

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

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: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 180,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar.
Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info

AFBEELDING OMSLAG

Federico de Montefeltro geschilderd door Ferdinando Botero (1998)

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

BIJ DE VOORPLAAT

Dubbelaafbeeldingen van Federico da Montefeltro,
graaf van Urbino en Battista Sforza 158

TEN GELEIDE

161

PROGRAMMA

162

ARTIKELN THEMADAG

Virale infecties en huidkanker 166
Infecties en lymfomen 171
Paravirale dermatoses 176
Nieuwe virussen: een dreiging uit de dierenwereld! 180
Gepokt en gemazeld na een tropenreis 181
‘Emerging en re-emerging’-infecties 185
Behandeling van ectoparasitosen 188
Lokale antibiotica in de dermatologie 191
Gebruik van systemische antibiotica in de dermatologie
– standpunt van de microbioloog 195

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Allergische contactcheilitis door butylhydroxyanisol
in lippenstift 198

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie: Diagnostic work-up and treatment of severe
and/or refractory atopic dermatitis 200
Promotie: Cutaneous B-cell lymphoma: classification,
prognostic factors en management recommendations 201
In memoriam: Frits Blog 203
PMS-cosmetica: kennisuitwisseling over cosmetica
tussen industrie en dermatologen 205

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Betrouwbare chlamydiadiagnostiek op zelf afgenomen
vaginaal materiaal 207

DERMATOLOGIE IN BEELD

Recidiverende zwelling van de wang 209

QUIZ

Dermatoscopie 210

HUID, SEKS EN CURIOSA

Vaders prinses 213

BIJ DE VOORPLAAT

Dubbelaafbeeldingen van Federico da Montefelto, graaf van Urbino en Battista Sforza

M.B. Crijns

Correspondentieadres:
Dr. Marianne B. Crijns
Dermatoloog
Rijnland Ziekenhuis
Simon Smitstraat 1
2353 GA Leiderdorp
E-mail: mcrijn@rijnland.nl



1. Piero della Francesca: portret van Federico de Montefelto graaf van Urbino en Battista Sforza (ca 1472). Twee panelen beide 47x33.



2. Ferdinando Botero: Federico de Montefelto en Battista Sforza (naar Piero della Francesca) (1998). Olieverf op doek 204 x 177 cm. Privébezit. Wij hebben deze bron niet kunnen vinden om toestemming te vragen.

PIERRO DELLA FRANCESCA

De oudste en meest bekende afbeelding van dit echtpaar, geschilderd door Piero dello Francesca hangt in het Uffizi in Florence. De veel oudere Federico (1422-1482) trouwde in 1457 voor de tweede keer, met de dertienjarige Battista Sforza (1444-1472). Battista kreeg acht dochters en overleed drie maanden na de geboorte van haar zoon. Vermoedelijk werden de schilderijen gemaakt na de dood van Battista, die op zevenentwintigjarige leeftijd overleed.

Op de wang van Federico zijn de bolvormige dermale naevi te zien. Hij is in profiel afgebeeld, omdat zijn rechtergezichtshelft was geschonden in een toernooi, waarbij hij zijn rechteroog en een deel van zijn neus verloor, waardoor deze de vorm kreeg van een 'zadelneus'. Op vijftiende-eeuwse schilderijen werd normaal de vrouw rechts afgebeeld, maar vermoedelijk is vanwege de mismaking van Federico hierop een uitzondering voor de graaf gemaakt. Van Battista is beschreven dat haar opvallende hoge haargrens paste bij frontale alopecie ten gevolge van chronische trekkracht op het haar. Het modebeeld schreef in die tijd een hoog en rond voorhoofd voor, het haar werd hiervoor sterk naar achter getrokken en weggestopt onder een zogenaamde hennin hoofdtoi.

FERDINANDO BOTERO

Botero vertrok als twintigjarige naar Europa, eerst naar Spanje en later naar Italië, waar hij onder andere de schilderkunst van de Renaissance leerde kennen. Hij maakt schilderijen waarbij hij speelt met het opblazen van de proporties van het menselijk lichaam. Daardoor ontstaan er soms grappige en soms ontroerende voorstellingen. Hij schilderde 'kopieën' van oude meesters, zoals dit prachtige portret van Federico de Montefelto uit 1998. De duidelijke en kleurige vormen geven de werken van Botero een Latijns-Amerikaans karakter, wat verwijst naar de binding met zijn geboorteland Colombia. Opvallend is hier dat Battista nu rechts is afgebeeld, Federico op dit portret heeft ook nog de 'zadelneus' en ook dermale naevi op zijn wang is afgebeeld.

Gedreven door kennis, bewogen door mensen

Het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen is een topkenniscentrum voor academische geneeskunde en gezondheidszorg. Kennis verbindt onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg en vormt het hart van onze organisatie. Vanuit ambitie en betrokkenheid geven ruim 8500 medewerkers en bijna 3000 studenten inhoud aan de toekomst van gezondheidszorg en medische wetenschappen.



Wij maken graag kennis met een staflid-dermatoloog

Prof. dr. Peter C.M. van de Kerkhof: "Onze afdeling Dermatologie is integraal en diepgaand actief op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Wij stimuleren en innoveren het vakgebied onder andere op het terrein van inflammatoire huidziekten en epidermale tumoren en we werken daarbij nauw samen met ketenpartners binnen het UMC St Radboud en met externe partners regionaal, nationaal en internationaal. We hebben samenwerkingsverbanden met diverse toonaangevende centra, zoals: de Charité in Berlijn en Guy's and St Thomas' Hospital in Londen.

Wij maken graag kennis met een dermatoloog die, in samenwerking met de mede-aandachtsvelders, nieuwe ontwikkelingen realiseert en zich vooral op het gebied van operatieve dermatologie, flebologie en proctologie verder profileert. De nieuwe collega deelt, met de andere staflid-dermatologen, de algemene polisupervises en de interne consultfunctie van de afdeling. De aanstelling is in eerste instantie voor twee jaar. Ook dermatologen die in 2009 of 2010 hun opleiding afronden zijn van harte welkom."

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met prof. dr. Peter C.M. van de Kerkhof, afdelingshoofd Dermatologie en Venerologie, telefoon (024) 361 32 47.

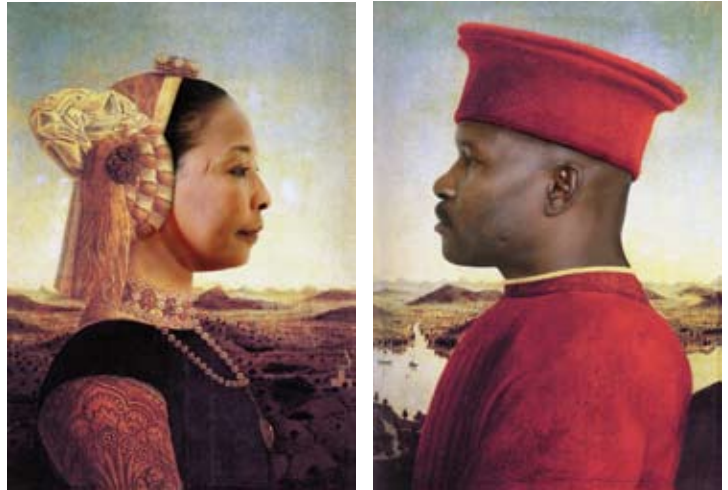
MONIQUE BROEKMAN

Dit werk is een fotomontage gemaakt door Monique Broekman van het schilderij van Pierro Della Fransesca van een Soedanees (vluchtelingen) echtpaar geprint op zeildoek. Het formaat van het werk is (twee keer) 300 cm x 205 cm en is gemaakt i.v.m. een kunstmanifestatie 'De Vesting als korset' in den Bosch (2005).

Zij heeft het schilderij van Pierro della Fransesca als een decor uit het westerse verleden/cultuur gebruikt voor een hedendaags echtpaar vanuit een totaal andere wereld/cultuur die hier door politieke mistanden in hun land naar toe zijn moeten vluchten. De westerse wereld verandert van kleur of men wil of niet. Het bestaande schilderij wordt een totaal ander werk door deze fotomontage, ook vanwege het enorme formaat.

De vrouw heeft een litteken op haar wang. Zij heeft nog overwogen om het weg te retoucheren, maar wilde het toch zo puur laten...

Broekman is ook de kunstenaar van de Herman Musaph Stichting literatuurprijs.



3. Monique Broekman: *Frederico Montefeltro en Battista Sforza afgebeeld als een Soedanees echtpaar* (2005). 300 cm x 205 cm.

LITERATUUR

1. M.Hanstein: *Botero* 2004 Taschen ISBN3-8228-3271-5.
2. *Stroeve Archief expres newsletter* -2-.
3. www.kunstbus.nl

TEN GELEIDE

Themadag Infecties

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op de themadag 'Infecties'. Er is voor u wederom een gevarieerd programma opgesteld waarin onder andere diverse huidreacties op virale en bacteriële infecties worden besproken. De themadagcommissie heeft gerenommeerde sprekers bereid gevonden u op de hoogte te brengen van trends in infecties en de behandelingen ervan. Prof. dr. A. Osterhaus zal een Grand Lecture houden met als titel 'Nieuwe virussen: een dreiging uit de dierenwereld'.

We hopen dan ook velen van u op **6 juni 2009** op onze themadag in de Doelen te Rotterdam te mogen ontvangen.

DE THEMADAGCOMMISSIE

Dr. Arlette De Coninck
Dr. Annik van Rengen
Prof. dr. Jo Lambert
Prof. dr. William Faber

HOOFDSPONSORS

Abbott Immunology, Leo, Merck Serono, Wyeth

DATUM

Zaterdag 6 juni 2009

LOCATIE

De Doelen
Kruisstraat 2
3012 CT Rotterdam
Nederland
+31 (0)10 2171700

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: +31 (0)40 2852212
Fax: +31 (0)40 2851966
E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing voor
Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.eu

Penningmeester

Dr. Maurice van Steensel

Secretariaat

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

Nascholingscommissie

Dr. Gertruud Krekels, voorzitter
Dr. Maurice van Steensel, penningmeester
Prof. dr. Lieve Brochez, secretaris
Dr. Arlette De Coninck, lid
Dr. Annik Van Rengen, lid
Dr. Maarten Vermeer, lid
Prof. dr. Siegfried Segaert, lid
Dr. Jos Vanhee, lid

PROGRAMMA

ZATERDAG 6 JUNI 2009

09.00 – 09.25 uur **Ontvangst en inschrijving**

09.25 – 09.30 uur **Opening**

IMMUUNGEMEDIEERD HUIDANTWOORD OP INFECTIES

Voorzitters: *Dr. Maurice van Steensel en prof. dr. Lieve Brochez*

09.30 – 10.00 uur **Het gevaar zit van binnen: effecten van cellulaire metaboliëten op het immuunsysteem**

Prof. dr. Bart Lambrecht

10.00 – 10.30 uur **Virussen en huidmaligniteiten**

Dr. Jan Nico Bouwens Bavinck

10.30 – 11.00 uur **Virale en bacteriële infecties bij cutane lymfomen**

Dr. Maarten Vermeer

11.00 – 11.30 uur **Paravirale dermatosen**

Dr. Bing Thio

11.30 – 12.00 uur **Koffiepauze**

GRAND LECTURE

Voorzitters: *Dr. Jos Vanhee en dr. Annik Van Rengen*

12.00 – 12.40 uur **Nieuwe virussen: een dreiging uit de dierenwereld**

Prof. dr. Ab Osterhaus

12.40 – 13.45 uur **Lunch**

TROPISCHE DERMATOLOGIE EN SOA

Voorzitters: *Prof. Dr. William Faber en Prof. Dr. Siegfried Segaert*

13.45 – 15.15 uur **Gepokt en gemazeld door rickettsiose**

Dr. Leo Visser

15.15 – 15.45 uur **'Emerging en re-emerging'-infecties**

Prof. dr. William Faber

15.45 – 16.15 uur **HIV-gerelateerde huidafwijkingen in het antiretrovirale therapietijdperk**

Dr. Henri de Vries

16.15 – 16.40 uur **Theepauze**

BEHANDELING VAN INFECTIES

Voorzitters: *Dr. Arlette de Coninck en prof. dr. Jo Lambert*

16.40 – 17.10 uur **Behandeling van scabies en pediculosis**

Dr. Hilde Lapeere

17.10 – 17.40 uur **Topische en systemische behandeling van huidinfecties: state of the art**

Prof. dr. Julien Lambert en prof. dr. Johan van Eldere

17.40 uur **Slot**

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



JANSSEN-CILAG B.V.

