

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

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, dr. C.J.W. van Ginkel

ARTIKELEN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St. Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,
e-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG Partner in medische communicatie
Laura Fritschy
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl/derma@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 180,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar.
Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
DCHG Partner in medische communicatie,
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888,
Fax: 023 5515222,
E-mail: derma@dchg.nl.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info

AFBEELDING OMSLAG

De afbeelding is van de Nederlandse schilder I.S., omstreeks 1650.

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING

Hydrochinon, oud middel in nieuwe jaszjes	110
Vitiligo bij melanoom: verlichting van een woekering	114

ARTIKELEN

Rituximab voor de behandeling van refractaire auto-immuunblaarziekten	116
Necrotiserende fasciitis: kliniek, diagnostiek en behandeling	123

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom) bij een patiënt met mondbodemcarcinoom	130
Orocutane fistel ten gevolge van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak	133
Therapieresistente verrucae vulgares bij idiopathische CD4+-lymfocytopenie	136
Juveniel xanthogranuloom en cafe-au-lait maculae	139

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met een ‘maskergelaat’	143
----------------------------------	-----

QUIZ

Dermatoscopie	144
---------------	-----

HUID, SEKS EN CURIOSA

Tongen uit den boze	146
---------------------	-----

BOEKBESPREKING

Braun-Falco’s <i>Dermatology</i> , third edition, 2009	150
--	-----

VERENIGINGSNIEUWS

Een stage psychodermatologie dient deel uit te maken van de opleiding tot dermatoloog	151
--	-----

NVDV NASCHOLING

Hydrochinon, oud middel in nieuwe jaszjes

M.D. Njoo

Correspondentieadres:
 Dr. M.D. Njoo, dermatoloog
 Vakgroep Dermatologie
 Streekziekenhuis Midden Twente
 Geerdinksweg 141
 7555 DL Hengelo (Ov.)
 Telefoon: 074-2905341
 Fax: 074-2905345
 E-mail: m.njoo@zgt.nl

INLEIDING

Sinds de eerste melding in 1965 over de huidblekende eigenschappen van hydrochinon wordt dit middel wereldwijd veelvuldig toegepast voor de behandeling van melasma, postinflammatoire hyperpigmentatie en andere ongewenste pigmentaties van de huid.^{1,2} Daarnaast wordt hydrochinon ook gebruikt voor het cosmetisch opleken van de huid, zonder dat er sprake is van een pigmentstoornis. Deze zogenaamde 'skin' of 'facial bleaching' is vooral populair in Afrikaanse, Aziatische en Zuid-Amerikaanse landen. Daar wordt een lichte huidskleur nog altijd geassocieerd met status, geld en aanzien. Geschat wordt dat tussen de 25 en 50% van de mensen in West-Afrikaanse landen hun huid cosmetisch opleken. Ongeveer drie kwart hiervan is vrouw. Olumide et al. beschreven recentelijk de omvang van dit fenomeen in Nigeria en de daarbij optredende complicaties.³ Doordat deze vaak zowel hydrochinon als corticosteroiden bevattende middelen voor langere tijd, op grotere lichaamsoppervlakten en bij vochtige huidomstandigheden werden gebruikt, werden veel bijwerkingen gevonden. Men zag niet alleen lokale bijwerkingen van hydrochinon zoals exogene ochronosis en 'leukomelanoderma' en 'confetti', maar ook lokale en systemische bijwerkingen van corticosteroiden zoals huidatrofie en het syndroom van Cushing. In Nederland is hydrochinon sinds 2001 alleen nog maar op recept verkrijgbaar. Maar hoe werkzaam is hydrochinon nu eigenlijk in de praktijk? In 2006 zijn twee interessante reviewstudies,^{4,5} onafhankelijk van elkaar, gepubliceerd over de werkzaamheid van hydrochinon en andere huidblekende middelen die toegepast worden bij melasma. Interessant, omdat de conclusies en aanbevelingen van deze twee studies nagenoeg gelijk

zijn. In dit artikel worden de bevindingen hiervan besproken en samengevat. Tot slot worden aanbevelingen gedaan over de behandeling van de twee meest voorkomende hyperpigmentaties in de dagelijkse praktijk, namelijk melasma en postinflammatoire hyperpigmentatie.

HYDROCHINON

Hydrochinon is een fenolverbinding die qua chemische structuur erg lijkt op die van tyrosinase, het sleutelenzym in de melanogenese.⁶ Hierdoor is hydrochinon in staat door competitieve binding aan de receptoren het enzym tyrosinase te remmen, waardoor tyrosine niet kan worden omgezet in melanine. Voorts zijn er in de literatuur aanwijzingen dat hydrochinon de vorming van melanosomen afremt en de afbraak van melanosomen versnelt. Ook zou hydrochinon de DNA- en RNA-synthese van melanocyten afremmen.⁷ Omdat bij de stofwisseling van hydrochinon anders dan bij de monobenzylether van hydrochinon geen cytotoxische radicalen vrijkomen, is hydrochinon niet melanocide. Hydrochinon werkt alleen op cellen met een actieve tyrosinaseactiviteit.⁸ Alleen uitgerijpte melanocyten hebben een actieve tyrosinaseactiviteit. Bij diep gelegen pigmentstoornissen gekenmerkt door dermaal gelegen pigmentmacrofagen heeft hydrochinon dus geen effect.

LITERATUURONDERZOEK

Opvallend is dat er in de literatuur weinig kwalitatief goede studies zijn uitgevoerd. De onderzoeken die hydrochinon als monotherapie of als combinatie therapie hebben bestudeerd, vertonen een grote heterogeniteit in kwaliteit, inclusie van patiënten en de gehanteerde responsparameters. De onderzoeken kunnen dus moeilijk direct met elkaar worden vergeleken. Bovendien kan door het vaak ontbreken van een controlegroep de beoordeelde respons over- of ondergewaardeerd zijn. Conclusies omtrent de effectiviteit van de bestudeerde bleekpreparaten dienen dus met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. De werkzaamheid van hydrochinon blijkt gerelateerd te zijn aan de concentratie in het bereide preparaat. Echter, met de effectiviteit nemen bij hogere concentraties ook irritatiereacties toe. Concentraties hoger

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



JANSSEN-CILAG B.V.

dan 5% zijn niet aan te raden, omdat deze meer irriteren, terwijl het blekend effect ervan niet sterker wordt. Concentraties van 4 en 5% worden als effectief beschouwd maar kunnen nog steeds irriterend op de huid werken. In verband hiermee bevatten veel bleekpreparaten slechts 2% hydrochinon. In de praktijk wordt vaak begonnen met een hogere concentratie hydrochinon, bijvoorbeeld 4 of 5% en later wordt meestal 2% hydrochinon gebruikt als onderhoud. Hydrochinon als monotherapie blijkt echter slechts een matig en tijdelijk blekend effect te sorteren. Verder is het middel bij langdurig en onzorgvuldig gebruik bekend om de eerder genoemde lokale bijwerkingen.³ Hydrochinon is in de afgelopen jaren onderzocht in combinatie met andere middelen die ook huidblekende eigenschappen bezitten om de werkzaamheid te vergroten en om de bijwerkingen te verminderen. In de tabel wordt een overzicht gegeven van de meest bestudeerde combinatiepreparaten met hydrochinon.⁹⁻¹⁹ De bekende kligmanformule uit 1975 (!) wordt anno 2009 nog steeds veel voorgeschreven.⁹ De laatste jaren is een aantal studies uit meerdere centra verschenen die de effectiviteit en veiligheid van een zogenaamde 'triple combination cream' (TC) beschrijven bij patiënten met melasma.¹⁶⁻¹⁹ Deze crème bevat naast hydrochinon 4% ook tretinoïne 0.05% en fluocinolonacetonide 0.01% en werd éénmaal daags vóór het slapengaan aangebracht. De behandelduur was acht weken. Gerapporteerde responspercentages (gedefinieerd als 'completely or nearly cleared melasma') variëren tussen 64 en 94% van de proefpersonen. Bijwerkingen zoals irritatiereacties waren mild en voorbijgaand. Atrofie werd niet of nauwelijks gezien. Het corticosteroïd fluocinolonacetonide is in Nederland niet verkrijgbaar en heeft waarschijnlijk een sterkte tussen klasse 2 en 3. Beide reviewartikelen^{4,5} concluderen echter dat het ideale blekende preparaat nog niet bestaat. Dit heeft voornamelijk te maken met het feit dat de mechanismen achter het ontstaan van melasma en postinflammatoire hyperpigmentatie nog niet geheel opgehelderd zijn. Er zijn complexe processen betrokken bij de verschillende stadia van tyrosinaseactivatie, productie van melanosomen en hun transport en overdracht naar de keratinocyten. In theorie kunnen behandelingen die aangrijpen op meerdere stadia van de melanogenese dus betere klinische resultaten sorteren dan een enkel middel dat aangrijpt op een enkel stadium.²⁰

AANBEVELINGEN

In de eerste plaats moet een onderscheid gemaakt worden tussen postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) en melasma.

PIH is in principe self-limiting (al duurt dat soms heel lang) en kan, wanneer de uitlokkende prikkel niet opnieuw optreedt, geheel verdwijnen. Bij een vrije PIH bestaat nog melanocytair hyperactiviteit, die uiteraard met middelen als hydrochinon kan worden geremd. Melasma is echter een chronisch huidbeeld en zal, zeker bij onvoldoende UV-protectie, nooit met een eenmalig behandeltraject controleer-

Combinatiepreparaat	Literatuurreferentie
Hydrochinon 5% Tretinoïne 0.1% Dexamethason 0.1% (kligmanformule)	9
Hydrochinon 2% Tretinoïne 0.05% Betamethason valeraat 0.1%	10
Hydrochinon 2-5% Tretinoïne 0.05-0.1%	11
Hydrochinon 5% Tretinoïne 0.1% Melkzuur 7% of ascorbinezuur 10%	12
Hydrochinon 4% Glycolzuur 10% Vitamine C en E Sunscreen (merknaam: Glyquin®)	13
Hydrochinon 4% Kojic acid 4% Glycolzuur 5%	14
Hydrochinon 4% Tretinoïne 0.05% Fluocinolonacetonide 0.01% (merknaam: Tri-Luma®)	15-19

Tabel: Overzicht van de meest bestudeerde hydrochinon bevattende combinatiepreparaten in de literatuur.

baar blijken. Ook wanneer we nog beter in de melanogenese zouden kunnen ingrijpen, zijn de effecten toch - en gelukkig ook maar - reversibel. Onderhoudstherapie is hier dus geïndiceerd, maar protocollen hiervoor zijn nog niet uitgekristalliseerd. Op grond van de beschikbare literatuur kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan voor wat betreft de behandeling van beide aandoeningen. De eerste keuze behoort een combinatieformulering te zijn, die drie middelen moet bevatten. De tyrosinaseremmer hydrochinon is nog steeds het meest bestudeerd en laat in de verschillende studies ook de meest consistente resultaten zien. Om deze reden dient de bleekformulering in eerste instantie rondom dit middel te worden samengesteld. Gezien de bekende invloed van ultraviolette stralen op de melanogenese dient de behandeling altijd te worden vergezeld van adequate UV-bescherming gedurende het gehele jaar. Indien na acht weken niet het gewenste resultaat wordt bereikt kan ook een superficiële peeling worden toegepast, hetzij solitair hetzij in combinatie met één van de eerder genoemde bleekformuleringen (zie tabel). Lasertherapie zoals fractional laser, is veelbelovend maar dient alleen door deskundigen te worden uitgevoerd. Daarbij moet voorzichtigheid worden geboden bij donkere huidtypen.^{4,5}

LITERATUUR

1. Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. *JAMA* 1965; 194:117-9.
2. Westerhof W, Njoo MD. Bleaching agents in: Katsambas A., Lotti T. (editors). *European Handbook of Dermatological Treatments*, Springer-

- Verlag, Heidelberg (second edition) ISBN 3-540-00878-0, 2003; pp.721-30.
3. Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, Onyekonwu C, Essen N. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol* 2008;47:344-53.
 4. Rendon M, Berneburg M, Arellano I. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S272-81.
 5. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1048-65.
 6. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation of hydroquinone. *J Invest Dermatol* 1974;62:436-9.
 7. Penney KP, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol* 1984;82:308-10.
 8. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Protà G. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochimica et Biophysica Acta* 1991;1073:85-90.
 9. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111:40-8.
 10. Gano SE, Garcia RL. Topical tretinoin, hydroquinone, and betamethason valerate in the therapy of melasma. *Cutis* 1979;23:239-41.
 11. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-9.
 12. Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, Iga T. Experience with a strong bleaching treatment for skin hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconst Surg* 2000;105:1097-108.
 13. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42:966-72.
 14. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999;25:282-4.
 15. Abramovits W, Barzin S, Arrazola P. A practical comparison of hydroquinone-containing products for the treatment of melasma. *Skinmed* 2005;4:371-6.
 16. Taylor SC, Torok H, Jones T et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003;72:67-72.
 17. Torok HM, Jones T, Rich P et al. Hydroquinone 4%, Tretinoin 0.05% , Fluocinolon Acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis* 2005;75:57-62.
 18. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolon acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol* 2008;159:697-703.
 19. Cestari TF, Hassun K, Sittart A, Viegas ML. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:36-9.
 20. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003;16:101-10.

SAMENVATTING

Hydrochinon is wereldwijd nog steeds het meest voorgeschreven middel bij de behandeling van hyperpigmentaties, zoals melasma. Combinaties van hydrochinon met andere huidblekende middelen blijken de werkzaamheid te kunnen vergroten en de bijwerkingen te verminderen. Op grond van het bewijs uit de beschikbare literatuur worden aanbevelingen gedaan voor het behandelplan bij melasma en postinflammatoire hyperpigmentaties.

SUMMARY

Hydroquinone is still the most prescribed bleaching agent in the treatment of cutaneous hyperpigmentation, such as melasma. Combinations of hydroquinone with other bleaching agents prove to enhance its efficacy and diminish its side effects. Based on the evidence of the available literature, recommendations are made on the treatment strategy of melasma and postinflammatory hyperpigmentation.

TREFWOORDEN:

Hydrochinon – melasma – postinflammatoire hyperpigmentaties

KEY WORDS

Hydroquinone – melasma – postinflammatory hyperpigmentation

Vitiligo bij melanoom: verlichting van een woekering

R.M. Luiten

Correspondentieadres:

R.M. Luiten, PhD, afdeling Dermatologie en
Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
Academisch Medisch Centrum, Universiteit van
Amsterdam
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl

Het melanoom ontstaat door transformatie van de melanocyten. Het optreden van periodes van ziekte-stabilisatie of spontane tumorregressie bij melanoom wijst op het immunogene karakter van deze tumor, waardoor in het lichaam een immunorespons wordt geactiveerd die de groei van de tumorcellen remt. In deze patiënten komen specifieke CD8⁺-T-lymfocyten voor die in staat zijn de melanoomcellen te doden, hetgeen nog versterkt wordt door activatie van CD4⁺-helper T-lymfocyten. Immunotherapie van melanoom heeft tot doel de specifieke afweerreactie van het lichaam tegen de tumor te verhogen om deze zo te vernietigen. Verschillende soorten tumorvaccins¹, zoals cellulaire vaccins, vaccins van tumorantigene peptiden of adoptieve transfer van de melanoom-specifieke T-lymfocyten² zijn getest in klinische studies, waarbij antitumorimmunitet en in sommige gevallen ook klinische responsen zijn waargenomen.³ Bij succesvolle immunotherapie verdwijnt niet alleen de tumor, maar worden soms ook de normale melanocyten aangevallen. Dit leidt tot het ontstaan van witte plekken die klinisch en pathologisch niet van gewone vitiligo zijn te onderscheiden. Dit kan verklaard worden door het feit dat melanoomcellen en melanocyten een aantal gemeenschappelijk eiwitten (melanocyttaire differentiatieantigenen) bevatten die door de specifieke T-lymfocyten herkend kunnen worden en aanleiding geven tot vernietiging van beide celtypen. Ook bij gewone vitiligo lijkt auto-immuniteit een belangrijke rol te spelen.⁴ Bij vitiligo zijn perilesionaal een verhoogd aantal geactiveerde T-lymfocyten aanwezig vlakbij de melanocyten.⁵ Een deel van deze T-cellen is specifiek gericht tegen melanocyten en is in staat om melanocyten te doden in huidweefsel *ex vivo*.⁶ In het bloed van vitiligopatiënten komen ook autoantilichamen voor die specifiek zijn voor melanocyttaire differentiatieantigenen.⁷ Bovendien is bekend dat behandelingsmethoden met een immuunsuppressieve werking, zoals UVB bestra-

ling en corticosteroiden, de uitbreiding van de depigmentatie remmen en zelfs repigmentatie van de vitiligolesies kunnen induceren.

Het ontstaan van vitiligo in melanoompatiënten is geassocieerd met een gunstige prognose.^{8,9} Zowel in het bloed als in de witte plekken van deze patiënten komen T-lymfocyten en antilichamen voor, die gericht zijn tegen melanocyttaire differentiatieantigenen.¹⁰ Hoewel vitiligo slechts zelden spontaan optreedt in melanoompatiënten (ongeveer 0,1%), is de prevalentie sterk verhoogd na immunotherapie (10 tot 30%).¹¹⁻¹⁶ Dit geeft aan dat een immunorespons die in staat is vitiligo te veroorzaken, ook effectief kan zijn om melanoomcellen te bestrijden. Het klinisch effect van immunotherapie is afhankelijk van de balans tussen remming van tumorgroei door de immunorespons enerzijds en de gevoeligheid van de tumor voor een immuunaanval anderzijds. Als vitiligo optreedt na immunotherapie is dat een bewijs dat er sprake is van 1) bereiken van voldoende aantallen T-lymfocyten in de circulatie die met een hoge efficiëntie de melanocyten herkennen, 2) migratie van de melanocytreactieve T-lymfocyten in het huidweefsel, 3) adequate activatie van de melanocytreactieve T-lymfocyten ter plaatse in de huid met het verlies van melanocyten als gevolg. Vitiligo is dus een maat voor een effectieve immunorespons tegen melanocyten, die in veel gevallen ook effectief is tegen melanoom.

LITERATUUR

1. Parmiani G, Castelli C, Rivoltini L et al. Immunotherapy of melanoma. *Semin Cancer Biol* 2003; 13: 391-400.
2. Dudley ME and Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 666-675.
3. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915.
4. Poole IC Le and Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 227-243.
5. Wijngaard RM van den, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C et al. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA⁺ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000; 80: 1299-1309.
6. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellempijn TAM,

- van der Veen JPW, Bos JD, Melief CJM, Vyth-Dreese FA and Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J. Invest Dermatol.* 2009, in press.
7. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001; 34: 65-77.
 8. Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1053-1055.
 9. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM et al. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 689-696.
 10. Gal FA le, Avril MF, Bosq J et al. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1464-1470.
 11. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 2001; 61: 6451-6458.
 12. Slingluff CL, Jr., Petroni GR, Yamshchikov GV et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4016-4026.
 13. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850-854.
 14. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8372-8377.
 15. Schreiber S, Kampgen E, Wagner E et al. Immunotherapy of metastatic malignant melanoma by a vaccine consisting of autologous interleukin 2-transfected cancer cells: outcome of a phase I study. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 983-993.
 16. Luiten RM, Kueter EW, Mooi W et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8978-8991.

ARTIKELEN

Rituximab voor de behandeling van refractaire auto-immuunblaarziekten

K.F. van Duinen¹, A.B. Mulder², M.F. Jonkman³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie

² Arts Klinische chemie, Laboratoriumcentrum

³ Dermatoloog/afdelingshoofd, afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum Groningen,
Rijksuniversiteit Groningen

Correspondentieadres:

Mw. drs K.F. van Duinen, aios Dermatologie.

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050 3612520

Fax: 050 3612624

Email: k.f.van.duinen @derm.umcg.nl

INTRODUCTIE

Auto-immuunblaarziekten zijn zeldzame, potentieel levensgevaarlijke, chronische aandoeningen van de huid en/of slijmvliezen, die gemedieerd worden door auto-antilichamen tegen componenten op keratinocyten (pemphigus) of antigenen in de epidermale basale membraanzone (pemphigoid). De behandeling bestaat meestal uit systemische glucocorticosteroiden, veelal gecombineerd met andere immunosuppressiva. Verhoogde morbiditeit en mortaliteit zijn toe te schrijven aan de complicaties van het gebruik van immunosuppressiva.¹ Tevens bestaan er patiënten wier refractaire auto-immuunblaarziekte niet verbetert met deze standaardbehandeling. Daarom zijn er nieuwe behandelingsmogelijkheden nodig.

