radicaliteits-percentages in de excisiegroep	Recidief-percentages in de excisiegroep
Bath-Hextall (2014) ¹³	Imiquimod	4 mm voor sBCC en nBCC op laagrisico lokalisaties	n.b.*	2,0%
Roozeboom (2013) ¹⁵	ALA-PDT	3 mm voor nBCC	97,7%	2,3%
Cosgarea (2012) ²¹	ALA-PDT	3 mm voor sBCC en nBCC	n.b.	sBCC en nBCC 4,3%
Szeimies (2008) ²²	MAL-PDT	3 mm voor sBCC (geëxcludeerd neus, nasolabiaal, orbitaal), tumorgrootte 8-20mm	93,6%	0%
Mosterd (2008a) ¹⁷	ALA-PDT	3 mm bij nBCC (tumorgrootte max 20mm, 51% gelaat)	97,7%	2,3%
Mosterd (2008b) ²⁰	Mohs micrografische chirurgie	3 mm (primair hoog-risico BCC's en recidief BCC in het gelaat)	Primair BCC 82% Recidief BCC 70%	Primair BCC 4,1% Recidief BCC 12,1%
Kuijpers (2007) ¹⁸	Curettage + cryochirurgie	3 mm sBCC en nBCC (tumor-grootte max 20mm, hoofd-hals)	93,9%	8,4%
Rhodes (2004) ²³	MAL-PDT	5 mm nBCC	n.b.	4,0%
Rhodes (2007) ¹⁹	MAL-PDT	5 mm nBCC	96%	4,0%
van Loo (2014) ¹⁴	Mohs micrografische chirurgie	3 mm (primair BCC en recidief BCC)	n.b.	Primair BCC 12,2% Recidief BCC 13,5%

n.b.: niet beschreven.

Tabel 3. Indicaties voor MMC.

Primair BCC in de H-zone > 10 mm;
Primair BCC op oogleden en ala nasi/ neuspunt > 5 mm
Primair BCC in het gelaat buiten de H-zone > 10 mm van een agressief groeitype of >15 mm met een nodulair groeitype
Recidief BCC in het gelaat
Irradicaal geëxcideerd BCC in het gelaat

Tabel 3 is tot stand gekomen op basis van evidence (Smeets 2004, Mosterd 2008 en van Loo 2014) en expert opinion.

Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een BCC indien een chirurgische behandeling op bezwaren stuit. Behandeling met radiotherapie is tijdrovend. De patiënt dient veelal vier á vijf keer

per week gedurende twee tot vijf weken naar het instituut te komen. Daarnaast is radiotherapie een relatief dure behandeling.²⁸

LEIDRAAD TOT KEUZE VAN EEN BEHANDELING

In dit hoofdstuk geeft de werkgroep aan dat er verschillende factoren meespelen in de behandeling van een patiënt met een BCC. Zo zijn er de risico-factoren zoals weergegeven in tabel 1. Daarnaast zijn er ook patiëntkenmerken die de keuze voor een behandeling bepalen.⁴¹ De versie van de richtlijn in 2007 bevatte een tabel met 'plussen' en 'minnen' per behandeling, rekening houdend met diverse tumorkenmerken. De werkgroep is van mening dat zo'n tabel de individuele patiënt geen recht doet. De behandeling van patiënten met een BCC blijft maatwerk en er dient ruimte te blijven voor gefundeerd afwijken van deze richtlijn.

LITERATUUR

- Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
- Vries E de, Nijsten T, Louwman MW, Coebergh JW. Skin cancer epidemic in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768.
- Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
- Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:894-8.
- Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:69-71.
- Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, Erp PE van, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:985-9.
- Moffatt CR, Green AC, Whiteman DC. Diagnostic accuracy in skin cancer clinics: the Australian experience. *Int J Dermatol* 2006;45:656-60.
- Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? *ANZ J Surg* 2005;75:415-20.
- Har-Shai Y, Hai N, Taran A, et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: a prospective study of 835 lesions in 778 patients. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1982-9.
- Schwartzberg JB, Elgart GW, Romanelli P, Fangchao M, Federman DG, Kirsner RS. Accuracy and predictors of basal cell carcinoma diagnosis. *Dermatol Surg* 2005;31:534-7.
- Ahnlide I, Bjellerup M. Accuracy of clinical skin tumour diagnosis in a dermatological setting. *Acta Derm Venereol* 2013;93:305-8.
- Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75.
- Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:96-105.
- Loo E van, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
- Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:280-7.
- Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of non-melanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011;147:540-6.
- Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;159:864-70.
- Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33:579-87.
- Rhodes LE, Rie MA de, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9:1149-56.
- Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:980-4.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1302-11.
- Rhodes LE, Rie M de, Enström Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17-23.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7.
- Smeets N, Krekels G, Ostertag J, et al. Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a prospective randomized trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
- Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. *Arch Dermatol* 2006;142:187-94.
- Wilson LS, Prgenzner M, Basu R, et al. Fee comparisons of treatments for nonmelanoma skin cancer in a private practice academic setting. *Dermatol Surg* 2012;38:570-84.
- Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:96-103.
- Avril MF, Aupein A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvallet P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

PRAKTIJKVOERING

Anderhalvelijnszorg: devaluatie of juist opwaardering van het vak?

Interview met Willem van den Berg, dermatoloog Winterswijk

W.P. Arnold

Dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede-Wageningen

*Correspondentieadres:
Dr. W. Peter Arnold
E-mail: arnoldp@zgv.nl*

Terwijl depressie Jonas hier aan land kwam, na eerst het openbare leven in New York te hebben stilgelegd, reisden de leden van de Refereerclub Arnhem e.o. af naar Winterswijk om daar een gesprek te hebben met voormalig lid Willem van den Berg. Reden van komst: na beëindiging van zijn dienstverband in het regionale ziekenhuis op 65-jarige leeftijd wilde hij zijn beroepsleven geleidelijk gaan afbouwen als ZZP'er in onder andere de anderhalvelijnszorg. We waren erg benieuwd naar zijn ervaringen hiermee: wat vormde zijn inspiratie, hoe geef je het vorm, waar loop je tegenaan bij de opzet, hoe wordt het gewaardeerd door collega's, huisartsen en patiënten, etc., etc. Dit artikel geeft een samenvatting van deze avond (met extra dank voor zijn echtgenote Margot, die de voortreffelijke catering verzorgde).

DE AANLEIDING

Dochterlief deed de huisartsenopleiding en bemerkte een groot hiaat hierin: dermatologie... Alhoewel 15 tot 20% van alle patiënten de huisarts bezoekt met een dermatologisch probleem, wordt hier (landelijk!) in de opleiding geen structurele aandacht aan geschonken. Terwijl de aantasting van de *Quality of Live* door een huidziekte in dezelfde range kan liggen als die door een myocardinfarct, depressie of interne maligniteit. Enfin, dat hoeft een dermatoloog niet uitgelegd te worden, dus samen schreven ze een introductiecursus dermatologie en gaven vervolgens meerdere voordrachten aan haar

mede-haio's. De positieve reacties van opleiders en huisartsen-in-wording brachten hem vervolgens op het idee dat het opzetten van regionale anderhalveszorg een zinvolle en nuttige afsluiting van zijn beroeps carrière zou kunnen zijn.

DE UITWERKING

Het hoofd Zorginkoop Huisartsen (ZH) van de regionale Zorgverzekeraar reageerde aanvankelijk zeer enthousiast bij het aangevraagde kennismakingsgesprek, doch intern liep de uitwerking hiervan vervolgens volledig vast (...). Toen hij merkte bij de Zorgverzekeraar op een dood spoor te zijn beland, knoopte hij gesprekken hierover aan met drie verschillende huisartspraktijken in zijn woonplaats: een reageerde enthousiast en twee zagen het absoluut niet zitten (...). Met deze vooruitstrevende praktijk maakte hij vervolgens opnieuw een afspraak met het hoofd ZH en daar kregen ze vervolgens te horen dat er eerst een business case van minimaal vier pagina's geschreven moest worden en tevens dat alle participerende patiënten aan een evaluatie-enquête onderworpen zouden moeten worden. Dit zag de desbetreffende HOED (huisartsen onder een dak) absoluut niet zitten, dus besloot hij maar om het onafhankelijk van derden volledig zelf op te zetten.

DE PRAKTIJK

De Raad van Bestuur en de Medische Staf van zijn voormalige ziekenhuis hadden al aangegeven geen bezwaar te hebben als hij in een huisartsenpraktijk dermatologische patiënten zou gaan diagnosticeren en –voor zover in die setting mogelijk– behandelen. In zijn contract stond immers niets over concurrentiebeding en de wachttijden op de polikliniek dermatologie waren dusdanig lang, dat dit verder voor niemand nadelig zou hebben. Hij schreef zich

in bij de Kamer van Koophandel als ZZP'er van het bedrijf DERMAGO met als werkzaamheid 'tijdelijke dienstverlening aan huisartsen'. Tevens schafte hij zich een tas aan vol 'dermatologisch instrumentarium': zijn eigen favoriete verdovingsspuitjes, biopten, pincetten, schaaftjes, dermatoscoop, ferichloride, etc. Zijn dochter had uitgerekend dat als hij 75,- euro per uur vroeg, de huisarts zijn loon kon betalen door het declareren van dubbele consulten en de eventuele verrichting. Veel kleine ingreepjes zoals shave-excisies van fibromen worden namelijk bij de huisarts nog wel vergoed door de Zorgverzekeraar en sinds mei 2012 niet meer in het ziekenhuis... Op deze wijze kwam hij 'op proef' binnen bij de oorspronkelijk al enthousiaste HOED. Dat beviel dusdanig goed dat hij mede door positieve mond-op-mond-reclame inmiddels een dagdeel per week samen met een huisarts en/of haio werkt in deze praktijk in Winterswijk, een dagdeel per maand in Aalten en twee dagdelen per maand in Nijmegen.

DE VOOR- & NADELEN

'Wat?!' reageerden wij aanvankelijk, 'slechts 75,- euro per uur?! Daarmee devalueer je de waarde van jouw jarenlange ervaring als medisch specialist, speel je zorgverzekeraars in de kaart en dwing je het dreigende overschot aan 'jonge klaren' om ver onder het normale uurtarief te gaan werken...' Vervolgens

kwam de nuancering: geen pensioenpremie meer, ook geen arbeidsongeschiktheidsverzekering, geen secretaresse in dienst die de correspondentie en de huidige enorme ziekenhuisadministratie / -registratie moet bijhouden, nooit meer zelf die vreselijke DBC's of verrichtingen invoeren of met twee vingers in het EPD typen, zonder de patiënt te kunnen aankijken: wordt nu allemaal door de huisarts gedaan. En hij gaf aan in de HOED eigenlijk dezelfde 'verwijzingen' te zien als wanneer hij zich als ZZP'er verhuurt aan een vakgroep dermatologie voor het normale tarief van 800 tot 1000 euro per dag. Maar vrijwel alle cutane maligniteiten en uitgebreide vormen van eczeem en psoriasis behandelt hij niet in de huisartsenpraktijk en stuurt hij alsnog door naar zijn collega's in het ziekenhuis. "Daar wordt dus specialistische geneeskunde bedreven en is een uurtarief van 135,- euro meer dan gerechtvaardigd! Eenvoudige dermatosen en premaligniteiten of een onjuist als gevaarlijke moedervlek gediagnosticeerde verruca seborrhoica horen daar echter niet thuis... Dat is mijn meerwaarde in de HOED zelf, voor huisarts, haio en bovenal de patiënt, die op deze wijze zijn eigen risico niet voor niets in rook ziet opgaan. Maar de grootste satisfactie geldt nog wel voor mijzelf: ik vind het heerlijk om zo, volledig onafhankelijk van iedereen de gemeenschap nog tot nut te zijn en mijn medische loopbaan langzaam af te sluiten!"

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

¹ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw Zeeland

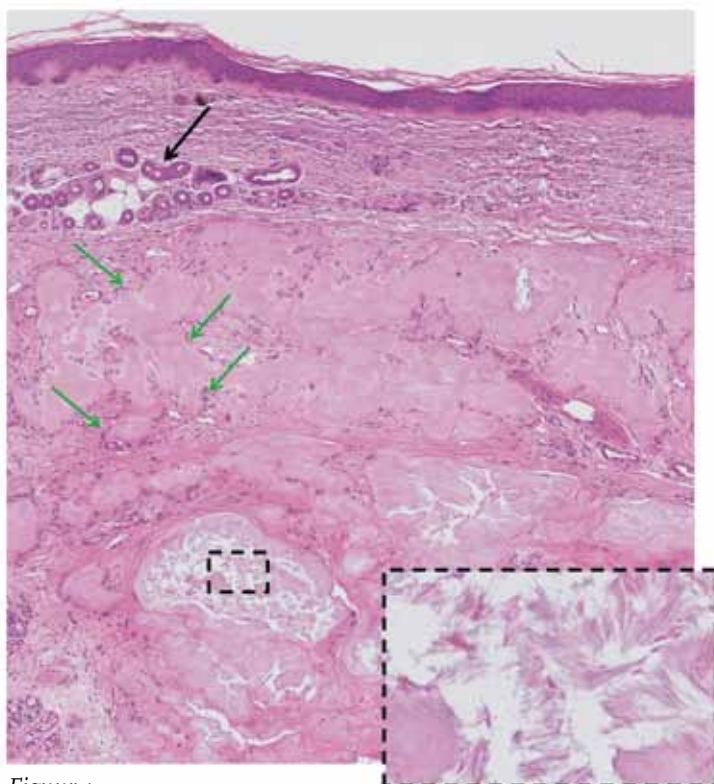
⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks ligt de nadruk op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.



Figuur 1.

CASUS 25 (FIGUUR 1)

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:
 - a. epidermis
 - b. adnexen
 - c. dermis
 - d. subcutis
2. Welke structuren worden aangegeven door de zwarte pijl?
 - a. bloedvatjes
 - b. zweetkliertjes
 - c. lymfvaatjes
 - d. talgkliertjes
3. Waardoor wordt de reticulair dermis grotendeels ingenomen?
 - a. gedegeneerd collageen
 - b. calcificaties
 - c. amyloïd
 - d. uraatkristallen
 - e. granulomen
 - f. weefselnecrose
4. Wat wordt aangegeven door de groene pijlen?
 - a. pallisaderende macrofagen
 - b. rijtjes lymfocyten
 - c. opeengedrukte fibroblastkernen
 - d. endotheliale bekleding
5. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. calcinosis cutis
 - b. cutane amyloïdose
 - c. necrobiosis lipoidica
 - d. jicht tophus
 - e. colloïd milium
6. In welke histochemische kleuring verwacht u dat het eosinofiele materiaal positief zal zijn?
 - a. elastica van Gieson
 - b. congorood
 - c. Periodic Acid Schiff (PAS)
 - d. von Kossa
 - e. geen van bovenstaande antwoorden

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Een onderzoek bij allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfapraeparaten, Th. J. van Vloten, 1950

W.A. van Vloten

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Willem van Vloten

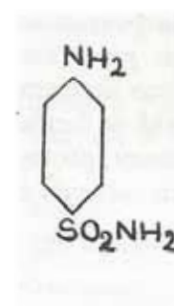
E-mail: w.a.vanvloten@wxs.nl

Theodoor Jan van Vloten promoveerde op 8 juni 1950 bij prof. dr. J.R. Prakken aan de Universiteit van Amsterdam op *Een onderzoek van allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfapraeparaten*.

BEGIN

In 1936 kwam het chemotherapeuticum prontosil voor systemische behandeling van streptokokken- en stafylokokkeninfecties in de handel. Het was het begin van de antibioticarevolutie. De werkzame stof was het reeds lang bekende sulfanilamide. In de loop van de jaren werden veel derivaten hiervan ontwikkeld. Slechts enkele daarvan bleken een therapeutische waarde te hebben. Tijdens de Tweede Wereldoorlog werden sulfapreparaten veelvuldig toegediend aan soldaten met infecties. In Nederland werden vooral sulfathiazol, sulfadiazine en sulfapyridine gebruikt.

Vanaf 1938 werd ook de uitwendige behandeling met deze stoffen gepropageerd voor de behandeling van pyodermiën, furunculose en abscessen. De werking berustte op de bacteriostatische werking van de sulfonamidepreparaten. Later werden ook huidafwijkingen behandeld waarbij bacteriën slechts een secundaire rol speelden. Ook werden sulfonamiden als profylacticum gebruikt in huidcrèmes, scheerzeep en mondwaters.



Sulfanilamide.

Als bijwerking werden bij inwendig gebruik vluchtige exanthenen gezien, bij uitwendig gebruik konden eczemateuze huidverschijnselen optreden.

VRAAGSTELLING

Het doel van het onderzoek was na te gaan in hoeverre de huidverschijnselen, die worden gezien in aansluiting op een in- of uitwendige behandeling met sulfonamiden, kunnen berusten op een allergie.

OPZET VAN HET ONDERZOEK

Patiënten die na gebruik van sulfonamide huiduitslag ontwikkelden, werden onderzocht met lapjesproeven (epicutane allergietesten, patch tests). Bij meer exanthemateuze huidafwijkingen werd onderzoek gedaan met intradermale tests. Ook werden patiënten onderzocht met chemisch verwante stoffen. Daarnaast werd een poging gedaan om antilichamen aan te tonen bij patiënten met positieve resultaten van lapjesproeven.

Beschreven wordt hoe lapjesproeven uitgevoerd en beoordeeld dienen te worden. Belangrijk is ook

onderscheid te maken tussen een allergische en een toxische reactie. Klinisch en histologisch is dit onderscheid meestal wel mogelijk.