SPREKERS

Dr. Jan Nico Bouwes Bavinck

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: J.N.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

Prof. dr. William Faber

Dermatologie
AMC
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
E-mail: w.r.faber@amc.uva.nl

Prof. dr. Julien Lambert

Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
B 2650 Edegem
België
E-mail: Julien.lambert@uza.uia.ac.be

Prof. dr. Bart Lambrecht

Pulmonologie
ZU Gent
De Pintelaan 185
B 9000 Gent
België
E-mail: Bart.lambrecht@ugent.be

Dr. Hilde Lapeere

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B 9000 Gent
België
E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

Prof. dr. Ab Osterhaus

Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: a.osterhaus@erasmusmc.nl

Dr. Bing Thio

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: H.Thio@erasmusmc.nl

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Dr. Leo Visser

LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: l.g.visser@lumc.nl

Dr. Henri de Vries

Dermatologie
AMC
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland
E-mail: h.j.devries@amc.uva.nl

Prof. dr. Johan van Eldere

Cent. Moleculaire Diagnostiek
Herestraat 49
B 3000 Leuven
België
E-mail: johan.vaneldere@uz.kuleuven.ac.be

VOORZITTERS

Prof. dr. Lieve Brochez

Dienst dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B 9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

Dr. Arlette DeConinck

Dermatologie
UZ VUB
Laarbeek 101
1090 Jette
België
E-mail: Arlette.deconinck@az.vub.ac.be

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: Gertruud.krekels@cze.nl

Prof. dr. Jo Lambert

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
B 9000 Gent
België
E-mail: Jo.lambert@ugent.be

Dr. Annik van Rengen

Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: a.vanrengen@erasmusmc.nl

Prof. dr. Siegfried Segaert

UZ Sint-Rafael
Dermatologie
Kapucijnenvoer 33
B 3000 Leuven
België
E-mail: siegfried.segaert@med.kuleuven.be

Dr. Maurice van Steensel

Dermatologie
MUMC
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland.
E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

Dr. Jos Vanhee

Dermatologie
A.Z. Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
B 9200 Dendermonde
België
E-mail: jos.vanhee@telenet.be

ARTIKELN THEMADAG

Virale infecties en huidkanker

J.N. Bouwes Bavinck¹ en M.C. Feltkamp²

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Medische Microbiologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
E-mail: J.N.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

INTRODUCTIE

Virussen zijn niet ontstaan om kanker te induceren. Door zich efficiënt te vermenigvuldigen en te verspreiden binnen hun gastheerpopulatie kunnen zij zich handhaven.¹ Agressieve, zich snel vermenigvuldigende virussen zorgen doorgaans voor ernstige ziekte en soms de snelle dood van hun gastheer. Beter aangepaste virussen volgen de strategie van vermenigvuldiging in een laag tempo zonder de gastheer te veel schade te berokkenen. Vaak persisteren deze virussen levenslang, zodat er in de loop der jaren toch voldoende vermenigvuldiging van het virus plaatsvindt. Voorbeelden van dit soort virussen zijn papillomavirussen en herpesvirussen. Zur Hausen, Nobelprijswinnaar voor de geneeskunde in 2008, definieerde enkele criteria waaraan virussen dienen te voldoen wil er sprake zijn van een kankervirus. Het eerste criterium is frequente en persisterende aanwezigheid van het virus in tumorbipten en cellijnen die van de tumor zijn verkregen. Het tweede criterium is de aanwezigheid van groeibevorderende activiteit van virale genen of door het virus gemodificeerde genen van de gastheercellen in weefselkweek of in proefdiermodellen. Het derde criterium is de afhankelijkheid van het maligne fenotype van de continue expressie van virale oncogenen of de modificatie van gastheercellen die virale sequenties bevatten en het vierde criterium is dat er ook epidemiologische aanwijzingen dienen te zijn dat het betreffende virus een belangrijk risico vormt bij de ontwikkeling van de betreffende maligniteit.¹ Humaan papillomavirus (HPV) type 16 is volgens deze criteria een kankervirus waarvan inmiddels is komen vast te staan dat het baarmoederhalskanker veroorzaakt. Virussen kunnen echter ook indirect de kans op maligniteiten vergroten. Naast hepatitis B- en C-virussen zijn papillomavirussen en herpesvirussen de meest relevante humane kankervirussen. Deze virussen kunnen de afweer van de gastheer omzeilen, waardoor ze kunnen persisteren in aanwezigheid van een intact afweersysteem van de gastheer. Ze remmen de apoptose om vroegtijdige dood van de gastheercellen tegen te gaan en hebben daarnaast ook een mitogene activiteit. De potentiële oncogene, mitogene en antiapoptotische activiteit van virussen

is oorspronkelijk bedoeld om het virus voldoende te laten repliceren. De gastheer kan tientallen jaren geïnfecteerd zijn, zonder dat dit vervelende consequenties heeft. De virale oncogenen leiden alleen tot transformatie van de gastheercellen en tumorprogressie als ze op de verkeerde plaats of in ongebruikelijke hoeveelheden tot expressie komen.

De drie voor de dermatologie belangrijkste virussen en de huidmaligniteiten die met deze virussen zijn geassocieerd, worden hieronder kort besproken.

HPV EN PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN DE HUID

Het wordt steeds duidelijker dat infecties met humane HPV's, zowel in de immunocompetente als de getransplanteerde populatie, een rol kunnen spelen bij het ontstaan van huidkanker, vooral bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen.^{2,5}

De aanwezigheid van HPV in plaveiselcelcarcinomen is voor het eerst beschreven bij patiënten met het zeldzame syndroom epidermodysplasia verruciformis (EV).⁶ De HPV-typen die bij deze patiënten werden gevonden, werden aanvankelijk EV-HPV-typen genoemd, maar worden nu betaPV-typen genoemd en bestaan onder andere uit HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38 en 47.^{5,7}

Haarwortels lijken het reservoir te vormen van betaPV.⁸ BetaPV persisteert in wenkbrauwvoren en op de huid.⁹ De aanwezigheid van betaPV in wenkbrauwvoren is geassocieerd met het plaveiselcelcarcinoom.¹⁰ Ook serologische reacties tegen betaPV zijn geassocieerd met het plaveiselcelcarcinoom van de huid.^{11,12} Wanneer we het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen van de huid beschouwen, voldoen betaPV niet aan het eerste en derde criterium van de vier criteria, zoals die door Zur Hausen zijn geformuleerd.¹ Hoewel betaPV persisterend aanwezig kan zijn in wenkbrauwvoren en de huid, lijkt het virus niet te persisteren in plaveiselcelcarcinoomcellen en cellijnen.^{13,14} Er bestaat echter zeer waarschijnlijk wel een indirecte rol voor betaPV, waardoor de kans op plaveiselcelcarcinomen wordt vergroot. De interactie tussen zonlichtexpositie en betaPV-infectie speelt hierbij een sleutelrol.^{15,16} Sommige (onco)genen van betaPV-types zijn in staat door ultraviolet lichtgeïnduceerde apoptose te remmen.^{16,17} BetaPV-geïnfecteerde keratinocyten die aan ultraviolet licht worden blootgesteld, kunnen daardoor een groeivoordeel hebben, omdat deze niet ten prooi vallen aan apoptose maar overleven, waardoor een genetisch afwijkende celpopulatie kan voortbestaan.¹⁵

Virusfamilie	Virustype	Soort maligniteit
Papillomavirussen	HPV 16, 18 etc.	Cervixcarcinoom Vaginacarcinoom Vulvacarcinoom Peniscarcinoom Anuscarcinoom Mond-keelcarcinoom
	HPV 5, 8, 38 etc.	Plaveiselcelcarcinoom
Herpesvirussen	Epstein-barrvirus	Nasopharynxcarcinoom Burkittlymfoom B-cellymfoom Hodgkinlymfoom Sommige T-cellymfomen Maagkanker
	Humaan herpesvirus 8	Kaposisarcoom Subtype van B-cellymfoom
Polyomavirussen	Merkelcelpolyomavirus	Merkelcelcarcinoom
Retrovirussen	Humaan T-celvirus	Sommige T-cellymfomen

Tabel. Tumorvirussen die huidmaligniteiten kunnen veroorzaken.

Indien deze situatie lang genoeg voortduurt, zal uiteindelijk zoveel genetische schade ontstaan dat plaveiselcelcarcinomen hier het eindresultaat van kunnen zijn.¹⁵

Wratten en huidkanker vormen een groot klinisch probleem bij orgaangetransplanteerden.¹⁸ Dit probleem neemt toe met het verstrijken van de jaren na de transplantatie. Tien jaar na de transplantatie heeft in Nederland 10% van de getransplanteerden huidkanker gekregen. Dit percentage loopt twintig jaar na de transplantatie op tot 40%.¹⁹ De immunosuppressieve therapie, die levenslang dient te worden gecontinueerd, is de belangrijkste oorzaak voor de sterk toegenomen kans op wratten en huidkanker bij getransplanteerden. Het aantal wratachtige laesies is een belangrijke risicofactor voor plaveiselcelcarcinomen bij deze patiënten en vormt een indirecte aanwijzing dat betaPV een rol speelt bij het ontstaan van deze huidmaligniteiten.¹⁸

HPV-diagnostiek wordt (nog) niet routinematig toegepast maar geschiedt vooral in het kader van wetenschappelijk onderzoek. BetaPV kan, na amplificatie met een polymerase kettingreactie (PCR), worden aangetoond met behulp van verschillende platforms.² Het betaPV-DNA kan worden gekloneerd waarna de DNA-volgorde kan worden bepaald. Het voordeel van deze methode is dat ook nog onbekende betaPV-types kunnen worden gedetecteerd. Het nadeel is dat er vaak verschillende betaPV-types in één laesie aanwezig zijn, die met deze methode moeilijk tegelijkertijd zijn te detecteren. Een elegant platform wordt gevormd door nitrocellulose strips die gecoat zijn met betaPV-probes.²⁰ In één run kunnen met deze methode 25 verschillende betaPV-typen tegelijkertijd worden aangetoond. Een nadeel van deze methode is dat alleen bekende betaPV-types kunnen worden aangetoond. Het ontwerpen van nieuwe detectietechnieken is nog volop in ontwikkeling. Voorlopig zijn deze technieken echter alleen van belang in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Serologische reacties tegen betaPV worden momenteel eveneens alleen in het kader van wetenschappelijk

(epidemiologisch) onderzoek uitgevoerd. Multiplex, op fluorescerende balletjes gebaseerde technieken (Luminex) waarbij in een relatief korte tijd grote aantallen sera op tientallen antigenen kunnen worden getest, vormen op dit moment de meest gebruikte methode.²¹

Er bestaan op dit moment nog geen specifieke geneesmiddelen voor de behandeling van betaPV-infectie. In Australië wil men onderzoek starten of therapeutische vaccinatie met verschillende betaPV-types de kans op plaveiselcelcarcinoom van de huid kan verminderen.

HUMAAN HERPESVIRUS 8 EN KAPOSISARCOOM

In 1994 werd een tot dan toe onbekend herpesvirus aangetroffen in kaposisarcomen.²² De distributie van humaan herpesvirus 8 (HHV8) is heterogeen rond de wereld.²³ HHV8 komt frequenter voor rond de Middellandse zee en dit uit zich in een hogere incidentie van kaposisarcoom in het mediterrane gebied. Het virus wordt vaak aangetroffen in lymfatische endothele cellen.²⁴ Ten gevolge van immuunsuppressie (AIDS, orgaantransplantatie) neemt de kans op kaposisarcoom sterk toe. Het aantonen van antilichamen tegen HHV8-antigenen in histologische coupes is een belangrijk criterium voor het vaststellen van de diagnose kaposisarcoom, vooral in vroege laesies. Hoewel aanvullend onderzoek nog gewenst is, lijkt HHV8 te voldoen aan de eerder besproken criteria van een kankervirus.

Vervanging van de conventionele immuunsuppressie door sirolimus (rapamycin) bij orgaantransplantatiepatiënten met kaposisarcoom heeft een duidelijke klinische verbetering laten zien.^{25,26} Sirolimus beïnvloedt gentranslatie via mTOR en remt de angiogenese. Geneesmiddelen zoals ganciclovir, foscarnet en cidofovir zijn werkzaam tegen de meeste herpesvirussen, maar zijn onvoldoende effectief gebleken bij de behandeling van kaposisarcoom.²³

HUMAAN POLYOMAVIRUS EN MERKELCELCARCINOOM

Kort geleden werd een nieuw humaan polyomavirus geïsoleerd uit merkelcelcarcinomen.²⁷ Dit virus wordt merkelcelpolyomavirus (MCPyV) genoemd. De aanwezigheid van MCPyV in merkelcelcarcinomen werd sindsdien in verschillende studies bevestigd.²⁸⁻³¹ Polyomavirussen zijn DNA-virussen die frequent voorkomen en waarvan de meest bekende representanten BK- en JC-polyomavirussen zijn.³² Polyomavirussen werden in de mens tot nu toe niet in verband gebracht met het ontstaan van maligniteiten. In tegenstelling tot betaPV bij plaveiselcelcarcinomen van de huid wordt MCPyV wel regelmatig geïntegreerd in het DNA van merkelcelcarcinomen.^{27,32} De exacte rol van MCPyV bij het ontstaan van merkelcelcarcinomen is echter nog niet bekend. In hoeverre antivirale therapie een behandeloptie gaat zijn voor deze tumoren is nog niet uitgezocht.