Rituximab (Maphthera®, Roche) is een chimerisch humaan-muis monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan het transmembraanantigeen CD20, dat in hoge mate tot expressie komt op B-lymfocyten. CD20 bevindt zich echter niet op de vroege B-lymfoblastenstadia (B-stamcel en pro-B-cel) en plasmacellen.² Tegen het CD20-antigeen zijn tot nu toe nog geen natuurlijke auto-antistoffen bekend. CD20 lijkt betrokken te zijn bij controle van de B-celcyclus. Uitschakeling van het CD20-positieve

B-lymfocyten heeft dan ook weinig invloed op serumimmunglobulinespiegels,³ gaat de vorming van rijpe-B-cellen uit hun voorlopercellen niet tegen en veroorzaakt vrijwel geen immunodeficiëntie. De depletie van B-cellen met rituximab lijkt te worden veroorzaakt via verschillende nog niet opgehelderde mechanismen zoals complementgeïnduceerde lysis en apoptosis.^{2,4,5}

Rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van CD20-positieve non-hodgkin-B-cellymfomen⁶ en refractaire reumatoïde artritis.⁷ Sinds een aantal jaren wordt rituximab ook *off-label* toegepast in de behandeling van verscheidene andere auto-immuunziekten zoals auto-immuunblaarziekten.^{8,9}

MATERIAAL EN METHODEN

In totaal werden op de afdeling Dermatologie van het UMCG in de periode 2005 tot juli 2007 vijf patiënten in de leeftijd van 42 tot 65 jaar behandeld met rituximab voor refractaire auto-immuunblaarziekten (drie pemphigus vulgaris, één pemphigus foliaceus en één pemphigoid gestationes), welke niet of onvoldoende reageerden op standaardtherapie. De behandelcyclus bestond uit een intraveneuze gift rituximab van 375 mg/m² lichaamsoppervlak eenmaal per week gedurende vier weken. Premedicatie bestond uit 1000 mg paracetamol p.o., 25 mg prednisolon i.v. en 2 mg clemastine i.v. De reeds ingestelde immunosuppressiva werden gecontinueerd. Afhankelijk van het verloop van het ziektebeeld werd de immunosuppressieve dosis aangepast. Exclusiecriteria voor rituximabbehandeling was een actieve of sluimerende infectie, zoals tuberculose. De gegevens van de ziekteactiviteit (schaal 0-4), medicatiegebruik, antidesmogleïne (DSG) 1 en 3 IgG ELISA-index en het aantal CD19+/CD20+-lymfocyten werden retrospectief verzameld voorafgaand aan de behandeling met rituximab, na een maand, na zes maanden en in juni 2007. De follow-up tijd varieerde van 7 tot 22 maanden.



Afbeelding 1 A.




Afbeelding 1 B.

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (jaren)	Diagnose	Ziekte duur (jaren)	Eerdere behandelingen
A	m	65	pemphigus vulgaris, mucocutaan	8	prednisolon tot 80 mg, azathioprine tot 250 mg, dexamethason pulstherapie (2 x 9 mnd), hivig hoge dosis (1-2 x 6 mnd)
B	v	58	pemphigus foliaceus	9	prednisolon tot 30 mg, azathioprine tot 200 mg, dexamethason pulstherapie (5 mnd), methotrexaat 15 mg/wk, hivig 2 g/kg/mnd, mycofenolzuur 1440 mg/d
C	m	42	pemphigus vulgaris, mucocutaan	2	prednisolon tot 120 mg, azathioprine 3mg/kg/d
D	v	62	pemphigus vulgaris, mucosaal	8	prednisolon tot 60 mg/d, azathioprine 200 mg/d, mycofenolaat mofetil 3000 mg/d, dexamethason pulstherapie 9 mnd, clobetasol lokaal, tetracycline mondspoeling
E	m	56	pemphigoid gestationes, persisterend	20	prednisolon tot 50 mg, azathioprine tot 200 mg, dapsone 100 mg/d, azathioprine 100 mg/d, tetracycline 200 mg/d, nicotinamide 1500 mg/d, methotrexaat 15 mg/wk, hivig 2 g/kg/mnd

Tabel 1. Patiëntenoverzicht en eerdere behandelingen.

Patiënt	A	B	C	D	E
Voor behandeling					
Ziekteactiviteit*	3	3	4	3	3
Anti-desmogleïne 1 IgG	119	155	>400	0	0
Anti-desmogleïne 3 IgG	112	0	27	0	0
Anti-NC16A BP180 IgG	0	0	0	0	103
Prednisolon (mg/d)	10	40	80	-	5
Adjuvans	mycofenolaat mofetil 1000 mg/d	mycofenolzuur 720 mg/d	azathioprine 300 mg/d	mycofenolaat mofetil 2000 mg/d	azathioprine 150 mg/d
1 maand follow up					
Ziekteactiviteit	3	3	3	2	2
Anti-desmogleïne 1 IgG	106	139	142	0	
Anti-desmogleïne 3 IgG	101	0	86	0	
Anti-NC16A BP180 IgG	0	0	0	0	
Prednisolon (mg)	10	40	35	-	5
Adjuvans	mycofenolaat mofetil 1 gr	mycofenolzuur 720 mg	azathioprine 300 mg	mycofenolaat mofetil 2 gr	azathioprine 150 mg
6 maanden follow up					
Ziekte activiteit	2	2	2	2	2
Anti-desmogleïne 1 IgG	127	48	96	0	0
Anti-desmogleïne 3 IgG	106	0	49	0	0
Anti-NC16A BP180 IgG	0	0	0	0	137
Prednisolon (mg)	5	20	12,5	-	5
Adjuvans	mycofenolaat mofetil 1gr	mycofenolaat mofetil 2 gr	mycofenolzuur 1800 mg	dapson 100 mg	azathioprine 150 mg
Momenteel					
Follow up tijd (mnd)	22	14	14	8	21
Ziekte activiteit	1	2	2	1	2
Anti-desmogleïne 1 IgG	129	16	40	0	0
Anti-desmogleïne 3 IgG	152	0	30	0	0
Anti-NC16A BP180 IgG	0	0	0	0	164
Prednisolon (mg)	-	-	10	-	5
Adjuvans	rituximab en havig	Mycofenolaat mofetil 2 gr	mycofenolzuur 1440 mg	dapson 100mg	-
Additionele behandeling	rituximab 10x en havig hoge dosis 6x	rituximab 1x	-	dexamethason oogdruppels, diflucan	locale corticosteroiden
Algehele respons** op rituximab	Remissie	Remissie	Partiële remissie	Remissie	Partiële remissie
<p>*Ziekteactiviteit 0: geen nieuwe laesies, geen immunosuppressiva nodig 1: geen nieuwe laesies, immunosuppressiva nodig 2: <10 laesies, stabiel 3: < 10 laesies, progressie 4: >10 laesies, progressie</p> <p>**Respons Complete remissie: ziekteactiviteit <9% van uitgangswaarde, geen therapie Remissie: ziekteactiviteit <9% van uitgangswaarde, op therapie Partiële remissie: ziekteactiviteit <20% van uitgangswaarde, op therapie Resistent: ziekteactiviteit >80% van uitgangswaarde, op therapie</p>					

Tabel 2 Ziektebeloop bij behandeling met rituximab.



Vernieuwend in venereologie



5% crème
Aldara[™]
Imiquimod

MEDA

Stimuleert het immuunsysteem waar nodig

RESULTATEN

In dit onderzoek werd een respons op de behandeling gezien, die varieerde van 8 tot 12 weken na start van de behandeling. Van de vijf patiënten bleken er drie een klinische remissie te hebben bereikt. Patiënten C en E bereikten een partiële remissie en patiënt A (afbeelding 1A) bleek in eerste instantie niet op rituximab te reageren. In verband met verslechtering van het ziektebeeld bij patiënt A in de achttiende follow-upmaand, werd gestart met een zeer intensief schema¹⁰ bestaande uit rituximabbehandelingen gecombineerd met humaan intraveneus immunoglobuline (HIVIG) volgens het hogedosischema (2 g/kg/mnd) gedurende 24 weken. Hierop vond verbetering plaats (afbeelding 1B). Bij alle patiënten in dit onderzoek trad verbetering op na behandeling met rituximab, maar niet zodanig dat alle symptomen van de auto-immuunblaarziekte verdwenen. De eerste verbeteringen traden op bij patiënten B en C zeven weken na de eerste gift met rituximab. Patiënten A, D en E lieten pas na respectievelijk 5, 6 en 5 maanden de eerste klinische verbetering zien.

De dosis prednisolon werd indien mogelijk bij elk bezoek verlaagd. Na een exacerbatie bij patiënt B werd opnieuw een eenmalige gift rituximab toegediend in de twaalfde follow-upmaand. Bij patiënt D werd een goede verbetering van ziekteactiviteit gezien na het starten van behandeling met 100 mg dapson en het staken van de behandeling met mycofenolaatmofetil.

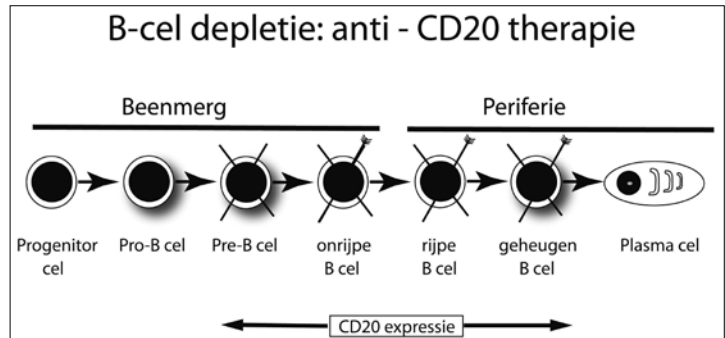
De hoogte van de IgG-indexwaarden tegen desmogleïne 1 (Dsg-1) en desmogleïne 3 (Dsg-3) daalden bij patiënten B en C, gelijk afgaand met de verbetering van het ziektebeeld. De Dsg-1- en Dsg-3-indices bleven nagenoeg stabiel bij patiënt A. Bij patiënt D waren geen circulerende Dsg-antistoffen aantoonbaar. Bij patiënt E met pemphigoid gestationes bleven de antistoffen tegen het immunodominante NC16A-domein van het 180-kDa bulleus pemphigoidantigeen aantoonbaar, zonder verandering van titer.

De bijwerkingen die optraden, betroffen een lichte infusiereactie die zich uitte in benauwdheidsklachten bij patiënt C tijdens de eerste gift en een candidamucositis bij patiënt B, drie weken na de kuur. Bij patiënt C werd de vierde en laatste gift niet toegediend wegens spierpijnklachten die optraden direct volgend op de derde gift rituximab. Tevens werd bij patiënt E geen vierde gift gegeven in verband met griep.

CD19+/C20+-B-cellen in het perifere bloed waren binnen een week na de eerste infusie met rituximab nagenoeg niet meer aantoonbaar (< 0,1%) bij alle vijf patiënten. De depletie van de B-cellen hield tussen acht en zeventien maanden aan bij vier van de vijf patiënten.

DISCUSSIE

Over de toepassing van rituximab bij auto-immuunblaarziekten¹¹ bestaan slechts open-labelstudies, waarbij meestal gunstige resultaten worden ge-



Afbeelding 2.

Behandelindicatie	Dosis	€
Pemphigusschema	2 x 500 mg	2844,08
Reumaschema	2 x 1000 mg	5688,16
Lymfoomschema	4 x 375 mg/m ²	7465,71*

* 1,75 m²

Tabel: Kosten van rituximab per behandelcyclus per 1 oktober 2008.

meld.^{1,2,4,5,12-14} Verbetering van het ziektebeeld treedt vaak op tussen twee en vier weken, maar kan ook nog tot acht maanden na de behandeling op zich laten wachten.⁵ In het grootste onderzoek tot op heden met rituximab bij pemphigus zagen Joly et al. bij 18 van de 21 patiënten remissie binnen 3 maanden.¹² Complete remissie werd bereikt bij achttien patiënten na gemiddeld drie jaar. Ook Espana et al. spreken over een snel effect met op lange termijn complete remissie zonder medicatie.¹⁵ Ons onderzoek liet een minder uitgesproken goede respons zien. Een verklaring hiervoor is dat onze serie patiënten een negatieve selectie betrof met een meer refractaire vorm van blaarziekte en een langdurige ziektegeschiedenis, waarbij allerlei behandelingen onvoldoende werkzaam bleken. De gewenste verbetering na rituximab trad bij patiënt D pas op in combinatie met dapson en bij patiënt A in combinatie met HIVIG (afbeelding 1B).

In de literatuur wordt vaak een correlatie gezien tussen de ziekteactiviteit en de hoogte van autoantilichamen gericht tegen Dsg-1 en Dsg-3.^{1,16} Ook wij zagen dit bij twee patiënten met pemphigus. Echter niet altijd correleert een klinische verbetering met een vermindering van de specifieke autoantilichamentiter.

Rituximab lijkt goed te worden verdragen zowel bij pemphigus als andere autoimmuunaandoeningen.^{1,13} Aangezien biologics alleen een specifiek deel van het immuunsysteem beïnvloeden, lijken zij een gunstiger bijwerkingprofiel te hebben dan traditionele immunosuppressiva.⁸ Bekende bijwerkingen zijn infusiereacties en infecties.⁶ Goede instructies in het kader van infectiegevaar door immunosuppressiva en rituximab zijn van belang voor de patiënt. Toch zijn er enkele ernstige bijwerkingen genoemd zoals pneumocystis-carinii-pneumonie⁹ en fatale pseudomonaspneumonie.⁹ In dit onderzoek zijn te weinig patiënten behandeld om een uitspraak te kunnen doen over veiligheid van de behandeling.

Het dosisschema voor rituximab werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van non-hodgkin-B-celmyeloom.⁶ Hierbij wordt 375 mg/m² lichaamsoppervlak gegeven via intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken. Normale B-cellen zijn al na één gift rituximab niet meer aantoonbaar in het bloed,¹⁷ en blijven weg variërend van zes tot twaalf maanden.³ Ondanks de effectieve depletie door één infuus, wordt meestal het oncologische schema van vier keer toegepast. Recent toonden Cravedi et al. bij idiopathische membraneuze nefropathie echter aan, dat een enkelvoudige gift rituximab even effectief bleek als vier giften in klinische resultaat en duur van de periode van de B-celdepletie.¹⁷ Recent werd rituximab door de Food and Drug Administration in de USA en de European Medicines Agency geregistreerd voor reumatoïde artritis.¹⁸ Voor de behandeling van reumatoïde artritis worden standaard 2 infusies van 1000 mg geven in 2 weken.⁷ Met dit 'autoimmuunschema' worden de kosten van geneesmiddelen van het 'lymfoomschema' gehalveerd naar € 2862,76 per kuur. Ook kan tweemaal 500 mg infuus gegeven worden met gering verlies aan werkzaamheid.⁷ Mogelijk treden er minder bijwerkingen op bij lagere doses. Het gebruik van rituximab voor blaarziekten is *off-label*, en daarom wordt het niet vergoed uit de zogenaamde 80/20-regeling 'Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'. In Groningen kiezen wij voor tweemaal 500 mg intraveneus per patiënt per jaar om de kosten te beperken (€ 2844,08 per kuur).

In conclusie, bij refractaire patiënten met auto-immuun bulleuze dermatosen kan rituximab de klachten van huid en slijmvliezen verbeteren. Naar schatting zal een derde van de patiënten met pemphigus, dat een chronische ziekte is, genezen na behandeling met rituximab [persoonlijke mededeling P. Joly]. Dat maakt dat de plaats van rituximab, die nu nog gereserveerd is voor patiënten die onvoldoende op de standaardtherapie reageren, binnen afzienbare tijd kan gaan verschuiven naar behandeling van eerste keuze voor auto-immuunblaarziekten. Een Europese trial bij pemphigus wordt momenteel door de 'Gruppe Bulle' uit Frankrijk geëntameerd.

Dankwoord

Wij danken dr. H.H. Pas, Laboratorium Dermatologie, UMCG, voor de ELISA-bepalingen van circulerende autoantilichamen.

LITERATUUR

- Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:503-8.
- Hertl M, Eming R, Borradori L. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) –ultimate of first choice in pemphigus? *Dermatology* 2007;214:275-7.
- Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab. *Arch dermatol* 2007;143:1033-8.
- El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-59.
- Goh MS, McCormack C, Dinh HV, Welsh B, Foley P, Prince HM. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007;156:990-6.
- Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma *Blood* 1997 15;90:2188-95.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 3):iii2-22.
- Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Aca Dermatol* 2007;56:e55-79.
- Mercader P, Rodenas JM, Pena A, Mascaro Jr JM. Fatal Pseudomona pneumonia following rituximab therapy in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *JEADV* 2007;21:1141-2.
- Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LC, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
- Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:366-73.
- Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
- Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology* 2007;214:310-8.
- Kasperkiewicz M, Zillikens D. Rituximab (anti CD-20) zur behandlung von bullosen autoimmun-dermatosen. *Hautarzt* 2007;58:115-21.
- Espana A, Fernandez-Galar M, Lloret P, Sanchez-Ibarrola A, Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. *J Am Acad dermatol* 2004;50:974-6.
- Ishii K, Amagai M, Hall R. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immnosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-17.
- Cravedi P, Ruggenti P, Chiara Sghirlanzoni M, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am So Nephrol* 2007;2:932-7.
- Fleischmann R, Racewicz A, Schechtman J, et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis

is independent of coadministration of glucocorticoids: Results from the Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) Study. *Arthritis Rheum* 2005;52:263.

19. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-C20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004;51:817-9.

SAMENVATTING

Auto-immuunblaarziekten zijn zeldzame, potentieel gevaarlijke, chronische blaarziekten van huid en slijmvliezen, die gemedieerd worden door huidspecifieke autoantistoffen. Aangezien standaardbehandeling met glucocorticosteroiden en adjuvansimmunosuppressiva niet altijd verbetering laten zien, bestaat er behoefte aan nieuwe behandelingsmogelijkheden. Rituximab, een anti-CD20 monoklonaal antilichaam tegen B-cellen, geregistreerd voor de behandeling van non-hodgkin-B-celmyeloom en reumatoïde artritis, wordt *off-label* toegepast bij auto-immuunziekten zoals de ziekte van Sjögren, lupus erythematosus en idiopathische membraneuze nefropathie. Wij behandelden vijf patiënten met een refractaire auto-immuun bulleuze dermatose met rituximab volgens dosering van het lymfomenprotocol. Hierop trad bij alle patiënten een verbetering van het ziektebeeld op, hoewel de ziekte bij geen van allen een complete remissie bereikte. Ernstige bijwerkingen deden zich niet voor. Dit onderzoek bevestigt dat rituximab een waardevolle aanwinst is in de behandeling van auto-immuun bulleuze dermatosen.

SUMMARY

Auto-immune blistering diseases are rare and

severe chronic bullous diseases with mucocutaneous involvement caused by autoantibodies. Standard therapy with high dose corticosteroids and immunosuppressive adjuvant are not always sufficient to control the disease activity. New immunosuppressants are warranted. Rituximab is monoclonal antibody binding to the CD20 antigen on B cells originally developed for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, is now used off-label to treat autoimmune disease like Sjögren disease, lupus erythematosus and idiopathic membranous nephropathy. Five patients with refractory autoimmune blistering disease were treated with rituximab according to the standard protocol for lymphoma patients, resulting in a clinical response, although none of the patients reached a complete remission. No severe adverse events occurred. This study confirms that rituximab has valuable position in the treatment of autoimmune bullous diseases.