ONDERZOEK

Het onderzoek betrof patiënten die, ten gevolge van in- of uitwendig gebruik van sulfonamidepreparaten, huidverschijnselen hadden gekregen. De groep patiënten bestond uit 27 mannen (22-74 jaar) en 16 vrouwen (20-56 jaar). De ziektegeschiedenissen worden uitvoerig beschreven. De lapjesproef en de orale proef werden gebruikt, en er werd onderzoek gedaan naar de passieve overdracht van antilichamen.

Als voorbeeld wordt hier een van de patiënten beschreven uit het onderzoek. Het betrof een man van 59 jaar aan wie in 1946 voor een eczeem aan het linkeroor een 6% sulfanilamidezalf werd voorgeschreven gedurende veertien dagen. Hierop volgde gedurende 2,5 dag totaal tien sulfathiazoltabletten en een maand daarna 3% sulfanilamidezalf gedurende een week. Hij verdroeg dit goed, zonder reacties. In april 1949 kreeg hij voor een geïnfecteerd eczeem aan het been zes percocidtabletten per dag. Na hiervan twintig tabletten te hebben gebruikt, ontstond een dermatitis over het gehele lichaam, die vooral aan het gezicht en onderarmen een sterk erythemateus karakter had (fotosensibiliteit).



Foto 1.

Sulfonamide overgevoeligheid met fotosensibiliteit.
Zie blz. 63

DE LAPJESPROEF

Om na te gaan welke onderdelen van sulfonamidedemoleculen reacties oproepen, werden 22 stoffen vergeleken in de lapjestest. Deze stoffen zijn in te delen in de volgende groepen: a) sulfonamidederivaten, afgeleid van sulfanilzuur; b) anesthetica, afgeleid van para-aminobenzoëzuur; c) arsenobenzolen, afgeleid van arsanilzuur; d) kleurstoffen; e) aromatische aminen met oxygroep; f) alifatische aminen; g) cyclische verbindingen, zonder aminogroepen.

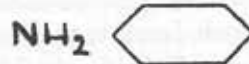
Het onderzoek had drie doelen;

1. Nagaan of er groepsovergevoeligheid bestaat

Groepsovergevoeligheid werd vooral gevonden bij patiënten waarbij met minstens twee derivaten een positieve reactie werd verkregen, voornamelijk met sulfanilamide, sulfathiazol en sulfanilzuur. In de meeste gevallen werd groepsovergevoeligheid aangetoond, daarnaast bleek er een individuele factor te zijn. Iedere patiënt ontwikkelde zijn eigen overgevoeligheid.

2. Het bepalen van kruisreacties met chemisch verwante stoffen

De resultaten van dit onderzoek bevestigen een kruisovergevoeligheid voor stoffen met andere farmacologische eigenschappen, waarmee de patiënt niet van tevoren in contact is geweest. De positieve huidhuidreacties kunnen ontstaan door een zekere verwantschap in de chemische structuur met sulfonamiden. Het onderzoek toonde aan dat het sensibiliserend deel van het molecuul bestaat uit de NH_2 -groep gebonden aan een benzeenring.



Heronderzoek na ongeveer 1,5 jaar van patiënten met sulfonamideovergevoeligheid gaf aan dat het hierbij om een sensibilisatie gaat voor delen van het sulfonamidemolecuul. Het veranderde reactievermogen van de huid (door sensibilisatie) blijft dus bestaan.

3. Controleren van de huidreacties bij dezelfde patiënt na lange tijd

Onderzoek naar passieve overdracht van antilichamen werd bij elf patiënten uitgevoerd waarbij op grond van de klinische verschijnselen passieve overdracht mogelijk leek. Alle resultaten waren echter negatief. Het was dus niet mogelijk antistoffen passief over te dragen.

Histologisch onderzoek van positieve lapjesproeven gaf een beeld van acuut eczeem hetgeen bij een allergische reactie is te verwachten. Achromie, een teken van oppervlakkige necrose bij een toxische reactie, ontbreekt in de onderzochte preparaten.



In alle gevallen is in de dermis een haardsgewijs gelokaliseerde spongiose aanwezig. Hierbij heeft dit soms geleid tot het ontstaan van grote vesiculae. Er is een wisselend infiltraat van lymfocyten en leukocyten in de dermis aanwezig. Eosinofiele cellen komen sporadisch voor. Parakeratose kwam in de onderzochte preparaten niet voor, dit ontstaat veelal pas na enkele dagen.

CONCLUSIES

Sensibilisatie door sulfonamidepreparaten kan optreden na uit- en of inwendige toediening. Is door uitwendig gebruik de huid gesensibiliseerd dan kunnen bij inwendig gebruik na korte tijd huidafwijkingen ontstaan.

Door de groeps- en kruisovergevoeligheid kunnen huidreacties door gebruik van procaine-penicilline bij sulfa-overgevoelige patiënten verwacht worden.

CV

Th. J. van Vloten (1912-1995), mijn vader, vertrok na zijn studie geneeskunde aan de UVA met zijn echtgenote (ook arts) naar Nederlands-Indië om in Bandung samen een algemene praktijk te beginnen. Tijdens de Japanse bezetting verbleef hij als krijgsgevangene in Thailand. Zijn vrouw werd met twee kinderen geïnterneerd in verschillende jappenkampen op Java. Na terugkeer in Nederland in 1947 begon hij in Amsterdam in het Binnengasthuis met de specialisatie tot dermatoloog. Na zijn promotie begon hij een praktijk in Haarlem, deels thuis en deels in het Diaconessenhuis aan de Hazepaterslaan. Later werd dit het Spaarne Ziekenhuis.

REFERAAT

Blauwdruk voor een hand-eczeemspreekuur: 'handig' of niet?

A.C.M. Kunkeler¹, G.L. Van Rooijen²

¹ Dermatoloog, Erasmus MC,

² Arts-assistent in opleiding tot dermatoloog, Erasmus MC

Correspondentieadres:

Drs A.C.M. Kunkeler

Erasmus MC

Poli dermatologie

Burg. s'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: a.kunkeler@erasmusmc.nl

Handeczeem is een veelvoorkomende huidaandoening, met een puntprevalentie van 4% bij volwassenen in de algemene populatie, een eenjaarsprevalentie tot 10% en een incidentie van 5 per 1000 personen per jaar. Het kan in verschillende vormen optreden met klinische kenmerken van roodheid, infiltratie, schilfering, oedeem, vesikels, hyperkeratose, raghaden en erosies.^{1,3} Histopathologisch onderzoek toont hyperkeratose, spongiose van de epidermis en een lymfocytair ontstekingsinfiltraat in de dermis.^{1,3}

Ernstig handeczeem zorgt voor een functiegebrek van de handen, zowel op het werk als bij dagelijkse activiteiten en sociale interacties. Dit kan leiden tot gevoelens van schaamte, lage eigenwaarde, terugtrekking, sociale angsten en fobieën. Handeczeem is ook geassocieerd met hevige jeuk, dat kan leiden tot slapeloosheid en stress.^{1,3}

Handeczeem kan variëren van mild tot chronisch ernstig eczeem, waarbij zelfs langdurige uitval van de arbeidsparticipatie kan optreden. Beroepsgelateerde huidaandoeningen staan al jaren boven aan de lijst van beroepsgebonden ziektes.^{2,4} Hoogrisicoberoepen voor het ontwikkelen van handeczeem zijn: kapper, bakker, bloemist, schoonmaker, vloerenlegger, tandtechnicus, machinebankwerker, metaalwerker en medewerker gezondheidszorg.

Handeczeem kan zeer therapieresistent zijn. Gezien het vaak chronische beloop geeft het een significante verlaging van de kwaliteit van leven voor de patiënt en zijn er aanzienlijke directe (medicatie, ziekenhuisbezoeken) en indirecte (verlies aan arbeidsproductiviteit) kosten voor de samenleving.¹⁻⁸

Er is sprake van chronisch handeczeem als de aandoening langer dan drie maanden bestaat of twee keer of meer recidiveert binnen twaalf maanden ondanks adequate dermatologische behandeling en therapietrouw.^{1,2}

INDELING

Handeczeem kan worden ingedeeld volgens etiologie, lokalisatie en morfologie.^{1,3}

Etiologie (type handeczeem): irritatief, allergisch, atopisch, protein contactdermatitis, anders (pompholyx, tylotisch, etc.).

Lokalisatie: dorsaal, palmar, laterale randen vingers, vingertoppen (pulpitis), interdigitaal, polsen.

Morfologie: dyshidrotisch (acrovesiculeus), roodheid, schilfering, hyperkeratotisch-rhagadiform, nummulair.

Handeczeem kan veroorzaakt worden door irritatief of allergisch contacteczeem. De aanwezigheid van een atopische constitutie speelt hierbij ook een rol. Bij atopisch (hand)eczeem is er sprake van een filaggrine mutatie met daardoor een verhoogd transepidermaal waterverlies, een verminderde drempel voor irritantia en een toegenomen percutane absorptie. Dit geeft een verhoogd risico op zowel irritatief als allergisch contacteczeem (het laatste met name voor topicale preparaten). Gemengde vormen van handeczeem komen veel voor, bijvoorbeeld een combinatie van constitutionele en exogene factoren. Contact met exogene factoren kunnen het handeczeem uitlokken dan wel verergeren.^{1,3}

Irritatief contacteczeem komt vaker voor dan allergisch contacteczeem. Omgevingsfactoren zoals lage luchtvochtigheid, hoge temperaturen, occlusie, zweten, kunnen effect hebben op de epidermale barrière en daardoor het effect van irritantia en/of allergenen versterken.^{1,3}

Niet-eczemateuze aandoeningen aan de handen of handdermatosen moeten differentiaal diagnostisch onderscheiden worden van handeczeem. De meest voorkomende zijn psoriasis vulgaris en dermatomycose, gevolgd door psoriasis pustulosa, lichen planus en scabiës.^{1,2}

ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij de anamnese zijn van belang de duur van de klachten, de uitgebreidheid van het eczeem en aandacht voor specifieke blootstellingen. Onder dit laatste punt vallen vrijetijdsactiviteiten, factoren thuis en op het werk (zoals frequent handen wassen, gebruik van occlusieve handschoenen), verzorging van kinderen, medicatie en roken. Ook de aan- of afwezigheid van atopie (constitutioneel eczeem, astma, bronchitis en hooikoorts) is belangrijk om uit te vragen aangezien een atopische aanleg een hoger risico op handeczeem geeft.^{1,3}

Bij lichamenlijk onderzoek hoort een inspectie van de hele huid, met specifieke aandacht voor de inspectie van de handen en de voeten. Om vooruit- dan wel achteruitgang van het eczeem te objectiveren kan de TIS- of HECSI-score worden gebruikt (zie verder).

AANVULLEND ONDERZOEK

Als aan de klinische diagnose handeczeem wordt getwijfeld, kan aanvullend histopathologisch onderzoek worden verricht. Bij verdenking op een (co-existente) dermatomycose kunnen huidschilfers afgenomen worden voor mycologisch onderzoek (kaliloogpreparaat).^{1,3}

Als de oorzaak van het handeczeem onduidelijk is, kan verder onderzoek worden ingezet. Wanneer er een verdenking bestaat op een contactallergie zal epicutaan contactallergologisch onderzoek kunnen worden verricht.

Bij twijfel over een atopische constitutie kunnen (op indicatie) huidpriktesten dan wel een Phadiatop worden verricht met veelvoorkomende (inhalatie-/voedsel)allergenen. Hiermee kunnen type I-allergieën worden aangetoond die relevant zijn in verband met het hogere risico op en het vaak ernstigere beloop van handeczeem bij een atopische constitutie.^{1,3}

BEHANDELING

Behandeling van handeczeem is vaak lastig omdat de aandoening multifactorieel is bepaald. Uitlokkende of oorzakelijke factoren moeten waar

mogelijk vermeden worden. De behandeling moet toegespitst zijn op de soort en de ernst van het eczeem. Mild beginnend eczeem moet snel en adequaat behandeld worden om te voorkomen dat het eczeem chronisch wordt. Een compleet herstel van de epidermale barrière treedt pas weken tot maanden na genezing van handeczeem op.^{1,8} Het vermijden van contact met irriterende stoffen, het invetten en beschermen van de handen moet dus lange tijd (zo niet levenslang) worden volgehouden.

Emolliëns en huidbescherming

De frequente applicatie van emolliëns vormt de onderhoudsbehandeling van het eczeem. Hierbij wordt gekozen voor zalven boven crèmes, omdat crèmes meer potentiële allergenen bevatten in de vorm van conserveermiddelen en daarnaast mild irritatieve bestanddelen kunnen bevatten. Het is echter belangrijk om rekening te houden met de individuele wensen van de patiënt: een emolliëns moet goed uit te smeren zijn, niet te dun maar ook niet te vet zijn, niet prikken of branden en niet vies ruiken. Ook moet rekening gehouden worden met eventuele specifieke contactallergieën. Ook als het eczeem verbetert of klinisch niet meer zichtbaar is, zal de onderhoudsbehandeling met emolliëns gecontinueerd moeten worden.

Zowel in de thuissituatie als op het werk is het van belang dat patiënten contact met irritatieve stoffen trachten te vermijden. Ook het frequent wassen van de handen moet worden ontraden. Het dragen van handschoenen is nuttig ter bescherming tegen irritatieve factoren. Echter, het langdurig dragen van handschoenen moet worden afgeraden omdat het occlusieve effect hiervan juist handeczeem kan bevorderen.

De handen kunnen extra beschermd worden met katoenen handschoenen. Deze kunnen eventueel in andere beschermende handschoenen worden gedragen, maar ook in de nacht, zodat het emolliëns goed in de huid kan trekken in plaats van in het beddengoed.

Lokale therapie

Een tot twee keer daags lokale corticosteroiden (klasse III of IV) zijn de eerste keus medicamenteuze behandeling van handeczeem.^{1,7} De precieze sterkte van het corticosteroid en de duur van de behandeling hangen af van de ernst en het soort eczeem. Ook de keus voor de basis van het corticosteroidpreparaat (crème of zalf) hangt af van het soort eczeem. In principe wordt bij nattend, acuut eczeem bij voorkeur behandeld met een crème en bij droog, gelichenificeerd eczeem met een zalf. Als het eczeem verbetert kan een onderhoudsbehandeling gegeven worden van twee tot drie maal per week. Soms kan een onderhoudsbehandeling met een minder sterk corticosteroid bereikt worden. Behandeling met topische corticosteroiden moet altijd gecombineerd worden met het gebruik van emolliëns. Indien topische corticosteroiden een goede verbetering hebben

gegeven maar er een onderhoudsbehandeling nodig is, kan soms worden overgegaan op topicale pimecrolimus of tacrolimus (calcineurine inhibitoren). Deze middelen worden veel toegepast bij de behandeling van atopisch eczeem, maar er is beperkte informatie beschikbaar over de effectiviteit bij de behandeling van handeczeem. Bijwerkingen zijn een tijdelijk brandend gevoel aan de huid en gevoeligheid voor UV-licht. Voordeel is dat er geen atrofie van de huid optreedt.

Bij proefdruk nagekomen noot van de redactie:

Bij een 100% irritatieve contactdermatitis worden lokale corticosteroiden overigens afgeraden omdat er geen allergische component bij zit en deze middelen de regeneratie van de beschadigde huid remmen.⁹ En bij mensen die abusievelijk wekenlang dagelijks met klasse IV-corticosteroiden zijn behandeld is vaak sprake van tachyfylaxie en in dat geval kan een 'ouderwets' koolteerpreparaat (bijv. 3-5% pix lithantracis of 10% liq. carbonis detergens) toch nog uitkomst bieden.¹⁰

Lichttherapie

Handeczeem kan behandeld worden met lokale UVB- of PUVA-lichttherapie. Bijwerkingen zijn verbranding van de huid, pijn en oedeem. Lokale PUVA-behandeling vindt bij voorkeur plaats met psoraleengel. Als er behandeld wordt met psoraleentabletten kunnen er na inname hiervan klachten van misselijkheid optreden. Deze therapieën zijn arbeidsintensief, patiënten moeten twee tot drie maal per week naar het ziekenhuis komen voor een belichting.

Orale therapie

Alitretinoïne, een oraal retinoïd, wordt gebruikt voor ernstig chronisch handeczeem, met name de hyperkeratotische vorm, maar is inmiddels ook geregistreerd als eerste keus bij acrovesiculeus handeczeem. Bijwerkingen zijn droge huid en verhogingen van lipiden in het bloed. Daarnaast is een zwangerschapspreventieprogramma noodzakelijk. Acitretine is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem. Uit een studie is een beperkte werking op hyperkeratotisch handeczeem aangetoond.²

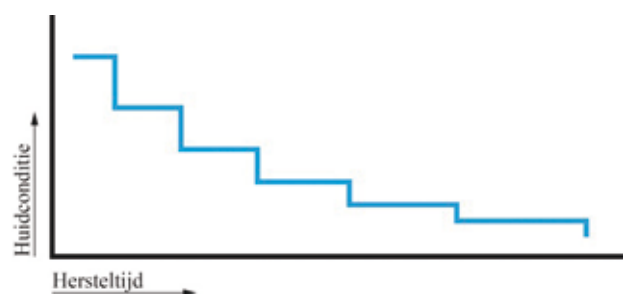
Orale corticosteroiden kunnen kortdurend gebruikt worden voor exacerbaties van ernstig handeczeem, met name bij acrovesiculeus eczeem.