LITERATUUR

- Hausen H zur. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene* 2001;20:7820-3.
- Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI, Feltkamp MC. Beta-papillomavirus infection and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2008;128:1355-8.
- Feltkamp MCW, de Koning MNC, Bavinck JNB, ter Schegget J. Betapapillomaviruses: Innocent bystanders or causes of skin cancer. *J Clin Virol* 2008;43:353-60.
- Patel AS, Karagas MR, Perry AE, Nelson HH. Exposure Profiles and Human Papillomavirus Infection in Skin Cancer: An Analysis of 25 Genus beta-Types in a Population-Based Study. *J Invest Dermatol* 2008;128:2888-93.
- Plasmeijer EI, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MCW. Plaveiselcelcarcinomen en humaan papillomavirus infecties. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2006;16:389-93.
- Gewirtzman A, Bartlett B, Tyring S. Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:141-6.
- Forslund O. Genetic diversity of cutaneous human papillomaviruses. *J Gen Virol* 2007;88:2662-9.
- Boxman IL, Berkhout RJ, Mulder LH et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997;108:712-5.
- Koning MN de, Struijk L, Bouwes Bavinck JN et al. Betapapillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals. *J Gen Virol* 2007;88:1489-95.
- Struijk L, Bouwes Bavinck JN, Wanningen P et al. Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003;121:1531-5.
- Karagas MR, Nelson HH, Sehr P et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:389-95.
- Feltkamp MC, Broer R, di Summa FM et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res* 2003;63:2695-700.
- Boxman ILA, Mulder LHC, Vermeer BJ, Bavinck JNB, ter Schegget J, Ponc M. HPV-DNA is not detectable in outgrowing cells from explant cultures of skin lesions established at the air-liquid-interface. *Journal of Medical Virology* 2000;61:281-8.
- Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125:93-7.
- Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MC. Milk of human kindness? HAMLET, human papillomavirus, and warts. *N Engl J Med* 2004;350:2639-42.
- Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000;14:3065-73.
- Struijk L, van der Meijden E, Kazem S et al. Specific betapapillomaviruses associated with squamous cell carcinoma of the skin inhibit UVB-induced apoptosis of primary human keratinocytes. *J Gen Virol* 2008;89:2303-14.
- Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007;127:1647-56.
- Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
- Koning M de, Quint W, Struijk L et al. Evaluation of a novel highly sensitive, broad-spectrum PCR-reverse hybridization assay for detection and identification of beta-papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* 2006;44:1792-800.
- Waterboer T, Sehr P, Michael KM et al. Multiplex human papillomavirus serology based on in situ-purified glutathione s-transferase fusion proteins. *Clin Chem* 2005;51:1845-53.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of Herpesvirus-Like DNA-Sequences in Aids-Associated Kaposi-Sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
- Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1027-38.
- Dadras SS, Skrzypek A, Nguyen L et al. Prox-1 Promotes Invasion of Kaposiform Hemangioendotheliomas. *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:2798-806.
- Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1317-23.
- Lebbe C, Euvrard S, Barrou B et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *American Journal of Transplantation* 2006;6:2164-8.
- Feng HC, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell

Velthuis Kliniek is één van de meest toonaangevende privé-klinieken van Nederland met vestigingen in Eindhoven, Enschede, Hilversum, Rotterdam en Velp (Arnhem). De kliniek is actief op het gebied van plastische (esthetische) chirurgie, cosmetische dermatologie, spataderchirurgie en huidoncologie. Velthuis Kliniek is een ambitieuze, dynamische en innovatieve organisatie, waar kwaliteit van zorg en dienstverlening voorop staat. De bedrijfscultuur wordt gekenmerkt door een sterk verantwoordelijkheidsgevoel in alle geledingen van de organisatie, gedrevenheid, collegialiteit en openheid.



In verband met de geplande groei van de activiteiten op het vakgebied huidoncologie, zijn wij voor onze verschillende vestigingen op zoek naar:

DERMATOLOOG M/V

Vanaf 1 dag per week

In deze functie bent u binnen een multidisciplinair team van artsen, dermatologen en chirurgen verantwoordelijk voor diagnostiek en behandeling van maligne- en premaligne aandoeningen van de huid. U wordt ondersteund door huidtherapeuten en verpleegkundigen. Velthuis Kliniek maakt gebruik van 'state of the art' apparatuur, waaronder digitale analyses en beeldopslag van huidfotografie, fotodynamische therapie en volledig geoutilleerde operatie- en behandelkamers.

Profiel

U bent opgeleid tot dermatoloog en hebt enige jaren werkervaring. U beschikt over goede communicatieve vaardigheden, bent flexibel ten aanzien van werklocatie en werkdagen en bent bereid om in meerdere vestigingen te werken. Uw stijl van werken kenmerkt zich door zelfstandigheid, resultaatgerichtheid, betrokkenheid en oog voor de behoeften van anderen.

Geboden

Wij bieden een interne opleiding aan binnen het vakgebied waarin u actief zult zijn. Het betreft een zelfstandige functie binnen een ambitieuze organisatie met veel ruimte voor eigen initiatief, ontplooiings- en opleidingsmogelijkheden. Wat u het meeste aan zal spreken is de cultuur van de organisatie, waarin u de ruimte en het vertrouwen krijgt om uw bijdrage te leveren aan de verdere groei van een succesvol bedrijf.

Voor meer informatie kunt u terecht bij dr. E. de Haas, dermatoloog en dr. L. Zaal, plastisch chirurg via telefoonnummer 040-2587790.

Uw sollicitatie (volledig CV en korte motivatiebrief) ontvangen wij graag per email: e.werkers@velthuiskliniek.nl. U kunt deze ook per post aan het hoofdkantoor verzenden: Velthuis Kliniek, t.a.v. mevrouw E.M.H. Werkers, Luchthavenweg 81-235, Eindhoven.



VELTHUIS KLINIEK, LAAT ZIEN HOE MOOI JE BENT!

- carcinoma. *Science* 2008;319:1096-100.
28. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pföhler C, Schrama D. MC Polyomavirus Is Frequently Present in Merkel Cell Carcinoma of European Patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:248-50.
 29. Garneski KM, Warcola AH, Feng QH, Kiviat NB, Leonard JH, Nghiem P. Merkel Cell Polyomavirus Is More Frequently Present in North American than Australian Merkel Cell Carcinoma Tumors. *J Invest Dermatol* 2009;129:246-8.
 30. Kassem A, Schopflin A, Diaz C et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res* 2008;68:5009-13.
 31. Ridd K, Yu S, Bastian BC. The Presence of Polyomavirus in Non-Melanoma Skin Cancer in Organ Transplant Recipients Is Rare. *J Invest Dermatol* 2009;129:250-2.
 32. Buck CB, Lowy DR. Getting Stronger: The Relationship Between a Newly Identified Virus and Merkel Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2009;129:9-11.

SAMENVATTING

Humane papillomavirussen, herpesvirussen en polyomavirussen worden in verband gebracht met het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen, kaposi-sarcomen en merkelcelcarcinomen. Tumorvirussen kunnen direct integreren in humaan DNA, maar kunnen ook indirect de kans op huidkanker vergroten. Betapapillomavirussen zijn een voorbeeld van dit laatste mechanisme, waarbij de interactie tussen zonlichtexpositie en de virale infectie een sleutelrol speelt.

SUMMARY

Human papillomaviruses, herpes viruses and polyoma viruses play an important role in the

pathogenesis of squamous-cell carcinomas, Kaposi's sarcomas and Merkel cell carcinomas. Tumor viruses may integrate directly into the human genome, but they can also increase risk of skin cancer indirectly. Betapapillomaviruses are an example of the latter mechanism, in which the interaction between sunlight exposure and the viral infection plays a key role.

TREFWOORDEN

virussen - infectie - huidkanker

KEYWORDS

viruses - infection - skin cancer

Infecties en lymfomen

M.H.Vermeer

Correspondentieadres:
M.H. Vermeer
Afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

INTRODUCTIE

Maligne lymfomen maken ongeveer 3-4% uit van alle maligniteiten. Classificatie van lymfomen is met name gebaseerd op klinische en histologische kenmerken. Daarbij nemen de laatste jaren ook specifieke moleculaire afwijkingen een steeds belangrijkere plaats in bij de diagnostiek. De etiologie van maligne lymfomen is grotendeels onopgehelderd. Bij een deel van de lymfomen is een duidelijke associatie met infecties gevonden. Op basis van het veronderstelde mechanisme waarmee deze infecties

een rol spelen bij het ontstaan van deze lymfomen worden drie categorieën onderscheiden: (1) verschillende virussen kunnen lymfocyten infecteren en een directe rol spelen bij de maligne transformatie van deze cellen (onder andere Epstein-Barrvirus (EBV), humaan T-celleukemievirus type 1 (HTLV1) en humaan herpesvirus 8), (2) een tweede mechanisme, uniek voor humaan immunodeficientievirus (hiv) is de inductie van immuunsuppressie door depletie van CD4+ T-cellen en (3) sommige infecties verhogen de kans op het verkrijgen van een lymfoom door chronische immuunstimulatie en persisterende activatie van lymfocyten (hepatitis C virus, *Helicobacter pylori*), (tabel 1). Hieronder worden enkele voorbeelden besproken van infectie geassocieerde lymfomen waarbij huidafwijkingen op de voorgrond staan. Recent onderzoek heeft meer inzicht gebracht in de rol van het humaan T-celleukemievirus type I in de pathogenese van het adult T-cell lymphoma. Deze aandoening is daarom relatief uitgebreid besproken.

Infectie	Type lymfoom
Lymfocytttransformerende virussen	
Epstein-Barrvirus	Burkitt lymfoom
	AIDS-geassocieerde NHL (vooral CZS NHL, DGBCL)
	Posttransplantie lymfoproliferatieve ziekten
	Extranodale NK/T-cel NHL
Humaan herpesvirus 8	Primair effusielymfoom en gerelateerde DGBCL
	MCD-geassocieerd plasmoblastair NHL
Humaan T-lymfotroopvirus type I	Acuut T-celleukemie/lymfoom
Infecties die immunosuppressie induceren	
Humaan immuun deficiëntievirus	AIDS-geassocieerde NHL
Infecties die chronische immuun stimulatie induceren	
<i>Plasmodium falciparum</i>	Burkitt lymfoom
Hepatitis C virus	DGBCL, lymfoplasmacytoid NHL, marginale zone NHL
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrisch MALT NHL
<i>Campylobacter jejuni</i>	Intestinaal MALT NHL
<i>Chlamydia psittaci</i>	Oculair adnex MALT NHL
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Cutaan MALT NHL

Tabel 1. Infecties geassocieerd met non-Hodgkin lymfomen.

NHL, non-Hodgkinlymfoom; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; CZS NHL, centraal zenuwstelsel non-Hodgkinlymfoom; DGBCL, diffuus grootcellig B-cellymfoom; MCD, multicentrisch ziekte van Castleman; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

EPSTEIN-BARRVIRUS EN NATURAL KILLER/EXTRANODAAL T-CELLYMFOOM, NASALE TYPE

Extranodaal T-cellymfoom, nasale type is een agressief T-cellymfoom waarbij tumorcellen zijn geïnfecteerd met EBV.¹ Het is een zeldzaam type lymfoom dat voornamelijk bij volwassenen wordt gezien en waarbij mannen vaker aangedaan zijn dan vrouwen.² De meerderheid van de patiënten presenteert zich met snel progressieve huidafwijkingen bestaande uit erythemateuze tot bruin-rode plaques en tumoren. De ziekte gaat frequent gepaard met malaise, koorts en gewichtsverlies. Soms wordt het ziektebeloop gecompliceerd door een hematofagocytair syndroom.² Histologie toont een dicht dermaal infiltraat van medium grootte tumorcellen. Het infiltraat is vaak gelegen rond vaten waarbij tevens geregeld angiodestructie en necrose worden gezien. Bij een derde van de gevallen wordt epidermotropie gevonden. De mitotische index is hoog en ook apoptotische cellen worden veel gezien. Het immunofenotype van de tumorcellen is CD2+, CD56+, oppervlakte CD3-, cytoplasmatisch CD3+, CD43+, met aankleuring voor cytotoxische granules (perforine, granzyme B en TIA-1).³ De prognose van het extranodale T-cell lymphoma, nasale type is slecht, met een mediane overleving van minder dan 15 maanden.

EPSTEIN-BARRVIRUS EN IMMUUNDEFICIËNTIE GEASSOCIEERDE LYMFOMEN

Patiënten met een immuundeficiëntie hebben een verhoogde incidentie van lymfomen. Dit geldt zowel voor patiënten met een primaire immuundeficiëntie in het kader van ataxia teleangiëctasia of de X-gebonden immuundeficiënties waaronder het Wiskott-Aldrichsyndroom, als de verworven immuundeficiënties als gevolg van een HIV-infectie of behandeling met immunosuppressieve therapie met name na orgaantransplantaties.⁴

De meerderheid van de lymfomen die ontstaan bij patiënten met een immuundeficiëntie betreffen EBV-geïnfecteerde, grootcellige B-cellymfomen.⁴ Deze lymfomen worden verondersteld te ontstaan uit een polyclonale proliferatie van EBV-geïnfecteerde B-cellen als gevolg van een gecompromitteerde immuunresponse tegen EBV-antigenen. Omgekeerd suggereren deze observaties dat deze EBV-getransformeerde lymfomen antigene eigenschappen hebben die normaal herkend zouden worden door een intacte 'immunosurveillance'. In overeenstemming hiermee kan bij afbouwen of stoppen van de immunosuppressieve medicatie inderdaad bij een deel van de patiënten regressie van de lymfomen worden gezien.⁵

Het is voor de dermatoloog van belang om bij patiënten met een primaire dan wel verworven immuundeficiëntie waarbij huidtumoren ontstaan ook te denken aan een (EBV-geassocieerd B-cel) lymfoom.