TREFWOORDEN/ KEYWORDS

rituximab, auto-immuun bulleuze dermatose, blaarziekten/ Rituximab, auto-immune blistering diseases

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

Necrotiserende fasciitis: kliniek, diagnostiek en behandeling

A.C de Groot¹, T. van Meurs², C.P.C. de Jager³, J. Bosma⁴, P.C. Wever⁵, T.J. Stoof⁶

¹ Arts, Wapserveen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, locatie Clara, Rotterdam

³ Intensivist, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

⁴ Aios Heelkunde, afdeling Heelkunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam, thans chirurg, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

⁵ Arts-microbioloog, Regionaal Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. A.C. de Groot, arts

Schipslootweg 5

8351 HV Wapserveen

Telefoon: 0521 320332

E-mail: antondegroot@planet.nl

INLEIDING

Necrotiserende fasciitis (NF) is een potentieel dodelijke, vaak verraderlijk snel voortschrijdende infectie met progressieve necrose van de cutis, superficiële fascie, de subcutis en soms de diepe fascie en de spieren.* Het beeld kan in het begin sterk lijken op cellulitis of erysipelas, zodat sommige patiënten met NF bij de dermatoloog terecht zullen komen. Door vertraging in het stellen van de diagnose en in het obligate chirurgische ingrijpen neemt het risico op mortaliteit sterk toe. Daarom is het belangrijk dat – ofschoon NF een zeldzame aandoening is en de behandeling ervan tot het domein van de chirurg behoort – de dermatoloog enige kennis van deze aandoening heeft, zodat hij bij alle patiënten met 'cellulitis' of 'erysipelas' alert blijft op de mogelijkheid van een zich ontwikkelende NF.

ETIOLOGIE EN PREDISPONERENDE FACTOREN²⁻⁵

Necrotiserende fasciitis is een (vrijwel altijd bacteriële) infectie van de weke delen. De meeste patiënten met NF hebben een – vaak triviaal – trauma in de

anamnese, zoals een insectensteek, krabwond of schaafwond, die als porte d'entrée voor de bacteriën fungeert (tabel 1). NF ontstaat ook vaak in aansluiting op diagnostische of therapeutische chirurgische ingrepen.⁶ Elke aandoening die de integriteit van de huid aantast, verhoogt de kans op NF. Bij kinderen ontstaat een NF vaak in aansluiting op waterpokken.⁷ Ook kan NF door hematogene verspreiding ontstaan. In ongeveer 30% van de gevallen blijft de infectiebron onbekend. Ofschoon NF ook kerngezonde mensen kan treffen, hebben vooral veel volwassen patiënten pre-existente aandoeningen die hen gevoelig maken voor infecties. Met name ziekten en omstandigheden die resulteren in immunosuppressie, zoals ouderdom, chronisch nierfalen, perifere vaatziekten, diabetes mellitus^{8,9} en drugsmisbruik lijken risicofactoren te zijn (tabel 1). Het gebruik van NSAID's zou ook het risico op NF verhogen en kan bovendien inflammatie en symptomen verminderen en daardoor het stellen van de diagnose vertragen.¹⁰ De incubatietijd van NF loopt uiteen van enkele uren tot vier dagen.

EPIDEMIOLOGIE

Necrotiserende fasciitis is een zeldzame aandoening. De incidentie is geschat op 0,4 gevallen per 100.000 mensjaren. Dat zou betekenen dat er in Nederland ongeveer 60 gevallen van NF per jaar optreden. In Nederland werden in de periode 1994-2003 in een door het RIVM gecoördineerd surveillancesysteem 112 patiënten met een necrotiserende fasciitis/myositis in kaart gebracht veroorzaakt door bètahemolytische streptokokken uit groep A.¹¹ Deze bacteriën zijn in ongeveer 15% van de gevallen verantwoordelijk voor NF. De infectie kan op alle leeftijden ontstaan. Mannen lijken iets vaker aangedaan te zijn dan vrouwen.¹²

MICROBIOLOGIE²

NF wordt bij volwassenen doorgaans polymicrobieel veroorzaakt; de meeste kweken laten een gecombineerde infectie met aerobe en anaerobe organismen zien. Abdominale en perineale infecties, met name postoperatief, laten vooral darmpathogenen zien. In ongeveer 20% van de gevallen wordt NF veroorzaakt

*Er is in de literatuur geen consensus over de indeling en nomenclatuur van necrotiserende wekedeleninfecties. Recent is voorgesteld om voor alle infecties van het wekedelencompartiment (dermis, oppervlakkige fascie, subcutis, diepe fascie, spieren) die gepaard gaan met necrose de naam 'necrotiserende wekedeleninfectie' (necrotizing soft tissue infection) te gebruiken (referentie 18), enerzijds vanwege de onduidelijkheid in nosologie en anderzijds vanwege de sterke overeenkomst in diagnostiek en therapie van al deze infecties. In dit artikel is voornamelijk gekozen voor de meest gebruikte naam 'fasciitis necroticans' oftewel 'necrotiserende fasciitis'.

<i>Etiologische factoren</i>	
Bestaande infectie van de weke delen (cellulitis, erysipelas) Bevalling Brandwonden Chirurgische ingreep (waaronder liposuctie ³ en huidbiopsie) ²⁵ Decubitusulcus en ulcus cruris Herpes zoster en waterpokken ²⁶ Huidabces Injecties van geneesmiddelen	Intraveneus drugsgebruik Odontogene infecties ²⁷ Spierbeschadiging Trauma, stomp of penetrerend Beet of steek door een dier of mens
<i>Comorbiditeit - risicofactoren</i>	
Alcoholabusus Chronische huidziekten Diabetes mellitus Immunosuppressie (bijv. hiv/aids, steroiden, cytostatica, immunosuppressiva) Intraveneus drugsgebruik Leveraandoeningen Maligniteit	Nierfalen NSAID-gebruik, vooral bij waterpokken (?) ⁵ Obesitas Ondervoeding Ouderdom Perifere vaatziekte

Tabel 1. Predisperende factoren voor het ontstaan van NF.^{2,4,5,12}

Grampositieve aerobe bacteriën Groep-A-, -B-, -G- β -hæmolytische streptokokken Bacilluspecies Enterokokken <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negatieve stafylokokken <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anaerobe bacteriën Bacteroidesspecies Clostridiumspecies Fusobacteriumspecies Peptostreptococcuspecies
Gramnegatieve aerobe bacteriën Enterobacteriaceae (coliforme bacteriën): <i>Escherichia coli</i> Klebsiellspecies Morganellspecies Proteusspecies Salmonellspecies Serratiaspecies Shigellspecies	Overige bacteriën Corynebacteriumspecies Eikenellspecies Neisseriaspecies Pasteurellspecies Vibriosppecies
Non-fermentatieve bacteriën <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fungi (gisten en schimmels) Aspergillusspecies Candidaspecies Cryptococcuspecies Zygomycetes

Tabel 2. Organismen die zijn gekweekt bij necrotiserende wekedeleninfecties.^{2,4}

door slechts één pathogeen, vooral bij NF van de extremiteiten. β -hæmolytische streptokokken zijn de meest frequente oorzakelijke organismen (tabel 2). Ook meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is (in de VS, waar deze bacterie veel voorkomt) geregeld de oorzaak van NF.¹³ Van tijd tot tijd ontstaat er veel sociale onrust door de opkomst van toxischeshockstammen van *Streptococcus pyogenes* (groep-A- β -hæmolytische streptokokken), die aanleiding geven tot NF met orgaanfunctie. In de jaren tachtig haalde de vleesetende bacterie namelijk ook de voorpagina's van de landelijke dagbladen. Dit virulente organisme heeft veel aandacht in de pers gekregen als de 'vleesetende bacterie', die verantwoordelijk is voor NF met het toxischeshocksyndroom, een ernstig beeld van

hypotensie en multiorgaanfalen.^{†11} Deze bacterie is echter slechts verantwoordelijk voor ongeveer 15% van de gevallen van NF, maar kan optreden bij verder geheel gezonde individuen. Bij kinderen is er doorgaans sprake van een monomicrobiële infectie, meestal door β -hæmolytische streptokokken en vaak in aansluiting op waterpokken.

†Er is sprake van multiorgaanfalen bij twee of meer van de volgende zes verschijnselen:

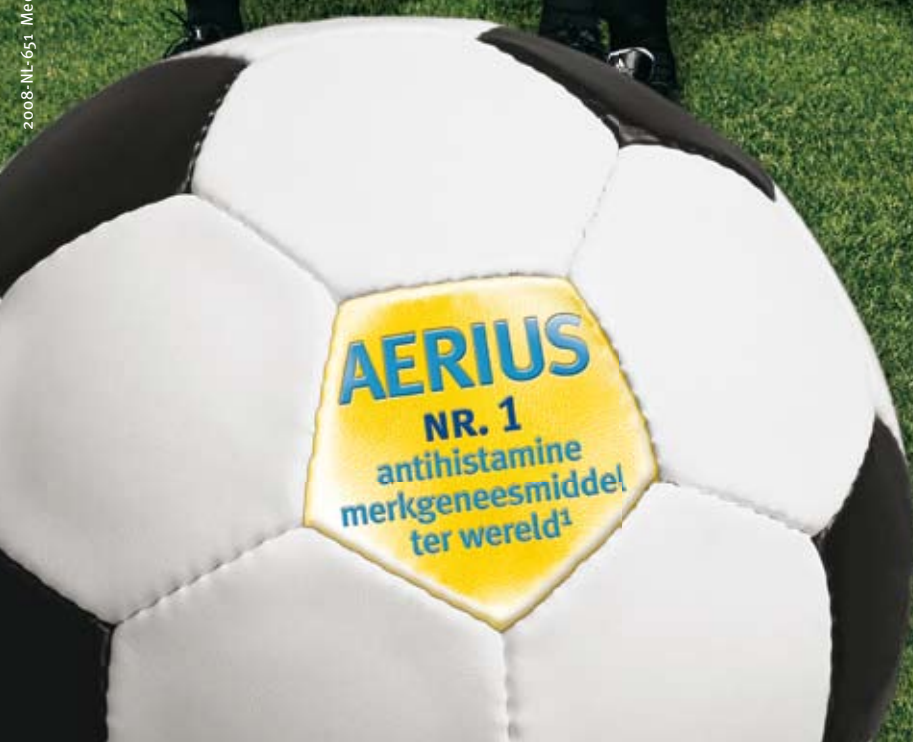
1. nierfalen;
2. trombocytopenie of tekenen van gedissemineerde intravasale stolling;
3. leverfunctiestoornissen;
4. adult respiratory-distress syndrome (ARDS) of longoedeem;
5. gegeneraliseerd erytheem al dan niet met vervelling;
6. wekedelen necrose of fasciitis.

AERIUS

DRIEVOUDIGE KRACHT
BIJ ALLERGISCHE RHINITIS EN URTICARIA



2008-NL-651. Meer productinformatie elders in deze uitgave.



AERIUS[®]
desloratadine



PROVEN POWER, ALL DAY RELIEF

PATHOFYSIOLOGIE^{4,5}

Necrotiserende fasciitis ontwikkelt zich doordat de infectieuze organismen zich vermenigvuldigen en verspreiden vanuit het subcutane weefsel langs de oppervlakkige fascie (tussen dermis en subcutis) en de diepe fascie (rond de spieren). De bacteriën bereiken de subcutis door een defect in de huidbarrière of vanuit een infectieus proces lokaal (bijvoorbeeld een absces) of op afstand (bijvoorbeeld een streptokokkenangina) (hematogeen). Gastheerfactoren die de weerstand tegen bacteriën verminderen, zoals immuunsuppressie en hyperglykemie, dragen bij aan de vermenigvuldiging van de bacteriën.

Bacteriële toxinen en enzymen zoals hyaluronidase, collagenase, streptokinase en lipase faciliteren de verspreiding van de bacterie en het ontstaan van weefselnecrose. De pathogenen treden de bloed- en lymfevaten binnen en veroorzaken vasoconstrictie en trombose. In de toch al slecht gevasculariseerde fascie onder de dermis geeft dit snel aanleiding tot hypoxemie. Hypoxemie beperkt de immunerespons tegen de bacteriën, vermindert de werking van de granulocyten in het ontstekingsproces en verhindert de opbouw van adequate concentraties van antibiotica in de aangetaste weefsels. Dit alles resulteert in necrose van de subcutis en de fascies en later van de huid en eventueel van de spieren (necrotiserende myositis). Het proces van necrose van de weke delen kan zich met een snelheid van 1,5 cm per uur uitbreiden! Dit verraderlijk snel voortschrijdende proces is aanvankelijk aan de huid zelf moeilijk te zien.

Bètahemolytische streptokokken produceren pyrogene toxinen die het endotheel van de bloedvaten aantasten. Superantigenen van deze bacteriën activeren CD4⁺-T-cellen, die vervolgens complementfactoren en stollingsfactoren activeren. Dit kan resulteren in shock en multiorgaanfalen.

De virulentie van groep-A-bètahemolytische streptokokken hangt samen met oppervlakte-eiwitten en -factoren zoals M-1- en M-3-eiwitten die fagocytose door neutrofielen verhinderen. Daarnaast synthetiseren deze bacteriën exotoxine A, streptolysine O en superantigenen, die het immuunsysteem aanzetten tot de productie van tumornecrosefactor- α en interleukines-1 en -6. Deze pro-inflammatoire cytokines dragen bij aan de necrotisering van de aangetaste weefsels. Vesikels, bullae en necrose ontstaan naderhand als gevolg van ischemie van de huid.

KLINISCH BEELD^{2,3,14,15}

NF kan op alle delen van het lichaam ontstaan, maar de extremiteiten, de perineale regio (polymicrobiële NF van het perineale, genitale en/of perianale gebied wordt ook wel aangeduid met de term 'fourniergangreen'^{16,17}) en de buikwand zijn het meest frequent aangedaan. De symptomen kunnen zich in een periode van uren tot enkele dagen ontwikkelen en de presentatie verschilt sterk.

Ongeveer 80% van de patiënten presenteert zich met op cellulitis gelijkende ontstekingsverschijn-

Vroege verschijnselen

Cellulitisbeeld (rood, warm, gezwollen)
Induratie
Koorts en koude rillingen
Pijn
Tachycardie

Late verschijnselen

'Afwaswaterpus' (bij incisie)
Anesthesie van de huid
Blaasjes of (hemorragische) bullae
Crepitatie
Epidermolyse
Heftige pijn
Pijnloze ulceraties
Sepsis, shock, multiorgaanfalen
Sereus-sanguineus exsudaat
Verkleuring van de huid: paars of zwart

Tabel 3. Klinische bevindingen bij NF.^{2,15}

selen (cellulitis of erysipelas is ook vaak de initiële diagnose) zoals erytheem, zwelling, warmte en pijn op het aangedane lichaamsdeel (tabel 3). Heftige pijn, die ten opzichte van de lokale bevindingen buitenproportioneel lijkt, in associatie met systemische toxiciteit (hypotensie, tachycardie) moet de verdenking op NF doen toenemen bij patiënten met 'cellulitis'. Wanneer de infectie voortschrijdt, wordt de huid in toenemende mate gezwollen, pijnlijk en erythemateus, zonder duidelijke begrenzing. Vervolgens verandert de kleur van rood-paars in donkerblauw, er ontstaan blaren, de huid wordt hemorragisch en laat los (epidermolyse), necrose verschijnt en de huid wordt anesthetisch. Een sereus-sanguineus exsudaat kan worden gezien en pijnloze ulceraties kunnen zich ontwikkelen. Bij palpatie worden soms crepitaties gevoeld door subcutane gasvorming, een teken dat zeer suggestief is voor NF.

Bij de overige 20% van de patiënten kan NF zich initieel manifesteren als een influenza-achtig ziektebeeld met koorts (> 38°C) en koude rillingen, myalgie, misselijkheid en braken, diarree en verwardheid. In een vergevorderd stadium hebben sommige patiënten tekenen van ernstige sepsis of septische shock en kunnen verward en geagiteerd zijn of hebben een verminderd bewustzijn.

DIAGNOSE²⁻⁵

De diagnose NF kan pas met zekerheid gesteld worden tijdens de chirurgische exploratie, namelijk als de in normale omstandigheden adherente diepe fascie tijdens stomp prepareren loslaat.

In de beginfase kan NF – afhankelijk van de lokalisatie – doen denken aan diverse andere aandoeningen zoals cellulitis, erysipelas, flebitis, artritis, diepeneuze trombose of bursitis.

Klinische tekenen die op de mogelijkheid van NF wijzen, zijn: snel uitbreidend vaag begrensd erytheem, anesthesie van overliggende huid, buiten-

proportioneel lijkende pijn, blaren, tekenen van ernstige sepsis of septische shock, veranderingen in de mentale status van de patiënt en crepitaties bij palpatie. Laboratoriumonderzoek, beeldvormende diagnostiek, de ‘vingertest’, histologisch onderzoek (vriescoupe) en bacteriologisch onderzoek kunnen de waarschijnlijkheidsdiagnose NF ondersteunen.³

Laboratoriumonderzoek

Het laboratoriumonderzoek laat vaak een leukocytose, een sterk verhoogde C-reefief proteïne en een verhoging van glucose, ureum, creatinine en creatinekinase zien. Hypoalbuminemie, acidose en stollingsafwijkingen kunnen ook aanwezig zijn (tabel 4). Hypocalciëmie kan optreden bij uitgebreide vetnecrose.

Beeldvormende diagnostiek

Beeldvormende diagnostiek – waaronder röntgenfoto, echografie, CT en MRI – speelt met name een rol wanneer er sprake is van evidente pijn en zwelling zonder huidafwijkingen, of ter differentiatie van cellulitis en NF. Tevens kan de uitbreiding van het infectieuze proces ermee zichtbaar worden gemaakt, ook na chirurgisch debridement, evenals uiteraard de aanwezigheid van lucht in de weke delen.

Vingertest

Met de ‘vingertest’ en aansluitend vriescoupeonderzoek kan de diagnose NF met grote zekerheid worden bevestigd. Bij de vingertest wordt onder lokale anesthesie ter plaatse van de verdachte huidregio een kleine incisie tot op de diepe fascie gemaakt. Het ontbreken van een bloeding en de aanwezigheid van troebele vloeistof (zogenaamd ‘afwaswaterpus’) zijn hierbij pathognomonisch voor NF. De chirurg maakt met een vinger een sonderende beweging ter plaatse van de diepe fascie. Indien de fascie dan met slechts minimale weerstand loslaat, is de vingertest positief.

Vriescoupeonderzoek

Omwille van de snelheid wordt gebruikgemaakt van vriescoupen in plaats van met formaline gefixeerde en met HE gekleurde preparaten. Histologisch is er in het beginstadium een ontstekingsreactie in dermis, subcutis, superficiële en diepe fascie met infiltratie van granulocyten, vasodilatatie en oedeemvorming. Na deze fase breidt de ontsteking zich verder uit, waarbij een vasculitisbeeld met trombose en fibrinoïde necrose van bloedvaten en hemorragie wordt gezien. In een vergevorderd stadium kan necrose in alle lagen van de huid en subcutis geobserveerd worden.

Bacteriologisch onderzoek

Grampreparaten worden gemaakt van vloeistof uit blaren, exsudaat van open laesies en pus. Microscopisch onderzoek daarvan kan richting geven aan de keuze van de antibiotische therapie. Tevens worden aerobe en anaerobe kweken ingezet van dit materiaal, van bloed en van weefsel dat verkregen is door incisie(biopten).

Laboratoriumonderzoek

- Acidose
- Creatinekinase > 600 U/l
- CRP > 160 mg/l
- Hypoalbuminemie
- Hypocalciëmie
- Leukocytose >14 x 10⁹/l
- Stollingsstoornissen (consumptiecoagulopathie)
- Ureum > 5,4 mmol/l

Beeldvormend onderzoek

- Lucht in de weke delen
- Maakt de uitbreiding van de infectie zichtbaar
- Onderscheid tussen cellulitis en NF

Incisie

- Histologische bevestiging van de diagnose (vriescoupe)
- Weefsel voor grampreparaat en bacteriekweek
- Vingertest

Bacteriologisch onderzoek

- Gramkleuring en kweek van exsudaat, bloed en weefsel op aerobe en anaerobe bacteriën

Tabel 4. Hulpmiddelen bij de diagnostiek van NF.²⁻⁴

BEHANDELING 2-5,18

Bij verdenking op NF wordt direct gestart met intraveneuze therapie met antibiotica. Aangezien de meeste gevallen van NF polymicrobieel bepaald zijn, wordt eerst empirisch behandeld met breed-spectrumantibiotica. Vaak wordt een combinatie gegeven van penicilline (tegen streptokokken), een aminoglycoside zoals gentamicine (tegen gramnegatieve aeroben), een derdegeneratie cefalosporine en ofwel metronidazol ofwel clindamycine (dat bij een streptokokkeninfectie aan penicilline toegevoegd wordt, omdat het interfereert met de productie van virulentiefactoren zoals het M-eiwit en pyrogene exotoxinen)¹¹ tegen anaeroben. Ook wordt wel imipenem/cilastatine als monotherapie gegeven, terwijl vancomycine in aanmerking komt wanneer verdenking bestaat op meticillineresistente *Staphylococcus aureus* of bij allergie voor penicilline. Op geleide van de uitslagen van de bacteriekweken en de resistentiespectra kan de behandeling later zonodig aangepast worden.