Immunosuppressiva worden gebruikt als bovenstaande therapieën falen of niet geschikt zijn als behandeling. Cyclosporine wordt het meest gebruikt, vooral bij acrovesiculeus handeczeem. Bijwerkingen zijn hypertensie, verminderde nierfunctie en problemen door immuunsuppressie. Andere therapieën zijn azathioprine, mycofenolaat mofetil en methotrexaat.¹⁻⁴

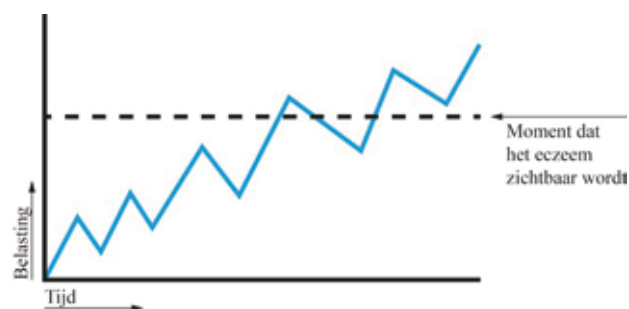
Eventuele secundaire infectie van het eczeem (geïmpetiginiseerd eczeem) moet snel en adequaat behandeld worden, vaak met breed spectrum orale antibiotica.

DE OPZET VAN EEN HANDECZEEMSPREEKUR

Indien aanwezig kunnen patiënten verwezen worden naar een gespecialiseerd handeczeemspreekuur. Het doel van dit spreekuur is om uitleg te geven over handeczeem (oorzaken, uitlokkende en in stand houdende factoren), kennis over handeczeem over te dragen aan de patiënt, specifieke informatie te geven over handbescherming, emolliërs en handschoenen. Er wordt ingegaan op de oorzaken, risicofactoren (bijvoorbeeld atopische constitutie) en in stand houdende factoren van handeczeem zoals, ortho-ergische (het gebruik/de belasting van de handen) en contactallergische factoren. Indien nodig en



Figuur 1. Belasting van de handen in de tijd.



Figuur 2. Verminderde belastbaarheid van de handen in de tijd.

mogelijk vindt overleg plaats met de bedrijfsarts van de patiënt of met een gespecialiseerde bedrijfsarts in een multidisciplinaire setting.

Een en ander wordt toegelicht aan de hand van visuele ondersteuning (zie figuur 1, 2, 3). Patiënten krijgen geschreven informatie mee over geschikte handschoenen en adviezen met betrekking tot het verzorgen van de handen (zie tabel 1).

Gradatie van het handeczeem vindt plaats bij aanvang van therapie en na enkele weken behandeling door middel van de *Three Item Severity score* (TIS) of de *Hand Eczema Severity Index* (HECSI) en door middel van fotografische vastlegging.⁶ Bij de TIS worden drie klinische verschijnselen gescoord op een schaal van 0-3 (roodheid, oedeem, excoriaties). Per onderdeel wordt de meest representatieve laesie genomen (totaalscore 0-9). Bij de HECSI worden zes klinische verschijnselen gescoord op een schaal

van 0-3 (roodheid, induratie/papels, vesikels, fissuren, schilfering en oedeem). Er wordt gescoord (totaalscore 0-360) in vijf verschillende locaties op beide handen (vingertoppen, vingers, palmaire zijde handen, dorsale zijde handen en polsen).

De ernst van het eczeem voor de patiënt wordt beoordeeld aan de hand van een *Visual Analogue Score* (VAS) waarbij gevraagd wordt een cijfer te geven (0-10) voor klachten van respectievelijk pijn, jeuk en branderigheid in de afgelopen periode en een *Numeric Rating Scale* (NRS; schaal 0-10), waarin gevraagd wordt naar de impact die de aandoening heeft op het dagelijks functioneren van de patiënt in de afgelopen week. De arts beoordeelt de ernst van de aandoening aan de hand van een *Physician Global Assessment* (PGA; schaal 0-5).

Lokale en/of orale therapieën worden opgestart of aangepast.

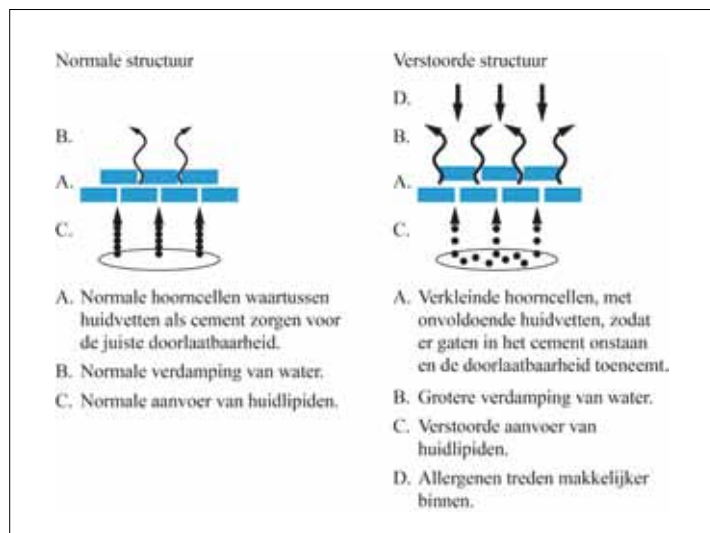
Controle vindt plaats na 4-6 weken. Hierbij wordt geëvalueerd hoe het nu gaat, of er een verbetering van het eczeem is bereikt, of de emolliens en handschoenen bevallen en of de ingestelde therapie succesvol is. Daarnaast is het belangrijk te informeren of het lukt om de voorgestelde adviezen en behandelingen ook daadwerkelijk uit te voeren, zowel thuis als eventueel op het werk. Waar nodig worden uitleg en voorlichting herhaald. Er worden opnieuw TIS/HECSI- en VAS-scores afgenomen en er vindt wederom fotografische vastlegging van het eczeem plaats.

DISCUSSIE

Vroege interventie is belangrijk bij handeczeem omdat het de neiging heeft om chronisch te worden. In de meeste gevallen wordt het handeczeem veroorzaakt door een combinatie van irritatieve en endogene factoren zoals een atopische constitutie, maar ook contactallergische factoren moeten waar nodig onderzocht worden. Het vermijden van irritantia en allergenen, frequente applicatie van emolliens en het gebruik van topicale corticosteroiden vormen de eerste keusbehandeling.

Behandeling kost veel tijd en leidt soms tot frustratie bij patiënt en behandelaar, omdat het eczeem vaak moeilijk onder controle te krijgen is en snel recideert, ondanks ingestelde therapieën en adviezen. Een handeczemsprekkuur kost meer tijd per patiënt, maar een voordeel is betere en uitgebreidere voorlichting aan de patiënt, toegespitst op diens persoonlijke omstandigheden, hetgeen de therapietrouw bevordert en uiteindelijk de kwaliteit van leven bevordert.^{4,7,8}

In een academische setting kan het spreekuur worden gedaan door een assistent in opleiding, bijvoorbeeld als onderdeel van de allergiestage of de inflammatoire aandoeningen-/eczeemstage, onder supervisie van een stafid. In een perifere praktijk



Figuur 3. Verminderde huidbarrière bij eczeemhuid ten opzichte van gezonde huid.

Tabel 1. Adviezen met betrekking tot bescherming van de handen.

Draag handschoenen gedurende nat werk
Handschoenen moeten waar nodig gedragen worden, maar gedurende een zo kort mogelijke tijd achter elkaar
Handschoenen moeten intact, schoon en droog aan de binnenzijde zijn
Als handschoenen langer dan 10 minuten achter elkaar gedragen worden, moeten er katoenen handschoenen onder gedragen worden
Was de handen met lauwwarm water en droog de handen goed af
Als de handen niet zichtbaar vuil zijn, was ze dan met alcoholoplossingen in plaats van met zeep
Draag geen ringen op het werk
Gebruik emolliens zo vaak als mogelijk, zowel op het werk als thuis en vooral voor het slapen gaan
Emolliens moeten over de hele hand aangebracht worden, niet alleen op eczeemplekken
Bescherm de handen met handschoenen ook tijdens huishoudelijk werk en bij kou buiten

kan een groot deel van de uitleg, informatie en scores uitgevoerd worden door een (dermatologie)verpleegkundige of nurse practitioner, onder supervisie van een dermatoloog.

Een bijkomend voordeel van een handeczemsprekkuur is dat er specifieke kennis over verschillende vormen van handeczeem wordt verkregen, dat er veel ervaring met diverse behandelingen wordt opgedaan en dat hiermee een infrastructuur voor wetenschappelijk onderzoek wordt geëld.

LITERATUUR

1. Coenraads PJ, Hand Eczema. *N Engl J Med* 2012;367:1829-37.
2. Diepgen TL, Anderson KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014, e1- 22.
3. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, et al., Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007;57:204-10.
4. Rustemeyer T, Waard-van der Spek FB de, Coenraads PJ, et al. Richtlijn Contacteczeem NVDV 2012:1-84.
5. Christoffers WA. Hand Eczema: interventions and contact allergies, proefschrift, nov 2014 (chapter 2: Coenraads PJ et al, Cochrane review: Interventions for hand eczema, Cochrane Database of Systematic Reviews June 2014; chapter 3: Christoffers WA et al, Evidence based dermatology- Hand eczema, Evidence Based Dermatology, 3rd edition, August 2014, chapter 22, 117-26)
6. Gils RF van. Integrated care for hand eczema: A cost-effectiveness study, proefschrift, okt 2012 (chapter 2: van Gils RF et al, Effectiveness of prevention programmes for hand dermatitis: a systematic review of the literature, *Contact Dermatitis*, 64, 63-73; chapter 3: van Gils RF et al, Integrated, multidisciplinary care for hand eczema: design of a randomized controlled trial and cost-effectiveness study, *BMC Public Health* 2009, 9:438)
7. Jungbauer FHWA, Piebenga WP, Berge EE ten, et al. Contacteczeem. Preventie, behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts, NVAB richtlijn 2006:1-44.
8. Werkhoven A van, Rustemeyer T. Werken met handeczeem volgens de huidige richtlijnen. *TBV* 2015;23:313-6.
9. Levin C, Zhai H, Bashir S, Chew AL, Anigbogu A, Stern R, et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? *Skin Res Technol.* 2001;7:214-8.
10. Valk PG van der, Snater E, Verbeek-Gijsbers W, Duller P, van de Kerkhof PC. Out-patient treatment of atopic dermatitis with crude coal tar. *Dermatology.* 1996;193:41-4.

SAMENVATTING

In dit artikel geven wij uitleg over handeczeem, over het nut van een handeczeemspreekuur en geven we tips hoe zo'n spreekuur in zowel een academische als een perifere setting opgezet en uitgevoerd kan worden.

TREFWOORDEN

handeczeem – handeczeemspreekuur – perifere/academische setting

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

In this article we will present information about hand eczema, about the usefulness of a hand eczema outpatient clinic and we will give tips about setting up and running such a clinic, both in an academic and in a peripheral setting.

KEYWORDS

handeczema – handeczema outpatient clinic – peripheral/academic setting

Dermatoscopie

E.F.M. Otters¹, N.A. Kukutsch²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

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

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 7

Vrouw, 26 jaar. Zij heeft sinds enkele maanden een nieuwe plek op de rechterpols. De laesie is in grootte toegenomen. Patiënte ervaart geen klachten. De voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden, de familieanamnese is negatief voor melanomen.

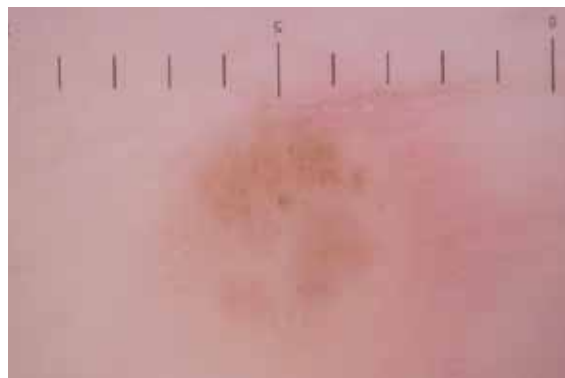
1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?



Figuur 1. Klinisch beeld.



Figuur 2. Macroscopisch beeld.



Figuur 3. Dermatoscopisch beeld.

VERENIGING

BESTUUR

Spreekuurstandjes

Dr. K-P de Roos, voorzitter

E-mail: kpdr@dermapark.nl

“Leefstijl is voor 90 procent oorzaak van hart- en vaatziekten” sprak cardioloog en bijzonder hoogleraar *Risk profiling in heart disease* aan het VUmc Leonard Hofstra enkele weken geleden in *Medisch Contact*.¹ Onder het motto ‘zitten is het nieuwe roken’ is hij in zijn Utrechtse praktijk in de Cardiologie Centra Nederland gestart met een staand spreekuur aan een in hoogte verstelbare tafel. Het spreekuur is een primeur voor Nederland en komt voort uit een samenwerking tussen Hofstra, Cardiologie Centra Nederland en ONVZ Zorgverzekeraar.

Volgens Hofstra blijft het brein van zowel patiënt als dokter zo actiever, waardoor de patiënt informatie beter kan opnemen en de dokter scherper blijft. Uit het bericht maak ik op dat het idee voor deze nieuwe manier van poli doen, uitgaat van twee vooronderstellingen: staan verbetert de doorbloeding van het brein en met een beter doorbloed brein communiceer je beter. Ik weet niet welk wetenschappelijk onderzoek aan deze vooronderstellingen ten grondslag ligt. Ik weet ook niet of Hofstra het idee zittend of staand gekregen heeft, maar hoop van harte voor de cardiologische patiënt en de Nederlandse cardiologen dat het bij dit ene spreekuur blijft.

NIET LANGDURIG

Om verschillende redenen. Allereerst oogt het consult op de foto in MC weliswaar ontspannen, maar de patiënte staat met de boodschappentas in de hand te luisteren en kan op ieder gewenst moment vertrekken. Het zullen dan ook geen langdurige consulten zijn, het is net een beetje zoals je in de winkel van KPN geholpen wordt. Iedereen die dat een keer heeft mogen meemaken, weet hoe dat voelt. En dan gaat het alleen nog maar over een nieuw abonnement of SIM-kaartje. Bij de cardioloog worden over het algemeen belangrijker problemen uitgediept en besproken. Je vraagt je overigens ook af of de volgende patiënt al in de rij staat, of misschien wel – heel ongezond – mag zitten.

Dat lang staan slecht is voor de mens weten we al sinds de Romeinen en is sindsdien keer op keer wetenschappelijk bewezen. Door stil te staan stijgt de veneuze druk in het been waardoor chronisch veneuze insufficiëntie ontstaat met onder andere oedeem, spataders en open benen tot gevolg. Deze gevolgen zien wij als dermatoloog vrijwel iedere dag. Iedere dag adviseer ik patiënten vooral een grote hond te kopen en er veel mee te gaan wandelen en lang staan te vermijden. Mensen met een staand beroep adviseer ik tijdens het werk therapeutisch elastische kousen te dragen. Voor ons dermatologen allemaal gesneden koek. Ook dat dit risico toeneemt met het ouder worden, is keer op keer wetenschappelijk bewezen. Gezien de leeftijdsopbouw van de gemiddelde cardiologische praktijk lijkt mij aan dit nieuwe spreekuur daarom de nodige risico's te kleven.



© Cardiologiecentra Nederland

Bron: <http://www.medischcontact.nl/Nieuws/Laatste-nieuws/Nieuwsbericht/154536/Staand-spreekuur.htm>

GEEN TREND

Het staand spreekuur van Hofstra is zoals gezegd het eerste in Nederland. Eén en ander overziend hoop ik dat dit geen trend wordt. Mocht ik de wetenschap die hieraan ten grondslag ligt volledig hebben gemist, bied ik collega Hofstra bij voorbaat mijn excuses aan. Als het werkelijk zo is dat het brein beter functioneert als iemand staat, dan zou ik ook willen doorpakken. Dan moeten we direct afscheid nemen van alle stoelen in het basis- en voortgezet onderwijs, alle collegebanken verwijderen en in het bedrijfsleven de in hoogte verstelbare onderhandelingsstafel introduceren. Dit zal dan niet alleen de intellectuele ontwikkeling van Nederland tot grote hoogte brengen, maar ook de verkoop van elastische kousen explosief laten stijgen.

SLOGAN

En dan de slogan die gebruikt wordt: "Zitten is het nieuwe roken". Lijkt een mooie oneliner in deze tij-

den van Twitter en WhatsApp, maar klopt het ook? Veroorzaakt zitten inderdaad kanker? Ga je echt dood van te lang zitten? Loop je een gezondheidsrisico als je in de buurt bent van iemand die zit? Moet er een accijns komen om zitten te ontmoedigen?

Kortom, een leuke manier om in het nieuws te komen, maar het laat zien dat deze kersverse hoogleraar *Risk profiling* de risico's van het idee niet goed *geprofileerd* heeft. Mocht Hofstra deze column ooit lezen, dan hoop ik dat hij zit. Wetenschappelijk onderzoek heeft immers aangetoond dat patiënten de voorkeur geven aan een arts die slecht nieuws zittend brengt.²

LITERATUUR

1. <https://www.medischcontact.nl/Nieuws/Laatste-nieuws/Nieuwsbericht/154536/Staand-spreekuur.htm>
2. Bruera E, Palmer JL, Pace E, Zhang K, Willey J, Strasser F, et al. A randomized, controlled trial of physician postures when breaking bad news to cancer patients. *Palliat Med* 2007;21:501-5.