HUMAAN T-CELLEUKEMIEVIRUS TYPE 1 EN ADULT T-CELL LYMPHOMA

HTLV-1 is een van de deltaretrovirussen en is het eerste retrovirus waarvan beschreven werd dat infectie met dit type virus geassocieerd is met het ontstaan van een maligniteit. Geschat wordt dat wereldwijd 10-20 miljoen mensen besmet zijn met HTLV-1. HTLV-1 is endemisch in zuidwest Japan, delen van Centraal-Afrika, de Caraïben en Zuid-Amerika.⁶ Adult T-cell lymphoma (ATL) ontstaat alleen bij HTLV-1 geïnfecteerde personen en alle ATL-cellen bevatten genomisch geïntegreerd HTLV-1, hetgeen een causale etiologie van het virus in de pathogenese van ATL ondersteunt. Slechts een gedeelte van de met HTLV-1 geïnfecteerde personen ontwikkelt op termijn een ATL. Het cumulatieve risico op een ATL bij virusdragers wordt geschat op 6.6% voor mannen en 2.1% voor vrouwen.⁷ Op basis van het klinisch beeld worden vier typen ATL onderscheiden: acute-, lymfoom-, chronisch- en smouldering-type. Het acute-type ATL en lymfoom-type ATL kennen een agressief klinisch beloop terwijl het smouldering-type een meer indolent beloop heeft.⁸ In het algemeen wordt bij het chronische-type ATL binnen twee jaar progressie naar een agressief type ATL gezien.

Veel van de kennis over ATL is afkomstig van klinische studies in Japan waar in totaal 1.2 miljoen personen met HTLV-1 zijn geïnfecteerd en per jaar 800-1000 nieuwe patiënten met ATL worden gediagnosticeerd. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 60 jaar, hetgeen consistent is met een lange latentietijd voor ATL na virale infectie. De HTLV-1 virale load (het aantal HTLV-1-geïnfecteerde cellen) kan meer dan een factor 1000 verschillen tussen patiënten maar is binnen een persoon relatief stabiel. Immunosuppressie bij HTLV-1-geïnfecteerde personen kan echter een toename van de HTLV-1 virale load en het ontstaan van een ATL luxeren, hetgeen suggereert dat de afweer van de gastheer een cruciale rol heeft in het onder controle houden van de proliferatie van de HTLV-1-geïnfecteerde cellen en daarmee het voorkomen van ATL.⁶

Klinisch wordt ATL gekenmerkt door infiltratie van organen met leukemische cellen met multi-lobated nuclei, zogenaamde 'flower cells', hypercalciëmie en opportunistische infecties. Lokalisatie van tumorcellen in de huid wordt in 50% van de patiënten gezien. Ook lokalisaties in lymfklieren, lever en milt zijn frequent beschreven. De huidmanifestaties bestaan meestal uit tumoren en nodi (34%), erythemateuze papels (22%), plaques (20%), en maculae (6.5%). Subcutane tumoren (5%), erythrodermie (3.5%) en purpura (1.6%) zijn zeldzamere manifestaties van de ziekte. Het immunofenotype van ATL-cellen is CD3+, CD4+, CD8- en CD25+.⁶ In een studie werd expressie van forkhead box P3 (FOXP3) door tumorcellen aangetoond bij 10 van de 17 ATL-patiënten en werd tevens getoond dat ATL-cellen IL-10 produceren en proliferatie van CD4+ T-cellen kunnen rem-

men.⁸ Deze observaties suggereren dat een deel van de ATL ontstaan in viraal geïnfecteerde regulatorische T-cellen en suggereren dat de immuundeficiëntie en het ontstaan van opportunistische infecties bij ATL kunnen ontstaan als gevolg van de immuunsuppressieve eigenschappen van ATL-cellen.

Een infectie met HTLV-1 kan op drie verschillende manieren worden overgebracht: van moeder naar kind (voornamelijk door borstvoeding), door seksueel contact en parenterale transmissie. Bij elke infectieroute moeten geïnfecteerde cellen worden overgebracht aangezien de verspreiding van het HTLV-1-virus verloopt via direct cel-cel contact. Het Tax-eiwit is van belang bij de binding van een geïnfecteerde cel aan een niet geïnfecteerde cel en overdracht van het virus naar de niet geïnfecteerde cel. Het HTLV-1 bouwt zich vervolgens willekeurig in in het genoom van de gastheercellen en de accumulatie van HTLV-1-geïnfecteerde cellen verloopt via clonale proliferatie. Expressie van Tax speelt een belangrijke rol bij de progressie van een HTLV-1-geïnfecteerde cel naar ATL door remming van apoptose, stimuleren van proliferatie en onderdrukken van de DNA-schaderespons.^{6,9} Remmen van de apoptose verloopt via activatie van Akt, serine/threonine kinase en NFκB, en stimulatie van proliferatie via activatie van cycline D2, stimulatie van de IL2-receptorsignalerende activatie van de cyclineafhankelijke kinase (CDK)4 en CDK6. De DNA-schaderespons tenslotte wordt door Tax onderdrukt door inactivatie van p53. Hoewel het Tax-eiwit essentieel is voor de transformatie van geïnfecteerde cellen worden bij 60% van de ATL-patiënten geen Tax-transcripten gevonden. Het uitschakelen van de Tax-expressie kan verlopen door (1) accumulatie van nonsense mutaties, inserties en deleties, (2) DNA methylering en (3) deletie van het provirale 5'LTR (long terminal repeat, een promotor/enhancer site voor transcriptie).¹⁰ Gedacht wordt dat expressie van Tax weliswaar essentieel is voor de initiële transformatie maar niet nodig is om het getransformeerde fenotype te behouden. Omdat het Tax-eiwit een van de belangrijkste targets is voor de immuunrespons kunnen de cellen die Tax-expressie na transformatie verliezen (via een van de drie hierboven beschreven mechanismen) vervolgens ontsnappen aan deze immuunrespons en geselecteerd worden tijdens progressie van ATL.⁶

De prognose van patiënten met een agressieve vorm van ATL is slecht met, ondanks intensieve chemotherapie, een gemiddelde overleving van minder dan een jaar.¹¹ Belangrijke obstakels bij de behandeling zijn resistentie van ATL-cellen tegen chemotherapie en immuundeficiënte status van ATL-patiënten waardoor het beloop vaak gecompliceerd is door opportunistische infecties. Het verbeterde begrip van de moleculaire pathogenese van ATL heeft ook therapeutische consequenties. Zo is blokkade van de NFκB-route (belangrijke activatieroute voor T-cellen) en remmen van PI3K-Akt-signalering sinds kort mogelijk en medicatie gericht op blokkade van de activatieroutes is al succesvol gebleken bij respectieve-

lijk multipel myeloom en mammacarcinoom.^{12,13} Het stimuleren van de tegen Tax-gerichte immuunrespons en anti-Tax-vaccinatie in risicopopulaties zijn andere mogelijke behandelingen. Een praktische benadering is HTLV-1-geïnfecteerde moeders adviseren geen borstvoeding te geven waardoor de kans op transmissie van het virus met 80% vermindert. Dit type lymfoom komt zelden voor in Nederland maar hoort in de differentiaaldiagnose bij patiënten met huidafwijkingen afkomstig uit gebieden met endemisch voorkomen van HTLV-1.

BORRELIA-BURGDORFERI-INFECTIE EN CUTAAN MARGINALE ZONE B-CELLYMFROOM

Het cutane marginale zone B-cellymfoom is een indolent lymfoom van kleine B-cellen. Huidafwijkingen bestaan uit gladde, lichtpaars tot rood gekleurde nodi en plaques die voornamelijk worden gezien aan de armen en minder vaak op de romp en het hoofd.¹⁴ Deze lymfomen komen voornamelijk voor bij volwassenen, en mannen en vrouwen zijn even frequent aangedaan. Histologie toont reactieve lymfoide follikels waaromheen een tumorinfiltraat van kleine tot medium grootte tumorcellen die aan de periferie uitrijpen tot plasmacytoïde cellen en plasmacellen.¹⁵ De tumorcellen brengen de B-celmarkers CD19, CD20, CD22 en CD79a tot expressie en de plasmacytoïde cellen brengen exclusief de lambda dan wel kappa immunoglobuline lichte keten tot expressie.^{15,16} In verschillende patiënten met een cutane marginale zone B-cellymfoom kon op basis van serologie een associatie met *Borrelia*-infecties worden gevonden. Recent kon met behulp van PCR ook *Borrelia*/DNA in een deel van deze *Borrelia* geassocieerde cutane marginale zone B-cellymfoom worden aangetoond.^{16,17} Of dit type lymfoom ook met succes kan worden behandeld met (langdurig) antibiotica is niet voldoende onderzocht. Het cutane marginale zone B-cellymfoom is een indolent lymfoom met een chronisch beloop. De huidafwijkingen reageren in de regel goed op behandeling met locale of intrasiesionele steroïden of radiotherapie maar nieuwe huidlaesies worden gezien bij 48% van de patiënten.¹⁸ Dit betekent overigens niet dat er sprake is van progressie van de ziekte en ook de nieuwe huidlaesies reageren goed op een van de eerder genoemde behandelingen. De prognose is uitstekend met een vijfjaarsoverleving van 100%. Volgens de meest recente WHO classificatie van 2008 zijn deze lymfomen ondergebracht bij de extranodale Mucosa Associated Lymphoid Tissue lymfomen zonder nadere aanduiding van de cutane localisatie.

LITERATUUR

1. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*. 1997;89:4501-13.
2. Mraz-Gernhard S, Natkunam Y, Hoppe RT,

- LeBoit P, Kohler S, Kim YH. Natural killer/natural killer-like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course. *J Clin Oncol*. 2001;19:2179-88.
3. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:571-81.
 4. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev*. 2008;22:261-81.
 5. Khanna R, Bell S, Sherritt M, et al. Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:10391-6.
 6. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:270-80.
 7. Arisawa K, Soda M, Endo S, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J. Cancer* 2000;85: 319-324.
 8. Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control*. 2007;14:133-40.
 9. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br. J. Haematol*. 2004;126,81-84.
 10. Akagi T., Ono H. en Shimotohno K. Characterization of T cells immortalized by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1. *Blood*. 1995;86:4243-4249.
 11. Furukawa Y., Kubota R., Tara M., Izumo S. en Osame M. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2001;97:987-993.
 12. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br. J. Haematol*. 2001;113:375-382.
 13. Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood*. 2007;110:1098-104.
 14. Albert J.M., Kim K.W., Cao C., Lu B. Targeting the Akt/mammalian target of rapamycin pathway for radiosensitization of breast cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2006;5: 1183-1189.
 15. Li C, Inagaki H, Kuo TT, Hu S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 ;27:1061-9.
 16. Spencer J, Perry ME, Dunn-Walters DK. Human marginal-zone B cells. *Immunol Today*. 1998;19:421-6.
 17. Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 1997;24:457-61.
 18. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141:1139-45.

SAMENVATTING

Verschillende typen infecties zijn geassocieerd met het voorkomen van lymfomen. Deze infecties kunnen een rol spelen in de pathogenese van lymfomen doordat: (1) virussen een directe rol kunnen spelen in het transformeren van lymfocyten, (2) inductie van immuunsuppressie door depletie van CD4+ T-cellen en (3) chronische immuunstimulatie en persisterende activatie van lymfocyten. Enkele van deze met infecties geassocieerde lymfomen kunnen zich in de huid presenteren. In dit stuk worden het natural killer/extranodaal T-cellymfoom, nasale type en de immuundeficiëntie geassocieerde lymfomen (beiden geassocieerd met Epstein-Barrvirus), het Adult T-cell lymphoma (ATL, geassocieerd met het humaan T-celleukemievirus type 1) en het cutaan marginale zone B-cellymfoom (soms geassocieerd met *Borrelia burgdorferi* infectie) besproken.

SUMMARY

Infections can play a role in the pathogenesis of lymphoma because infectious agents can (1) directly infect and transform lymphocytes, (2) induce immunosuppression by depletion of CD4+ T-cells or (3) cause chronic immune stimulation and persistent activation of lymphocytes. Several of these infection associated lymphomas can present in the skin. In this paper the natural killer/extranodal T-cell lymphoma, nasal type and the immunodeficiency-associated lymphomas (both associated with Epstein-Barr virus), adult T-cell lymphoma (associated with human T-cell leukemia virus type 1) and cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (sometimes associated with *Borrelia burgdorferi* infections) are discussed.

TREFWOORDEN

infectie - cutane lymfomen

KEYWORDS

infection - cutaneous lymphomas

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

INGREDIENTEN: 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 • TEREPHTHALIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID • TOCOPHEROL • TRIETHANOLAMINE.