Eveneens direct na het stellen van de waarschijnlijkheidsdiagnose wordt een agressief chirurgisch debridement uitgevoerd.¹⁹ Er moeten incisies gemaakt worden tot op de diepe fascie en al het necrotische weefsel (inclusief fascie en eventueel onderliggend aangetast spierweefsel (myonecrose)) wordt geëxci-deerd tot in levend weefsel. Na 24-48 uur, of eerder indien het klinische beloop hiertoe aanleiding geeft, wordt opnieuw chirurgisch geëxploreerd om uit te sluiten dat de infectie zich heeft uitgebreid. Bloedingen treden door het ingrijpen vaak op en zijn in het geval van gedissemineerde intravasale stolling vaak moeilijk te stelpen. In het geval van NF van de extre-

miteiten is naast de fasciëctomie soms een fasciotomie noodzakelijk ter decompressie van de andere spiercompartimenten. Soms is uiteindelijk een amputatie nodig bij gangreen, zich steeds uitbreidende necrose of bedreigende systemische toxiciteit. Bij kleine defecten kan genezing secundair plaatsvinden. Reconstructieve chirurgie komt pas in aanmerking wanneer de patiënt gestabiliseerd is en de infectie geheel bedwongen is. Veelal zijn er grote huiddefecten en dient gebruikgemaakt te worden van autologe huidtransplantaten of huidtransposities. Soms kan artificiële huid als tijdelijke oplossing dienen wanneer de defecten zodanig groot zijn, dat met huidtransplantaten en transposities onvoldoende huid kan worden verkregen.

De rol van hyperbare zuurstof in de behandeling van NF is controversieel. Het principe achter deze behandeling is dat de weefselzuurstofspanning in geïnfecteerde hypoxische gebieden toeneemt. Dit zou volgens sommige onderzoeken uitbreiding van de infectie tegengaan en de noodzaak tot verder debridement beperken.²⁰ In andere studies kon echter geen verbeterde kans op overleving aangetoond worden.²¹ Ook intraveneuze toediening van immunoglobuline G bij NF en toxischeshocksyndroom door streptokokken is controversieel.^{18,22}

PROGNOSE

NF is een zeldzame maar levensbedreigende aandoening met hoge morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit varieert in de diverse publicaties tussen de 20% en 70%. Uit recent onderzoek komen wat lagere percentages naar voren, deels door een vroegtijdiger herkenning en betere ondersteunende maatregelen, maar nog steeds zal 1 op de 4 patiënten met NF de infectie niet overleven, doorgaans door sepsis en multiorgaanfalen.^{18,23}

Als risicofactoren voor overlijden worden doorgaans hoge leeftijd, diabetes mellitus, obesitas en ondervoeding aangewezen.²⁴ Vertraging bij de diagnostiek en chirurgisch ingrijpen verhoogt de mortaliteit aanzienlijk.

LITERATUUR

- Hoop D de, Kort WJA de, Andel P van, Balk E, Raemaekers LGJ. Een geval van 'erysipelas' met dodelijke afloop. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 1992;2:403-6.
- Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotizing fasciitis. *BMJ* 2005;330:830-3.
- Klein Nagelvoort RW, Hulstaert PF, Kon M, Schuurman AH. Necrotiserende fasciitis en myositis als ernstige complicaties na liposuctie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2430-5.
- Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R. Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *JEADV* 2006;20:365-9.
- Salcido R, Erdman W. Necrotizing fasciitis: Reviewing the causes and treatment strategies. *Adv Skin Wound Care* 2007;20:288-93.
- Miller AT, Saadai P, Greenstem A, Divino CM. Postprocedural necrotizing fasciitis: a 10-year retrospective review. *Am Surg* 2008;74:405-409.
- De Benedictis FM, Osimani P. Necrotizing fasciitis complicating varicella. *Arch Dis Child* 2008;93:619.
- Groot A de, Toonstra J, Rijswijk E van. Huidafwijkingen bij diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:282-90.
- Oncul O, Erenoglu C, Top C, et al. Necrotizing fasciitis. A life-threatening clinical disorder in uncontrolled type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:218-223.
- Souyri C, Olivier P, Grollea S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:249-255.
- Vlaminckx BJM, Mascini EM, Schellekens JFP. Invasieve infecties met streptokokken uit lancefieldgroep A in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1669-73.
- Elliott DC, Kufera JA, Myers RAM. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996;224:672-83.
- Lee TC, Carrick MM, Scott BG, Hodges JC, Pham HQ. Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg* 2007;194:809-12.
- Taviloglu K, Yamar H. Necrotizing fasciitis: strategies for diagnosis and management. *World J Emerg Med* 2007;2:19.
- Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 2007;46:1036-41.
- Pol AG, Groeneveld AE, Jong IJ de, Mensink HJA. Gangreen van Fournier. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2177-81.
- Verit A, Verit FF. FOURNIER'S gangrene: the development of a classical pathology. *BJU Int* 2007;100:1218-20.
- Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Inf Dis* 2007;44:705-10.
- Wong CH, Yam AK, Tan AB, Song C. Approach to debridement in necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2008; jul 8 (Epub ahead of print).
- Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990;108:847-50.
- Lille ST, Sato TT, Engrav LH, Foy H, Jurkovich GJ. Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Am Coll Surg* 1996;182:7-11.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
- Singh G, Sinha SK, Adhikary S, Badu KS, Ray P, Khanna SK. Necrotizing infections of soft tissues – a clinical profile. *Eur J Surg* 2002;168:366-71.
- Hsiao CT, Weng HH, Tuan YD, Chen CT, Chen IC. Predictors of mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med* 2008;26:170-175.
- Korstanje MJ. Infecties na dermatologische ingrepen.

Ned Tijdschr Derm Venereol 2006;16:231-5.
 26. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol* 2002;138:893-9.

27. Zijderveld SA, Swieten HA van, Frenken JW, Yilmaz A. Mediastinitis and cervical fasciitis necroticans post extraction of 2 molars. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007;114:267-70.

SAMENVATTING

Necrotiserende fasciitis (NF) is een potentieel dodelijke, verraderlijk snel voortschrijdende infectie met progressieve necrose van de cutis, de superfiële fascie, de subcutis en soms de diepe fascie en de spieren (necrotiserende myositis). De pathogene bacteriën dringen door een defect in de huid binnen, zijn afkomstig van een lokaal infectieus focus of bereiken de subcutis via hematogene verspreiding (bijvoorbeeld afkomstig van een streptokokkenangina). Veel volwassen patiënten hebben een pre-existente aandoening die hen gevoelig maakt voor infectie, zoals diabetes mellitus of aandoeningen die aanleiding geven tot immuunsuppressie.

NF is bij volwassenen doorgaans een gecombineerde infectie met aerobe en anaerobe organismen; soms is er sprake van één pathogeen, het meest frequent (groep-A- β -hæmolytische) streptokokken.

Klinisch is er in het begin het beeld van ‘cellulitis’ met erytheem, oedeem en warmte, maar met heftige, buitenproportioneel lijkende pijn. Later wordt de huid blauw-zwart en kunnen er blaren, necrose en ulceraties ontstaan.. Sommige patiënten hebben echter eerst alleen griepachtige verschijnselen. In ernstige gevallen kan het komen tot septische shock met multiorgaanfalen, waaraan patiënten niet zelden overlijden.

Wanneer de diagnose op klinische gronden vermoed wordt, ondersteund door laboratorium-, microbiologisch en eventueel beeldvormend en histologisch onderzoek, krijgt de patiënt terstond intraveneus breedspectrumantibiotica. Tevens dient direct een (eventueel te herhalen) uitgebreid chirurgische debridement plaats te vinden.

De mortaliteit bedraagt ongeveer 25%. Vertraging bij de diagnostiek en chirurgisch ingrijpen verhoogt de mortaliteit aanzienlijk, zodat men bij ieder geval van ‘cellulitis’ of ‘erysipelas’ alert moet blijven op de mogelijkheid van een zich ontwikkelende NF.

SUMMARY

Necrotizing fasciitis (NF) is a potentially lethal, insidiously progressing infection with advancing necrosis of the cutis, the superficial fascia, the subcutis and sometimes the deep fascia and the muscles (necrotizing myositis). The pathogenic

bacteria may invade the skin through a defect, result from a local infectious focus or reach the subcutis by haematogenous spread (e.g. from a streptococcal pharyngitis). Many adult patients have coexistent conditions which render them susceptible to infection, including diabetes or conditions causing immune suppression.

In adults, NF usually is polymicrobial and is caused by both aerobic and anaerobic organisms, their characteristics and numbers being related to the anatomic location. On the extremities and in children, there is more often one pathogen responsible for the infection, usually (group A β -haemolytic) *streptococci*.

The initial clinical presentation resembles cellulitis with erythema, oedema and warmth, but also with severe pain out of proportion to skin findings. Later on, the skin becomes bluish-black and blisters, necrosis and skin ulcers may appear. The skin becomes anaesthetic from nerve damage and on palpation crepitations may be heard. Some patients have flu-like symptoms as initial presentation of NF. In serious cases septic shock may occur with multiorgan system failure, not infrequently leading to death.

As soon as the diagnosis is suspected on clinical grounds, supported by laboratory, microbiological and sometimes radiographic and histological examinations, the patient is admitted to the intensive care unit and is given intravenous broadspectrum antibiotics immediately. In addition, extensive debridement (repeated if necessary) of necrotic tissue must be performed without delay.

The mortality rate is approximately 25%. Any delay in diagnosis and surgery increases the risk of death considerably. Therefore, the physician should be aware of the possible development of necrotizing fasciitis in all cases of ‘cellulitis’ or ‘erysipelas’

TREFWOORDEN

Necrotiserende fasciitis – fasciitis necroticans – wekedeleninfectie – necrotiserende infectie – β -hæmolytische streptokokken

KEYWORDS

Necrotizing fasciitis – necrotizing soft tissue infection – group A β -haemolytic *streptococci*

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Acrokeratosis paraneoplastica (bazexsyndroom) bij een patiënt met mondbodemcarcinoom

E.N. Kop¹, P.G.M. van der Valk²

¹ Arts in opleiding tot dermatoloog

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

Correspondentieadres:

E.N.Kop

Afdeling Dermatologie,

Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

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

Acrokeratosis neoplastica (bazexsyndroom) is een zeldzame paraneoplastische aandoening. Kenmerkend is hyperkeratose van de helices, neus en handpalmen. In een later stadium kunnen de huidafwijkingen zich uitbreiden. In het merendeel van de gevallen bestaan de huidafwijkingen voordat de veroorzakende tumor wordt gediagnosticeerd. Na behandeling van de tumor verdwijnt het huidbeeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 63-jarige man had sinds zes maanden last van jeukende rode plekken. Initieel waren alleen handen en voeten aangedaan. Elders werd de diagnose tylootisch eczeem bij atopie gesteld na bloedonderzoek waarbij een sterk verhoogd IgE (4439 IE/ml) en een positieve phadiatop voor onder andere gras- en boompollen werden geconstateerd. Behandeling met 0,05% betamethason/3% salicylzuurzalf (Diprosalic®) (handen) en 0,1% triamcinolon in miconazolcrème (voeten) had geen effect en de plekken breidden zich uit over het gehele lichaam van de patiënt.

Twee maanden na het ontstaan van deze plekken ontdekte de patiënt een blaartje onder zijn gebitsprothese dat niet genas. Bij nader onderzoek door de mondkaakchirurg bleek het blaartje veroorzaakt te worden door een groot plaveiselcelcarcinoom links in de voorste mondbodem. Tevens bleek het

proces gemetastaseerd naar een lymfeklier links in de hals. De tumor besloeg de linker mondbodem en de onderzijde van de tong tot over de mediaanlijn, met uitbreiding via de voorste mondbodem naar de mandibula rechts en via de processus alveolaris naar de wang, tot aan de opstijgende tak van de mandibula (T₄N₂M₀). Vanwege de grootte en uitgebreidheid van de tumor kon niet primair worden geopereerd. De behandelende artsen besloten tot een in opzet curatieve chemoradiatie (cisplatine 40 mg per m² wekelijks in combinatie met zes weken radiotherapie tot een totaal dosis van 70 Gy). Echter, gezien de roodheid over het gehele lichaam, inclusief het te bestralen gebied, kon niet met deze behandeling worden gestart. De patiënt werd daarom door de radiotherapeuten naar ons verwezen voor behandeling van de huid, waarna tot radiotherapie kon worden overgegaan.

Dermatologisch onderzoek

Bij onderzoek was de huid, op enkele uitsparingen na, diffuus erythemateus of livide en schilferend. Handpalmen, voetzolen en helices waren hyperkeratotisch (afbeelding 1, 2, 3 en 4). Tevens was er sprake van een uitgesproken subungeale hyperkeratose.

Histologisch onderzoek

Het huidbiopt van het rechterbovenbeen (afbeelding 5) liet een regelmatig opgebouwde brede epidermis zien, met enige orthokeratose en focale parakeratose. Er was spongiose en grensvlakontsteking met vacuolaire veranderingen van de basale cellen, tekenen van pigmentincontinentie en enkele apoptotische keratinocyten. Perivasculair en interstitieel wordt een lymfocytair en eosinofiel granulocytair infiltraat gezien. De diepe dermis toont geen bijzonderheden (niet op afbeelding).

Bloedonderzoek

Bij bloedonderzoek werden enkele voor sezarycel verdachte cellen gevonden, de CD4/CD8-ratio was normaal, en ook het verdere laboratoriumonderzoek vertoonde geen afwijkingen.



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.



Afbeelding 3.



Afbeelding 4.

Afbeeldingen 1, 2, 3 en 4. Karakteristieke schilferende paarsblauwe afwijkingen op oren, handen, benen en voeten.

Diagnose

Acrokeratosi neoplastica (bazexsyndroom).

Therapie en beloop

De patiënt werd tien achtereenvolgende dagen met 0,05% clobetasolzalf behandeld. Daaroverheen werd tweemaal per dag 10% liquor carbonis detergens in vaseline-lanettecrème en 5% pix lithantracis in zinkoxidepasta aangebracht. Het gelaat en de te bestralen delen van de hals werden dagelijks met 0,1% betamethasonzalf behandeld.

De huid van de patiënt knapte in kort bestek genoeg op om de behandeling met chemoradiatie te starten. Tijdens behandeling met cisplatine 40 mg per m² in combinatie met zes weken radiotherapie tot een totaal dosis van 70 Gy trad er twee keer een uitbreiding van de huidafwijkingen op. Dit werd gecoupeerd met 0,05% clobetasolzalf met een snel resultaat.

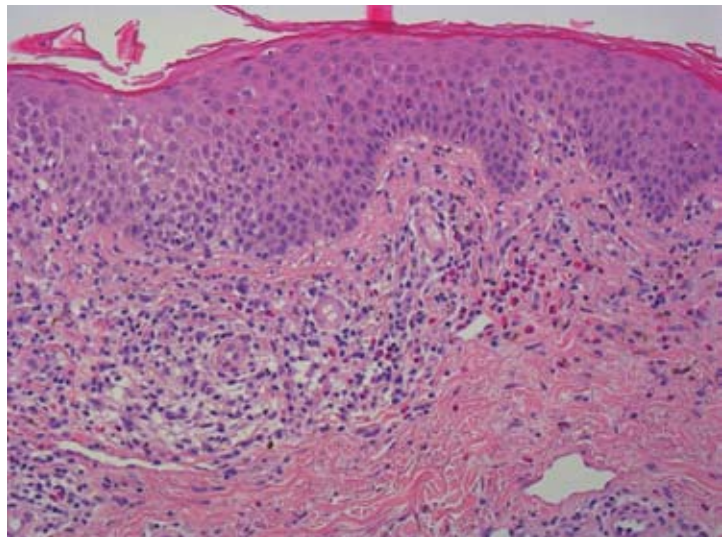
Twee maanden na de chemoradiatie waren alle huidafwijkingen verdwenen. De patiënt is twee jaar na behandeling nog in remissie.

Bespreking

Acrokeratosi neoplastica is een zeldzaam paraneoplastisch syndroom dat in het merendeel van de gevallen optreedt als gevolg van een plaveiscelcarcinoom in de bovenste luchtwegen of van de bovenste tractus gastrointestinale.^{1,2} Het wordt ook wel gezien bij een onbekende primaire tumor met cervicale lymfekliermetastasen. Het syndroom kan ook optreden voorafgaand of tegelijk optredend met onder meer gemetastaseerd prostaatcarcinoom,³ blaascarcinoom,⁴ borstkanker,⁵ gemetastaseerde neuronendocriene tumor⁶ en hodgkinlymfoom.^{7,8}

Acrokeratosi neoplastica komt veel vaker voor bij mannen dan bij vrouwen: in een systematische review bleken 108 van de 113 beschreven casus mannen te betreffen.^{9,10}

De etiologie is nog niet opgehelderd. Het is mogelijk dat het neoplasma en de huid één epitooop delen en het huidbeeld optreedt ten gevolge van de



Afbeelding 5. Huidbiopt rechterbovenbeen. Zie tekst voor beschrijving.

immunologische reactie op de tumor. Ook zou de tumor keratinocytgroefactor kunnen produceren.

Acrokeratosi neoplastica ontwikkelt zich meestal geleidelijk. Er zijn drie stadia te herkennen. In het eerste stadium wordt een symmetrisch blauwpaars erytheem en fijne schilfering op de perifere delen van het lichaam gezien. Vaak zijn oren, neus, handen en voeten aangedaan. Bij handen en voeten is in dit stadium vaak het centrale deel vrij (zie ook afbeelding 1 en 4).² Tevens zijn vaak de nagels aangedaan: nageldystrofie, paronychia, subungeale hyperkeratose en schilfering van het periunguium zijn alle beschreven.¹ Het tweede stadium wordt gekenmerkt door hyperkeratotische veranderingen met keratoderma van handen en voeten. In het derde en meest uitgesproken stadium kan de gehele huid erythemateus zijn. In het gelaat komen dan vaak eczematuze of LE-achtige afwijkingen voor, terwijl acraal een meer psoriatiform beeld te zien is.

De differentiaaldiagnose is breed en uiteraard afhankelijk van de verschijnselen. Overwogen kun-

nen worden: eczeem, met name seborroïsch of contactallergisch eczeem, acrale psoriasis en het syndroom van Reiter. Omdat de huidafwijkingen vaak al aanwezig zijn voordat het neoplasma is ontdekt, is het vooral bij schilferende afwijkingen op de neus (in 63% van de gevallen aanwezig), oorschelpen (in 79% van de gevallen aanwezig) of afwijkingen aan de nagels (in 75% van de gevallen aanwezig), verstandig de anamnese uit te diepen en eventueel aanvullend onderzoek te overwegen.

De prognose is afhankelijk van de behandelbaarheid van het onderliggend neoplasma. De huidaan- doening verdwijnt vaak na radicale resectie van de tumor. Bij recidieven komen de huidafwijkingen weer terug. De nagelafwijkingen blijven overigens vaak wel bestaan.¹⁰

Indien de onderliggende tumor niet te behandelen is, kan een behandeling met systemische retinoiden de huidsymptomen verminderen.¹¹

De diagnose wordt op het klinische beeld gesteld; de histologie reflecteert de klinische symptomen: hyperkeratose, parakeratose, vacuolaire degeneratie met melanine bevattende macrofagen in de dermis, dyskeratotische keratinocyten en een gemengd ontstekingscelinfiltraat.⁹

Acrokeratosis neoplastica wordt ook wel het bazex-syndroom genoemd. Verwarrend aan deze naam is echter dat hij ook wordt gebruikt voor het bazex-dupré-christolsyndroom, een X-overervende ziekte gekenmerkt door folliculaire atrophoderma en multiple basaalcelcarcinomen in het gelaat vanaf de puberteit.