We zijn elke 5 jaar jarig!

Op 25 november 2016 viert de NVDV haar 120-jarig bestaan. Wie had dat op 25 oktober 1896 kunnen denken? De Lustrumcommissie organiseert een knalfeest om het 24e lustrum op gepaste wijze te vieren. Het feest zal al uw zintuigen prikkelen, maar wij zorgen dat uw cortex niet onberoerd blijft.

We hebben 8 hoogleraren, eentje van elk UMC, uitgedaagd om de belangrijkste, recente ontwikkelingen binnen hun dermatologisch deelgebied in te kaderen in de zorg van vandaag en de toekomst. De praatjes zijn kort en bondig, hebben alle tot de verbeelding sprekende

titels en maken samen een prachtige 'potpourri'. Tussen deze huidkanonnen laten we u op adem komen met historische terugblikken op de geneeskunde en in het bijzonder de dermatologie. Richting het einde van de dag leggen we de nadruk op de gezamenlijkheid die we hebben als collega's en werpt onze voorzitter een blik op de toekomst.

Wij hopen u allen te mogen ontvangen op onze verjaardag in het Haagse Pulchri. Het gaat pas echt knallen en knetteren als u erbij bent.

Details worden binnenkort bekendgemaakt.



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Het tijdperk prof. dr. J.D. Bos

Toespraak uitgesproken op 3 juni 2016 tijdens de 339ste wetenschappelijke vergadering van de NVDV in Hotel Casa 400, te Amsterdam

W.R. Faber

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. William R. Faber

E-mail: w.r.faber@amc.uva.nl

Professor Bos, beste Jan,

Mij is gevraagd jou toe te spreken met een rede betreffende *Het tijdperk professor dr. J. D. Bos*. Ik spreek hier namens de staf van de afdeling Dermatologie van het AMC en met inbreng van oud-assistenten.

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Professor Bos werd in 1990 benoemd tot hoogleraar Dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam. Op 1 februari 1991 heeft hij zijn oratie uitgesproken met de titel *Huid en Afweer*. Dankzij professor Bos heeft de afdeling in de top 5 van meest productieve dermatologische onderzoeksgroepen gestaan.¹ Hij was zeer bekend in de internationale wetenschappelijke wereld en werd erkend als een visionaire en inspirerende onderzoeker met een grote mate van wetenschappelijke integriteit, die out of the box kon denken.

In NARCIS worden zijn expertisegebieden als volgt benoemd: dermatologie, venerologie, immunologie, immunodermatologie, psoriasis, atopisch eczeem, sclerodermie en foto-immunologie. In de afdeling concentreerde hij het onderzoek rond de thema's psoriasis, dermatoallergologie, sclerodermie, infectie en immuniteit, wondgenezing en pigmentcelziekten.

Hij heeft veel gepubliceerd in tijdschriften met een hoge citation index en dit heeft onder andere geresulteerd in ruim 330 publicaties.² Bij toeval vond ik dat ik een van de weinigen in Amsterdam en verre omstreken ben die niet samen met hem gepubliceerd heeft.

In 1986 introduceerde hij samen met professor Martien Kapsenberg het concept van het Skin Immune System met een publicatie *The Skin Immune System; its cellular constituents and their interactions in Immunology Today*. Deze publicatie werd gevolgd door *The skin immune system: progress in cutaneous biology in Immunology Today* in 1993. Hierin beschreven zij de huid als een actief en in vele opzichten uniek immunologisch micromilieu dat verschillend is van andere primaire grensvlakken tussen lichaam en omgeving (met name de mucosa). Dit heeft geleid tot een groot aantal artikelen en drie drukken van het boek *Skin Immune System*. Deze publicaties en dit boek hebben grote internationale impact gehad op het gebied van de immunodermatologie. De immunodermatologie is altijd de hoofdlijn van zijn onderzoek gebleven en heeft onder andere geleid tot een beter begrip van de pathogenese van psoriasis in de zin van een T-celgemedieerde aandoening.

In begin jaren negentig werd de foto-immunologie geïntroduceerd en werd, in samenwerking met Arthur Kammeijer, de anti-inflammatoire werking van urocaanzuur ontdekt.

Jan Bos publiceerde in 1998 *The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis* waarbij atopisch eczeem bij het ontbreken van allergeenspecifiek-IgE 'atopiforme dermatitis' werd genoemd, hetgeen een controversieel concept bleek te zijn.³

Het opzetten van een trialteam voor de introductie van nieuwe geneesmiddelen (met name de biologicals) heeft als spin off geleid tot een flinke output van wetenschappelijke artikelen, waarbij het trialteam zich heeft ontwikkeld tot een kweekvijver voor promovendi.

Er werden significante investeringen gedaan in medisch onderzoek met een meer epidemiologisch accent, met benadrukking van de ontwikkelingen van protocollen, richtlijnen en de introductie van de principes van evidence-based medicine in onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. Dit sloot aan bij het beleid van het AMC en heeft in 2013 geresul-

teerd in de leerstoel Evidence-based dermatologie, in het bijzonder inflammatoire dermatosen van Phyllis Spuls.

HET LABORATORIUM EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE

Professor Bos hechtte een groot belang aan wetenschappelijk onderzoek binnen de afdeling; dat was zoals hij zei de bestaansreden van de afdeling binnen een academisch centrum. Onderzoekers van de afdeling waren destijds ondergebracht bij het zogenoemde Neurozintuigen Lab. Hij was van mening dat het onderzoek het beste tot zijn recht kon komen in een eigen laboratorium in directe relatie met de afdeling en hij heeft jaren gestreefd naar een zelfstandig Laboratorium voor Experimentele Dermatologie. Dat is niet zonder slag of stoot gegaan maar in 2002 kon het officieel geopend worden. Hij had een belangrijke stem bij het aannemen van biomedische onderzoekers en gaf hen ook de vrijheid een eigen onderzoekslijn op te zetten. Een tastbaar gevolg hiervan is de benoeming in november 2014 van Rosalie Luiten op de leerstoel Experimentele dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid.

DE AFDELING DERMATOLOGIE VAN HET AMC

Professor Bos heeft een belangrijke hand gehad in de reorganisatie en het structureren van de afdeling Dermatologie. Hij had duidelijke ideeën waar hij met de afdeling naar toe wilde en schuwde, als dat naar zijn idee nodig was, de confrontatie met het divisiebestuur en de Raad van Bestuur niet. Hij zag zijn taak als het voortduwen van een kruiwagen gevuld met kikkers: “ze springen alle kanten op en ik moet er voor zorgen dat ze binnen boord blijven”. In zijn periode werd de afdeling Dermatologie in 1993 gekozen tot beste afdeling van het AMC door een beoordelingscommissie onder voorzitterschap van mevrouw professor Els Borst-Eilers.

De samenwerking met de GGD werd geïntensiveerd door middel van een gecombineerde stafaanstelling; dit was belangrijk voor het waarborgen van een adequate opleiding in de venerologie van de aios. Hoewel hij zelf geen ruime dermatologische handvaardigheden had, zag hij het belang ervan wel in, gaf ruimte en waardeerde de aanwezigheid en bijdrage van bijvoorbeeld een dermatoloog uit de periferie voor de praktische vaardigheden in de opleiding.

In 1994 werd het eerste academische dagbehandelingscentrum voor de dermatologie geopend in het AMC.

ONDERWIJS EN OPLEIDING

In de herinnering van de oud-assistenten was hij een inspirerende en toegankelijke persoon; iemand waar de deur altijd open stond met een laagdrempelig contact.

Hij wilde graag diversiteit ook in de aios-groep; zo zei hij in een sollicitatiegesprek dat hij op zoek was naar een man met een Amsterdams accent. Maar ook positieve discriminatie in de zin van een aannamebeleid van vrouwelijk assistenten, wat in die tijd niet gewoon was. Hij stimuleerde waar nodig, gaf vertrouwen en legde de lat niet te hoog in omstandigheden waar dat niet kon en wilde meer meegeven dan alleen opleiding.

Er waren regelmatige en structurele besprekingen op zijn kamer voor referaten en opleidingszaken. Voor de aios was dit een veilige omgeving en dit heeft zeker bijgedragen aan de vorming van een hechte aios-groep. Voor hem was het ook de mogelijkheid om te weten wat er onder de aios speelde. Ook was er meer een-op-een contact zoals het twee keer per jaar statussen doornemen.

Hij was zelf gepromoveerd op de serologie van syfilis en bleef goed op de hoogte van dit onderwerp; zijn boodschap aan de aios was “je behandelt een patiënt en niet de serologie”.

Professor Bos heeft met vasthoudendheid in Concilium en Collegium gepleit voor de zogenoemde 2,5-2,5 opleiding met een perifere stage van 2,5 jaar in plaats van de tot dan toe gebruikelijke perifere stage van maximaal 12 maanden. In eerste instantie in de combinatie van AMC met OLVG is deze 2,5-2,5 opleiding in januari 2004 gestart. Vervolgens is ook dezelfde constructie met het Flevoziekenhuis gestart in april 2005.

Hij ondersteunde de onderwijscoördinator; delegeerde verantwoordelijkheden maar was wel op de hoogte. Professor Bos besteedde veel aandacht aan de coassistenten en aan studentenprojecten.

Hij heeft velen aangezet en begeleid bij het promotietraject; ook de stafleden moesten eraan geloven. Hij benoemde dat je altijd als onderzoeker vernieuwend moet zijn. Hij keek naar andere vakgebieden, spelde de *Lancet*, *New England Journal of Medicine* en *Science* om steeds weer goede nieuwe input te kunnen geven.

Er was een vaste, misschien wat schoolse, structuur in begeleiding met zeer regelmatige voortgangsgesprekken, samen met copromotoren. Dit zorgde er wel voor dat de voortgang erin bleef. Een vast punt aan het einde van de bespreking: het trekken van de agenda voor de volgende afspraak.

Hij vond het belangrijk dat de promovendi tijdens het promotietraject congressen op het gebied van hun promotieonderwerp konden bijwonen en stelde hen daartoe in de gelegenheid.

PROFESSOR BOS

Ondanks zijn jeugdige leeftijd bij zijn benoeming had hij wel een professorabele uitstraling; onder andere door zijn taalgebruik en dictie; ook liep hij, volgens sommigen, statig door de gangen. Hij was iemand die primair kon reageren en had daarbij vaak een uitgesproken mening waarover op dat moment verder discussiëren niet vruchtbaar zou zijn, maar had ook het vermogen dit in tweede instantie weer ter sprake te brengen, zijn mening bij



V.l.n.r. prof.dr. Menno A. de Rie, prof.dr. William R. Faber en prof.dr. Jan D. Bos.

te stellen, en had geen moeite terug te keren op een ingeslagen pad als hij inzag dat het ook anders kon. Hij stond open voor nieuwe ideeën en inzichten en kon snel tot de kern van een probleem doordringen. Professor Bos zou gezegd hebben dat hij bij nader inzien voor de opleiding microbiologie gekozen zou hebben omdat dat het vak was dat de toekomst had; en dat in een tijd ver voor de introductie van het microbiom.

Hij zag het belang in van de digitale ontwikkeling en heeft gedurende jaren gastvrijheid verleend aan KSYOS, maar heeft hen ook duidelijk gemaakt dat zij op eigen voeten verder moesten gaan.

Hij is voor een periode van 5 jaar voorzitter van de Medisch Ethische Toetsings Commissie geweest. Dit is een functie met een grote workload. Bij mij kwam dan de vergelijking op met ministers, die met hun loodgieterstassen vol stukken van het departement naar huis gaan, om het thuis te bestuderen en voor te bereiden.

Hij was medeorganisator van het succesvolle EADV congres Amsterdam 1999.

Ook buiten het vakgebied kon hij betrokken zijn als hij mensen kon helpen met het oplossen van praktische en persoonlijke problemen.

Ten slotte: hij hield van het vieren van jubilea; een voortzetting van een traditie die ook van zijn voorganger professor Cormane bekend was. En hij was een gastvrij mens.

Een rede als deze eindigt idealiter met iets tastbaars. Het idee werd geboren en is ten uitvoer gebracht in de zin van een fotoportret dat een terechte plaats zal krijgen in de fotogalerij van hoogleraren van de afdeling Dermatologie. En het is een genoegen deze foto te laten zien.

Ik heb gezegd.

Met dank voor het meedenken en redigeren van de tekst door prof. dr. M.A. de Rie en bijdragen van de staf en oud-assistenten van de afdeling Dermatologie van het AMC.

LITERATUUR/BRONNEN

1. Arch Dermatol 2005.
2. PubMed.
3. Bos JD, Leent EJM van, Sillevius Smitt JH. *Experimental Dermatology*, 1998.

PROEFSCHRIFTEN

Clinical and Experimental Interventions in Psoriasis

A.J. Onderdijk

Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

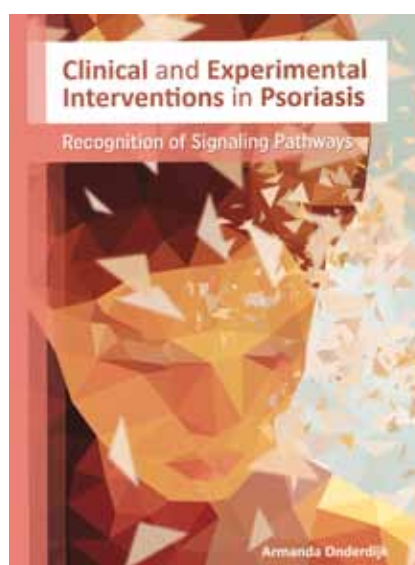
Dr. Armanda J. Onderdijk

E-mail: a.onderdijk@erasmusmc.nl

Op 25 september 2015 promoveerde Armanda Onderdijk aan het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam op haar proefschrift getiteld: *Clinical and Experimental Interventions in Psoriasis*. Haar promotoren waren prof. dr. E.P. Prens en prof. dr. J.D. Laman.

Hoewel psoriasis geen levensbedreigende aandoening is, heeft de ziekte een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Door onderzoek is de afgelopen jaren steeds meer duidelijk geworden over de immunologische processen in de huid en dit heeft geleid tot meer en specifiekere behandelingsmogelijkheden. Hoe de vicieuze cirkel van chronische ontsteking in de huid precies in elkaar steekt, is echter niet geheel duidelijk. Het doel van dit proefschrift was om de moleculaire pathways verder te ontrafelen door klinisch en experimenteel onderzoek.

Het is bekend dat psoriasis kan worden uitgelokt door verschillende omgevingsfactoren, waaronder mechanische beschadiging van de huid (ook wel het koebnerfenomeen genoemd), medicijnen (antimalariatabletten, lithium, β -adrenerge antagonisten, systemische corticosteroïden en indomethacin) en infecties. Deze omgevingsfactoren leiden in erfelijk belaste personen tot de productie van antimicrobiële peptides, die in de huid complexen vormen met eigen DNA of eigen RNA. Deze complexen zorgen ervoor dat de plasmacytoïde dendritische cellen geactiveerd worden en type I-INF- α , IL-12 en IL-23 gaan produceren. Innate lymfoïdecellen (ILC), die IL-22 produceren en (de nog omstreden) IL-17A producerende $\gamma\delta$ T-cellen zijn in grote aantallen aanwezig in lesionale psoriasishuid. Deze cellen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij de initiatie van psoriasis. INF- α , IL-12 en IL-23 zorgen voor de differentiatie van CLA⁺ Th1/Th17-cellen, die vanuit de lymfeklieren naar de huid migreren. In de huid zorgen IL-22, de IL-24-familie, IL-17A en waarschijnlijk ook andere cytokines die geproduceerd



Figuur 1. Cover van het proefschrift.

worden door ILC, $\gamma\delta$ T-cellen, Th1, Th17 en waarschijnlijk de LL-37-specifieke T-cellen voor activatie en proliferatie van de keratinocyten. Dit resulteert in de productie van nog meer pro-inflammatoire mediators en meer antimicrobiële peptides, die niet alleen geproduceerd worden door T-cellen, maar ook door macrofagen, neutrofielen, keratinocyten en fibroblasten. Uiteindelijk leidt dit tot een vicieuze cirkel van inflammatie en de klinisch karakteristieke erythemasquameuze plaques.

NEUROGENE INFLAMMATIE

Bovengenoemd scenario omvat echter niet de rol van het zenuwstelsel of neurogene inflammatie bij het ontstaan van psoriasis. Er is weinig onderzoek gedaan naar de rol van neurogene inflammatie en de rol die zenuwen spelen bij psoriasis. Onze interesse hierin werd gewekt door een patiënt die door dermatoloog dr. J. Boer van het Deventer Ziekenhuis naar ons werd verwezen. Bij deze patiënt verdween de psoriasis lokaal aan één arm na perifere zenuwschade veroorzaakt door herhaaldelijke operaties in verband met een gecompliceerde botbreuk van zijn arm. Andere aanwijzingen die de rol van neuro-immunologische factoren bij het

ontstaan van psoriasis ondersteunen, zijn: 1) het verdwijnen van psoriasisplaques na iatrogene denervatie door bijvoorbeeld een operatie, 2) de vaak symmetrische verdeling van plaques over het lichaam, 3) de rol van psychologische stress bij exacerbaties en 4) de toename van de zenuwdichtheid en neuropeptides in lesionale huid.