Paravirale dermatoses

H.B. Thio

Correspondentieadres:

H.B. Thio

Afdeling Dermatologie

ErasmusMC, Rotterdam

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

INLEIDING

Virussen komen veelvuldig en intensief met de huid in aanraking. Virussen veroorzaken niet alleen infectieuze virale exanthemen, maar kunnen ook para-infectieuze exanthemen induceren op basis van interactie van de virussen met het immuunsysteem. Wanneer de keratinocyten direct viraal zijn geïnfecteerd kunnen verrucae ontstaan door het humaan papillomavirus (HPV) of mollusken door het molluscum contagiosumvirus. Virale huidinfecties kunnen zich ook manifesteren door reactivatie van chronisch latent aanwezige virussen, bijvoorbeeld de herpes zoster of de herpes labialis c.q. genitalis. HIV is in staat het immuunsysteem te compromitteren waardoor eerder andere virusinfecties kunnen optreden, met als voorbeeld humane herpesvirus (HHV) type 8 bij Kaposi-sarcoma.

Verscheidene inflammatoire huidaandoeningen zijn causaal mogelijk viraal gerelateerd. De huidcellen zijn niet geïnfecteerd, hoewel ter plaatse van de huidlesies soms wel virale antigenen aantoonbaar zijn. Deze worden door Lipsker en Saurat als paravirale erupties aangeduid.¹ De paravirale exanthemen worden vaak vooraf gegaan door prodromale verschijnselen. Deze paravirale exanthemen kennen alle een vermoedelijk virale oorzaak. Niet alle viraal gerelateerde exanthemen worden onder paravirale exanthemen gerangschikt. Zo wordt bijvoorbeeld acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis doorgaans geassocieerd met het gebruik van medicamenten zoals antibiotica of antimycotica. Er is echter ook mogelijk een verband met een virale infectie.

Volgens Lipsker en Saurat zijn er momenteel vijf paravirale dermatosen bekend:

- Gianotti-Crosti syndroom of ook wel (infantiele) papuleuze acrodermatitis genoemd,
- Asymmetrisch periflexuraal exantheem op kindereleeftijd oftewel unilateraal laterothoracaal exantheem,
- Pityriasis rosea,
- Eruptieve pseudoangiomatosis
- ‘Papular-purpuric gloves and socks syndrome’

De meeste exanthemen zijn zelf limiterend, al kan

het weken tot zelfs maanden duren in sommige gevallen.

In plaats van paraviraal wordt ook de term postviraal wel eens gebruikt. Wat voor terminologie ook wordt gebezigd, één ding staat vast: er is een virale (causale) relatie.

GIANOTTI-CROSTI SYNDROOM

Deze staat ook bekend als (infantiele) papuleuze acrodermatitis en is voor het eerst beschreven door Gianotti alleen in 1955, en door Crosti en Gianotti samen in 1957.² Vaak zijn het kinderen, die meestal een voorafgaande bovenste luchtweginfectie hebben doorgemaakt. Aanvankelijk werd deze aandoening uitsluitend bij zuigelingen en kinderen gezien. Nu is het duidelijk dat volwassenen eveneens aangedaan kunnen zijn. Klinische kenmerken zijn monomorfe, enigszins oedemateuze, erythemateuze papels, die symmetrisch voorkomen op de wangen, aan de strekzijde van de onderarmen en de benen en de nates. Purpura kunnen eveneens aanwezig zijn met name op de oren. Histopathologisch onderzoek laat kenmerken zien van een lichenoid dermatitis met hyperkeratose, parakeratose en spongiose, diverse dyskeratotische of apoptotische keratinocyten, focale vacuolisatie van basale keratinocyten en een matig lichenoid lymfocytair infiltraat in de dermis. Immunohistochemie toont grote aantallen CD1-positieve Langerhanscellen in de epidermis en de papillaire dermis; de overgrote meerderheid van het lymfocytair infiltraat is CD3- en CD8-positief. Verscheidene infectieuze agentia, virussen (hepatitis A, B en C, cytomegalovirus, Epstein-Barr, HIV, HHV 6, Coxsackie, rota-, echo- en parvovirus, parainfluenza, bof, molluscum contagiosum, respiratoir syncytieelvirus) of bacteriën (*Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, β -haemolytische streptococci, *Mycoplasma pneumoniae*), maar ook vaccinaties, zijn geassocieerd met deze zelflimiterende, 3-12 weken durende huidaandoening. Paracorticale hyperplasie van de lymfeklieren en een acute niet-icterische hepatitis kunnen de huidverschijnselen begeleiden. Noch de lymfadenopathie noch de hepatitis zijn noodzakelijke criteria voor het stellen van de diagnose. De incidentie- en prevalentiecijfers van het Gianotti-Crosti syndroom (GCS) zijn onbekend. Er is waarschijnlijk

sprake van een onderrapportage aangezien kinderen met GCS eerder en onjuist worden gediagnosticeerd met een 'virale huiduitslag' of 'niet nader omschreven viraal exantheem'.

ASYMMETRISCH PERIFLEXURAAL EXANTHEEM OP KINDERLEEFTIJD

Het werd voor het eerst beschreven in 1962 door Brunner als een nieuw papuleus erytheem op kinderleeftijd. Deze aandoening staat ook te boek als unilateraal laterothoracaal exantheem (APEC).^{3,4} De meest voorkomende eerste klinische bevinding is een jeukende, eenzijdige erythemateuze maculopapuleuze eruptie, aanvankelijk in of rond de oksel- of liesplooien gelokaliseerd en later zich centrifugaal uitbreidend naar de armen, de benen en de externe genitalia. De huidafwijkingen zijn dan vaak meer polymorf. Het gezicht is vrijwel nooit betrokken.

APEC komt voornamelijk op kinderleeftijd voor, zelden op volwassen leeftijd. Tot 75% van de kinderen met APEC vermeldt duidelijk prodromale symptomen zoals rinitis, faryngitis, en bronchitis. Koorts kan in ongeveer de helft van de patiënten optreden, soms met lymfadenopathie. Meer dan de helft van de patiënten heeft jeuk.

Soms is ook het contralaterale deel van de romp aangedaan, maar APEC blijft meestal asymmetrisch. Het begint als kleine verheven roze vlekken, die worden omringd door een bleke halo. Vervolgens platten ze langzaam af en is er meer desquamatie zichtbaar. Het centrum van oudere laesies vervagen. Af en toe worden kleine vesiculobulleuze laesies gezien. De exacte oorzaak van de APEC is waarschijnlijk viraal. Acute parvovirus B19-infectie en de HHV 7 zijn gerapporteerd in verband met APEC.

APEC is een zelflimiterende aandoening die meestal symptomatisch wordt behandeld met klasse II-IV topische corticosteroiden en antihistaminica per os.

PITYRIASIS ROSEA

Deze huidaandoening wordt gekenmerkt door karakteristieke huidlaesies omgeven door in een colerette patroon gerangschikte schilfering. Pityriasis komt van het Griekse woord voor zemelen, pityron, omdat de huidschilfers op kleine stukjes tarwezemelen lijken. Rosea komt van een Latijns woord dat betekent 'rozeleurig'.

Pityriasis rosea is een veel voorkomende zelf limiterend exantheem, dat voor het eerst werd beschreven door de Franse arts Camille Gibert in 1860.^{5,6} Het wordt beschouwd als een papulosquameuze aandoening. Pityriasis rosea begint in 60-90% van de patiënten met een roze-bruine gekleurde 'herald patch' of 'plaque mère' op de borst, rug of nek.

Deze 'plaque mère' wordt binnen vijf tot tien dagen gevolgd door meerdere soortgelijke maar kleinere ovaalvormige huidafwijkingen op de borst, de rug en de benen. Op de romp en de buik zijn de huidlaesies meestal opvallend parallel gerangschikt langs de huidspijltlijnen ook wel denneboomconfiguratie genoemd. Soms zijn de pityriasis rosea laesies



Pityriasis rosea

beperkt tot kleinere huidgebieden van het lichaam: de oksels, de liezen, de handen en de voeten. Tussen 9% en 16% van de patiënten ontwikkelt mondslijmvlieslaesies. Een kleine minderheid van de patiënten kan uitsluitend de 'plaque mère' hebben als enige uiting van pityriasis rosea. Histopathologisch is pityriasis rosea een echte 'interface dermatitis'. Additionele histopathologische kenmerken voor pityriasis rosea zijn: afwezig of dunner stratum granulosum, extravasatie van erythrocyten in papillaire dermis en deels in de epidermis, dyskeratose, liquefactie degeneratie van basale cellen, homogenisatie van collageen in papillaire dermis, en intraepidermale vesikelvorming. Pityriasis rosea is een frequent voorkomende huidaandoening, goed voor 3% van de bezoeken aan dermatologen in de Verenigde Staten en Canada. Het komt zelden voor bij kinderen en ouderen; de meeste gevallen worden gezien bij personen in de leeftijd tussen 10 en 35. Pityriasis rosea kan op elk moment van het jaar optreden, maar komt het meest voor in gematigd klimaat in het voorjaar en najaar. Pityriasis rosea komt regelmatig in clusters voor in gezinnen. Mogelijke infectieuze oorzaken van pityriasis rosea zijn een mycoplasma, een picornavirus, en de HHV 6 en 7. Bepaalde medicijnen, waaronder vaccins tegen difterie, barbituraten, goud, bismutverbindingen, captopril, metronidazol, isotretinoïne, clonidine, omeprazole, penicillamine en terbinafine kunnen eveneens een jeukende huiduitslag veroorzaken die lijkt op pityriasis rosea.

Ongeveer 75% van de pityriasis rosea patiënten heeft jeuk. Naast pruritus, hebben sommige patiënten prodromale verschijnselen voordat de 'plaque mère' verschijnt. Deze zijn koorts, verminderde eetlust, misselijkheid, hoofdpijn, gewrichtspijnen en lymfadenopathie. Pityriasis rosea duurt doorgaans 6-8 weken, in zeldzame gevallen wel tot 3-4 maanden. Minder dan 3% van de patiënten krijgt later recidieven.

ERUPTIEVE PSEUDOANGIOMATOSIS.

Eruptieve pseudoangiomatosis (EP) werd voor het eerst beschreven in 1969 door Cherry et al. als een exantheem bij kinderen, waarschijnlijk veroorzaakt door een echovirus, coxsackievirus of parvovirus B19.^{7,8} In 1993 werd de huidige naam 'eruptieve

pseudoangiomatosis' geïntroduceerd. Bij volwassenen werd deze aandoening voor het eerst beschreven in 2000, met name bij patiënten onder immuunsuppressieve therapie. Meer recentelijk zijn bij volwassenen insectenbeten als potentiële causale factor geïdentificeerd. EP wordt klinisch gekenmerkt door gemakkelijk wegdrukbaar donkerrode papels, lijkend op angiomen. Histologisch wordt een normale epidermis gezien. In de papillaire dermis worden verwijde bloedvaten gezien met opgezwollen endotheelcellen zonder tekenen van vasculitis. Verder is er hoog in de dermis sprake van een kleine hoeveelheid perivasculaire infiltraat bestaande uit lymfocyten en polymorfonucleaire neutrofielen, met zelden eosinofielen. Een dergelijk histopathologisch patroon is eigenlijk weinig specifiek.

'PAPULAR-PURPURIC GLOVES AND SOCKS SYNDROME'

De diagnose papular-purpuric gloves and socks syndrome (PPGSS) is misschien makkelijker te vast te stellen dan de andere paravirale exanthemen vanwege zijn karakteristieke acrale verdeling van petechiën of purpura.⁹ Patiënten met deze aandoening ervaren oedeem, pijn, jeuk, en branden op hun handen en voeten in een handschoenen en sokken distributie. De wangen, de ellebogen, de knieën, de binnenkant van de dijen en billen kunnen een enkele keer ook betrokken zijn. Vaak zijn er ook laesies zichtbaar op de gehemelte, de farynx en/of de tong: purpura en vesiculopustels op de gehemelte, erytheem t.p.v. de farynx, kleine erosies van de orale mucosa en gezwollen lippen. Meer systemische symptomen bij PPGSS zijn lichte koorts, vermoeidheid, artralgie en lymfadenopathie.

Histopathologische bevindingen zijn meestal weinig specifiek bij PPGSS. Zeer zelden wordt een beeld gezien passend bij de diagnose leukocytoclastische vasculitis.

De klinische kenmerken van PPGSS werden in 1990 voor het eerst beschreven door Harms et al. De meeste gevallen van PPGSS komen bij jonge volwassenen voor, vaak in het voorjaar en de zomer.

Soms worden afwijkende laboratoriumbevindingen gedaan, zoals leukopenie, anemie, trombocytopenie en verhoogde leverenzymen. De BSE en CRP waarden zijn zelden verhoogd.

Parvovirus B19, de veroorzaker van erythema infectiosum, is de belangrijkste etiologische agens van PPGSS. Andere virale agentia, zoals cytomegalovirus, mazelen-virus, Coxsackie B6, Epstein-Barr, rode hond, HHV 6 en 7, en hepatitis B zijn in verband gebracht met dit syndroom.

DISCUSSIE

Vele niet direct virale infectieuze huidaandoeningen zijn op de een of andere manier causaal gerelateerd aan een virale infectie. Niet al deze aandoeningen worden officieel geclassificeerd onder de paravirale exanthemen. Paravirale exanthemen zijn transiënt van aard en behoeven geen specifieke therapie. Wel gaat het vaak gepaard met jeuk, die met de gebruikelijke topische en systemische jeukbestrijdende middelen aangepakt kan worden. Mogelijk zullen in de toekomst met de komst van nieuwe virusinfecties en door het veelvuldig gebruik van nieuwe immuunsuppressieve geneesmiddelen nieuwe paravirale exanthemen worden gerapporteerd.