LITERATUUR

1. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica--a new cutaneous marker of malignancy. *Br.J.Dermatol.* 1980;103:301-6.
2. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:269-80.
3. Obasi OE, Garg SK. Bazex paraneoplastic acrokeratosis in prostate carcinoma. *Br.J.Dermatol.* 1987;117:647-51.
4. Arregui MA, Raton JA, Landa N et al. Bazex's syndrome (acrokeratosis paraneoplastica)--first case report of association with a bladder carcinoma. *Clin. Exp.Dermatol.* 1993;18:445-8.
5. Akhyani M, Mansoori P, Taheri A et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with breast cancer. *Clin.Exp.Dermatol.* 2004;29:429-30.
6. Halpern SM, O'Donnell LJ, Makunura CN. Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex in association with a metastatic neuroendocrine tumour. *J.R.Soc. Med.* 1995;88:353P-4P.
7. Lin YC, Chu CY, Chiu HC. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex's syndrome): unusual association with a peripheral T-cell lymphoma. *Acta Derm. Venereol.* 2001;81:440-1.
8. Lucker GP, Steijlen PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br.J.Dermatol.* 1995;133:322-5.
9. Pecora AL, Landsman L, Imgrund SP et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch. Dermatol.* 1983;119:820-6.
10. Bologna JL. Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. *Semin.Dermatol.* 1995;14:84-9.
11. Wishart JM. Bazex paraneoplastic acrokeratosis: a case report and response to Tigason. *Br.J.Dermatol.* 1986;115:595-9.

Orocutane fistel ten gevolge van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

E. van Dalen¹, M. Wintzen²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

E. van Dalen, afdeling Dermatologie

VU Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

1007 MB Amsterdam

E-mail: t.vandalen@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op onze polikliniek zagen wij een 80-jarige vrouw, die vertelde dat er enkele weken geleden een bultje onder de kin was ontstaan, waaruit soms pus lijkt te komen. Patiënte rookt en is bekend met diverse fracturen op basis van osteoporose, waarvoor zij al jaren een bisfosfonaat (risedroninezuur) gebruikt. Toen wij patiënte meedeelden onder andere de diagnose dentogene fistel te overwegen, gaf zij aan op de afdeling mondheelkunde bekend te zijn. Bij navraag bleek dit te zijn in verband met een slechte wondgenezing na extractie van de restdentitie in het onderfront een half jaar eerder. Dit had, in combinatie met het langdurig gebruik van het bisfosfonaat, tot osteonecrose van de kaak geleid.

Dermatologisch onderzoek

Submentaal rechts wordt in een geretraheerd gebied een bolronde, huidkleurige tot rode, gladde tumor gezien met een doorsnede van 5 mm, met prominente vaattekening (figuur 1). De omgevende huid is vurig rood en langs de randen komt enige troebele vloeistof vrij. Intraoraal is het gebit afwezig en rechts vooraan op de onderkaak is een ulcus zichtbaar (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Orthopantomogram (OPG) en computertomografie (CT) laten een bijna volledige destructie van het corpus mandibulae mediaan en paramediaan beiderzijds zien (figuur 3).

Klinische diagnose

Granuloma pyogenicum als uiting van een oro-cutane fistel ten gevolge van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak.

Therapie en beloop

Het beleid met betrekking tot het ulcus was aanvankelijk terughoudend en bestond uit mechanisch reinigen van het ulcus en het spoelen met een NaCl-oplossing. Ook na het zichtbaar worden van de fistel bleef het beleid van het ulcus conservatief, mede in verband met de nicotineabusus van patiënte, omdat dit de genezings-tendens in negatieve zin beïnvloedt.



Figuur 1. Submentaal rechts in een geretraheerd gebied een bolronde, huidkleurige, gladde tumor met een doorsnede van 5 mm, met prominente vaattekening.



Figuur 2. Intraoraal een geëxtraheerd gebit met rechts vooraan op de onderkaak een ulcus.



Figuur 3. Orthopantomogram met bijna volledige destructie van het corpus mandibulae mediaan en paramediaan rechts en links.

Het granuloma pyogenicum verdwijnt spontaan wanneer de fistel gesloten is. Indien de fistel niet sluit, is behandeling moeizaam.

BESPREKING

Osteonecrose van de kaak kan spontaan optreden, maar komt meestal voor na tandheelkundige ingrepen zoals een tand- of kiesextractie of het plaatsen van subperiostale implantaten.¹ Andere mogelijke oorzaken zijn: een lokale infectie, trauma, multipel myeloom, botmetastasen, radiotherapie (osteoradionecrose), chemotherapie, corticosteroidengebruik, roken en alcohol- of cocaïneabusus.^{2,3} Sinds een aantal jaren is bekend dat osteonecrose van de kaak ook kan voorkomen als dosisafhankelijke bijwerking van bisfosfonaten. De incidentie hiervan wordt geschat op 1-10%. De osteonecrose presenteert zich in de mandibula (65%), maxilla (26%) of in beide (9%).⁴ In het merendeel van de gevallen van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak wordt de afwijking geïnduceerd door invasieve behandelingen of traumata.⁵ Bisfosfonaten worden zowel oraal als intraveneus toegediend bij behandeling van aandoeningen van het skelet. Voorbeelden hiervan zijn postmenopauzale of door glucocorticosteroiden geïnduceerde osteoporose, osteolytische haarden van multipole myelomen en hypercalciëmie.² De werking van bisfosfonaten bestaat uit een remmend effect op de botresorptie doordat ze chemisch binden aan hydroxyapatietkristallen en door een rechtstreekse onderdrukking van osteoclasten.² Dit leidt tot een vermindering van botpijn, reductie van pathologische fracturen en preventie en behandeling van osteoporose. Waarom osteonecrose door bisfosfonaten alleen in de kaken voorkomt, is niet geheel duidelijk. Mogelijk spelen de grotere doorbloeding en snellere botopbouw in vergelijking met andere lokalisaties een rol; dit zou kunnen leiden tot grotere hoeveelheden bisfosfonaat in de kaak.¹ Röntgenonderzoek door middel van een OPG of CT laat bij osteonecrose al snel radiolucente, onscherp begrensde veranderingen van het bot zien.⁶ Klinisch wordt de diagnose echter vaak laat gesteld aangezien het begin asymptomatisch verloopt. Pas wanneer

het bot blootligt, ontstaan klachten in de vorm van zwelling en infectie van de weke delen, loszittende tanden, foetor ex ore, sensibiliteitsstoornissen en pijn.¹ Nog weer later kunnen pathologische fracturen en oronasale of orocutane fistels ontstaan. Een fistel ontstaat in het algemeen na een ontsteking in een lichaamsholte of klier en vormt een niet-natuurlijke verbinding tussen deze lichaamsholte en de huid. Cutane retractie of dimpling kan hierbij voorkomen als gevolg van fixatie van de fistelgang aan het onderliggende weefsel.⁷ Bij deze casus werd dan ook in eerste instantie gedacht aan een fistelopening en leek een pyogeen granuloom of granulatiweefsel als gevolg van trauma minder waarschijnlijk. Een orocutane fistel is bijna altijd een dentogeen probleem, bijvoorbeeld na een wortelpuntontsteking die leidt tot een dentogene fistel, maar kan zoals bij onze patiënt tevens ontstaan ten gevolge van osteonecrose van de kaak.

Osteonecrose van de kaak is een moeilijk te behandelen ziektebeeld met een langdurig beloop. Behandeling is vooral conservatief en bestaat uit mondspoelingen met chloorhexidine of NaCl, pijnstilling en débridement. Indien er tevens sprake is van openliggend necrotisch en geïnfecteerd bot, dienen antibiotica gegeven te worden.¹ Uiteindelijk wordt soms een operatieve resectie van het necrotische bot verricht (met eventuele kaakreconstructie in een later stadium), maar dit leidt vaak tot een progressie van de aandoening.³ Gezien de lange halfwaardetijd in botweefsel (tot 12 jaar), wordt het als zinloos gezien het bisfosfonaat te staken.^{1,2} Ter voorkoming van bovenstaande complicatie, wordt geadviseerd om tandheelkundige procedures enkele weken vóór start van het medicijn afgerond te hebben en tijdens gebruik van bisfosfonaten te vermijden. Indien dit toch noodzakelijk is, wordt aanbevolen gelijktijdig breedspectrumantibiotica te geven en behandeling met de antibiotica te continueren tot totale genezing.² In deze casus werd geen antibioticum gegeven aangezien hierover nog geen consensus bestaat. Verder worden goede hygiëne, staken met roken en halfjaarlijkse controles bij de tandarts geadviseerd tijdens gebruik van bisfosfonaten.

Osteoporose is een groeiend probleem in onze steeds ouder wordende samenleving. Bisfosfonaten zijn momenteel al de meest voorgeschreven medicijnen voor osteoporose en de verwachting is dan ook dat die hoeveelheid in de toekomst verder zal toenemen. Hoewel het veelal niet dermatologen zijn die deze middelen voorschrijven, komen patiënten wel met mogelijke complicaties naar onze polikliniek. Het is dan ook van belang om bij het beeld van een pyogeen granuloom in de kaakregio te denken aan een onderliggende orocutane fistel, mogelijk als gevolg van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose.

LITERATUUR

1. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
2. Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:287-300.
3. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
4. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
5. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007;29:1548-58.
6. Allard RH, Lips P, Eekhoff EM, Merkesteyn JP van, Waal I van der. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws 1. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007;114:423-7.
7. Tidwell E, Jenkins JD, Ellis CD, Hutson B, Cederberg RA. Cutaneous odontogenic sinus tract to the chin: a case report. *Int Endod J* 1997;30:352-5.

SAMENVATTING

Een 80-jarige patiënte presenteerde zich met een granuloma pyogenicum submentaal. Dit bleek een uiting te zijn van een onderliggende fistel, ontstaan door osteonecrose van de kaak als gevolg van bisfosfonatengebruik. Bisfosfonaten worden onder andere gegeven bij osteoporose en remmen de botresorptie. Osteonecrose van de kaak is een dosisafhankelijke bijwerking, die kan leiden tot onder meer zwelling en infectie van de weke delen, foetor ex ore, sensibiliteitsstoornissen en oronasale of orocutane fistels. Het beloop is langdurig en de behandeling in principe conservatief.

SUMMARY

An 80 year old female patient presented with a submental pyogenic granuloma. This was due to an underlying fistula, caused by osteonecrosis of the jaw as a result of bisphosphonates. Bisphosphonates are prescribed for, among other diseases, osteoporosis and they inhibit bone resorption. Osteonecrosis of the jaw is a dose-dependent side effect which can lead to swelling and infection of the soft tissue, foetor ex ore, impairment of sensibility and oro-nasal or oro-cutaneous fistulas. It has a long term course and treatment is basically conservative.

TREFWOORDEN

fistel – osteonecrose – kaak – bisfosfonaat – granuloma pyogenicum

KEYWORDS

fistula – osteonecrosis – jaw – bisphosphonate – pyogenic granuloma

Therapieresistente verrucae vulgares bij idiopatische CD4+-lymfocytopenie

J.M. Oldhoff¹, V. Sigurdsson²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie, UMCU, Utrecht

Correspondentieadres:

J.M. Oldhoff

UMCU, afdeling Dermatologie

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: j.m.oldhoff@umcutrecht.nl



Figuur 1. Uitgebreide wratten aan de vingers en de handrug.



Figuur 2. Zeer uitgebreide wratten aan alle tenen.

INLEIDING

Uitgebreide en therapieresistente wratten komen regelmatig voor. De oorzaak is meestal onbekend; soms is er sprake van immunosuppressieve behandeling of een hiv-infectie. Een zeldzame oorzaak is een idiopathische CD4+-lymfocytopenie. Wij beschrijven een jonge man met uitgebreide en therapieresistente wratten die na aanvullend onderzoek bleek te lijden aan deze immuunstoornis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 21-jarige man werd gezien in verband met sinds acht jaar bestaande wratten aan handen en voeten. Voorgaande therapieën bestonden uit cryotherapie, keratolytica, duct tape, acitretine (tot 30 mg), imiquimodcrème, 5-fluorouracilcrème, tretinoïne crème, hyperthermie, excochleatie en fotodynamische therapie. De wratten breidden zich ondanks deze behandelingen steeds verder uit. Over het algemeen is zijn gezondheid goed. Er is geen sprake van recidiverende infecties. Er is een blanco voorgeschiedenis en geen gebruik van medicatie. De familieanamnese is negatief voor afweerstoornissen en recidiverende infecties.

Dermatologisch onderzoek

Er zijn uitgebreide verruceuze afwijkingen aan handen en voeten confluërend tot grote plaques. Er zijn ook enkele verrucae aanwezig op onderarmen en onderbenen (figuur 1 en 2).

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van de linkerhand toont in de epidermis een uitgesproken papillomatose en hyperkeratose met suprapapillair gelokaliseerde kolommetjes van parakeratose. Het stratum granulosum is prominent aanwezig, met grove keratohyaline korreling. Voorts worden in dit stratum granulosum gevacuoliseerde cellen gezien (koilocytose) samenhangend met virale veranderingen. Er wordt geen dysplasie gezien. Het beeld past bij verruca vulgaris.

Laboratoriumonderzoek

In verband met het zeer uitgebreide beeld en thera-

pieresistente karakter werd besloten tot aanvullend laboratoriumonderzoek bestaande uit bloedbeeld en leukocytdifferentiatie. Hierbij werd als afwijkende bevinding een lymfocytopenie gevonden van $0,41 \times 10^9/l$ (normaal $> 4,0 \times 10^9/l$). Hiv-serologie was negatief. Patiënt werd doorverwezen naar de afdeling infectiologie voor verder onderzoek.

Aanvullend onderzoek

De lymfocytopenie is verklaard door een sterk verlaagd percentage CD4+-T-cellen van 3% (normaal 31-55%), in mindere mate ook een verlaagd percentage CD8+-T-cellen van 14% (normaal 16-32%) en een mild verlaagd percentage B-cellen van 7% (normaal 8-18%). De CD4/CD8-ratio was 0,2 (normaal 1,1-3,2). Hiernaast bestond er een verlaagd IgG2 en IgG3 bij verder normale waarden van immuunglobulinen.

Aanvullend onderzoek naar een eventueel onderliggend lymfoom door middel van een beenmergpunctie, crista biopsie en een echo abdomen was niet afwijkend. Immunofenotypering van het beenmergaspiraats toonde een uitrijpingsstoornis van zowel de B- als de T-lymfocyten.

Diagnose

Therapieresistente verrucae vulgares bij idiopathische CD4+-lymfocytopenie.

Behandeling en beloop

In verband met het verhoogde risico op een pneumonie door *Pneumocystis carinii* bij dit lage aantal CD4+-lymfocyten, werd profylactisch co-trimoxazol 1dd 480 mg voorgeschreven. Wegens de verlaagde IgG2 en IgG3 is patiënt zes maanden lang behandeld met intraveneus immuunglobulinen. Dit had geen enkel effect op de wratten.

BESPREKING

Gezien het ernstig verlaagde absolute aantal CD4+-lymfocyten, de negatieve hiv-serologie en het ontbreken van een bekende oorzaak, is er bij deze patiënt sprake van een idiopathische CD4+-lymfocytopenie. Hiernaast bleken nog enkele mildere afwijkingen in het immuunsysteem. De oorzaak hiervan is tot op heden onbekend.

De oorzaak van een CD4+-lymfocytopenie is meestal een hiv-infectie. Echter, ook andere oorzaken zoals infecties, auto-immuunziekten, immunosuppressieve therapie en lymfoom moeten worden overwogen.¹ Idiopathische CD4+-lymfocytopenie is in 1989 voor het eerst beschreven² en sindsdien beschreven casussen zijn zeer heterogeen. De meeste patiënten presenteren zich met opportunistische infecties, waaronder ook verrucae.^{3,5} De belangrijkste behandeling tot nu toe is het geven van profylactische antibiotica voor pneumonie door *Pneumocystis carinii*. Het is lastig om uit de grote groep patiënten die een afweerstoornis zouden kunnen hebben juist die patiënten te selecteren bij wie het zinvol is dit klini-

sche vermoeden te bevestigen of te ontcrachten door middel van laboratoriumonderzoek. Om deze reden zijn er beslisbomen ontwikkeld die aanwijzingen geven wanneer het zinvol is om verder onderzoek te doen.^{6,7}

Op dermatologisch gebied worden in deze beslisbomen onder andere recidiverende huidinfecties en uitgebreide wratten genoemd. In beschreven casus zijn de uitgebreide wratten inderdaad het gevolg van een onderliggende afweerstoornis. Wanneer is er echter sprake van uitgebreide wratten? Over het algemeen gesproken zal het bij uitgebreide wratten zeker niet zinvol zijn om aanvullend bloedonderzoek te doen. Als het klinisch beeld echter zeer extreem blijft en persisteert gedurende meerdere jaren, dan zou er gedacht kunnen worden aan een afweerstoornis. De stoornis van beschreven patiënt is met alleen een bloedbeeld niet aan te tonen. Pas als ook een leukocytdifferentiatie bepaald wordt, valt zijn lage lymfocytenaantal op. Bij onze patiënt bleef dit bij herhaling laag, en dit leidde tot het vermoeden van een afweerstoornis, waardoor hij voor verder onderzoek verwezen kon worden naar de infectioloog. Bij een verdenking op een afweerstoornis wordt het volgende geadviseerd als eerste screening: een bloedbeeld en leukocytdifferentiatie, IgG, IgA, IgM en lymfocytensubpopulaties.^{6,7}

LITERATUUR

1. Walker UA, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:389-95.
2. Centers for Disease Control. Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41:541-5.
3. Van Wagoner JA, Khan DA. Selective CD4+ T cell lymphocytopenia and recalcitrant warts in an 8-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:373-8.
4. Ohashi DK, Crane JS, Spira TJ, Courrege ML. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia with verrucae, basal cell carcinomas, and chronic tinea corporis infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:889-91.
5. Stetson CL, Rapini RP, Tyring SK, Kimbrough RC. CD4+ T lymphocytopenia with disseminated HPV. *J Cut Pathol* 2002;29:502-5.
6. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, JWM van der Meer, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Immunologie in de medische praktijk. XXXIV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2192-6.
7. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Immunologie in de medische praktijk. XXXV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen ('failure to thrive'). *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2197-2203.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een 21-jarige man met uitgebreide therapieresistente wratten, bij wie na aanvullend onderzoek de diagnose idiopathische CD4+-lymfocytopenie werd gesteld. Idiopathische CD4+-lymfocytopenie is een zeldzame, heterogene afwijking, die zich bij de meeste patiënten presenteert met opportunistische of uitgebreide en therapieresistente infecties, waaronder ook ernstige verrucae vulgaris. Er is geen behandeling voor deze immunestoornis. Het is van belang profylactische behandeling in te stellen voor pneumonie door *Pneumocystis carinii*.

SUMMARY

In this case-report we present a patient with extensive and therapy resistant common warts.

After further diagnostic tests the patient was diagnosed with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia is a rare heterogeneous disease. Patients suffer from opportunistic or extensive and therapy-resistant infections including extensive common warts. There is no treatment for this disease. Patients need prophylactic treatment for *Pneumocystis carinii pneumonia*.

TREFWOORDEN

Verrucae vulgaris – afweerstoornis – idiopathische CD4+-lymfocytopenie

KEYWORDS

Verrucae vulgaris – immune deficiency – idiopathic CD4+ lymphocytopenia

Juveniel xanthogranuloom en café-au-lait maculae

K.A.B.M. Pruissen-Peeters¹, J. Toonstra², A.K. Koopmans³

¹ aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum Amersfoort

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum Amersfoort

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Meander Medisch Centrum Amersfoort

Correspondentieadres:

Mevr. Dr. K.A.B.M. Pruissen-Peeters,
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
afdeling Dermatologie (G02.124)
Postbus 85500, 3508 GA Utrecht
E-mail: K.A.B.M.Peeters@umcutrecht.nl

INTRODUCTIE

Een juveniel xanthogranuloom (JXG) is een goedaardige, zelfgenezende proliferatieve aandoening van non-langerhanscelhistiocyten, welke voornamelijk voorkomt bij kinderen.¹ Karakteristiek is een erythematuze, later meer geelbruine papel of nodu(lu)s in het hoofd-halsgebied. Een associatie tussen JXG en café-au-lait maculae (CALM) wordt in de literatuur gemeld.² Ook wordt een associatie van JXG met juveniele myelomonocyttaire leukemie (JMML) beschreven,^{1,2} maar hierover bestaat nog veel onduidelijkheid. Aan de hand van een casus met meerdere JXG en CALM wordt ingegaan op het te voeren follow-upbeleid.