De genexpressie in de gedenerveerde huid van bovengenoemde patiënt werd vergeleken met de normale contralaterale zijde. We constateerden een verlaagde genexpressie van genen die betrokken zijn bij de huidbarrière en genen betrokken bij IFN-signalering zoals *interferon alpha-inducible protein 27* (IFI27) en *interferon regulatory factor 9* (IRF9). Daarnaast observeerden we een sterke vermindering van de inductie van het koebnerfenomeen. We vroegen ons af of niet alleen de instandhouding van psoriasis, maar ook de initiatie van psoriasis afhankelijk is van een intact perifeer zenuwstelsel. Uit ons onderzoek in het imiquimodgeïnduceerde psoriasis-muismodel, bleek dat denervatie de inductie van psoriasis in dit model sterk remt. De remming ging gepaard met een verlaagde expressie van het neuropeptide calcitonin-gene-related-peptide, een verminderd aantal CD11c⁺- en CD4⁺-cellen en een toename van FOXP3⁺-cellen in de gedenerveerde huid.

Verscheidende neuropeptides spelen waarschijnlijk een rol bij psoriasisinflammatie, waaronder vasoactieve intestinale peptide (VIP). We vonden dat een van de receptoren van dit neuropeptide (VPAC1) verhoogd tot expressie komt in lesionale psoriasis-

huid en dat tijdens de behandeling met fumaraten de expressie van deze receptor afneemt. Daarnaast vonden we dat stimulatie van normale huid met IL-17A in vitro leidt tot een verhoogde expressie van VPAC1. Uit onderzoek blijkt dat VPAC1 signalering Th17 activatie medieert. De prominente VPAC1 expressie en verhoogde levels van VIP in psoriasis-huid zouden kunnen bijdragen aan de vicieuze cirkel van inflammatie in psoriasis en deze receptor zou een mogelijk interessant therapeutisch target kunnen zijn.

BEHANDELINGEN

Fumaraten worden steeds meer gebruikt voor de behandeling van psoriasis. Ze worden echter minder gebruikt dan verwacht op basis van klinische effectiviteit en het relatief gunstige langetermijn-bijwerkingenprofiel. Een reden hiervoor zou het deels nog onbekende werkingsmechanisme kunnen zijn. We maakten daarom een vergelijking op basis van RNA-expressieprofielen tussen de gereguleerde genen en pathways in psoriasis-huid tijdens behandeling met fumaraten en etanercept om zo fumaratspecifieke signaalroutes te kunnen vinden. Responders werden vergeleken met non-responders op fumaraten. Behandeling met fumaraten induceerde specifiek glutathione en Nrf2 *pathway*-genen in lesionale psoriasis-huid. In responders reguleerde fumaraten specifiek de transcriptiefactoren PTTG1, NR3C1, GATA-3 en NFκB1. Deze genen zijn belangrijk voor respectievelijk de normale ontwikkeling van de huid, Th2- en Th17-*pathways*.



Figuur 2. Armanda Onderdijk (midden) met haar paranimfen en promotoren.

Ustekinumab is een effectieve biological, die wordt gebruikt bij de behandeling van psoriasis. Ustekinumab neutraliseert IL-12 en IL-23 door binding aan de gedeelde p40-subunit. Op deze manier interfereert ustekinumab met de Th1- en Th17-pathways en de activatie van keratinocyten. Sommige van onze patiënten ondervonden een verminderd koebnereffect van niet-lesionale psoriasis en merkten dat het ontstaan van nieuwe psoriasis-huidafwijkingen verminderde tijdens de behandeling met ustekinumab. We onderzochten of deze klinische observaties verklaard konden worden door verbetering van psoriasisgerelateerde expressie en tapestripreacties in niet-lesionale huid tijdens behandeling met ustekinumab. We analyseerden huidbiopten van niet-lesionale en getapestripte huid van psoriasispatiënten voor en tijdens behandeling. Na vier weken liet *nerve growth factor* een significante reductie zien en waren GATA-3- en IL22RA1-genexpressie significant toegenomen. Deze bevindingen zijn indicatief voor een afgenomen respons van de huid op epidermale triggering. De expressie van de antimicrobiële peptides hBD2, S100A7 en LL-37 op baseline en na tapestrippen bleef gelijk tijdens behandeling. Deze bevindingen laten zien dat ustekinumab-behandeling de psoriasisgerelateerde genexpressie vermindert in niet-lesionale huid, waarbij de huid minder gevoelig wordt voor invloeden van buitenaf (tapestrippen), echter zonder aantasting van de antimicrobiële respons.

Hoewel ustekinumab effectief is, is het een kostbare therapie met minimale maandelijkse kosten van 1.200 euro per patiënt in Nederland. Ondanks de hoge effectiviteit behaalt ongeveer 30% van de patiënten geen PASI-75 verbetering (75% verbetering van de huidafwijkingen). Wanneer de respons op behandeling vooraf voorspeld kan worden, zou dit kosten en tijd besparen waarin patiënten niet optimaal behandeld worden. We beoogden markers te identificeren en cytokineprofielen vast te stellen die kenmerkend zijn voor een respons op behandeling. Serummonsters werden afgenomen voorafgaand aan de start van de behandeling. Patiënten die achteraf een goede respons lieten zien op de behandeling werden vergeleken met patiënten die geen goede respons lieten zien op de behandeling. Het serum werd onderzocht met een cytokinearray en de resultaten werden geanalyseerd met *Ingenuity*

Pathway Analysis. Een geactiveerde IFN type I/II-signatuur in het serum van patiënten voor de start van de behandeling was geassocieerd met een succesvolle respons op de behandeling. Daarbij werd een opregulatie van IL-12p40, IFN- β , IFNAR2, IL-1 β , IL-20, VEGF en IL36B gezien. Deze set van genen zou een predictieve biomarkerset kunnen zijn voor een positieve respons op behandeling. Een beperking van deze studie is dat er een kleine groep patiënten werd onderzocht. Desondanks geeft de studie een interessante setup voor toekomstige experimenten in een groter cohort.

Psoriasispatiënten die werden behandeld in een klinische trial met recombinant humaan **interleukine 4 (IL-4)** lieten een duidelijke verbetering zien met een PASI-reductie tot 68% in zes weken. Momenteel wordt IL-4 niet gebruikt bij de behandeling van psoriasis, omdat er andere biologicals beschikbaar zijn die specifiekere aangrijpen in de pathogenese van psoriasis. Deze IL-4-geïnduceerde verbetering werd aanvankelijk gelinked aan effecten op de Th1/Th2-balans in het dermale infiltraat. Later werd aangetoond dat IL-4-behandeling de cutane expressie van IL-23p19 en IL-17 reduceert en dat IL-4 de expressie van IL-1 β , IL-6 en IL-23 in dermale dendritische cellen remt. Effecten van IL-4 op het epidermale compartiment van psoriasislaesies werden niet eerder onderzocht. We vonden dat IL-4 zorgt voor een shift weg van Th1/Th17-inflammatie, waarbij de veranderde balans in psoriasis-huid van pro-inflammatoire cytokines en groeifactoren in het epidermale compartiment wordt hersteld. Daarnaast remde IL-4 de IL-1 β - en IL-17A-geïnduceerde expressie van antimicrobiële peptides. De klinische effecten van recombinant humaan IL-4 worden waarschijnlijk ook niet alleen verklaard door effecten van IL-4 op het dermale infiltraat, maar ook door effecten op het epidermale compartiment. Door de inhibitie van IL-1 β en IL-6 grijpt IL-4 vroeg aan in de immunologische cascade in psoriasis. Concluderend kunnen we zeggen dat de interactie tussen genen, omgevingsfactoren en (neuro)immunologische factoren uiteindelijk leidt tot psoriasis. In dit proefschrift laten we zowel klinische als experimentele data zien, die ons meer inzicht verschaffen in de (neuro)immunologische mechanismen die een rol spelen in de pathogenese van psoriasis.

Het diagnosticeren van voedselallergie bij kinderen, peanuts?

F.C. van Erp

Aios dermatologie, UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. Francine C. van Erp
UMC Utrecht
HP: G02.124
Heidelberglaan 100
3508 AB UTRECHT
E-mail: f.c.vanerp@umcutrecht.nl*

Op 24 mei 2016 promoveerde Francine van Erp aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift *Diagnosing food allergy in children, peanuts?* Haar promotor was prof. dr. C.K. van der Ent en haar copromotor was dr. A.C. Knulst.

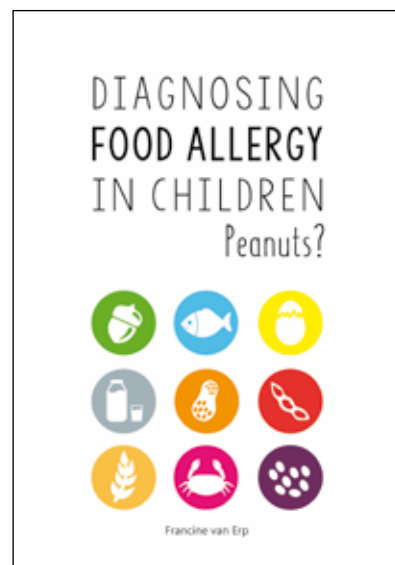
DE DOELSTELLINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT

De doelstellingen van het onderzoek in dit proefschrift waren: 1) het onderzoeken van de invloed van voedselallergie op de kwaliteit van leven; 2) het voorspellen van voedselprovocatietestuitkomsten; 3) het onderzoeken en verbeteren van de diagnostische waarde van de voedselprovocatietesten en 4) het evalueren van langetermijnresultaten van voedselprovocatietesten.

DE IMPACT VAN VOEDSELALLERGIE

Het hebben van een voedselallergie heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Een allergische reactie kan levensbedreigend zijn. Kinderen met voedselallergie en hun ouders leven met de continue angst voor een allergische reactie. Om reacties te voorkomen moeten kinderen met voedselallergie het allergeen vermijden. Het is voor de hele familie belangrijk om goed op te letten welke producten er gekocht en gegeten worden. Daarnaast lukt het soms niet om uit eten of naar verjaardagen te gaan. Ook moeten kinderen altijd noodmedicatie (zoals een adrenalinepen) bij zich hebben om een onverwachte reactie snel te behandelen.

Het Portaal is een digitaal registratiesysteem gemaakt voor kinderen die luchtwegklachten, allergische klachten en/of eczeem hebben. In het Portaal



Cover van het proefschrift.

bevinden zich gestandaardiseerde vragenlijsten over luchtwegklachten en allergie. In **hoofdstuk 2** laten we zien dat het Portaal geschikt is om grote hoeveelheden data op het gebied van luchtwegklachten en allergie op een gestandaardiseerde manier te verzamelen. In **hoofdstuk 3** worden de data van kinderen in het Portaal gebruikt. Er wordt gezien dat kinderen die voor voedselallergie in het ziekenhuis komen een verminderde kwaliteit van leven hebben. De algemene kwaliteit van leven wordt vooral verminderd door luchtwegklachten (zoals astma en verkoudheden). De voedselallergiespecifieke kwaliteit van leven wordt vooral verminderd door ernstige reacties op voedsel in de anamnese (zoals shock) en een uitgebreid eliminatiedieet (het vermijden van meerdere voedingsmiddelen).

Peanuts?

Niet alle kinderen die gesensibiliseerd zijn (sIgE aanmaken of een positieve huidtest hebben) hebben een allergie. De 'gouden standaard' voor het aantonen van een voedselallergie is de voedselprovocatietest. Hierbij wordt er in het ziekenhuis onder gecontroleerde omstandigheden gekeken of er een reactie optreedt na het eten van het allergeen. De voedselprovocatietest is echter een lastige test. De beoordeling van subjectieve klachten tijdens de

test (zoals buikpijn) kan moeilijk zijn. De test is daarnaast duur en belastend omdat kinderen (soms twee dagen) moeten worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook kunnen kinderen een levensgevaarlijke reactie krijgen tijdens de test. Tot slot blijkt uit eerder onderzoek dat het niet altijd lukt om het allergeen thuis te eten na een negatieve test. Het is daarom de vraag of deze gouden standaard wel echt zo goud is. Als we de uitslag van de voedselprovo-catietest al van tevoren zouden kunnen voorspellen, heeft niet ieder kind deze test meer nodig.

HET VOORSPELLEN VAN VOEDSELPROVOCATIEUITKOMSTEN

Het eiwit in pinda is te verdelen in verschillende specifieke onderdelen, componenten. Het is mogelijk om specifiek IgE tegen deze individuele componenten te bepalen. In **hoofdstuk 4** is beschreven dat het specifiek IgE tegen componenten van pinda gebruikt kan worden bij de diagnostiek van pinda-allergie. Het pindacomponent Ara h 2 lijkt de beste voorspeller te zijn van pinda-allergie. Waarschijnlijk komt dit omdat dit eiwit een belangrijke bouwsteen van pinda is en erg goed tegen hitte en vertering kan.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of ernstige reacties tijdens voedselprovocaties te voorspellen zijn met patiëntgegevens, zoals de ernst van de eerdere reactie en astma. De resultaten laten zien dat we ernstige reacties niet goed kunnen voorspellen. De resultaten in **hoofdstuk 6** laten zien dat met sIgE tegen Ara h 2 bij 62% van de kinderen de aan- of afwezigheid van pinda-allergie goed voorspeld kan worden. Daarnaast heeft een andere test, de basofiele activatietest met pindacomponenten Ara h 2 en Ara h 6, een aanvullende waarde naast sIgE tegen

Ara h 2. Door deze test te gebruiken na sIgE tegen Ara h 2 kan bij in totaal 80% van de kinderen de aan- of afwezigheid van een pinda-allergie worden voorspeld. Beide testen kunnen echter niet worden gebruikt om de ernst van de reacties tijdens de provocatietest te voorspellen. Kortom, met behulp van aanvullende testen kunnen we bij een groot deel van de kinderen een voedselprovocatietest voorkomen.

DE BEOORDELING VAN VOEDSELPROVOCATIES

Hoofdstuk 7 laat zien dat ervaren artsen het niet altijd eens zijn met de beoordeling van de klachten tijdens voedselprovocaties. Dit is in het bijzonder zo wanneer er subjectieve klachten (zoals buikpijn en jeuk in de mond) optreden. In **hoofdstuk 8** is onderzocht of aanvullende metingen (longfunctie, longgeluiden, zuurstofgehalte, hartslag en bloeddruk) tijdens provocatietesten kunnen bijdragen aan de beoordeling van de voedselprovocatie. Aangetoond werd dat een verminderde longfunctie gedurende de provocatietest kan wijzen op het hebben van een pinda-allergie. Het is uit veiligheidsoverwegingen (reacties van de luchtwegen kunnen gevaarlijk zijn en hebben andere medicatie nodig) daarom belangrijk om de longfunctie tijdens voedselprovocaties te meten. De overige onderzochte metingen hadden geen aanvullende waarde bij het beoordelen van de voedselprovocatie.

FOLLOW-UP VAN VOEDSELPROVOCATIES

Bij sommige kinderen is de uitslag van de bloedtest sIgE tegen Ara h 2 twijfelachtig en blijft een voedselprovocatietest nodig. In **hoofdstuk 9** zijn de uitkomsten van dubbelblinde voedselprovocaties



Francine van Erp ontvangt haar bul van haar promotor prof.dr. C.K. van der Ent.

onderzocht. Er is gevonden dat het nodig is om open provocaties uit te voeren na een dubbelblinde provocatie. Pas dan kan goed worden vastgesteld of er een pinda-allergie is of niet. Na een negatieve test kan pinda weer gegeten worden en is een eliminatiedieet niet meer nodig. De resultaten van zowel **hoofdstuk 9 als hoofdstuk 10** laten echter zien dat het eten van pinda thuis niet altijd lukt. Bij 32% van de kinderen zijn er toch nog klachten van pinda of wordt pinda geweigerd door het kind. Deze resultaten tonen aan dat het vervolgen van kinderen na een negatieve test belangrijk is. Hiermee kunnen ouders en kinderen begeleid worden als er problemen zijn tijdens de introductie en kunnen vals-negatieve testen worden opgespoord.

CONCLUSIES

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

1. De algemene kwaliteit van leven bij kinderen met voedselallergie wordt vooral beperkt door respiratoire en allergische comorbiditeit.
2. Voedselprovocatietesten kunnen in een deel van de kinderen worden voorkomen. De aan- en afwezigheid van pinda-allergie is bij 60% van de kinderen te voorspellen met het meten van specifiek IgE tegen Ara h 2 in het bloed. De basofiele activatietest kan dit percentage goed voorspelde patiënten verhogen naar 80%.
3. Ernstige reacties tijdens voedselprovocaties zijn niet goed te voorspellen.
4. Subjectieve klachten tijdens voedselprovocaties (zoals buikpijn en jeuk in de mondholte) maken de beoordeling van voedselprovocaties moeilijk.
5. Een longfunctiedaling tijdens een voedselprovocatie is geassocieerd met pinda-allergie. Echter, continue monitoring van andere objectieve respiratoire en vitale parameters heeft geen aanvullende diagnostische waarde tijdens voedselprovocaties.
6. Open provocaties en begeleide introductie zijn nodig voor een juiste diagnose pinda-allergie.
7. De herintroductie van pinda in het dieet lukt in 32% van de kinderen niet ondanks een negatieve provocatietest.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

De belangrijkste aanbevelingen naar aanleiding van de resultaten van dit proefschrift zijn:

1. Goede diagnostiek en behandeling van allergische en respiratoire comorbiditeit (zoals astma, hooikoorts en eczeem) is noodzakelijk om de kwaliteit van leven bij kinderen te verbeteren.
2. sIgE tegen Ara h 2 is de test van keuze om pinda-allergie te bevestigen of uit te sluiten. Deze test zou gebruikt moeten worden om de juiste kinderen te selecteren voor thuisintroductie, dubbelblinde of eendaagse voedselprovocatie.
3. Het is op dit moment niet goed mogelijk om een ernstige allergische reactie tijdens een voedselprovocatie te voorspellen. Clinici zouden daarom altijd voorbereid moeten zijn om ernstige reacties te behandelen.
4. Open provocaties en begeleide thuisintroductie zijn na een dubbelblinde provocatie nodig om de diagnose pinda-allergie uit te sluiten of te bevestigen.