LITERATUUR

1. Lipsker D, Saurat JH. A new concept: paraviral eruptions. *Dermatology* 2005; 211:309-11.
2. Chuh AAT. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome - a prospective case control study for validity assessment. *Cutis* 2001; 68: 207-213.
3. Coustou D, Léauté-Labrèze C, Bioulac-Sage P, Labbé L, Taïeb A. Asymmetric perilesional exanthem of childhood: a clinical, pathologic, and epidemiologic prospective study. *Arch Dermatol* 1999;135:799-803.
4. Gelmetti C, Caputo R. Asymmetric perilesional exanthem of childhood: Who are you? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:293-4.
5. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, Blauvelt A. Pityriasis Rosea Is Associated with Systemic Active Infection with Both Human Herpesvirus-7 and Human Herpesvirus-6. *J Invest Dermatol*. 2002 ;119:793-7.
6. Canpolat Kirac B, Adisen E, Bozdayi G, Yucel A, Fidan I, Aksakal N, Gurer MA. The role of human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the aetiology of pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ;23:16-21. Epub 2008 Aug 18.
7. Chaniotakis I, Nomikos K, Gamvroulia C, Zioga A, Stergiopoulou C, Bassukas ID. Eruptive pseudoangiomatosis: report of an adult case and unifying hypothesis of the pathogenesis of paediatric and adult cases. *Dermatology*. 2007; 215: 59-62.
8. Young N.S., Brown K.E. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:586-97.
9. Perez N, Dehée A, Michel Y, Veinberg F, Garbarg-Chenon A. Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child. *J Clin Virol*. 2009 ;44:167-9. Epub 2009 Jan 7.

SAMENVATTING

Virussen veroorzaken niet alleen infectieuze virale exanthenen, maar kunnen ook para-infectieuze exanthenen induceren op basis van interactie van de virussen met het immuunsysteem. De term paravirale exanthenen werd geïntroduceerd door Lipsker en Saurat en omvat de vijf ziekte-entiteiten: Gianotti-Crosti syndroom, oftewel (infantiele) papuleuze acrodermatitis genoemd, asymmetrisch periflexuraal exantheem op kindereleeftijd of unilateraal laterothoracaal exantheem, pityriasis rosea, eruptieve pseudoangiomatosis en 'papular-purpuric gloves and socks syndrome'. De exanthenen zijn transiënt van aard en behoeven geen specifieke therapie behoudens een tijdelijke antiprurigineuze therapie.

SUMMARY

Viruses cause not only infectious viral exanthema, but also can induce para-infectious exanthema based on the interaction of viruses with the immune system. The classification paraviral eruptions was introduced by Lipsker and Saurat and comprises five disease entities: Gianotti-Crosti syndrome or (infantile) papular acrodermatitis, asymmetric periflexural exanthema of childhood or unilateral laterothoracal exanthema, pityriasis rosea, eruptive pseudoangiomatosis and papular - purpuric gloves and socks syndrome. These exanthema are self limiting and require no specific therapy except temporarily an antipruritic therapy.

Nieuwe virussen: een dreiging uit de dierenwereld!

A. Osterhaus

*Correspondentieadres:
Prof. dr. A. Osterhaus
Erasmus MC Rotterdam
Afdeling Virologie
Dr. Molenwaterplein 50
3015 GM Rotterdam
E-mail: a.osterhaus@erasmusmc.nl*

Dodelijke griep van vogels, AIDS en pokken van apen, SARS, 'Marburg' en rabies van vleermuizen, knokkelkoorts, 'West Nile' en 'Chikungunya' van muggen... het zijn maar enkele voorbeelden van de vele dierlijke virusinfecties die de laatste jaren – ook hier in Europa – dodelijke menselijke slachtoffers hebben gemaakt. En dan de waarschuwing voor een wereldwijde ('pandemische') griepuitbraak die uit vogelgriep zal ontstaan, tientallen miljoenen slachtoffers zal maken en onze samenleving zal ontwrichten. En bovendien, de angst voor een bioterroristische aanslag gepleegd met een dodelijke virus. Wat is er aan de hand? Is dit een nieuw fenomeen, of dachten we alleen maar dat we in onze moderne samenleving, met al zijn technologie en medische kennis, immuun waren geworden voor dit soort 'middeleeuwse' dreigingen. Immers, we hebben mensenpokken uitgeroeid, polio, mazelen en vele andere infectieziekten, zeker in de westerse wereld, goeddeels onder controle gebracht en ons was toch door wetenschappers beloofd dat het slechts een kwestie van tijd was voordat we een samenleving zonder infectieziekten zouden hebben? Vanwaar deze paradox?

Of we het leuk vinden of niet, we maken nog steeds deel uit van de dierenwereld, die onderdeel is van een zeer complex ecosysteem. En juist daar lijkt de schoen te wringen. In onze globaliserende wereld

met al zijn verworvenheden en verlokkingen, trekken we ons gezamenlijk en in toenemende mate, steeds minder aan van de wetten van dit ecosysteem. Veranderende mores en taboes, een exploderende wereldbevolking met een ongekend reis- en consumptiegedrag, contacten met wilde dieren en exotische huisdieren, ons technologisch vermogen, intensieve productiemethoden in landbouw en veeteelt, ontbossing, vervuiling, broeikas-effect.... kortom, de veranderingen in onze moderne samenleving zijn massaal, complex, op een wereldwijde schaal en lijken vrijwel onomkeerbaar. Virussen uit de allerlei onvoorspelbare 'hoeken en gaten' van de dierenwereld vinden hierdoor nieuwe niches, en kunnen zich snel aan nieuwe gastheren in deze dieren- en mensenwereld aanpassen. Zo is de natuur zelf tot de grootste 'bioterrorist' geworden. Het klinkt als de moraliserende taal van een doemdenker. Zal deze trend zich inderdaad voortzetten en is het tij echt niet meer te keren? Dat we ons gedrag spontaan zullen veranderen lijkt uitgesloten. Natuurlijk kunnen we de technologie aanwenden om de genoemde processen zoveel mogelijk te beheersen en de negatieve effecten ervan te beperken. Onze medische wetenschap, met al zijn vooruitgang biedt ons nieuw gereedschap om opkomende dreigingen vroeg op te sporen en soms zelfs in de kiem te smoren. De manier waarop voorkomen werd dat SARS leidde tot een ware pandemie en uiteindelijk aan minder dan duizend mensen het leven kostte, is hiervan een goed voorbeeld. Waar we de globalisering met al zijn negatieve effecten niet of onvoldoende kunnen bedwingen, moeten we in toenemende mate investeren in wetenschappelijk onderzoek, dat vroege opsporing en 'pandemic preparedness' mogelijk maakt.

Gepokt en gemazeld na een tropenreis

L.G. Visser

Correspondentieadres:
Dr. L.G. Visser,
internist-infectioloog Afdeling Infectieziekten,
Leids Universitair Medisch Centrum
Leiden
E-mail: l.g.visser@lumc.nl

INLEIDING

Rickettsiosen worden vaak beschouwd als een buitenbeentje in de reizigersgeneeskunde. Door het stijgend aantal reizigers naar endemische gebieden, evenals door het veranderde reisgedrag zoals ecotoerisme, is het zeer waarschijnlijk dat rickettsiosen vaker zullen worden gezien als oorzaak van koorts met een huiduitslag uit de tropen.

MICROBIOLOGIE

Rickettsiae zijn alfa- γ -proteobacteriën en verwant aan wolbachiae, bacteriën die op insecten parasiteren. De gramnegatieve staafjes zijn obligate intracellulaire parasieten met een compact en geconserveerd genoom.¹ Het verblijf in het nutriëntrijke cytosol liet de bacterie toe om in de loop van de evolutie allerlei genen die coderen voor biosynthetische enzymen af te stoten. Bij de mens leeft de bacterie in de endotheelcel. Rickettsiae induceren hun eigen fagocytose, ontsnappen vroegtijdig uit het fagosoom, en manipuleren het actineskelet zodanig dat de bacterie als een torpedo in de naburige cel wordt geschoten (spotted-fever-groep) of vermenigvuldigen zich totdat de endotheelcel barst en de bacteriën in de bloedbaan vrijkomen (tyfusgroep). De hieruit volgende endotheelschade is verantwoordelijk voor het ziektebeeld met de kenmerkende inoculatie-eschar, het maculopapuleus exantheem en de hemorrhagische en trombotische manifestaties.

EPIDEMIOLOGIE

Het reservoir wordt gevormd door een geleedpotige vector: teek, mijt, vlo of luis. De bacterie infecteert vrijwel alle organen van de vector en kan transovarieel naar het nageslacht worden overgedragen. De kans op een infectie met rickettsia wordt bepaald door de geografische verspreiding en gastheerspecificiteit van de vector en mate waarin de mens en

vector met elkaar in aanraking komen. Zo wordt het reservoir en de vector van *R. africae* gevormd door *amblyomma* spp. Deze weinig kieskeurige teek zoekt als een jager zijn slachtoffer op en voedt zich net zo makkelijk op mensen als op de grazende herkauwers van de graslanden in tropisch Afrika. Het gedrag van de vector verklaart waarom *R. africae* frequent bij reizigers voorkomt, waarom men vaak meerdere tekenbeten tegelijk oploopt en waarom vaak verscheidene personen uit hetzelfde reisgezelschap geïnfecteerd zijn. Dit in tegenstelling tot *R. conorii* die door de hondenteek *rhhipicephalus* spp. wordt overgebracht. Deze vector voedt zich veel minder makkelijk op mensen, waardoor infecties met *R. conorii* vrijwel uitsluitend voorkomen bij personen die nauw contact met honden hebben.

SPOTTED-FEVER-GROEP

Afrikaanse tekenkoorts, veroorzaakt door *R. africae*, is meest voorkomende rickettsiose bij reizigers (vooral na bezoek aan het Krugerpark in Zuid-Afrika). De ziekte komt voor in het grootste deel van ruraal tropisch Afrika en op de oostelijke Caribische eilanden. De klinische uitingsvorm is meestal mild en bestaat uit hoofdpijn, vaak meerdere inoculatie-eschars met regionale lymfeklierzwellen, en een maculopapuleuze of vesiculeuze rash bij de helft van de patiënten (tabel 1).²

Patiënten met fièvre boutonneuze, veroorzaakt door *R. conorii*, hebben slechts één eschar en vrijwel alle patiënten hebben een maculopapuleuze rash die soms hemorrhagisch is. De mortaliteit bedraagt 2%. Fièvre boutonneuze komt voor in landen grenzend



aan de Middellandse- en Kaspische Zee, in het Midden-Oosten en op het Indisch subcontinent.³ In tegenstelling tot Afrikaanse tekenkoorts en fièvre boutonneuse wordt bij Rocky Mountain spotted fever (RMSF), veroorzaakt door *R. rickettsii*, zelden een eschar gevonden. RMSF begint meestal met hoge koorts, hevige hoofdpijn en braken. Na twee tot vijf dagen ontstaat een bleke roze maculopapuleus exantheem op de polsen en enkels, dat later uitbreidt naar de palmen, zolen, ledematen en romp en hemorragisch wordt. Valkuilen bij de diagnose van RMSF zijn de volgende: 1) de geografische verspreiding reikt veel verder dan de Rocky Mountains: de ziekte komt ook voor in West-Canada, de hele VS (met uitzondering van Maine en Vermont), West- en Centraal-Mexico, Panama, Costa Rica, Noordwest-Argentinië, Colombia en Brazilië; 2) bij bijna één op vijf van de patiënten wordt geen teken-beet gerapporteerd; 3) de klachten worden onterecht toegeschreven aan gastro-enteritis; en 4) de diagnose wordt verworpen omdat er geen petechiën worden gezien.^{4,5}

SCRUBYFUSGROEP

Mijten van de familie trombiculidae zijn het reservoir en de vector van *Orienta tsutsugamushi*, de verwekker van scrubtyfus. Het larvestadium van deze mijt voedt zich op ratten, maar bijt net zo goed mensen. Scrubtyfus komt wereldwijd verspreid voor in de rurale gebieden van Zuid- en Zuidoost-Azië en West-Pacific. Risicofactoren zijn landbouwactiviteiten, kamperen, rondtrekken en het verwijderen van struikgewas. De meeste patiënten hebben een eschar en maculopapuleuze rash. De mortaliteit kan oplopen tot 35%.³

TYFUSGROEP

De Aziatische rattenvlo, *Xenopsylla cheopsis*, kan *R. typhi*, de verwekker van endemische vlektyfus, overbrengen wanneer vlooiënfeces in de bijtmond van de vlo terecht komt. Deze aandoening komt vooral voor in de grote haven- en kuststeden van de (sub) tropen waar dichte rattenpopulaties voorkomen. In tegenstelling tot de rattenvlo is de kattenvlo, weinig gastheerspecifiek. De kattenvlo kan *R. felis* overbrengen. Waarschijnlijk worden vele gevallen van *R. felis*-infectie onterecht toegeschreven aan *R. typhi*.⁷ Beide ziekten worden gekenmerkt door de aanwezigheid van vlooiënbeten, koorts, hoofdpijn, artralgieën en het ontstaan van een weinig opvallende maculopapuleuze rash op de romp, die meestal ontstaat op het einde van de eerste ziekteperiode. Neurologische complicaties kunnen tien dagen tot drie weken na het begin van de koorts optreden.