Figuur. Juveniel xanthogranuloom en café-au-lait macula in de linker flank.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

De moeder van het patiëntje had op het lichaam van haar dochtertje, toen ze drie maanden oud was, drie bruine vlekken opgemerkt. Toen deze in aantal toenamen, bezocht moeder de huisarts op advies van het consultatiebureau. De huisarts telde 9 CALM en verwees haar door naar de klinisch geneticus, die inderdaad de aanwezigheid van CALM vaststelde. Omdat in de familie geen neurofibromatose voorkomt en er (nog) geen andere symptomen aanwezig waren die pasten bij neurofibromatose, werd afgesproken dat zij over ongeveer een jaar zou terugkomen. Nu komen ze op eigen initiatief naar ons in verband met een bultje op de linker flank van haar dochter, dat sinds ongeveer een halfjaar aanwezig is. Ze heeft er geen pijn aan. De groei en ontwikkeling verlopen goed.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen wij een gele solitaire nodulus van 5 mm in de linker flank (figuur). Op de vertex was een gele macula van 5 mm aanwezig. Bij overig lichamelijk onderzoek werden 12 CALM gezien met een diameter groter dan 5 mm en nog 6 die kleiner waren dan 5 mm. In de linker lies zagen we een CALM van 1 cm. Axillaire freckling was niet aanwezig.

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld van de huidafwijkingen in de linker flank en op de vertex werd de diagnose JXG gesteld in combinatie met meerdere CALM.

Beleid en beloop

Wij gaven de moeder uitleg over het goedaardige karakter van een JXG en vertelden haar dat het sponstaan binnen enkele jaren zal verdwijnen. Vanwege de aanwezigheid van > 6 CALM werd gedacht aan NF1, maar ook bij andere syndromen komen meerdere CALM voor.³ Nader onderzoek hiernaar zal bij de klinisch geneticus plaatsvinden.

BESPREKING

Juveniel xanthogranuloom

Een juveniel xanthogranuloom (JXG) is een histiocyttaire tumor en behoort tot de non-langerhanscelhistiocyten.¹ De etiologie en incidentie zijn onbekend. Soms is een JXG aanwezig vanaf de geboorte, maar

Weet u zeker dat u uw patiënt de beste zonbescherming adviseert?

> Effectieve bescherming aan het huidoppervlak

Dankzij de Mexoryl® SX en Mexoryl® XL filters wordt een maximum aan UV stralen gefilterd.

> Cellulaire bescherming in de kern van de opperhuid

Dankzij het unieke ingrediënt Senna Alata.

> Optimale Veiligheid en Tolerantie

Aangetoond in een ongeëvenaard klinisch record: 17 klinische studies.

ANTHELIOS XL

Met Thermaal water van La Roche-Posay

De hoogste bescherming.
Versterkt tegen UVA.

Verkrijgbaar in ultra lichte
texturen voor ieder huidtype

Fluide extrême

- > Ultra lichte textuur
- > Niet vet-effect

SPF 50+, PPD 28

Parfumvrij

Waterbestendig

Niet-comedogeen

INGREDIËNTEN: AQUA/WATER • CYCLOPENTASILOXANE • ISONONYL ISONONANOATE • OCTOCRYLENE
• ALCOHOL DENAT. • DICAPRYLYL CARBONATE • CYCLOHEXASILOXANE • TITANIUM DIOXIDE • GLYCERIN
• BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE • POLYMETHYLSILSESQUIOXANE • DIMETHICONE • PROPYLENE GLYCOL
• PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE • NYLON-12 • SILICA • DROMETRIZOLE TRISILOXANE • ETHYLHEXYL TRIAZONE
• BIS-ETHYLHEXYMONIUM HECTORITE • DODECENE • LAURYL PEG/PPG-18/18 METHICONE • MALTODEXTRIN
• PENTASODIUM ETHYLENEDIAMINE TETRAMETHYLENE PHOSPHONATE • PHENOXYETHANOL • POLOXAMER 407
• TEREPHTHALYDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID • TOCOPHEROL • TRIETHANOLAMINE.



het ontstaat meestal in de eerste paar levensjaren.¹ De gemiddelde leeftijd waarop een JXG ontstaat, is 2 jaar.⁴

Anders dan de naam suggereert, kan een JXG ook op volwassen leeftijd ontstaan.⁵ Een JXG is aanvankelijk een (licht) erythemateuze, vast aanvoelende papel of nodu(lu)s met een doorsnede van 0,5-2 cm, die later meer geelbruin van kleur wordt. Ook kunnen er teleangiëctasieën op ontstaan.¹ Meestal komen ze als een solitaire afwijking voor (78%) die spontaan in regressie gaat binnen 2 jaar na het stellen van de diagnose, maar ze kunnen ook multipel voorkomen.^{6,7} De meest voorkomende lokalisatie is het hoofd en de nek, gevolgd door romp, armen en benen.¹

Er is sprake van systemische JXG wanneer er meerdere huidafwijkingen op jonge leeftijd zijn in combinatie met systemische klachten zoals dyspnoe en hepatomegalie.² Maar ook is systemische JXG beschreven zonder aanwezigheid van cutane JXG.¹ Oculaire JXG (meestal op de iris gelegen) is de meest voorkomende extracutane lokalisatie (0,3-0,5%)¹ en wordt voornamelijk gezien in aanwezigheid van multipele cutane JXG.⁴ Andere extracutane lokalisaties betreffen het centraal zenuwstelsel, lever/milt, longen, orofarynx, gonaden, pericardium, bijnieren, nieren en spieren.^{1,8} Ook de meeste viscerale JXG gaan spontaan in regressie,² maar een fatale afloop is ook beschreven.⁹

JXG EN GEASSOCIEERDE AANDOENINGEN

Een associatie tussen JXG en CALM is niet geheel duidelijk,³ maar bij patiënten met een JXG en CALM worden positieve familieanamneses voor NF1 beschreven.^{1,2} CALM hebben meestal bij volwassenen een doorsnede van 2-5 cm, maar kunnen variëren in grootte van < 2 mm tot > 20 cm. Bij pasgeborenen varieert de diameter van 2 mm tot 4 cm en zijn ze meestal in de heupregio gelegen. CALM kunnen aangeboren of verworven zijn en nemen toe in aantal tijdens de kinderleeftijd, waarna ze op volwassen leeftijd weer afnemen.³ CALM kunnen geïsoleerd of multipel voorkomen. Solitaire CALM komen in 10-20% van de normale bevolking voor. Multipele CALM worden vaak gezien bij verscheidene syndromen zoals neurofibromatose en tubereuze sclerose en zijn zeldzaam in de normale bevolking (0,25-0,5%).³

De diagnose NF1, een autosomaal dominante aandoening, wordt gesteld indien sprake is van twee of meer van de volgende criteria:³

- zes of meer café-au-lait maculae > 5 mm in prepuberale individuen en > 15 mm in postpuberale individuen;
- twee of meer neurofibromen of één plexiform neurofibroom;
- freckling in de oksels of liezen (*Crowe's sign*);
- optisch glioom;
- twee of meer lisch noduli (iris hamartomen);
- botafwijkingen: dysplasie van het sferoïd en pseudo-artrose van de tibia;
- eerstegraads familielid met NF1.

CALM komen bij patiënten met NF1 in meer dan 90% van de gevallen voor.

De diagnose NF1 wordt meestal pas rond de leeftijd van 4-6 jaar gesteld, aangezien op deze leeftijd freckling en neurofibromen ontstaan. Algemeen wordt aangenomen dat de incidentie 1:3000 levendgeborenen is. Ongeveer 30-50% van de neurofibroompatiënten heeft geen familieleden met NF, wat wijst op het voorkomen van spontane mutaties.

Tevens zijn associaties bekend tussen JXG en juveniele myelomonocytaire leukemie (JMML) ofwel juveniele chronische myeloïde leukemie (JCML) en tussen neurofibromatose en myeloïde aandoeningen.² Een mogelijke pathofysiologische verklaring voor deze associaties is recent beschreven.⁹ Bij NF-patiënten bestaat een mutatie in neurofibromine, een GTPase dat is betrokken bij de remming van RAS-eiwitten. RAS-mutaties leiden tot downregulatie van Fas-antigenen, waardoor verminderde apoptose van myeloïde en lymfoïde progenitorcellen optreedt (JXG). Ook zijn mutaties in RAS geïdentificeerd bij patiënten met myeloïde leukemie.⁹

In een retrospectieve studie uit 1995¹⁰ is gebleken dat kinderen met JXG in combinatie met NF een 20-32 keer hoger risico hebben op JMML dan patiënten met NF zonder JXG. JXG komen bij kinderen met JMML meestal multipel voor.¹¹ Op basis van deze studie werd vaak geadviseerd om kinderen met zowel NF1 als JXG te screenen op JMML. De algemene jaarlijkse incidentie van JMML is overigens slechts 1,2 per miljoen.¹² Bij kinderen met NF1 is de incidentie van JMML dan nog steeds erg laag: 1/2000 tot 1/5000.²

In een recente prospectieve studie gedurende 11 jaar met 288 NF-patiënten van wie 77 patiënten jonger waren dan 3 jaar, waarbij er 14 tevens JXG hadden, werden geen hematologische afwijkingen gevonden.¹³ Hierbij moet men zich realiseren dat onderzoek naar zeldzame aandoeningen zoals JMML zeer grote aantallen patiënten vereist. Daarbij komt dat de diagnose NF meestal op latere kinderleeftijd wordt gesteld, hoewel een JXG juist op jonge leeftijd veelal spontaan in regressie gaat. Dit maakt het onderzoeken van een triple-associatie zeer moeilijk.

KLINISCHE DIAGNOSE JXG EN DAN?

Een JXG vereist meestal geen histopathologisch onderzoek. Bij een solitair JXG dienen de ouders te worden geïnformeerd over de goedaardige aandoening en het natuurlijk beloop, waarbij in het algemeen na enkele jaren spontane regressie optreedt. Soms kan er restpigmentatie of atrofie blijven bestaan.

Een algeheel lichamelijk onderzoek dient plaats te vinden met het oog op systematisatie. Bij meerdere JXG wordt aanbevolen de patiënt te verwijzen naar een oogarts voor detectie van eventuele oculaire JXG. Halfjaarlijkse screening tot de leeftijd van twee jaar wordt geadviseerd, waarbij de huid op de aanwezigheid van een JXG en CALM dient te worden geïnspecteerd.¹ Ook moet gevraagd worden of NF in de familie voorkomt.

Indien CALM aanwezig zijn in combinatie met JXG en met name bij een positieve familieanamnese voor

NF1, moet de arts alert zijn op een mogelijke associatie met leukemie.² Als NF-patiënten met of zonder een JXG klinische kenmerken vertonen van JMML, zoals hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, bleekheid en rash, moet nader onderzoek op JMML verricht worden. Routineonderzoek hiernaar werd tot dusver niet nodig geacht, omdat het risico op JMML bij kinderen met NF1 en JXG op minder dan 1% per jaar wordt geschat.¹⁴ Onlangs is echter in dit tijdschrift vermeld dat bij kinderen met NF1 en JXG zeker hematologisch onderzoek en een genetisch consult aangevraagd moeten worden.¹⁵

LITERATUUR

- Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:355-67.
- Price HN, Zaenglein AL. Diagnosis and management of benign lumps and bumps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:420-4.
- Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:877-90.
- Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:256-64.
- Roderiguez J, Ackerman B. Xanthogranuloma in adults. *Arch Dermatol* 1976;112:43-4.
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:123-9.
- Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29:21-8.
- Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, Kohut G, Dehner LP. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996;129:227-37.
- Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:302-16.
- Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995;131:904-8.
- Cooper PH, Frierson HF, Kayne AL, Sabio H. Association of juvenile xanthogranuloma with juvenile myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1984;120:371-5.
- Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-82.
- Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004;21:97-101.
- Burgdorf WH, Zelger B. JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol* 2004;21:174-6.
- Histiocytose bij het kind. Raeve L de. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:274-6.

SAMENVATTING

Een juveniel xanthogranuloom (JXG) behoort tot de non-langerhanscelhistiocytosen en gaat gewoonlijk binnen enkele jaren in regressie. Associaties met café-au-lait maculae (CALM) al dan niet behorend bij neurofibromatose 1 (NF1) zijn beschreven. Tevens zijn associaties beschreven tussen JXG en juveniele myelomonocytair leukemie (JMML).

Wij presenteren een meisje van 1 jaar met een JXG en multipale CALM. Aan de hand van deze casus wordt de follow-up van deze patiëntengroep besproken.

SUMMARY

Juvenile xanthogranuloma (JXG) is classified as a non-Langerhans cell histiocytosis and usually

regresses spontaneously within several years. The relationship between café-au-lait macules (CALM) or neurofibromatosis 1 (NF1) has been described. A relationship between JXG and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) has also been reported.

We present a one year old girl with a JXG and multiple CALM. The follow-up of these patients will be discussed.

TREFWOORDEN

Juveniel xanthogranuloom – café-au-lait maculae – neurofibromatose 1 – leukemie

KEYWORDS

Juvenile xanthogranuloma – café-au-lait macules – neurofibromatosis 1 – leukemia

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met een ‘maskergelaat’

R.I.F. van der Waal¹, E.D.H. Zonneville²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie
² Plastisch Chirurg, afdeling Plastische Chirurgie
 St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

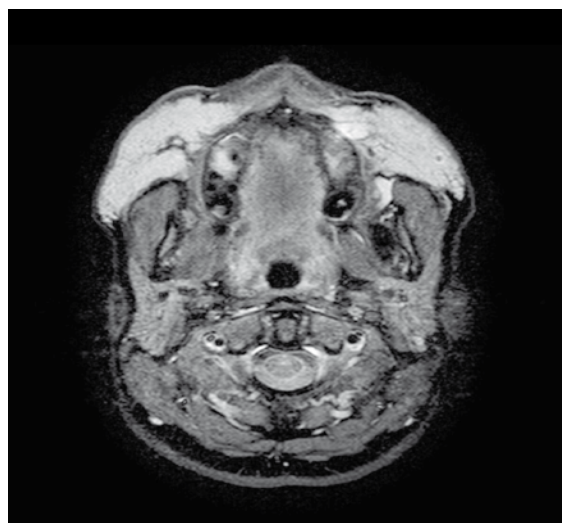
Correspondentieadres:
 Dr. R.I.F. van der Waal, afdeling Dermatologie
 St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500
 3430 EM Nieuwegein
 E-mailadres: r.waal@antoni.us.net



Figuur 1. Maculaire hyperpigmentatie van de linker wang.

Een 43-jarige patiënte presenteerde zich op ons spreekuur omdat haar gelaat aanvoelde als een permanent masker. Recent was hierbij ook maculaire hyperpigmentatie van de wangen opgetreden, die patiënte cosmetisch stoorde (figuur 1).

Vier jaar tevoren had patiënte door een arts in het buitenland op cosmetische indicatie acrylaten als filler in de wangen en rond haar jukbeenderen laten injecteren. Hoewel dit aanvankelijk voor patiënte tot een bevredigende, nieuwe gezichtscontour had geleid, bemerkte ze al snel dat deze filler tot een vast aanvoelende, onderhuidse massa was verworven. Bovendien stoorde deze haar in de mimiek. Bij



Figuur 2. MRI scan met subcutane hyperdense massa's ter plaatse van de geïnjecteerde gebieden.

palpatie werden geïndureerde gebieden gevoeld met een diameter van zo'n 8 (cm). De vervaardigde MRI-scan liet ter plaatse van de geïnjecteerde wanggebieden uitgebreide, subcutane hyperdense massa's zien van 1 (cm) dikte (figuur 2).

Het is bekend dat diverse, niet oplosbare (permanente) fillers zoals acrylaten, vertraagde ontstekingsreacties kunnen veroorzaken, met inkapseling van het injectiemateriaal als gevolg. Behandeling hiervan is praktisch onmogelijk. Chirurgisch-technisch is het niet mogelijk de gebieden met het oorzakelijk agens te excideren zonder daarbij een onacceptabel mutilerend effect te veroorzaken. Symptomatische behandeling met topicale anti-inflammatoire medicatie reikt onvoldoende diep en systemische anti-inflammatoire medicatie kent op termijn een onevenredig hoog bijwerkingenprofiel en kan alleen worden gebruikt in de acute fase. Camouflage was het enige advies dat we patiënte konden geven.

Diagnose

Ontstekingsreactie op geïnjecteerde acrylaten.

Dankbetuiging

De auteurs zijn Dr. M.J.L. van Strijen, radioloog in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, bijzonder erkentelijk voor diens MRI-afbeelding.

QUIZ

Dermatoscopie

V.R. Basdew¹, W. Bergman², N. Kukutsch²¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,
afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

CASUS 1

Vrouw, 57 jaar, met sinds enkele jaren een donkere laesie op de rug. In haar familie komen melanomen voor.

1. Het meest kenmerkende van deze laesie zijn vinger-afdrukachtige structuren.

- a. juist
- b. onjuist

2. In stap 1 van het dermatoscopiealgoritme worden van de melanocyttaire criteria vertakkende streaks en een pigmentnetwerk gezien.

- a. juist
- b. onjuist

3. Bij de D van de ABCD-methode van Stolz zien wij ten minste 2 differentiaalstructuren: globules en een structuurloos gebied.

- a. juist
- b. onjuist

INLEIDING

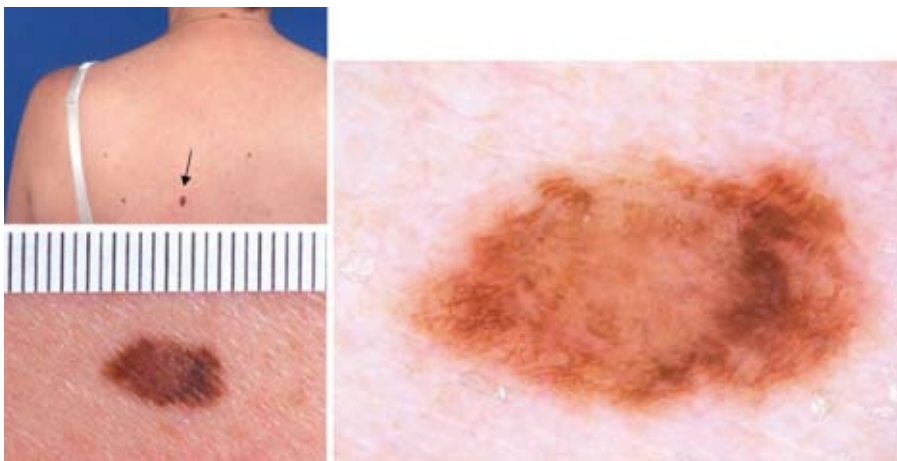
Dermatoscopisch onderzoek heeft allang ingang gevonden in de dagelijkse praktijk van Nederlandse dermatologen. Talrijke cursussen op dit gebied bieden de mogelijkheid om zich regelmatig na te scho- len. Aan de hand van een serie van tien maal twee casussen, verpakt in een quiz, hebben wij gepro- beerd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

4. Volgens patroonanalyse is onder andere een reticulair patroon zichtbaar.

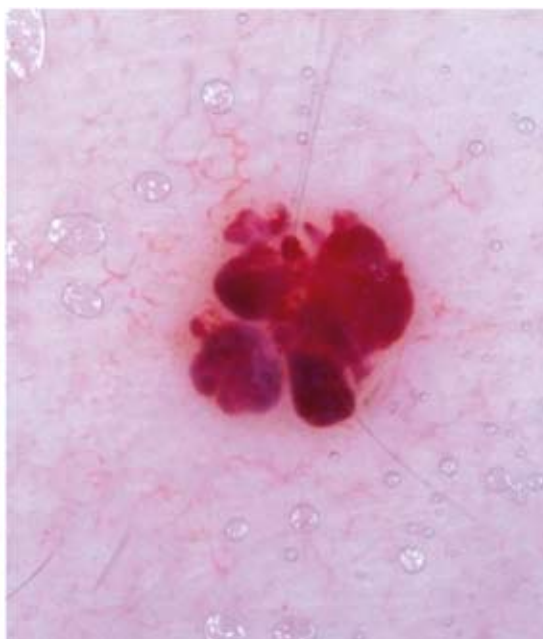
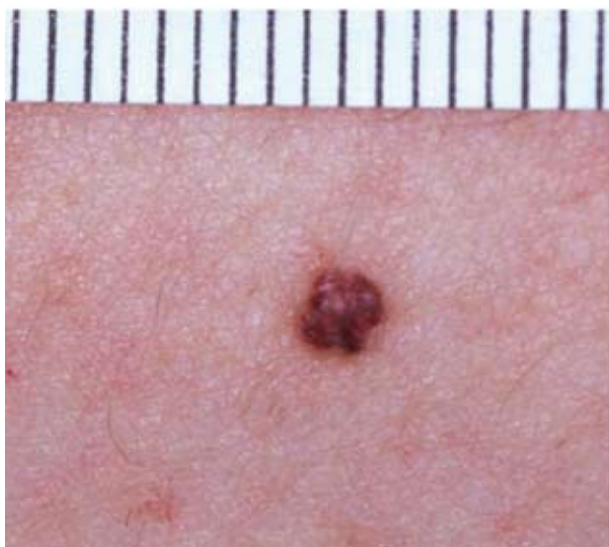
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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



CASUS 2



Vrouw, 40 jaar, met sinds 2 jaar een roodbruine laesie in de rechterflank. In haar voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Bij stap 1 van het dermatoscopiealgoritme kunnen bij deze laesie geen melanocytair criteria worden geïdentificeerd.