Patiënt reported outcomes in chronic skin diseases: eHealth applications for clinical practice

O.D. van Cranenburgh

Psycholoog/onderzoeker, Huidfonds, Nieuwegein en
Afdeling Medische Psychologie, Academisch Medisch
Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Dr. O.D. van Cranenburgh
E-mail: o.d.vancranenburgh@amc.uva.nl

Op 24 maart 2016 promoveerde Oda van Cranenburgh aan de Universiteit van Amsterdam op haar proefschrift getiteld *Patiënt reported outcomes in chronic skin diseases: eHealth applications for clinical practice*.¹ Haar promotoren vanuit de AMC afdelingen Dermatologie en Medische Psychologie waren prof. dr. M.A. de Rie en prof. dr. M.A.G. Sprangers,

haar copromotoren dr. J. de Korte en prof. dr. E.M.A. Smets. Het overkoepelende doel van dit proefschrift was het onderzoeken en integreren van patiëntgerapporteerde uitkomsten in de dermatologische zorg.

PATIËNTGERAPPORTEERDE UITKOMSTEN BIJ CHRONISCHE HUIDAANDOENINGEN

Patiënt-gerapporteerde uitkomsten (*patient reported outcomes*, PROs) worden gedefinieerd als “assessments of any aspect of a patient's health status and/or treatment impact that are directly expressed by the patient, i.e. without the interpretation of others”.² Voorbeelden van PROs zijn: symptomen, (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven (KvL), de door de patiënt ervaren ziekte-ernst, adherentie en tevredenheid met de behandeling. PROs worden meestal gemeten met behulp van gestandaardiseerde, zelfrapportage vragenlijsten: patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (*patient reported outcomes measures*, PROMs). In de gezondheidszorg wordt het belang van PROMs in toenemende mate erkend.^{3,5}

In Deel I van het proefschrift onderzochten we drie PROs bij patiënten met chronische huidaandoeningen: gezondheidsgerelateerde KvL, tevredenheid met de behandeling en ervaringen van patiënten met de dermatologische zorg. In de eerste studie brachten we de tevredenheid van 1.200 psoriasispatiënten met verschillende typen behandeling in kaart.⁶ Over het geheel genomen, waren patiënten matig tevreden met hun huidige behandeling. Patiënten die een lokale behandeling kregen, waren het minst tevreden; patiënten die werden behandeld met biologicals toonden zich het meest tevreden. In twee andere studies onderzochten we de tevredenheid met de behandeling en KvL van patiënten met lichen sclerosus en lichen planus.^{7,8} In beide groepen bleken patiënten matig tevreden met hun behandeling. Ernstigere vermindering van KvL op het domein ‘emoties’ en een hogere ziekte-ernst waren geassocieerd met lagere tevredenheid met de behandeling. Ongeveer een derde van de patiënten (33,3%-38,9%) rapporteerde een ernstige vermindering van KvL.

Om ervaringen van patiënten met de zorg voor chronische huidaandoeningen te meten, ontwikkelden we een nieuwe vragenlijst. Vervolgens evalueerden we de psychometrische eigenschappen van deze *Consumer Quality Index Chronische Huidaandoening (CQI-CSD)*.⁹ In een crosssectionele studie werd de vragenlijst beantwoord door 1.160 willekeurig geselecteerde, volwassen patiënten in 20 ziekenhuizen, die in de afgelopen 12 maanden dermatologische zorg hadden gekregen. De CQI-CSD bestond uit 7 schalen met hoge interne consistentie (Cronbach's α 0,74 – 0,92). Het discriminerend vermogen van de vragenlijst was echter beperkt. Uit exploratieve analyses bleek dat patiënten positief waren over de zorg door verpleegkundigen en artsen, maar dat de informatievoorziening door zorgverleners, de toegankelijkheid van de zorg en de inspraak van de patiënt voor verbetering vatbaar was.



Cover van het proefschrift.

E-HEALTH

E-health betreft het gebruik van nieuwe informatie- en communicatietechnologieën, in het bijzonder internettechnologie, om gezondheid en de gezondheidszorg te ondersteunen of verbeteren.¹⁰ Voorbeelden van e-health zijn: teleconsulten, telemonitoring, online vragenlijsten en online zelfmanagementprogramma's. In Nederland hebben bijna alle zorggebruikers (93%) toegang tot internet.¹⁰ E-healthtoepassingen kunnen dan ook in potentie een grote groep patiënten en zorgverleners bereiken. Bovendien is e-health een belangrijk middel om de zelfredzaamheid, zelfregie en zelfzorg (adherentie) van patiënten te bevorderen.¹¹ Daarnaast wordt verondersteld dat e-health kan bijdragen aan kwaliteit, kosteneffectiviteit, doelmatigheid en toegankelijkheid van de zorg.¹²

In Deel II van het proefschrift was ons doel om PROs te integreren in de dagelijkse dermatologische praktijk, door twee e-health applicaties te ontwikkelen en uit te testen: het *Vragenlijstenportaal Dermatologie* en het *E-learning programma Kwaliteit van Leven*.

ELEKTRONISCH PROS METEN

In verschillende specialismen in de gezondheidszorg, zoals de oncologie, worden PROMs in toenemende mate afgenomen via computers, smartphones of tablets. In vergelijking tot papieren vragenlijsten heeft elektronische afname veel voordelen, zoals een kortere invultijd^{13,14}, minder ontbrekende antwoorden¹⁵, directe en automatische berekening van scores waardoor een grafische feedback en/of automatische waarschuwingen mogelijk zijn¹⁶, en de mogelijkheid om resultaten te koppelen aan een elektronisch patiëntendossier of op te slaan in een database.^{13,14} Elektronisch meten heeft echter ook mogelijke nadelen, zoals technische problemen, de

benodigde beschikbaarheid van personeel en materieel en de vereiste dat de patiënt beschikt over basale computervaardigheden. Ondanks deze mogelijke nadelen kan het elektronisch afnemen van PROMs een veelbelovende en efficiënte manier zijn om PROs te integreren in de dermatologische praktijk.

Het elektronisch afnemen van de Skindex-29, een dermatologiespecifieke KvL-vragenlijst, gaven we als voorbeeld om te illustreren hoe KvL-metingen in de dagelijkse praktijk geïmplementeerd kunnen worden. Het meten van KvL in de dermatologie kan verschillende doelen hebben: 1) het vergroten van zelfbewustzijn en empowerment van de patiënt, 2) het vergroten van patiëntgerichtheid in de zorg, 3) het maken van een optimale keuze voor behandeling, 4) het monitoren van de behandeling in de loop van de tijd en het bepalen van effectiviteit van de behandeling, en 5) het verbeteren van de uitkomsten van de behandeling.¹⁷

We ontwikkelden een internetapplicatie om elektronisch PROs te meten in de dermatologische praktijk: het *Vragenlijstenportaal Dermatologie*. We onderzochten de relevantie en haalbaarheid van implementatie van deze applicatie in de dermatologie.¹⁸ Zowel zorgverleners als patiënten onderschreven de relevantie van het *Vragenlijstenportaal Dermatologie*. Patiënten beantwoordden de PROMs in enkele minuten en er waren weinig technische problemen. Het portaal was daarnaast gebruiksvriendelijk volgens de zorgverleners en patiënten. Echter, implementatie in de dermatologische praktijk bleek maar matig haalbaar, omdat zorgverleners het las-

tig vonden om PRO-metingen te combineren met hun dagelijkse routine. Ook werden PRO-resultaten slechts bij een derde van de patiënten besproken. We concludeerden dat het meten van PROs in de dagelijkse praktijk niet vanzelfsprekend is.

PATIËTENEDUCATIE VIA INTERNET

Een effectieve manier om bij patiënten met chronische huidaandoeningen de KvL te verbeteren en ziekte-ernst te verminderen is patiënteneducatie.¹⁹ Patiënteneducatie via internet heeft veel voordelen, bijvoorbeeld de mogelijkheid om informatie visueel en auditief aan te bieden waardoor ook laaggeletterden kunnen deelnemen. Een ander voordeel is dat patiënten in hun eigen tempo kunnen werken, waarbij de tijd die het de zorgverlener kost minimaal is.²⁰ Mogelijke nadelen van interneteducatie zijn dat patiënten basale computervaardigheden dienen te hebben, dat er gebrek is aan face-to-face contact met een zorgverlener en dat uitvalpercentages vaak hoog zijn bij dit type interventies.²¹ Uit een review naar e-healthinterventies gericht op verbetering van zelfmanagement van chronisch zieken, bleek dat betere klinische uitkomsten werden gevonden wanneer deze interventies werden aangeboden in plaats van, of in aanvulling op, gebruikelijke face-to-facezorg.²²

We ontwikkelden een educatieve, KvL-internetinterventie voor patiënten met een chronische huidaandoening, het *E-learning programma Kwaliteit van Leven*. Vervolgens onderzochten we de haalbaarheid en acceptatie van implementatie in de



Figuur 2. Philip Greggers-Peusch (paranimf), Oda van Cranenburgh, Pieterneel Boer (paranimf).

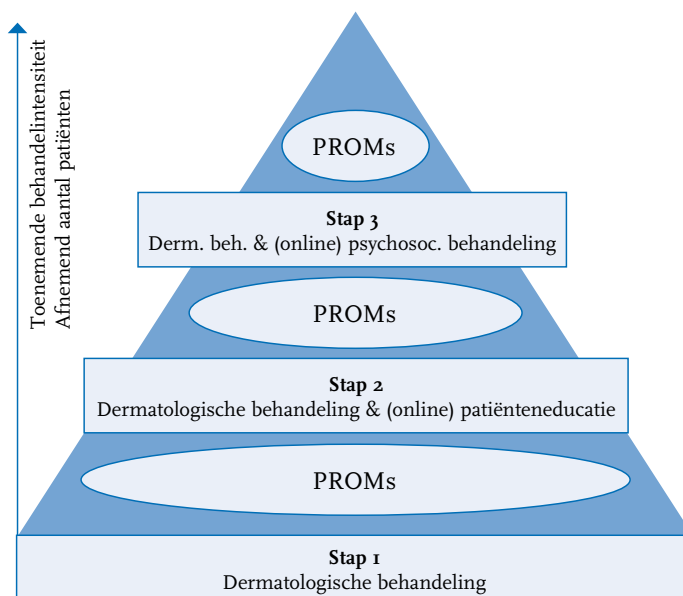
klinische praktijk en in het dagelijks leven van patiënten.²³ Volgens zorgverleners was implementatie van het *E-learning programma Kwaliteit van Leven* in de dagelijkse praktijk haalbaar en acceptabel. Echter, implementatie in het dagelijks leven van de patiënt bleek niet goed haalbaar. Op basis van dit onderzoek pasten we de interventie aan en deden een tweede pilotstudie.²⁴ Ondanks positieve evaluaties van de inhoud, het gebruiksgemak en de attractiviteit van de interventie, beoordeelden patiënten de relevantie en haalbaarheid nog steeds als laag. We concludeerden dat de implementatie van het *E-learning programma Kwaliteit van Leven* niet gemakkelijk is.

EEN STEPPED-CAREMODEL

In de discussiesectie van het proefschrift introduceerden we een stepped-caremodel (figuur 3) om PROs te integreren in de klinische dermatologische praktijk en patiëntenpassende zorg te bieden. Stepped care houdt in dat de zorg op getrapte wijze wordt verleend volgens stappen van steeds intensievere vormen van zorg. Het is hierbij niet de bedoeling dat een individuele patiënt alle stappen doorloopt, maar dat resultaat wordt geboekt met zo min mogelijk stappen. Een volgende stap wordt alleen gekozen wanneer de eerste stap niet passend is gebleken, niet toereikend is of niet werkt.²⁵ Om te evalueren of behandeldoelen zijn bereikt of wanneer een volgende stap wenselijk is, worden uitkomsten (PROMs) met vaste regelmaat gemeten.²⁵ Stepped care is een veelgebruikte methode in de geestelijke gezondheidszorg en wordt gezien als een kosteneffectieve, efficiënte en patiëntgerichte vorm van zorg.²⁶ In dit tijdschrift verscheen eerder een artikel waarin het stepped-caremodel voor chronische huidaandoeningen werd geïntroduceerd en toegelicht.²⁷

CONCLUSIES

In dit proefschrift verkregen we meer inzicht in de invloed van chronische huidaandoeningen op de KvL van patiënten, de tevredenheid van patiënten met hun behandeling en de ervaringen van patiënten met de dermatologische zorg. Hoewel e-health-applicaties relevant werden gevonden, bleek de implementatie in de klinische praktijk niet eenvoudig. Desondanks denken we dat e-health een veelbelovende en efficiënte manier is om aanvullende zorg te bieden, mits rekening wordt gehouden met de behoeften van alle betrokkenen. Om de implementatie te verbeteren, adviseren we een implementatieproces waarbij gebruik wordt gemaakt van een *plan-do-study-act*-aanpak.²⁸ We stelden een stepped-caremodel voor om PROs in de klinische dermatologische praktijk te integreren en patiënten passende zorg te bieden. Hopelijk draagt dit proefschrift bij aan de integratie van PROs in de dermatologische praktijk en daarmee aan verbetering van patiëntgerichte en gepersonaliseerde zorg.



Figuur 3. Een stepped-caremodel voor chronische huidaandoeningen.

LITERATUUR

1. Cranenburgh OD van. *Patiënt reported outcomes in chronic skin diseases: eHealth applications for clinical practice*. PhD thesis. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2016. ISBN 978-94-028-0036-4.
2. FDA. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. Rockville: MD USA. 2009.
3. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. *The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature*. *Qual Life Res* 2008;17:179-93.
4. Cella D, Hahn EA, Jensen SE, et al. *Patient-reported outcomes in performance measurement*. 2015.
5. Sloan JA, Halyard MY, Frost MH, et al. *The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes*. *Value in health* 2007;10 Suppl 2:S59-63.
6. Cranenburgh OD van, Korte J de, Sprangers MAG, Rie MA de, Smets EMA. *Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study*. *Br J Dermatol* 2013;169:398-405.
7. Cranenburgh OD van, Nijland SBW, Korte J de, et al. *Satisfaction with treatment and health-related quality of life among patients with lichen planus: a web-based survey study*. *Eur J Derm* 2016;26:113-6.
8. Cranenburgh OD van, Nijland SBW, Korte J de, et al. *Patients with lichen sclerosis experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study*. Submitted.
9. Cranenburgh OD van, Krol MW, Hendriks MCP, et al. *Consumer Quality Index Chronic Skin Diseases (CQI-CSD): a new instrument to measure quality of care from the patients' perspective*. *Br J Dermatol* 2015;173:1032-40.
10. Krijgsman J, Peeters J, Burghouts A, et al. *Op weg naar meerwaarde! eHealth-monitor 2014*. Den Haag, 2014.
11. Schippers EI. *Kwaliteit loont* [kamerbrief Kenmerk: 723296-133115-Z]. 02 februari 2015.

12. <https://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/projecten/ehealth>.
13. Taenzler PA, Speca M, Atkinson MJ, et al. Computerized quality-of-life screening in an oncology clinic. *Cancer Pract* 1997;5:168-75.
14. Velikova G, Wright EP, Smith AB, et al. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *J Clin Oncol* 1999;17:998-1007.
15. Drummond HE, Ghosh S, Ferguson A, et al. Electronic quality of life questionnaires: a comparison of pen-based electronic questionnaires with conventional paper in a gastrointestinal study. *Qual Life Res* 1995;4:21-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

Management strategies in patients with chronic venous disease

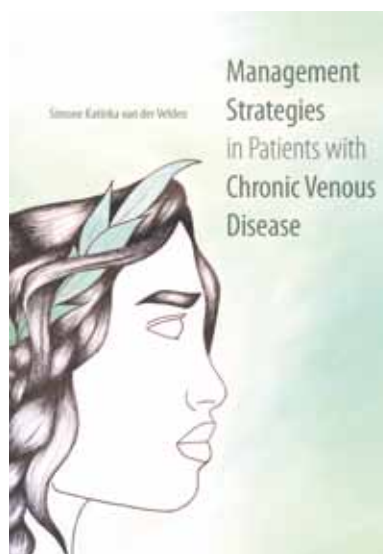
S.K. van der Velden

Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

*Correspondentieadres:
Dr. Simone K. van der Velden
Erasmus MC
Afdeling Dermatologie
Burg s'Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
E-mail: s.vandervelden@erasmusmc.nl*

Op 10 juni 2015 promoveerde Simone van der Velden aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op haar proefschrift getiteld *Management strategies in patients with chronic venous disease*. Zij promoveerde onder leiding van haar promotor prof. dr. T.E.C.Nijsten en haar copromotoren dr. R.R. van den Bos en dr. M.G.R. De Maeseneer.