Epidemische vlektyfus, veroorzaakt door *R. prowazekii*, komt wereldwijd voor en wordt overgebracht door de klierluis, *Pediculus corporis*. Deze vector leeft in de kleding van personen bij wie door oorlog, rampen of tegenspoed de normale lichaamshygiëne verloren is gegaan.^{8,9} Klinische verschijnselen

zijn: koorts, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en braken, hoesten en neurologische afwijkingen zoals verwardheid. Bij de meeste patiënten ontstaat een maculopapuleuze of exantheem met petechiën dat zich van de romp naar de ledematen verspreidt. In ernstige gevallen kan perifeer gangreen optreden. Onbehandeld kan de mortaliteit oplopen tot 60%. Personen die de infectie overleven blijven levenslang geïnfecteerd met *R. prowazekii* en kunnen een infectiebron vormen van waaruit klierluizen geïnfecteerd worden.

DIAGNOSE EN BEHANDELING

Rickettsiose is een klinische diagnose. Belangrijke anamnestiche gegevens zijn de reisanamnese en activiteiten die de kans op blootstelling aan teken, mijten, vlooiën of luizen verhogen. De incubatietijd bedraagt zeven tot veertien dagen. Het klassieke trias van koorts, hoofdpijn en een maculopapuleus exantheem komt vaak pas later in het ziektebeeld tot uiting. Bij het lichamelijk onderzoek is het belangrijk om voorkeurslocalisaties van teken- en mijtenbeten, zoals de lies- en bilstreek, zorgvuldig na te kijken op de aanwezigheid van een inoculatie-eschar. De diagnose kan worden bevestigd door serologisch onderzoek. Een viervoudige stijging van de antistof titer wordt soms pas vier tot zes weken na infectie waargenomen. Het serologisch onderzoek wordt beperkt door het bestaan van kruisreactie tussen de antigenen van de verschillende rickettsiaspecies. Voor diagnose tot op het speciesniveau van *Rickettsia* is PCR van een biopt van de inoculatie-eschar of van de teek het meest geschikt. Dit onderzoek wordt in Nederland niet routinematig uitgevoerd.

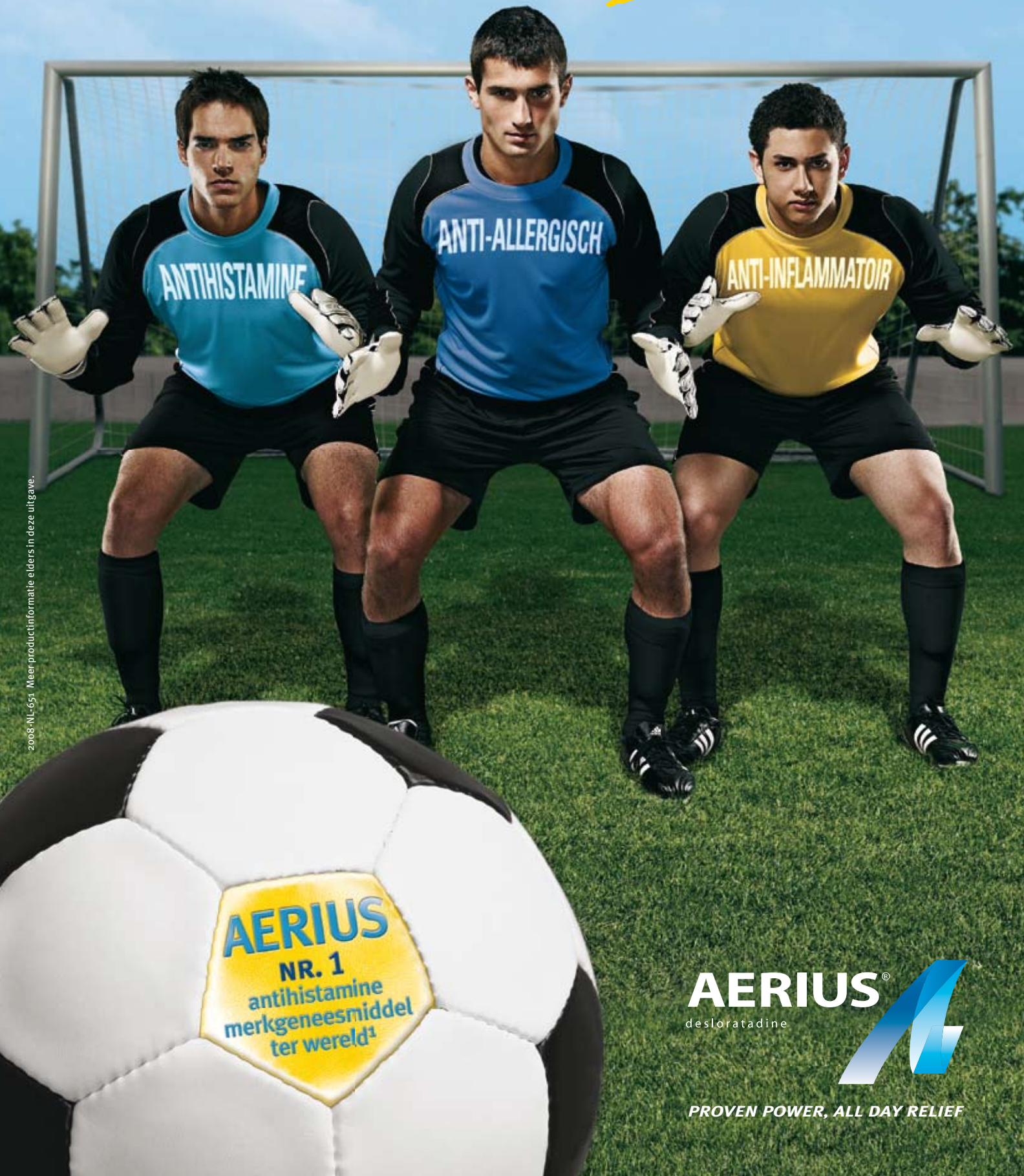
De behandeling van rickettsiose bestaat uit de toediening van doxycycline, 100 mg éénmaal per dag, na een oplaaddosis van 200 mg op de eerste dag. De klinische verbetering is vaak opvallend snel en treedt meestal op in de loop van 24 tot 48 uur. De behandelingsduur is ten minste tot drie dagen na het koortsvrij worden van patiënt en voor scrubtyfus ten minste zeven dagen.

LITERATUUR

1. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis.* 2007;45 Suppl 1:S39-44.
2. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, et al. Rickettsia africae, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2001;344:1504-10.
3. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1493-9.
4. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med.* 2003;163:769-74.
5. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:724-32.
6. Ogawa M, Hagiwara T, Kishimoto T, et al. Scrub

AERIUS

DRIEVOUDIGE KRACHT BIJ ALLERGISCHE RHINITIS EN URTICARIA



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

AERIUS®
desloratadine



PROVEN POWER, ALL DAY RELIEF

typhus in Japan: epidemiology and clinical features of cases reported in 1998. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:162-5.

7. Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis.*

2008;46:913-8.

8. Parola P, Raoult D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol.* 2006;24:191-200.
9. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:417-26.

SAMENVATTING

Rickettsiose is vaak een onderschatte oorzaak van koorts uit de tropen. Afrikaanse tekenkoorts (*R. africae*), fièvre boutonneuse (*R. conorii*), scrubtyfus (*Orienta tsutsugamushi*) en endemische vlektyfus (*R. typhi* of *R. felis*) komen het meeste voor bij reizigers. Het trias van koorts, hoofdpijn en maculopapuleus exantheem komt vaak pas later in het ziektebeeld tot uiting. Zorgvuldig lichamelijk onderzoek is belangrijk om een inoculatie-eschar niet te missen. Doxycycline is de behandeling van eerste keuze.

SUMMARY

Rickettsiosis is an underestimated cause of fever from the tropics. African tick-bite fever (*R. afri-*

cae), mediterranean spotted fever (*R. conorii*), scrubtyphus (*Orienta tsutsugamushi*) en murine typhus (*R. typhi* of *R. felis*) are the most common travel-related rickettsioses. The triad of fever, headache and maculopapular rash are often observed later during the illness. Close physical examination may be necessary to find the inoculation eschar. Doxycycline is the drug of first choice.

TREFWOORDEN

rickettsiose - vector-gedragen - reizigers

KEYWORDS

rickettsiosis - vector-borne - travelers

‘Emerging en re-emerging’-infecties

W.R. Faber

Correspondentieadres:
Prof. dr. W.R. Faber
E-mail: w.r.faber@amc.uva.nl

‘Emerging’-infecties worden in de meeste gevallen veroorzaakt door pathogenen die reeds in de omgeving aanwezig zijn en waarbij menselijk handelen vaak een rol speelt. Een ‘re-emerging’-infectie is vaak een teken van afbraak van algemene gezondheidszorgmaatregelen.

CUTANE LEISHMANIASIS

In de jaren tachtig werden cutane en mucocutane leishmaniasis in de Nieuwe Wereld grotendeels beschouwd als een ‘beroepsziekte’ van mensen die beroepsmatig in de bossen werkten. Sindsdien is de situatie drastisch veranderd: het aantal patiënten is sterk toegenomen en de ziekte is in sterke mate een probleem geworden van zich uitbreidende stedelijke gebieden, die ontstaan zijn ten gevolge van de migratie van het platteland naar de stad. De gedachte was dat ontbossing ten gevolge van deze stedelijke uitbreiding tot een daling van het aantal gevallen van cutane leishmaniasis zou leiden omdat er een nauwe relatie is tussen het reservoir, de zandvliegvector en het bos, en omdat de incidentie het hoogste was bij mensen die ofwel in de bossen werkten ofwel in de nabijheid ervan woonden. In de praktijk bleek echter dat door het binnendringen van de bebouwing een fragmentatie van het bos optrad die het knaagdierreservoir bevoordeelt. Echter, de sociale marginalisatie van de mensen die aan de rand van deze stedelijke conglomeraties wonen, is eveneens een belangrijke factor. Tegenwoordig woont één van de drie inwoners van ontwikkelingslanden in een ‘slum’ en is er sprake van ‘urban inequality’ die met name hoog is in steden van Zuid- en Midden-Amerika.

Ook in de Oude Wereld is urbanisatie een belangrijke factor voor uitbraken van vooral de anthroponotische vorm van cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. tropica*. Dit vindt onder andere plaats in de arme voorsteden van grotere steden in Afghanistan, Iran, Syrië en Turkije. Het niet-verwijderd organisch afval vormt in deze steden een ideale broedplaats voor de zandvliegen.

In de Oude Wereld zijn ook sterke toenames waar-

genomen van zoönotische cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. major* in stadsuitbreidingen in Burkina Fasso en Saoedie-Arabië waar contact met het reservoir en de vector geïntensiveerd is.

Migratie, ofwel seizoensmigratie van platteland naar stad en visa versa ofwel transnationale (re) migratie door vluchtelingen uit oorlogsgebieden als Afghanistan-Pakistan, draagt ook bij tot uitbraken van cutane leishmaniasis.

Ook in Nederland worden wij met enige regelmaat geconfronteerd met de gevolgen van het verstoren van de relatie met het reservoir en de vector. Recentelijk diagnosticeerden wij enkele gevallen van cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. major* bij vluchtelingen uit Congo die verbleven in een vluchtelingenkamp in Noordwest Kenia. En de uitbraak van cutane leishmaniasis bij Nederlandse militairen in Noord-Afghanistan is een duidelijk voorbeeld van wat de gevolgen kunnen zijn van menselijk ingrijpen in een hoogendemisch gebied.

Echter de grote bijdrage aan cutane leishmaniasis in Nederland wordt geleverd door de reizigers. Deze zijn niet alleen de klassieke vakantiegangers, met een voorkeur voor avontuurlijke vakanties, maar ook Nederlandse ingezetenen die op familiebezoek gaan in hun land van herkomst en zich daar deels ook als klassieke vakantiegangers gedragen.

De laatste jaren zien wij een toename van patiënten met name uit Spanje en zelfs Frankrijk. Het is aantrekkelijk aan te nemen dat dit een gevolg is van de klimaatveranderingen waarbij het verspreidingsgebied van de vector naar het Noorden opschuift. Echter, in een studie over de jaren 1960-1988 waren reeds 20 van de 105 patiënten geïnfecteerd in Spanje.

BURULI-ULCUS

Buruli-ulcus, veroorzaakt door *Mycobacterium ulcerans*, is de derde meest voorkomende mycobacteriële ziekte na tuberculose en lepra in immuuncompetente mensen. In tegenstelling tot tuberculose en lepra is het buruli-ulcus gerelateerd aan omgevingsfactoren en wordt niet als overdraagbaar beschouwd. Het staat in de lijst van de ‘neglected tropical diseases’ van de WHO en wordt beschouwd als een ‘re-emerging’-ziekte van Centraal- en West-Afrika en krijgt speciale aandacht door middel van het ‘Global Buruli Ulcer Initiative’. In Nederland is het onder-

deel van de differentiële diagnose van ulcera uit de tropen.