- a. juist
- b. onjuist

2. De roodbruine gebieden in deze laesie passen bij diep gelegen pigmentatie.

- a. juist
- b. onjuist

3. Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan blue ovoid nests.

- a. juist
- b. onjuist

4. Op 12 uur in deze laesie is een vertakkende teangiëctasie aanwezig die kenmerkend is voor deze laesie.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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

Zie antwoorden op pagina 156.

HUID, SEKS EN CURIOSA

Tongen uit den boze

F. Meulenberg¹ en J.J.E. van Everdingen²

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

² Dermatoloog en directeur NVDV

Correspondentieadres:
f.meulenberg@erasmusmc.nl



Marlon Brando houdt Stephanie Beacham in (ge)wilde wurggreep. (*The Innocents*, 1961)

In *Pretty Woman* (1990) is Richard Gere de steenrijke zakenman die een 'dame van lichte zeden' (Julia Roberts) chartert als gezelschapsdame. Ze verkoopt



Gerard Reve en minister Bram Peper.

haar lichaam niet, maar stelt een contract op voor zes dagen en nachten, nadat ze het eens zijn geworden over de voorwaarden: 'Zoenen op de mond doe ik niet.' 'Ik ook niet,' zegt hij. Als het er uiteindelijk toch van komt, weet iedereen, inclusief de zoeners zelf dat er liefde in het spel is.

Een variant op dit thema speelt zich af in *Indecent Proposal* (1993). In deze film stelt een rijke zakenman (Robert Redford) een echtpaar met financiële problemen (Demi Moore en Woody Harrelson) voor een dilemma: hij geeft het paar een miljoen dollar, als hij mag slapen met de vrouw. Ook hier staat het zoenen centraal. De rest van de liefdesdaad speelt een ondergeschikte rol.

ZUINIG ZOENEN

De zoen of kus (wij spreken liever van 'zoen' dan van 'kus' die een meer vluchtig karakter heeft) is een intieme vorm van huidcontact, met per cultuur lichte verschillen. Japanners zijn zich terdege bewust van de zoen als tussenstop op weg naar de coïtus en men zoent elkaar daarom navenant zuinig. Veel Japanners denken zelfs dat het fenomeen zoenen door de Nederlanders is geïmporteerd. Dat ligt genuanceerder. Een middeleeuws manuscript waarschuwt Japanse mannen ervoor hun tong tijdens het orgasme van de vrouw niet te ver in haar mond te steken, vanwege het risico dat de vrouw, op het toppunt van extase, de tong van haar minnaar afbijt.

Jan Mulder schreef in *De Volkskrant* dat de Hoge Raad de tongzoen weliswaar op één lijn stelde met het binnendringen met een lichaamsdeel in anus of vagina, maar wij weten wel beter. De tongzoen is intiemer... Het is een onstuitbare erotische communie, een voorschot op eenwording. Dat voorschot is bij herhaling te geven zonder het moederkapitaal aan te spreken. Het keert onverminderd tot de gever terug die tegelijk de ontvanger is, aldus Adriaan Morriën in *Het kalfje en de gnoe*.¹ Morriën is een zinnelijk schrijver, een zelfbenoemd 'theoloog van het lichamelijke'.² Geen wonder dat de huid vaak voorkomt in zijn werk ('ik heb in lijn 7 de mooiste soorten vel van de wereld gezien'²) en de tongzoen:

'Je had zoveel karakter in je huid en zoveel ziel als toekomst en verschijning, dat je onsterfelijkheid elk ogenblik begon. Ik voelde het aan 't speeksel op mijn tong.'³



Leonid Brezhnev kust Erich Honecker bij Muur, 1979.



Barbie en Ken.

EI ZONDER ZOUT

Zowel in het Duits als in het Engels heet diep tongen ook wel 'de Franse kus'. Hieraan ligt waarschijnlijk dezelfde redenering ten grondslag als waarom de Fransen homoseksualiteit 'de Engelse zonde' noemden (vergelijk ook de discussie over de naamgeving van syfilis: In Nederland sprak men van 'Spaanse Pocken', van de 'vuile pokken', van de 'Franse Ziekte' of werd van de 'Sint Job's Plaghe' gesproken. In Italië heette het de 'Mal Francesca', in Frankrijk de 'Mal de Naples', 'la Vérole' of 'Galle de Naples'. In Duitsland daarentegen werd het 'Mala de Frantzosen', 'Franzosen Krankheit' genoemd en in Engeland de 'French Pox'). Tongzoenen proeven - meestal - nergens naar, maar ze hebben wel een

sterk metafore bijsmaak. Ze zijn gewoonlijk zoet als honing, nectar, likeur. En de mond van een vrouw die weet te zoenen was in de Renaissance 'vol suiker en amber'. Het Hooglied zegt, 'Uw lippen, o bruid! druppelen van honingzeem; honing en melk is onder uw tong. In Uitnodiging voor een onthoofding van Nabokov smaken Martha's kussen naar wilde aardbeien.⁴ En 'een kus zonder baard' heet ook wel 'een ei zonder zout'. 'Je kunt je partner natuurlijk ook verrassen met een lekker smaakje,' zo schreef Marja Muntslag op haar weblog. 'Vooral zoete smaken als chocola, vanille en aardbeien kunnen heerlijk zijn tijdens lange passionele zoenen. Het kan ook erg lekker zijn om snoep, fruit of ijsblokjes aan elkaar door te geven tijdens een zoen.' Cabaretier en schrijver Hans Dorrestijn beschreef in een liedje een fraai gedachten-experiment over het tongzoenen met een schaap (zie kader).



De Wimbledon-kus, Boris Becker zoent de vingerafdrukken van de Herogin van Kent.

ZOENUITRUILGEDRAG

Wanneer de mens, fylogenetisch gezien, begon met zoenen, is niet duidelijk. Waarschijnlijk al heel lang geleden, ver voordat er werd gesproken, werden er al tongen uitgestoken. Onze zoogdierenverwanten, de chimpansees, doen het in ieder geval ook met veel overtuiging. Ontogenetisch wordt de mens al vroeg klaargestoomd om te kunnen zoenen. De eerste zuighandelingen krijgt de boreling al reflexmatig mee als-ie aan de borst wordt gelegd. Wetende dat vrouwen door het zogen van kinderen makkelijker zoenen dan mannen, dat dermatologen niet vies zijn van huidcontact en mogelijk daardoor meer zoenen dan andere medisch specialisten, trachten wij na te gaan wanneer het veelvuldig zoenen gestalte kreeg binnen de NVDV tijdens commissievergaderingen, symposia en refereerclubs. Wij vermoeden dat dat



Huidproblemen?

Het Huidfonds zet zich in voor de meer dan 2 miljoen Nederlanders met een huidziekte,

door het bevorderen van:

- wetenschappelijk onderzoek
- goede patiëntenvoorlichting

en aandacht te vragen voor:

- de kwaliteit van leven van huidpatiënten
- kwaliteitszorg

Steun het  huidfonds

U steunt het Huidfonds door donateur te worden en door het belang van het Huidfonds onder de aandacht te brengen van uw patiënten

www.huidfonds.nl

(026) 445 27 25

Giro 77331



in de jaren negentig ontstond toen het bestuur enkele jaren achter elkaar werd gedomineerd door vrouwelijke voorzitters. Vooral de eerste voorzitter stond bekend als een fervente zoenster. En wat dat betreft staat zij nog steeds haar man. Mogelijk dat in de jaren zestig hier en daar al met frequent zoenuitruilgedrag werd geëxperimenteerd, maar die gedragingen gingen dan waarschijnlijk in de jaren zeventig-tachtig weer verloren. Thans beoefent men het zoenen niet meer zo uitbundig en zien we vaak ook luchtkusbewegingen. Het heeft nu meer weg van een plofje lucht dat schijnbaar de toekomstige leegte moet opvullen wanneer wij elkaar wangstrijkend aan het begin van een periode van afwezigheid ontmoeten. Het lijkt tijd om de ouderwetse sma(a)k weer in ere te herstellen. Want laten we wel wezen, het zou jammer zijn als de Nederlandse dermatoloog de ouderwetse platte zoen opoffert gekunsteld kussen.

LITERATUUR

1. Morriën A. *Het kalfje en de gnoe*. G.A. van Oorschot, Amsterdam 1991.
2. Morriën A. *De vinger van een dooie mof*. Van Oorschot, Amsterdam 1996.
3. Morriën A. *Verzamelde gedichten*. Van Oorschot, Amsterdam 1993.
4. Nabokov V. *Uitnodiging voor een onthoofding*. De Bezige Bij, Amsterdam 1991.

TER LEZING

Blue A. *De kus; een cultuurgeschiedenis*. Amsterdam: Ooievaar, 1998.
 Canz W. *Een kus is een kus is een kus*. Houten: Unieboek, 1991.
 Dis a. van. *Zoen*. Amsterdam: Meulenhoff, 1987.
 Rood L. *Kus*. Heemstede: Kisbibliotheek, 2005.
 Tsjechof AP. *De kus en andere verhalen*. Baarn: Het wereldvenster, 1961.

*Ik moest een schaap een tongzoen geven
 het bleek een hele oude ooi;
 ze keek mij aan met gele ogen
 in haar schaapskop lang niet mooi.*

*Wie was daartoe mijn opdrachtgever?
 Een tongzoen dus, 't was voor straf;
 perste mijn tong tussen haar lippen
 en toen stond ik zelf paf.*

*Want langs de gele schapetanden,
 in het speekselrijk hol,
 stuitte mijn tong toen op de hare
 en proefde scherp de smaak van wol.*

*'t Was zuiver scheerwol die ik proefde,
 dat herkende ik meteen,
 een kwaliteitsprodukt, geen namaak,
 ik raakte door het dolle heen.*

*Een wolmerk had zij niet van node,
 de ooi die bracht mij in een roes;
 ik leerde rammen te benijden,
 de herder en zijn schapedoes.*

*Dus wij sloegen aan het paren,
 de vlokken stoven in het rond.
 Dank de god dat ik na jaren
 de ware liefde eindelijk vond.*

*Wat eens begon als plicht, als opdracht,
 werd een hartstocht in één keer:
 wie eenmaal neemt een schaap te grazen,
 die wil nooit iets anders meer.*

Hans Dorrestijn

BOEKBESPREKING

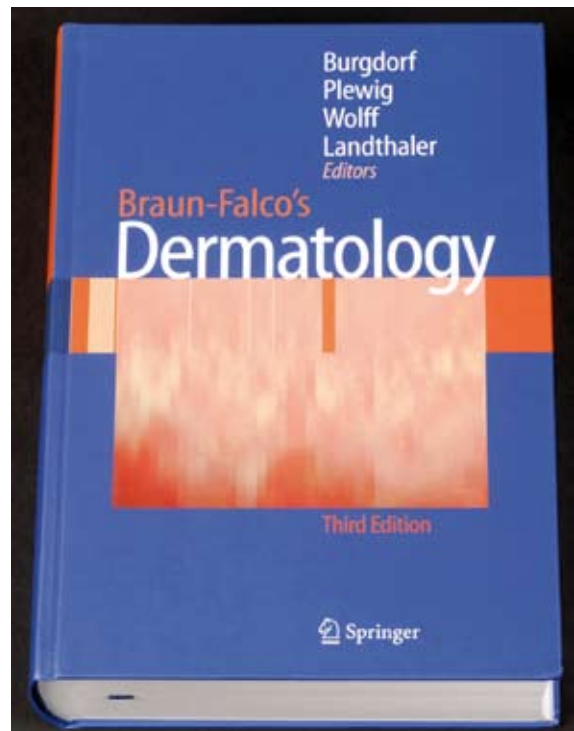
Braun-Falco's Dermatology, third edition, 2009

Burgdorf, Plewig, Wolff, Landthaler, editors
Springer-Verlag, GmbH
Heidelberg, Duitsland
www.springer.com
ISBN 978-3-540-29312-5
Prijs € 229,-

Te bestellen bij Springer Verlag GmbH
Corporate Communications
Tiergartenstr. 17
69121 Heidelberg
Duitsland

De derde (Engelse) editie bestaat uit 16 hoofdstukken. Het eerste hoofdstuk betreft een korte introductie in de biologie, immunologie en genetica van de huid. Het tweede hoofdstuk beschrijft diagnostische mogelijkheden, waaronder dermatopathologisch onderzoek, dermatoscopie en het minder voor de hand liggende ultrasonografie (echografie). De hoofdstukken III t/m XV beschrijven op een compacte en goed leesbare wijze een breed scala aan dermatosen. De duidelijke indeling verhoogt de toegankelijkheid, waarbij noodgedwongen sessies moeten worden gedaan aan de logische opbouw. Het laatste hoofdstuk beschrijft therapeutische mogelijkheden. Het boek kan met zijn 1732 bladzijden, 1200 fraaie in kleur uitgevoerde figuren en 950 tabellen als studieboek worden gebruikt. Het biedt veel informatie, zonder encyclopedisch te worden. Het boek is ook als naslagwerk op een polikliniek goed bruikbaar. Met deze derde Engelse editie zijn de auteurs met hun tijd meegegaan. Het boek vormt een krachtige concurrent voor de veel minder handzame *Rook's Textbook of Dermatology* en de *Bologna's Dermatology*.

Pieter van der Valk



VERENIGINGSNIEUWS

Een stage psychodermatologie dient deel uit te maken van de opleiding tot dermatoloog

M.C.G. van Praag¹, J. de Korte², H.B. Thio³, P.M.J.H. Kemperman⁴, T.R.W.M. Walrave⁵,
M. Groen⁶, E. van den Boogaart⁷, T.E.C. Nijsten³, H.M. van Praag⁸, H.A.M. Neumann³

¹ Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

² Psycholoog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

³ Dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

⁴ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

⁵ Psychiater, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

⁶ Klinisch psycholoog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

⁷ Afdelingsmanager Dermatologie & Flebologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

⁸ Emeritus hoogleraar psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Maastricht.

Correspondentieadres:
Dr. M.C.G. van Praag,
Afdeling Dermatologie,
Sint Franciscus Gasthuis,
Kleweg 500,
3045 PM Rotterdam.
E-mail: m.vanpraag@sfg.nl

INLEIDING

Dermatologen zijn zich terdege bewust van de hechte relatie tussen de huid en het centraal zenuwstelsel. Deze bewustwording begint met de kennis die wij hebben verkregen tijdens onze colleges embryologie, waarbij getoond werd dat zowel de huid als het zenuwstelsel van ectodermale origine zijn.¹ Later hebben wij klinische ervaring opgedaan over de invloed die psychosociale factoren op het ontstaan en beloop van huidziekten kunnen hebben en over de gevolgen van huidziekten voor het psychosociaal functioneren van patiënten. Regelmatig worden wij geconfronteerd met moeilijk te behandelen ziektebeelden als psychogene jeuk, stoornissen in de lichaamsbeleving (*body dysmorphic disorder*) en trichotillomanie. Bovendien weten wij dat de reactie van de buitenwereld op sociaal zichtbare huidziekten traumatiserend kan zijn.

Met het toenemen van onze klinische ervaring worden wij ons meer bewust van het feit dat iedere arts-patiëntrelatie een psychologische dimensie heeft en dat psychologische en psychiatrische factoren ook een rol spelen in de etiologie en het beloop van talrijke ziekten. Hoewel voor de gehele geneeskunde geldt dat de relatie psyche en soma hecht en complex is, geldt dit voor de dermatologie in het bijzonder. In de gezondheidszorg komen psychosomatische ziekten frequent voor, maar de relatie tussen huid en psyche is veelal complexer dan bij de meeste psychosomatische ziekten. In feite weten wij dat psychodermatologie een essentiële pijler is van de dermatologie waar wij in de klinische praktijk dagelijks mee te maken hebben. In dit artikel willen wij ingaan op het belang hiervan voor de opleiding tot dermatoloog.

PSYCHODERMATOLOGIE

Prof. dr. H. Musaph, grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, heeft het vakgebied omschreven als de studie van psychologische factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van huidziekten.² Psychodermatologie is een subspecialisatie van zowel dermatologie, klinische psychologie als psychiatrie en houdt zich onder meer bezig met:

- onderzoek naar psychiatrische stoornissen met een dermatoforme expressie, zoals dermatitis artefacta, parasietenwaan en trichotillomanie;
- het beïnvloeden van huidziekten met behulp van psychologische behandelingsmethoden, zoals cognitieve gedragstherapie bij jeuk-krabproblematiek;
- onderzoek naar het lichamelijke, psychisch en sociaal functioneren van patiënten met een chronische huidziekte, zoals kwaliteit-van-leven onderzoek bij psoriasis;
- problemen in de communicatie met patiënten en het bevorderen van therapietrouw;
- het leren omgaan van de dermatologische patiënt met een chronische huidziekte, bijvoorbeeld door het toepassen van psycho-educatie bij atopisch eczeem.

Psychodermatologie past hiermee in het zogenaamde biopsychosociale ziektemodel, een model dat ervan uitgaat dat in het ontstaan, het beloop en de behandeling van veel ziekten, naast biologisch-somatische factoren ook psychologische en sociale factoren een rol spelen. Dit model is voor de dermatologie van groot belang.^{3,6} Circa 30-40% van alle dermatologische patiënten heeft psychische problemen.^{6,7} De prevalentie van psychosomatische ziekten is hoger bij dermatologische patiënten dan bij patiënten uit andere medische disciplines.⁷ Vanuit psychodermatologisch perspectief kunnen patiënten met huidziekten verdeeld worden in drie groepen:^{3,5}

- patiënten met psychopathologische symptomen, waarbij de huidziekte een symptoom is van een psychiatrische ziekte of een persoonlijkheidsstoornis, zoals bij artificiële dermatosen, parasietenwaan, body dysmorphic disorder en trichotillomanie;
- patiënten met huidziekten met een multifactoriële pathogenese, waarbij psychische factoren een rol kunnen spelen in het ontstaan en/of beloop, zoals bij atopisch eczeem, psoriasis, acne en urticaria;
- patiënten met huidziekten die niet geassocieerd worden met psychische factoren maar die wel psychische comorbiditeit met zich mee kunnen brengen bij inadequaet copinggedrag (psychisch vermogen tot aanpassing) of onvoldoende therapietrouw, bijvoorbeeld bij nagelafwijkingen en huidmaligniteiten.