In de afgelopen twintig jaar hebben vele prospectieve en gerandomiseerde studies met een middellange- en langetermijnfollow-up een grote bijdrage geleverd aan de wetenschappelijke bewijsvoering binnen de flebologie. In een korte periode zijn er meerdere minimaal invasieve behandelopties op de markt gekomen. Door de toename van deze opties is het nu voor de arts mogelijk geworden om de behandeling meer aan te passen aan de individuele patiënt. Niet alle patiënten met chronische veneuze ziekte moeten op dezelfde manier worden behandeld. De flebologische zorg zou meer geoptimaliseerd kunnen worden door veneuze patiënten meer



Cover van het proefschrift.

te stratificeren op ziekte-ernst en de te verwachte respons op behandeling. Om de 'gepersonaliseerde zorg' in de flebologie verder te verbeteren zouden behandelalgoritmes moeten worden voorgesteld.

In het proefschrift wordt gekeken naar mogelijke factoren die een invloed hebben op de behandelopties. Ook wordt de specificiteit van veneuze symptomen, langetermijnresultaten van veneuze behandelingen en patiëntspecifieke voorspellers voor falen van endoveneuze thermische ablatie (EVTA) onderzocht. In het laatste deel van het proefschrift wordt een algoritme van behandelstrategieën voorgesteld.

SYMPTOMEN ZIJN ZELDEN ZIEKTESPECIFIEK

Omdat veneuze symptomen een belangrijk criterium zijn in het wel of niet behandelen van varices werd in het eerste hoofdstuk gekeken naar de specificiteit van veneuze symptomen. De Nederlandse VEINES-QOL/SYM werd gebruikt om de frequentie van veneuze symptomen te vergelijken tussen 76 patiënten met chronische veneuze ziekte en reflux in het veneuze systeem enerzijds en 74 patiënten met andere aandoeningen van het been (bijvoorbeeld artrose, perifeer arterieel vaatlijden en lumbale hernia) maar zonder reflux. Ondanks dat veneuze symptomen iets vaker aanwezig waren in de groep met chronische veneuze ziekte dan in de andere groep, waren de verschillen klein en niet-significant. Opvallend was wel dat patiënten met chronische veneuze ziekte vaker symptomen hadden aan het einde van de dag ($p < 0,001$). Concluderend lijken veneuze symptomen dus minder specifiek voor patiënten met chronische veneuze ziekte dan voorheen werd aangenomen.

NIEUW IS NIET ALTIJD BETER

Het is noodzakelijk om patiënten in een klinische trial voor een lange termijn op te volgen omdat chronische veneuze ziekte, zoals de naam eigenlijk al zegt, de neiging heeft te recidiveren. De vijfjaar-resultaten van crossectomie met strippen werden vergeleken met endoveneuze laser ablatie (EVLA) en echogeleide foamsclerompressietherapie (ESCT) voor de behandeling van vena saphena magna (VSM)-reflux. Er werden 224 benen behandeld (69 crossectomie met strippen, 78 EVLA, 77 ESCT) waarvan er 86% werden geëvalueerd gedurende 5 opeenvolgende jaren. Na 5 jaar had respectievelijk

85%, 77% en 23% in de crossectomie met strippen, EVLA en ESCT groep een geobliteerde of afwezige VSM volgens de kaplan-meierschatting. Ondanks dat strippen wereldwijd grotendeels is vervangen door EVLA, lijkt strippen in combinatie met een crossectomie nog steeds een goed alternatief voor de behandeling van VSM-reflux.

REKANALISATIE VAN DE VSM KOMT NIET ALLEEN DOOR THERAPIEFALEN

Voorspellers voor falen of slagen van de therapie kunnen worden ingezet om de behandeling van patiënten verder te individualiseren. Er werd gezocht naar voorspellende factoren voor rekanalisatie van de VSM en veranderingen (Δ) in kwaliteit van leven (KvL) op het gebied van gezondheid in 1.126 benen die behandeld werden met EVTA. Hiervoor werden de data van 15 gerandomiseerde en gecontroleerde studies gebruikt. Daaropvolgend werden twee modellen ontwikkeld en gevalideerd (VSM-rekanalisatie en Δ -KvL-model). Na 1 jaar waren er 130 VSM's gerekanaliseerd (11%). De sterkst voorspellende factoren voor rekanalisatie waren klinische klasse (C van de CEAP-classificatie) (oddsratio [OR] 2,1) en VSM-diameter (OR 1,8). De betrouwbaarheid van het rekanalisatiemodel was middelmatig (Area Under the Curve, of oppervlakte onder de lijn, 0,717). VSM-diameter, type apparaat gebruikt voor de EVTA en totaal geleverde energie waren de enige voorspellende factoren voor Δ -KvL. Echter, geen van deze kandidaatvoorspellende factoren werd geïnccludeerd in het uiteindelijke Δ -KvL-model (R^2 van 0,027). Deze studie toont aan dat verschillende voorspellende factoren zijn betrokken bij de etiologie van VSM rekanalisatie en Δ -KvL.



Simone van der Velden ontvangt de bul van haar promotor prof.dr. T.E.C. Nijsten.

MEER DAN ALLEEN REFLUX

In de praktijk wordt er voor het formuleren van het behandelplan in het veneuze duplex onderzoek voornamelijk gekeken naar 3 factoren: reflux ter plaatse van de crosse, reflux van het oppervlakkige/diepe systeem en de diameter van de aangedane stamvene. Echter, er zijn mogelijk meer factoren die kunnen worden gebruikt bij het opstellen van een behandelplan. Allereerst werd er gekeken naar de elasticiteit van de oppervlakkige stamvene door de diameter in zowel staande als liggende houding te meten, dit werd positionele diameterverandering (PDV) genoemd. We onderzochten de correlatie tussen de PDV van de stamvenen en patiënt en/of duplexkenmerken. De binnenste diameter van de stamvene werd gemeten in zowel staande als liggende houding in 193 benen met, en 48 zonder reflux van de stamvene. De benen werden verdeeld in twee groepen waarbij de mediane waarde van de PDV werd gebruikt als afkapwaarde om zo de interpretatie van de analyse te verduidelijken. In benen met en zonder reflux van de stamvene was leeftijd boven de 65 jaar en body mass index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ gecorreleerd met een PDV beneden de mediaan. Daarnaast werd er in dezelfde 193 benen met reflux van de stamvene gekeken naar de verdeling van focale dilataties en factoren die hiermee geassocieerd zijn. In 68 stamvenen (35%) van de VSM, vena saphena parva of vena saphena accessoria anterior werden één of meer focale dilataties gevonden. De mediane diameter van de stamvene en aanwezigheid van crosse reflux waren onafhankelijk geassocieerd met de aanwezigheid van één of meerdere focale dilataties. Dit laatste bevestigt een correlatie tussen de aanwezigheid van een of meerdere focale dilataties en gevorderde chronische veneuze ziekte. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of de PDV en focale dilataties kunnen worden gebruikt in het opstellen van een behandelplan.

ZELFS VOOR VARICES WORDEN ER VERSCHILLENDE BEHANDELSTRATEGIEËN TOEGEPAST

Om de individuele aanpak voor de behandeling van patiënten met chronische ziekte verder te optimaliseren hebben we allereerst gekeken naar de invloed van patiëntgebonden eigenschappen en duplexbevindingen op het kiezen van een behandeling. Met behulp van een digitale vragenlijst werden er verschillende klinische scenario's over behandelstrategieën bij patiënten met reflux van de VSM en zijtakken voorgesteld. Wereldwijd vulden 211 artsen met een specifieke interesse in chronische veneuze ziekte de vragenlijst in. Het merendeel van de artsen paste zijn behandelingsstrategie aan in geval van een hogere leeftijd (61%), perifeer arterieel vaatlijden (64%) en BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ (52%). Ook gaf 74% van de respondenten aan dat de diameter van de vene een belangrijke rol speelt in het kiezen van een behandeling. De resultaten van deze studie

werden verwerkt in een tweede onderzoek, waarbij er een delphimethode werd toegepast. In 3 opeenvolgende rondes werd gepoogd zoveel mogelijk overeenstemming te bereiken over behandelcriteria voor symptomatische patiënten met chronische veneuze ziekte (C2-C6) en oppervlakkige veneuze reflux. In een groep van 24 experts, werd een aanzienlijke consensus bereikt over 25 van de 32 stellingen (78%) met betrekking tot criteria omtrent endoveneuze ablatie, ESCT, crossectomie met strippen, alléén ambulante flebectomie en conservatieve behandelingen. Daarnaast werd er, gebaseerd op de bevindingen van de delphiconsensus, een behandel-flowchart voorgesteld.

RICHTING EEN MEER 'GEPERSONALISEERDE ZORG' IN DE FLEBOLOGIE: IMPLICATIES VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Met de steeds verder oplopende kosten in de gezondheidszorg is het noodzaak geworden om patiënten met chronische veneuze ziekte efficiënter te gaan behandelen. Een doelgerichte behandeling verbetert niet alleen de patiëntgerichte zorg maar leidt mogelijk ook tot een vermindering van de kosten voor de Nederlandse samenleving doordat onnodige procedures worden vermeden. Criteria voor behandeling van patiënten met chronische veneuze ziekte zouden moeten verschuiven van aanwezigheid van stamreflux naar een combinatie van patiëntkenmerken, klinische en duplexbevindingen. Dit betekent dus dat lang niet altijd de kostbare thermische en niet-thermische ablatiemethodes moeten worden ingezet maar dat ook alternatieve behandelingen zoals ESCT en alléén ambulante flebectomie moeten worden overwogen. In juli 2014 werden de Nederlandse vergoedingscriteria voor behandeling van patiënten met chronische veneuze ziekte aangescherpt vanwege de oplopende gezondheidskosten. Alleen symptomatische patiënten met axiale staminsufficiëntie, reflux van de crosse en een stamvene $>3 \text{ mm}$ krijgen hun behandeling nog vergoed. Het tegenstrijdige hierin is dat de meeste verzekeringsmaatschappijen alleen EVTA vergoeden (en recent ook mechanochemische ablatie) en dat slechts een paar ook behandeling met de goedkopere technieken (zie ESCT en alléén ambulante flebectomie) toestaan. Deze tegenstrijdigheid en frequente aanpassing van vergoedingscriteria frustreren zowel de patiënten als de behandelaars. Veel patiënten passen niet in de boven beschreven criteria terwijl dat juist degenen zijn die een individuele aanpak nodig hebben. Daarentegen hebben we ook patiënten die tegenwoordig nog steeds onnodige flebologische behandelingen ondergaan, puur omdat zij in de criteria passen. Dit is niet logisch, noch kosteneffectief. Concluderend moet de huidige flebologische zorg zich meer gaan openstellen voor gepersonaliseerde zorg. Toekomstige projecten moeten zich meer gaan richten op voorspellers van slagen van de therapie.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Nail-patellasyndroom

L.E. Berkelaar¹, S. de Winter²

¹ Anios chirurgie, St. Jansdal ziekenhuis, Harderwijk

² Dermatoloog, St. Jansdal ziekenhuis, Harderwijk

Correspondentieadres:

Lenneke Berkelaar

E-mail: l.e.berkelaar@gmail.com

Wij zagen een 2-jarige jongen op de polikliniek wegens sinds de geboorte bestaande afwijkingen aan zijn vingernagels. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan beide handen, met name digiti I en II, dystrofische nagels: brokkelig, broos en gebarsten (figuur 1). Longitudinale groeven waren zichtbaar en een driehoekige lunula (figuur 2). Patiëntje had geen andere klachten en in de groei en ontwikkeling waren geen bijzonderheden. In de familie bleken dergelijke nagelafwijkingen niet bekend.

Beschreven klinisch beeld is pathognomonisch voor het nail-patellasyndroom (NPS). Patiëntje werd verwezen naar de kinderarts die röntgenfoto's van bekken en knieën liet maken ter detectie van mogelijke botdeformiteitsafwijkingen. De patella bleek beiderzijds niet aanwezig. Patiënt werd hierop naar de orthopeed verwezen, die vanwege een goede motoriek en ontbreken van functionele klachten een expectatief beleid aanhield. Bij onze patiënt bleek voorts geen sprake van nierfunctiestoornis of glaucoom. Ten slotte werd NPS door een klinisch geneticus bevestigd.



Figuur 1. Digiti I van beide handen, opvallend is met name de structuur van de nagel.

Het NPS is een zeldzaam (1:50.000), autosomaal dominant syndroom met een heterozygote mutatie in het LMX1B-gen. De klinische presentatie van patiënten met dit syndroom is erg divers. Naast nagelafwijkingen kan er onder andere sprake zijn van ossale, renale en oculaire afwijkingen. Behandeling bestaat uit symptoombestrijding en tijdige herkenning van nierfunctiestoornis en glaucoom waarvoor dan behandeling kan plaatsvinden. Orthopedische problemen kunnen fysiotherapeutische ondersteuning behoeven, en soms correctieve chirurgie.

DIAGNOSE

Het nail-patellasyndroom



Figuur 2. Beide handen, zie met name de driehoekige lunula bij digiti III en IV.

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dermato-on(co)logische valkuilen in de kunst

M.B. Crijns

*Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum,
Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam*

*Correspondentieadres:
Dr. Marianne B. Crijns
Antoni van Leeuwenhoek
Postbus 90203
1006 BE Amsterdam
E-mail: mb.crijns@nki.nl*

Aristoteles (384-322 v Chr) beschreef dat men kennis kan verwerven door te observeren, te classificeren en dit te combineren met logica.¹

Geen betere combinatie is te vinden in het vak der geneeskunst. Prof. dr Henri van der Waal (1910-1972), buitengewoon hoogleraar kunstgeschiedenis in Leiden, constateerde dit reeds en beschreef dat er geen twee paar wetenschappen (geneeskunde en kunstgeschiedenis) te vinden zijn, die bij een zo ver uiteenliggend werkterrein een zo verwante structuur vertonen. De medicus ziet manifestaties van een ziekte in een nieuwe patiënt en de kunsthistoricus herkent een werk van een bepaalde kunstenaar zonder het betreffend kunstwerk eerder te hebben gezien. Hij stelde dat “het begenadigd herkennen van wat men te voren niet heeft aanschouwd, waarin geneeskunst en kunstgeschiedenis elkaar de hand reiken, een verhoogde trap van geestelijke activiteit geeft”.²

In 2008 werd vanuit de Harvard Medical School beschreven dat studenten door visuele training van kunstobjecten later tijdens het lichamelijk onderzoek bij patiënten beduidend verbeterd waren in hun lichamelijke observaties. Vervolgens boden zij daarom *kunstobservatie* aan als vak in het medisch curriculum.³ De achterliggende gedachte is dat door het stellen van vragen en discussie over het object je meer bewustzijn creëert over hoe je moet observeren om daarna een betere (differentiële) diagnose te kunnen stellen. En zeer recent kon vanuit de media worden vernomen dat *de kunst van kijken en zien voor de medische professie* voor masterstudenten geneeskunde met kunstenaars Hans Aarsman en Roy Villevoy in het Radboud UMC “een meer holis-

tische blik op de patiënt biedt, doordat artsen niet meer direct in details gaan denken”.⁴

Echter, bij een dermatologische observatie van een schilderij is het niet altijd eenvoudig om valkuilen te vermijden. Men moet soms zijn toevlucht nemen tot speculaties over de interpretatie van de weergegeven verschijnselen. Zelfs bij *beroemdheden* – naar wie uitvoerige studie is gedaan naar de details van zijn/haar leven – weet men niet altijd hoe de vork precies in de steel steekt. Zijn de details op het schilderij *naar het leven* weergegeven of berusten zij op fantasie van de kunstenaar?⁵

De volgende casus illustreren dit. Bij het observeren en het stellen van de juiste diagnose op personen die zijn afgebeeld op het schilderij, is een goede samenwerking met de kennis van de kunsthistoricus, of de kunstenaar zelf, een vereiste.

Zo verscheen er in 1995 een Amerikaanse publicatie over de 56-jarige *Infanta Maria Josefa* van Spanje, geschilderd door Goya (figuur 1, 2), waarin hij stelde dat zij mogelijk een *lentigo maligna* (melanoom) op haar slaap had.⁶ Hier werd mede aan gedacht omdat zij zes maanden na schilderen van het schilderij overleed. Indien een arts/dermatoloog het schilderij goed en in detail observeert, is het vanuit medische hoek niet ondenkbaar dat het inderdaad hierom gaat. Echter kunsthistorici verwierpen deze diagnose omdat de Infanta een natuurlijke dood was gestorven. Met name vanwege een ander belangrijk gegeven kan deze diagnose worden verworpen: in die tijd was het in de mode om een versiersel op het hoofd te dragen dat werd bevestigd door haarspelden met zwarte *patches*. Deze versierselen zijn op meerdere portretten uit deze periode waargegeven. Het verhaal gaat dat Goya een hekel aan deze chagrijnige dame had en juist door deze zwarte patch werd haar karaktereigenschap duidelijker en geaccentueerd weergegeven.

Bij luitenant-generaal Charles Cathcart (1721-1776) zou men eveneens aan deze diagnose kunnen denken. Uit de kunsthistorische literatuur weten wij echter dat deze Britse soldaat en later diplomaat in Rusland, tijdens een gevecht in zijn gezicht was



Figuur 1. *La Familia de Carlos IV*, door Francisco de Goya (Museum del Prado, Madrid).