PATIËNTTEVREDENHEID EN KWALITEIT VAN LEVEN

Een onderzoek naar patiënttevredenheid maakt deel uit van de kwaliteitsvisiting die eens per vijf jaar wordt verricht. Bovendien wordt in veel ziekenhuizen een dergelijk onderzoek jaarlijks uitgevoerd. Hierbij is er niet alleen aandacht voor algemene logistieke zaken en de medisch-technische aspecten van onze behandeling. In toenemende mate komt het accent te liggen op kwaliteit van leven (KvL). KvL beschrijft de invloed van ziekte op het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Chronische huidziekten hebben een vaak onderschatte, negatieve invloed op de KvL.^{8,9} Bepaling van de KvL wordt toenemend toegepast in effectiviteitsstudies en bij verbetering van de kwaliteit van de behandeling. De beschikbaarheid van gegevens over de KvL van patiënten bevordert een goede besluitvorming over de behandeling, de communicatie met de patiënt en de therapietrouw.¹⁰⁻¹⁵ Om de KvL te bepalen heeft Stichting Aquamarijn de Nederlandstalige versie van de Skindex-29 geïntroduceerd, een algemeen aanvaarde en betrouwbare, dermatologiespecifieke KvL-vragenlijst (zie ook de website: www.stichtingaquamarijn.nl). In de praktijk van de eerste auteur is een begin gemaakt met het onderzoek van de KvL met behulp van het afnemen van de Skindex-29 bij patiënten met psoriasis en eczeem. Dit gebeurt tijdens het intakegesprek door de doktersassistentes op het dermatologisch dagbehandelingscentrum. De der-

matoloog bespreekt aansluitend de resultaten van de Skindex-29 met de patiënt. Een voorwaarde is dat er tijd wordt gecreëerd om de bespreking van de Skindex-29 in alle rust te doen plaatsvinden. Op deze wijze kan zorg op maat van hoge kwaliteit worden aangeboden, waarbij behandeling, zorg en patiënttevredenheid op een hoger plan worden gebracht. De extra tijd in de aanvangsfase wordt zodoende op een later moment weer teruggewonnen. Recentelijk 'kopen' zorgverzekeraars vooral zorg in waarvan de kwaliteit van de behandeling goed is, niet alleen in medisch-technisch opzicht, maar vooral met betrekking tot verhoging van de KvL en patiënttevredenheid. Wanneer meer aandacht wordt besteed aan de psychodermatologische aspecten van de behandeling, wordt de KvL van patiënten daarmee verhoogd, wat ook weer leidt tot een verbetering van de patiënttevredenheid. Tevens ontstaan hierdoor gunstige omstandigheden om geïntegreerde zorg voor patiënten aan te bieden. Depressieve stoornissen en dwangstoornissen kunnen bijvoorbeeld exacerbaties van huidziekten veroorzaken. Tijdige onderkenning van onderliggende of concomiterende psychologische en psychiatrische factoren en adequate behandeling hiervan via korte verwijzlijnen hebben een evidente meerwaarde voor de KvL, die weer leidt tot een verhoging van de patiënttevredenheid.¹⁰

STAGE PSYCHODERMATOLOGIE?

Hoe kan onderwijs in de psychodermatologie worden gerealiseerd? Allereerst door het bestuderen van relevante psychodermatologische publicaties en handboeken, het volgen van cursorisch onderwijs en het bezoeken van symposia. Daarnaast kan ook een richtlijn een kader bieden voor het geven van onderwijs. Zo is in Duitsland een richtlijn psychodermatologie opgesteld, die standaardisatie van anamnese, diagnostische aanpak en therapie omvat.⁵ Deze richtlijn is zeer bruikbaar voor de poliklinische praktijk.

In 2007 werd de eerste Europese cursus psychodermatologie voor arts-assistenten georganiseerd, onder auspiciën van de Europese Academie voor Dermatologie en Venereologie in Brussel. Deze cursus werd zeer positief ontvangen en wordt in 2009 herhaald (14 tot en met 17 juli). Dit is natuurlijk een grote stap voorwaarts, maar psychodermatologie leert men pas echt door klinische ervaring op te doen. Wij leren vooral door het toepassen van onze theoretische kennis. Hetzelfde geldt voor algemene dermatologie, flebologie, allergologie, dermatochirurgie, lasertherapie, enzovoort.

Men zou kunnen tegenwerpen dat verdieping van onze psychodermatologische kennis niet nodig is en dat alle dermatologische patiënten met emotionele of psychische problemen direct verwezen zouden moeten worden naar een klinisch psycholoog of psychiater. Hiervoor zou een indicatie bestaan bij ernstige emotionele, psychische of psychiatrische problemen. Echter, deze patiënten moeten worden

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

Voor de volledige SmPC tekst zie www.wyeth.nl

Conform de gedragscode van de CGR is dit promotiemateriaal alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Referenties: 1. SmPC Enbrel, januari 2008 2. van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheum* dec2007;56:3928-3939 3. Wyeth DOf, Investigational New Drug Application (INDA) filing letter re: initiation BB-IND, submitted May 28, 1992, p1 (A) 4. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1557-1562. 5. PCM van de Kerkhof et al. Etanercept 50 mg once weekly in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jul 31 6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-721 7. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1987-1994.

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

Wyeth



08_ema_6_3/Jan09

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

HUMIRA
adalimumab

Abbott
Immunology

onderkend en/of gescreend en dat vereist vakkennis die moet worden verworven. Bij veel dermatologische patiënten is een dergelijke verwijzing evenwel niet geïndiceerd; zij dienen in eerste instantie behandeld te worden door een dermatoloog die naast kennis ook affiniteit heeft met psychodermatologische problematiek. Bovendien is gebleken dat veel van deze patiënten bij verwijzing 'tussen de wal en het schip vallen', van het kastje naar de muur worden gestuurd en geen goede, omvatende behandeling krijgen. Op meerdere, meestal academische afdelingen wordt daarom al intensief samengewerkt met een maatschappelijk werker, psycholoog, psychiater of gespecialiseerd verpleegkundige, wat een waardevolle aanvulling vormt op de behandeling. Een goede samenwerking in de vorm van combinatietherapie biedt meerwaarde. Zo kent de afdeling dermatologie van het Erasmus MC een psychodermatologiespreekuur onder supervisie van een dermatoloog en in nauwe samenwerking met een psychiater. Dit spreekuur voorziet in een grote behoefte.

De opleiding tot medisch specialist in Nederland is in een hoog tempo aan het veranderen. Het definiëren van de competenties en het toetsbaar maken van deze competenties vormt een centrale rol in dit proces. De opleiding tot dermatoloog is semimodulair opgebouwd, waarbij stages de hoeksteen vormen. Een aantal competentiekaarten zijn ontwikkeld, welke als leidraad voor een stage dienen.¹⁶ Psychodermatologie ontbreekt op dit moment binnen het brede palet dat de arts-assistenten tijdens de vijfjarige opleiding dermatologie aangeboden krijgen. De kwaliteit van de opleiding zou kunnen worden verhoogd indien een stage psychodermatologie wordt toegevoegd aan het curriculum. Deze stage beoogt zeker niet om van arts-assistenten klinisch psychologen of psychiaters te maken, maar heeft tot doel een bredere basis te creëren, zodat er deskundige aandacht kan zijn voor de psychologische aspecten van het ziektebeeld en van de behandeling. De voorkeur gaat uit naar een stage psychodermatologie als vast onderdeel van het nieuwe opleidingscurriculum dermatologie en venereologie. Een eerste stap zou een facultatieve psychodermatologiestage kunnen zijn. In deze psychodermatologiestage zouden ook de neurobiologische en neuroimmunologische aspecten van huidziekten belicht kunnen worden. Daarnaast zou het structureel trainen van aios in gespreksvaardigheden en medische communicatie veel meerwaarde hebben voor de opleiding tot dermatoloog. Een dergelijke stage dient te worden opgezet in nauwe samenwerking met de beroepsgroep, de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie en de afdelingen medische psychologie en psychiatrie van (academische) ziekenhuizen.

CONCLUSIE

De zorgverzekeraars laten zich bij het afsluiten van contracten met ziekenhuizen of zelfstandige behandelcentra in toenemende mate leiden door

patiënttevredenheidsonderzoeken en KvL. Bij meerdere specialismen, zoals de oncologie, de interne geneeskunde en de cardiologie, is men al begonnen met het vaststellen van de KvL van patiënten. Het is belangrijk dat psychologische aspecten in de dermatologie meer aandacht krijgen en wel om de volgende redenen. Ten eerste spelen psychologische factoren een grote rol bij het ontstaan en verergeren van huidziekten. Ten tweede zijn huidziekten vaak psychisch erg belastend voor de patiënt. Deze factoren kunnen een vicieuze cirkel gaan vormen. Meer aandacht voor psychologische factoren zal niet alleen de therapietrouw maar ook de de KvL van patiënten aanmerkelijk verbeteren. Dit alles betekent dat een stage psychodermatologie, als aanvulling op het curriculum dermatologie en venereologie, zeer gewenst is. In een tweede artikel zou nader kunnen worden ingegaan op de competenties waaraan een stage psychodermatologie dient te voldoen en op de organisatie van deze stage binnen de opleiding dermatologie en venereologie.

LITERATUUR

1. Gould WM. *Teaching psychocutaneous medicine. Arch Dermatol* 2004;140:282-4.
2. Musaph H. *Psychodermatology. Psychother Psychosom* 1974;24:79-85.
3. Gieler U. *Psychodermatology. Eur J Dermatol* 2007;17:106-7.
4. Poot F, Sampogna F, Onnis L. *Basic knowledge in psychodermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:227-34.
5. Harth W. *Psychosomatic dermatology (psychodermatology). JDDG* 2008;6:67-76.
6. Lipowski ZJ, Lipsitt DR, Whybrow PD (eds). *Psychosomatic medicine, current trends and applications. USA: Oxford University Press, 1977.*
7. Jafferany M. *Psychodermatology: A guide to understanding common psychocutaneous disorders. J Clin Psychiatry* 2007;9:203-13.
8. Picardi A, Abeni D, Melchi CG, Puddu P, Pasquini P. *Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. Br J Dermatol* 2000;143:983-91.
9. Beltraminelli H, Itin P. *Skin and psyche. From the surface to the depth of the inner world. JDDG* 2008;6:8-14.
10. Korte J de. *Quality of life and quality of care in psoriasis [proefschrift]. Universiteit van Amsterdam, 2005.*
11. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. *Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. J Invest Dermatol* 2007;127:2726-39.
12. Renzi C, Abeni D, Picardi A, Agostini E, et al. *Factors associated with patient satisfaction with care among dermatological outpatients. British J Dermatol* 2001;145:617-23.
13. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. *Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication. JAMA* 2002;288:3027-34.



Verkorte productinformatie

Samenstelling: Protopic 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protopic 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden. Protopic 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protopic zalf dient in een dunne laag op alle aangedane delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvliezen) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continue gebruiken. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna na frequentie verminderen tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies geheel zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen verminderen of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protopic zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar tot nadere gegevens beschikbaar zijn. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immunodeficiënties. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligne of premaligne laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protopic zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geheel voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huid-infecties. De behandeling met Protopic kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen. De kans op lokale immunosuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en lysten op met antibiotica-therapie. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd teneinde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Alhoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protopic zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièrefactoren. Oplettenheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegeleverd aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, met name bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. Interacties: Er zijn geen formele geneesmiddeleninteractie studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** branderig gevoel van de huid, pruritus, erythem op plaats van aanbrengen, huidtintelingen, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik) **Verpakkingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g. **Vergoeding:** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageert op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval lokale corticosteroiden. **Afleveringsstatus:** UR. **Prijs:** zie 2-index. Zie geregistreerde IB1-tekst voor de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. Juli 2006. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoon (071) 545 5854

Meer informatie over Aldara™ crème

Aldara™ crème (imiquimod) verkorte productinformatie. Samenstelling: Aldara™ crème bevat 5 mg imiquimod per 100 mg crème (5%). Elk sachet bevat 12,5 mg imiquimod en de volgende hulpstoffen: isosorbarezuur, benzylalcohol, octylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polyoxybutyl 60, sorbitolsteaaraat, glycerol, methylhydroxybenzoesaat, propylhydroxybenzoesaat, vanilijnom, gezuiverd water. **Werking:** imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon- α , aangebonden na applicatie van imiquimod op genitale wratten. Imiquimod veroorzaakt geen directe antitumorale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidtoestanden veroorzaken. Niet gebruiken tot huid is genezen van eerdere medicatiebehandeling of chirurgische behandelingen. **Indicatie sBCC:** lokale huidreacties. Kleine superficiele basaalocelocarcinomen bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening sBCC:** 6 weken lang, 5 maal per week voor het slapen gaan, crème aanbrengen op het te behandelen gebied, inclusief een centimeter huid rondom de tumor, tot crème ingetrokken is. Circa 8 uur laten inwerken, daarna de crème met milde zeep en water afwassen. Een zekje per behandeling. Een rustperiode is mogelijk bij lokale huidreacties. 12 weken na afloop van de behandeling, dient de respons geëvalueerd te worden. **Waarschuwingen en voorzorgen sBCC:** niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haarlijn. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgeweken, is mogelijk. Geen klinische ervaring bij immunocompromiteerde patiënten of recidiverende of eerder behandelde BCCs. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (28%), waaronder erythem, huidroos, schilfering en korstvorming. Systemisch: ruppijn (1%) en griepachtige verschijnselen (0,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening GW:** 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wiat, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd intieme oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met imiquimod dient te worden voortgezet totdat de anogenitale wratten niet meer zichtbaar zijn of gedurende maximaal 16 weken per behandeling. Gemiddelde clearance vrouwen: 8 weken, mannen: 12 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen GW:** De ervaringen met imiquimod crème bij behandeling van onbesneden mannen met wratten rond of onder de voorhud zijn beperkt. Onbesneden mannen moeten de voorhud dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Toepassing op inwendige genitale wratten zoals urethrale, intra-vaginale, cervicale, rectale of intra-anele wratten wordt niet aanbevolen. Niet toepassen op open zweren en wonden. Voor seksueel contact plaatsvrijnt, dient men imiquimod van de huid te wassen. Imiquimod kan de sterkte van condooms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immunocompromiteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** Lokale huidreacties (34%), waaronder erythem, huidroos, excoriatie, schilfering en oedeem. De meeste huidreacties zijn licht tot matig van aard en verdwijnen binnen twee weken nadat de behandeling wordt gestopt. Systemische reacties, waaronder hoofdpijn (4%), griep-achtige symptomen (1%) en spijsij (1,5%) zijn tevens beschreven. **Indicatie AK:** Klinisch typische niet-hyperkeratose, niet-hyperkeratose, niet-hyperkeratose (AK) op gelaat en hoofd/huid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn. **Dosering en wijze van toediening AK:** Behandeling moet worden geïnitieerd en gemonteerd door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Voldoende crème moet worden gebruikt om de behandelplek te bedekken. Na een behandelingsperiode van 4 weken moet de klaring van AK's worden beoordeeld. Als er nog laesies aanwezig zijn, moet de behandeling nog vier weken worden voortgezet. Totale behandelingsduur (exclusief rustperiodes) mag niet langer zijn dan 8 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen AK:** Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen. Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvleugels of op of op het rode gedeelte van de lippen. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gelaat en hoofd/huid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden. **Bijwerkingen AK:** de meeste voorkomende reacties (juuk op de aanbrengplaats (14%) en een branderig gevoel op de aanbrengplaats (5%). Eerstig erythem (24%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erythem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van imiquimod crème. **Bijwerkingen algemeen:** Er zijn meldingen van gelokaliseerde hypo- en hyperpigmentatie na behandeling, welke bij sommige patiënten blijvend van aard is. In studies vond men een afname van het hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatsjes bij normale uitgangswaarden niet klinisch significant. Bij patiënten met verlaagde uitgangswaarden, niet bestudeerd. **Interacties:** Interacties met andere geneesmiddelen, met inbegrip van immunosuppressieve middelen, zijn niet onderzocht; dergelijke interacties zullen beperkt zijn dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid. **Zwangerschap:** Beperkte gegevens beschikbaar; voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen. **Dieronderzoek:** heeft geen teratogene of embryo-toxicologische effecten aangetoond. **Lactatie:** Christif geen meetbare hoeveelheid (0,5mg/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleveringsstatus:** UR. EU/1/96/030/01.

MEDA

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



Verkorte productinformatie AERIUS

Naam van het geneesmiddel: Aeries 5 mg filmomhulde tabletten; Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 0,5 mg/ml drank. **Kwalitatieve samenstelling:** Elke Aeries filmomhulde tablet bevat 5 mg desloratadine. Elke Aeries orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg of 5 mg desloratadine. Eén ml Aeries drank bevat 0,5 mg desloratadine. **Farmaceutische vorm:** Filmomhulde tablet; orodispergeerbare tablet; drank. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties** Aeries is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (zie rubriek 5.1); urticaria (zie rubriek 5.1). Aeries filmomhulde tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries drank is geschikt voor kinderen van 1 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of voor loratadine. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aeries met omzichtigheid worden gebruikt. Aeries filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aeries orodispergeerbare tabletten bevatten fenylalanine. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Aeries drank bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken. **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. **Bijwerkingen** In klinische onderzoeken met een pediatrie populatie werd Aeries stroop aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die Aeries stroop of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo: diarree (3,7%), koorts (2,3%) en slapeloosheid (2,3%). In een bijkomende studie werden geen bijwerkingen waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 jaar na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg Aeries drank. In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen gemeld bij 3% meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren: vermoeidheid (1,2%), droge mond (0,8%) en hoofdpijn (0,6%). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9% van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9% van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen: **Psychische stoornissen:** hallucinaties. **Zenuwstelselaandoeningen:** duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen. **Hartaandoeningen:** tachycardie, palpaties. **Maagdarmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree. **Lever- en gelaandoeningen:** verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** myalgie. **Algemene aandoeningen:** overgevoelighidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria). **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum:** 31 maart 2008. Schering-Plough BV, Houten, 0800 9999 000, Medicalinfo.nl@spcorp.com

* Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Referentie
1. IMS-MIDAS MAT, 2e kwartaal 2008.

Schering-Plough
Postbus 329, 3990 GC Houten



14. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncology* 2004;22:714-24.
15. Velikova G, Brown JM, Smith AB, Selby PJ. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor-patient interactions in oncology. *Br J Cancer* 2002;86:51-9.
16. Roos KP de, Neumann HAM. De Nederlandse opleiding tot dermatoloog en de rol van de Medisch Specialisten Registratie Commissie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:61-5.

SAMENVATTING

Psychodermatologie is een belangrijk onderdeel van het specialisme dermatologie. Hoewel de relevantie van dit vakgebied wordt onderkend, maakt een stage psychodermatologie geen deel uit van de opleiding tot dermatoloog. Het zou een belangrijke stap voorwaarts zijn als deze stage wordt geïncorporeerd in het nieuwe opleidingsplan. Door binnen de opleiding dermatologie en venereologie en in de algemene dermatologische praktijk meer aandacht te besteden aan de psychodermatologie zullen de effectiviteit van de behandeling en de kwaliteit van leven van de patiënt verhoogd worden.

SUMMARY

Psychodermatology is an important part of

dermatology. In dermatological practice, psychodermatology contributes to the therapeutic efficacy and to the quality of life of the patient. Despite its acknowledged relevance, psychodermatology is not part of the residency training programme in dermatology and venereology. It would be an important step forward to incorporate psychodermatology into the new Dutch training programme for residents.

TREFWOORDEN

Opleidingsplan – kwaliteit van leven – psychodermatologie

KEYWORDS

Training programme – quality of life – psychodermatology

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 1

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

Dysplastische naevus.

De melanocytair kenmerken van deze laesie zijn vertakkende *streaks* en een pigmentnetwerk. Volgens de patroonanalyse is een samengesteld reticulair en ongedifferentieerd patroon zichtbaar. Volgens de ABCD-methode van Stolz zijn Asymmetrie in twee assen, onscherpe Begrenzing, drie kleuren/Colors en als Differentiële structuren vertakkende *streaks* en structuurloze gebieden zichtbaar (geen globules). Vingerafdrukachtige structuren zijn een kenmerk van verrucae seborrhoicae en worden hier niet gezien. De score volgens de ABCD-methode is 5,1 wat goed kan passen bij de histologisch bevestigde diagnose: dysplastische naevus.

Score ABCD-methode: A [score 0 tot 2 x factor 1,3], B [score 0 tot 8 x factor 0,1], C [score 1 tot 6 x factor 0,5], D [score 1 tot 5 x factor 0,5]. Een score < 4,75 past bij een benigne laesie, een score van 4,8 tot 5,45 past bij een verdachte laesie (klinisch atypische naevus). Hierbij moet worden gekeken of er additionele criteria zijn die kunnen duiden op een melanoom, zoals vascularisatie, regressie of pseudopods. Bij een score > 5,45 wordt aan een melanoom gedacht.

Casus 2

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

Hemangioom

Melanocytair kenmerken zijn afwezig. De onder de dermatoscoop roodpaarse gebieden (lacunen) zijn scherp begrensde ovale structuren, welke kenmerkend zijn voor een hemangioom. Histopathologisch bestaat deze uit gedilateerde bloedvaten in de dermis. Als er meerdere voorkomen in een structuur, zijn ze pathognomonisch voor hemangiomen of angiokeratomen. Roodzwarte gebieden kunnen duiden op getromboseerde vaatjes.

Egaal blauw gepigmenteerde ovale gebieden, groter dan globules, worden *blue ovoid nests* genoemd en kunnen bij gepigmenteerde basaalcelcarcinomen voorkomen. Vertakte teleangiëctasieën worden niet bij hemangiomen gezien, maar wel bij 52% van de gepigmenteerde basaalcelcarcinomen.