Figuur 2. Een detail uit figuur 1.

geschoten. Om het litteken te camoufleren verborg hij dit onder een zwart zijden *patch*. Zijn bijnaam was dan ook **patch Cathcart**.⁷

De les die wij hieruit kunnen leren is, dat wanneer het observeren van kunst in de geneeskundestudie wordt geïntroduceerd, ook na uitvoerige observatie, het vergaren van meer informatie (vertaald: starten van een goede anamnese) een vereiste is, alvorens een conclusie te trekken. De valkuil is dat de arts, gedreven door professioneel enthousiasme, niet meteen een dermatologische diagnose moet stellen.

LITERATUUR

1. Steenhuis PH, Boon M. *Filosofie van het kijken. Lemniscaat*. Jaar 2012, ISBN 9789047700289
2. Waal H van de. *Traditie en bezieling. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van buitengewoon hoogleraar in de kunstgeschiedenis aan de Universiteit te Leiden*, 22 maart 1946.
3. Naghshineh S, Hafler JP, Miller AR, Blanco MA, Lipsitz SR, Dubroff RP, et al. *Formal Art Observation Training improves Medical Students Visual Diagnostic skills*. *J Gen Intern* 23:991-7.
4. Hoe naar kunst kijken je een betere arts maakt. *Nos op* 3, 3 mei 2016.
5. Crijns MB, Leeuwen R van. *Huidziekten in de beeldende kunst* (1992) Kunstboek Uitgeverij Laurier, ISBN 90-71941-19-1.
6. White LP. *What the artist Sees and Paint*. *West J Med* 1995;163:84-5.
7. Wikipedia. Charles Cathcart, 9th Lord Cathcart.



Figuur 3. *Lord Cathart*, door Joshua Reynolds (Manchester Art Gallery).

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

1c, 2b, 3d, 4a, 5d, 6e

Histologische beschrijving (figuur 2)

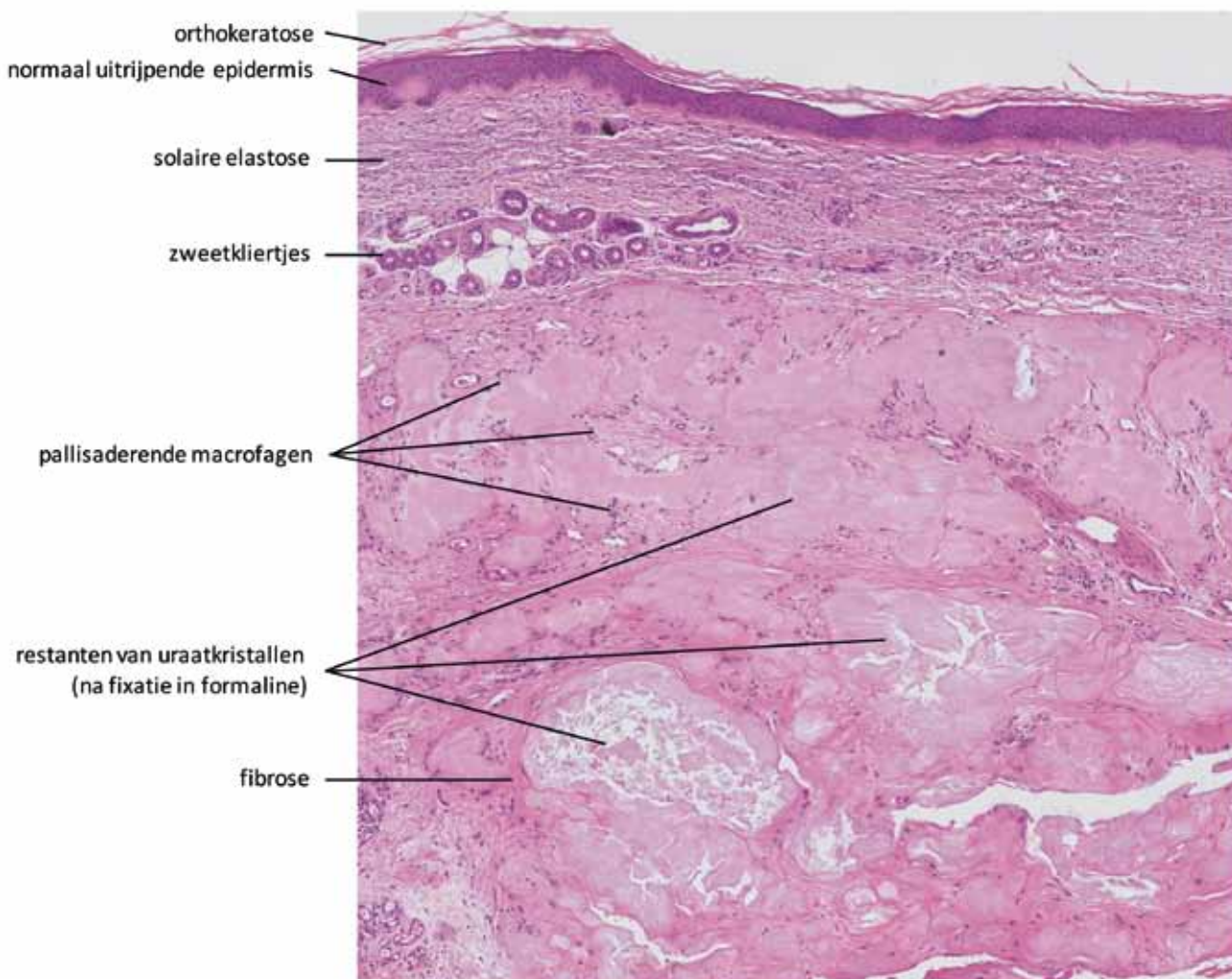
De epidermis toont een orthokeratotische hoornlaag met een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten. De rete-lijsten zijn enigszins afgevlakt. De papillaire dermis toont behoudens geringe solaire elastose geen afwijkingen. Er zijn zweetklieren aanwezig met hiertussen enkele vetcellen. De reticulair dermis wordt vrijwel volledig ingenomen door wolkige deposities van eosinofiel materiaal. Dit materiaal is grotendeels amorf maar toont centraal een naaldvormige structuur. De subcutis is niet afgebeeld.

Diagnose

Jicht tophus

Bespreking

Jicht is een metabole aandoening die veroorzaakt wordt door een verhoogde concentratie van urinezuur in het bloed en de extracellulaire matrix, ofwel **hyperuricemie**. Dit kan in sommige gevallen leiden tot het neerslaan van urinezuur in de weefsels waarbij **uratkristallen** worden gevormd met soms een heftige ontstekingsreactie hierop. Deze deposities komen met name voor in de gewrichten (jicht artritis) maar kunnen ook optreden in weke delen zoals de huid. Urinezuur is een **afbraakproduct** van de purinebasen adenine en guanine. Een verhoogd urinezuurgehalte kan onder andere ontstaan door een aangeboren enzymdefect dat betrokken is bij de afbraak van urinezuur. Andere oorzaken van hyperuricemie zijn een verhoogde productie van urinezuur (door bijvoorbeeld toegenomen celafbraak in geval van ziekte, maar ook door purinerijke voeding) of een verminderde uitscheiding van urinezuur door de nieren bij nierfunctiestoornissen. Klinisch kunnen vier stadia van jicht worden onderscheiden. Het eerste stadium is asymptomatische hyperuricemie. Het tweede stadium is



Figuur 2.

het optreden van acute jicht artritis. De periode tussen acute jichtaanvallen in, ook wel 'intercritical jicht' genoemd, is het derde stadium. De vorming van jicht tophi is het vierde en laatste stadium en komt voor bij circa 10% van de patiënten met jicht. Deposities van urinezuur in de huid kan naast de vorming van jicht tophi ook leiden tot chronische ulcera en panniculitis.

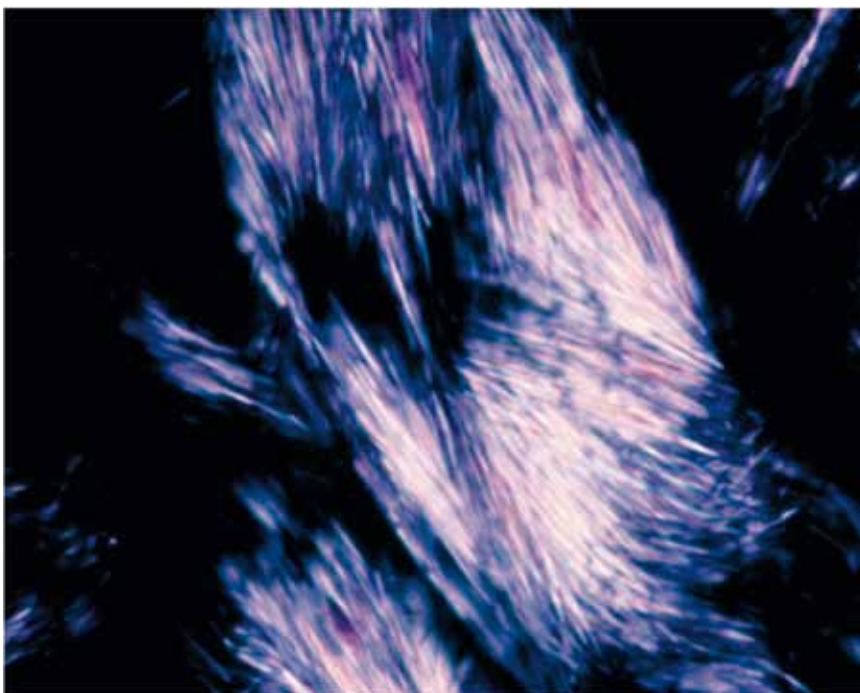
Het histologische beeld van jicht tophi bestaat uit dermale en subcutane deposities van uraatkristallen. Deze kristallen zijn **naaldvormig** en breken dubbel bij bekijken in gepolariseerd licht wanneer het materiaal is gefixeerd in alcohol (figuur 3). Bij fixatie in formaline lossen de kristallen grotendeels op en blijft een amorfe, eosinofiele (of hyaliene) substantie over, zoals duidelijk te zien is in de casus. Rondom deze substantie worden vaak talrijke macrofagen gezien en soms treedt een vreemdlichaamsreuscelreactie op. De dermis kan daarnaast enige fibrose tonen en in langer bestaande laesies kan zelfs verbening optreden.

De belangrijkste histologische **differentiële diagnose** (DD) van een jicht tophus bestaat uit andere cutane deposities met hyaliene kenmerken, waarvan cutane amyloïdose, calcinosis cutis en colloïd milium de belangrijkste zijn. Door middel van histochemische kleuringen kan de DD worden versmald. Cutane amyloïdose kleurt positief met congorood, calcinosis cutis kan worden aangetoond met een von Kossa, en een colloïd milium is positief met congorood- en PAS-kleuring. Indien er een meerkernige reuscelreactie optreedt, kan nog gedacht worden aan een vreemdlichaamsreuscelreactie of necrotiserende granulomen. In het laatste geval is een ziehl-neelsenkleuring relevant voor het aantonen van zuurvaste staven. Hyaliene veranderingen van de dermis kunnen optreden bij diverse overige aandoeningen, waaronder de groep van porfyrieën, lipoïde proteïnose (ziekte van Urbach-Wiethe) en na injectie van corticosteroiden in bijvoorbeeld keloïd. In deze gevallen zijn vaak andere histopathologische kenmerken aanwezig die ervoor zorgen dat differentiatie met een jicht tophus niet voor problemen zal zorgen.

De link tussen kliniek en histologie bij jicht wordt in tabel 1 gemaakt.

Tabel 1. Jicht tophus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
nodus	depositie van uraatkristallen in de dermis en subcutis
vaste consistentie	harde kristallen met soms reactieve fibrose en botvorming
ontstekingsverschijnselen	reactieve veranderingen van omliggend weefsel en influx van macrofagen



Figuur 3.

DERMATOSCOPIE

1. Dermatoscopie toonde geclusterde globules (➡ aangegeven met een rode pijl) kenmerkend voor een melanocytair laesie. Op de achtergrond wordt een asymmetrisch erythemateus structuurloos gebied gezien met puntvaatjes (aangegeven met een blauwe pijl ➡). Centraal naar caudaal is een wit gebied zichtbaar. Er is geen scherpe begrenzing.
2. De diagnose **STUMP** (*Spitzoid Tumor of Unknown Malignant Potential*) werd uiteindelijk gesteld. Onze differentiële diagnose op basis van de kliniek bestond uit spitznaevus vanwege de presentatie van een roze papel

en het ontstaan van de laesie in enkele maanden op relatief jonge leeftijd. Spitznaevi presenteren zich klassiek als een solitaire erythemateuze of bruine papel in het gezicht bij jongere kinderen of op de lagere extremiteiten. Initieel groeien ze snel.¹ 50-70% van de patiënten met een spitznaevus is jonger dan twintig jaar.¹

De klinische differentiële diagnose bestond verder uit dermatofibroom, adnextumor of culicosis.

De dermatoscopie ondersteunde door aanwezigheid van geclusterde globules de diagnose van een melanocytaire laesie. Puntvaatjes zijn beschreven bij spitznevi. Echter bij een 'klassieke' spitznevus zijn deze symmetrisch verdeeld over de gehele laesie wat bij onze casus niet het geval was. Gezien de atypische dermatoscopische presentatie, waren onze verdere overwegingen een atypische naevus, spitznevus in regressie, dan wel een naevus in regressie, een STUMP of melanoom.²

Op basis van de kliniek en dermatoscopie konden we nog geen definitieve diagnose stellen.

3. Besloten werd tot een diagnostische excisie. Omdat de histologie niet eenduidig was, werd deze gereviseerd door het melanoompanel en toonde een STUMP.

De casus werd besproken op het multidisciplinaire melanoom-overleg voor het vervolgbeleid. Besloten werd tot re-excisie met 1 cm marge. De Nederlandse melanoomrichtlijn adviseert om de optimale marges voor re-excisie te bepalen aan de hand van het klinische en histologische beeld, waarbij marges van 0,5 of 1 cm worden aangehouden bij respectievelijk een lage of hoge verdenking op een maligniteit.³

Patiënte zal volgens de dermato-oncologische follow-up zoals bij een melanoom worden vervolgd.

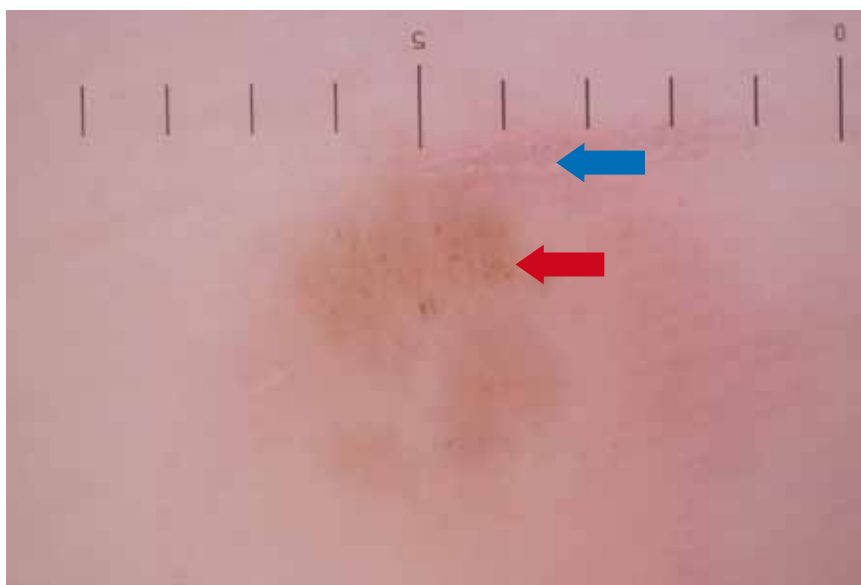
Een STUMP is een tumor die zowel kenmerken heeft van een spitz naevus als van een melanoom.²

Bij dermatoscopie worden verschillende patronen bij spitz naevi beschreven; starburst-patroon, globulair-patroon, homogeen patroon met puntvaatjes, netwerk patroon en negatief netwerkpatroon.⁴⁻⁶ Deze patronen worden bij een STUMP ook gezien veelal in een asymmetrische vorm zoals bij onze casus.⁴

De differentiële diagnose tussen spitznaevus of STUMP of melanoom wordt gemaakt op basis van de histologie. Indien het klinische beeld of dermatoscopie afwijkt van het klassieke beeld, wordt daarom geadviseerd tot diagnostische excisie vanwege onzekere digniteit.^{2,5,7}



Figuur 1. Macroscopisch beeld.



Figuur 2. Dermatoscopisch beeld.

LITERATUUR

1. Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol* 2015;33:368-86.
2. Tom W, Hsu J, Eichenfield L, Friedlander S. Pediatric "STUMP" lesions: Evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:559-572.
3. Nederlandse Melanoom Werkgroep. Landelijke richtlijn Melanoom, versie 2.0. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2012.
4. Moscarella, Lallas A, Kyrgidis A, et al. Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:777-84.
5. Moscarella, Al Jalbout S, Piana S, et al. The stars within the melanocytic garden: unusual variants of Spitz naevi. *Br J Dermatol* 2015;172:1045-51.
6. Ferrara G, Gianotti R, Cavicchini S, et al. Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic over-view. *Dermatol Clin* 2013;31:589-98.
7. Dika E, Fanti P, Fiorentino M, et al. Spitzoid tumors in children and adults: a comparative clinical, pathological, and cytogenetic analysis. *Melanoma Res* 2015;25:295-301.