De verwekker werd het eerst beschreven in Australië in 1948 en betrof zuurvaste bacteriën die gevonden werden in de biopsie van een ulcus aan het been van een kind uit Bairnsdale. In Australië heet het dan ook thans nog wel Bairnsdale-ulcus. Voor die tijd waren ulcera, vrijwel zeker veroorzaakt door *M. ulcerans*, reeds bekend in Afrika en al beschreven in 1897 in Oeganda. De eerste officiële publicatie was echter uit Australië in 1948 getiteld 'A new mycobacterial infection in man', waarbij patiënten uit 1938 uit Bairnsdale-district werden beschreven in aansluiting op overstromingen in dat gebied. Andere uitbraken in Australië waren gerelateerd aan moerasvorming bij wegeaanleg en het gebruik van grondwater bij de irrigatie van golfvelden. De naam buruli-ulcus is ontleend aan het Buruli (thans Nakasongele) district in Oeganda waar de eerste grote aantallen patiënten beschreven werden in laat 1960 en vroeg 1970; ook hier werd gedacht aan uitzonderlijke regenval met overstroming van meren in de jaren voorafgaande aan de uitbraak als een oorzakelijke factor.

Inmiddels is buruli-ulcus beschreven in meer dan dertig landen in Afrika, Zuid- en Midden- Amerika, Zuidoost-Azië en het gebied van de Stille Oceaan, in het algemeen in de tropische en subtropische klimaatzone.

Buruli-ulcus komt vaker voor in waterrijke gebieden, zoals langzaam stromende rivieren, vijvers, moerassen en meren. Menselijke activiteiten zoals water halen voor huishoudelijk gebruik en handmatige landbewerking in een dergelijke omgeving zijn duidelijke risicofactoren. Maar de plaatsen waar de infectie opgelopen wordt kunnen zeer gelokaliseerd zijn.

M. ulcerans behoort tot de zogenaamde atypische mycobacteriën die in het natuurlijke milieu voorkomen. De exacte transmissiewijze is nog niet geheel duidelijk, maar de meest waarschijnlijke route is door een trauma van de huid die gekoloniseerd is door *M. ulcerans*. *M. ulcerans*-DNA is ook aangetoond in de speekselklieren van bepaalde waterinsecten en moerasmuggen. Bovendien is *M. ulcerans* recentelijk gekweekt uit een waterinsect. Dit zou kunnen betekenen dat *M. ulcerans* door insecten overgebracht wordt en zou daarmee dan de enige mycobacterie zijn waarvoor dit geldt.

In de jaren zeventig werd in Oeganda al een afname van het aantal gevallen geconstateerd en thans komt het eigenlijk daar niet meer voor. Dit in tegenstelling tot Australië waar het zich uitgebreid heeft buiten het oorspronkelijke gebied. Sinds 1980 is de epidemiologie in Afrika totaal veranderd: was het voordien een ziekte van Oost- en Centraal-Afrika, thans is het vooral een ziekte van West-Afrika met duizenden gevallen per jaar, met name in Ivoorkust, Benin en Ghana. In Zuid-Amerika is Frans Guyana een bekend gebied, met recentelijk ook een endemisch gebied in Brazilië, grenzend aan de Guyana's. De uitbreiding van buruli-ulcus wordt geacht gerelateerd te zijn aan milieufactoren zoals ontbossing, kunstwerken zoals dammen en irrigatiewerken, toe-

name van personen die werkzaam zijn in landbouw in waterrijke gebieden en mogelijk ook globale klimaatveranderingen.

LEPRA EEN 'RE-EMERGING'-INFECTIEZIEKTE ?

De introductie van de 'Multiple Drug Treatment' (MDT) in 1982 is van grote betekenis geweest bij de bestrijding van lepra omdat deze behandeling van beperkte duur zeer effectief gebleken is. In het vervolg hiervan hoopte men dat dit zou leiden tot verminderde transmissie en uiteindelijk minder zieken.

In 1991 werd door de 'World Health Assembly' een resolutie aangenomen om lepra te elimineren in het jaar 2000, waarbij eliminatie werd gedefinieerd als een prevalentie van minder dan één per 10.000 inwoners. Deze doelstelling werd weliswaar wereldwijd gehaald maar niet in belangrijke endemische gebieden, en heeft eerder geleid tot een verminderde aandacht voor lepra. Bovendien geeft de term eliminatie de indruk dat lepra niet meer bestaat waarbij eliminatie betekent een nulincidentie in een bepaald geografisch gebied. De prevalentie is inderdaad sterk gedaald, en wel om een aantal redenen. De patiënten, die MDT ontvingen, werden als lepra-patiënt geregistreerd. Door kortere therapieschema's waren minder patiënten onder behandeling. De prevalentie werd geregistreerd op 31 december. Op deze wijze kon het aantal geregistreerde patiënten drastisch verminderd worden. Echter, de wereldwijde 'new-case-detection-rate' die een veel betere maat is voor activiteit van de ziekte heeft deze trend allerm minst gevolgd en is redelijk constant gebleven. De belangrijkste verschijnselen van lepra zijn huidlaesies met sensibiliteitsverlies, verdikte perifere zenuwen en zuurvaste bacteriën (bacteriële index = BI) in huiduitstrijken. Ongeveer 70% van de lepra-patiënten kan gediagnosticeerd worden door middel van huidlaesies met sensibiliteitsverlies. Echter, 30% en vooral zogenaamde multibacillaire patiënten, vertonen dit niet. Het onderzoek naar verdikte perifere zenuwen en het onderzoek op zuurvaste bacteriën van huiduitstrijken zijn aldus additionele belangrijke diagnostische onderzoeken.

Voor de behandeling in lepracontroleprogramma's zijn de classificatieschema's vereenvoudigd. In 1981 werden patiënten geclassificeerd in paucibacillair (PB) en multibacillair (MB) op basis van het aantal zuurvaste bacteriën in huiduitstrijken; in 1987 werd dit veranderd in PB = BI-negatief en MB = BI-positief. In 1998 is de bacteriële index van de huiduitstrijken afgeschaft en worden patiënten alleen geclassificeerd op basis van het aantal huidlaesies: single lesion PB; ≤ 5 patches PB; > 5 patches MB.

Om een goede leprazorg in de toekomst vol te behouden is integratie in de algemene gezondheidszorg noodzakelijk; en de overgang van het verticale, dat wil zeggen een alleen op lepra gericht programma, naar het geïntegreerde programma is in volle gang.

De gevolgen van lepra, zowel lichamelijk als sociaal, worden veroorzaakt door zenuwbeschadiging. Echter, in de huidige classificatie is het onderzoek van sensibiliteit en perifere zenuwen niet meer opgenomen. De kans bestaat dat vroege MB-patiënten met naar het lijkt slecht enkele laesies, bij het ontbreken van een adequaat onderzoek, als PB-patiënt behandeld worden. De aanbevolen korte behandeling kan voor patiënten met een hoge 'bacterial load' mogelijk tot recidief leiden na inadequate behandeling, met voortduren van de toestand van besmettingsbron.

Het is maar helemaal de vraag of voldoende klinische expertise behouden blijft voor een adequate vroegtijdige diagnose van de patiënt met lepra. Het aantal patiënten met graad-II-disability volgens WHO-criteria, hetgeen betekent dat er in het algemeen al irreversibele zenuwbeschadiging is opgetreden, is in de jaren 2004-2007 zelfs toegenomen en is thans in meerdere endemische landen rond 10%. Zoals de WHO nu ook heeft ingezien zal klinische expertise en onderzoek in lepra dan ook nog vele jaren noodzakelijk zijn, en dit geldt ook voor niet-endemische gebieden zoals West-Europa.

LITERATUUR

- Desjeux P. *Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27:305-18.
- Alvar J, Yactayo S, Bern C. *Leishmaniasis and poverty. Trends Parasitol* 2006;22: 552-7.
- Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. *Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection). Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:969-78.
- World Health Organisation. *WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser* 1982;675:1-33.
- Lockwood DNJ, Suneetha S. *Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. Bull World Health Organ* 2005;83:230-5.

SAMENVATTING

Cutane leishmaniasis, buruli-ulcus en lepra zijn voorbeelden van 'emerging' en 're-emerging'-infecties relevant voor de westerse dermatoloog. De huidige ontwikkelingen en stand van zaken worden aan de hand van deze ziekten besproken.

SUMMARY

Cutaneous leishmaniasis, buruli ulcer and leprosy are examples of emerging and re-emerging infections with relevance for the Western dermatologist. The present development and situation is discussed on the basis of these diseases.

TREFWOORDEN

'emerging'-infecties – cutane leishmaniasis – buruli-ulcus – lepra

KEY WORDS

emerging infections – cutaneous leishmaniasis – buruli ulcer – leprosy

Behandeling van ectoparasitosen

H. Lapeere, J. Lambert

Dienst Dermatologie, UZ Gent

Correspondentieadres:

Dr. Hilde Lapeere

Dienst Dermatologie

UZ Gent

De Pintelaan 185

9000 Gent, België

E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

INLEIDING

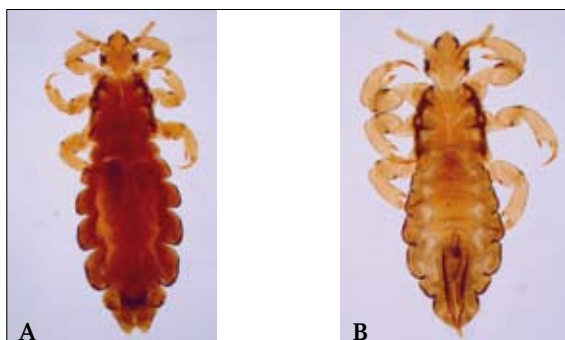
Ectoparasieten zijn organismen die uitwendig op een gastheer leven en zich voeden met bloed, huid of secreties van de gastheer. Ze leven permanent op de huid en hebben de temperatuur en vochtigheidsgraad van de gastheer nodig om te kunnen overleven. In de strikte zin van het woord zijn organismen die de gastheer enkel bezoeken voor een maaltijd (vb. muggen) geen ectoparasieten.

Ectoparasieten zijn meestal anatomisch goed aangepast aan hun gastheer, dit betekent dat ze geen functionele vleugels hebben, het lichaam is vaak afgeplat en de monddelen zijn specifiek geadapteerd.

De meest frequent voorkomende ectoparasitosen zijn pediculosis capitis en scabiës. Larva migrans, myiasis en tungiasis zijn importpathologieën die door de dermatoloog vooral gezien worden bij personen die een reis gemaakt hebben naar tropische gebieden en ook onder de ectoparasitosen kunnen worden gerangschikt.

PEDICULOSIS CAPITIS

Hoofdluis is een frequent voorkomend probleem. In één grote studie, uitgevoerd in Gent in 2001, werd een actieve infestatie vastgesteld bij 8,9 % van de onderzochte kinderen.¹



Figuur 1. A. Vrouwelijke hoofdluis. B. Mannelijke hoofdluis.

Men kan enkel spreken van een actief probleem (waarvoor dan ook behandeling nodig is) wanneer er minstens één levende hoofdluis aangetroffen wordt (figuur 1). De aanwezigheid van lege neten zonder levende huidluizen betekent niet dat er nog een actief probleem is. Neten op zich hoeven dus ook niet noodzakelijk behandeld te worden.²

Behandelingen van hoofdluis kunnen onderverdeeld worden in topische, mechanische en systemische behandelingen.

De klassieke topica zijn producten op basis van insecticiden zoals pyrethrines, permethrine of malathion. Lindaan is in België en Nederland niet meer op de markt. Het is niet eenvoudig om eenduidig advies te geven over de behandeling van pediculosis omdat er hierover geen consensus is. Klinische studies vertonen een sterke heterogeniteit en slechts enkele zijn van goede kwaliteit. Er werden in het verleden twee systematische reviews gepubliceerd over de behandeling van hoofdluizen maar deze kwamen tot tegenstrijdige conclusies.^{3,4} Mede omwille van deze problematiek werd de Cochrane review over dit onderwerp in 2006 ingetrokken, tot op heden werd deze niet opnieuw gepubliceerd.⁵ Bij het formuleren van behandelingsadvies moet er ook rekening gehouden worden met het feit dat hoofdluizen resistent kunnen worden voor de genoemde behandelingen. Dit werd reeds in verschillende landen aangetoond.⁶⁻⁸ In België en Nederland zijn er echter op dit moment geen gegevens rond resistentieprofielen.

‘Natuurlijke’ producten zoals essentiële oliën worden steeds populairder. In vitro studies met onder andere tea tree olie en lavendelolie lijken veelbelovend.⁹ Gegevens uit klinische studies ontbreken. Deze producten worden daarom momenteel niet aanbevolen.

De laatste jaren worden producten op basis van dimethicone naar voor geschoven. Deze topica zouden een verstikkende film rond de luis leggen. Klinische studies tonen een doeltreffendheid van ongeveer 70% aan maar het is nog onduidelijk hoe deze middelen presteren ten opzichte van de klassieke insecticiden.¹⁰

Tot slot zijn er nog een aantal huis-, tuin- en keukenremedies zoals azijn, mayonaise, vaseline, olijfolie, kerosine.¹¹ Het gebruik van deze producten wordt omwille van gebrek aan werkzaamheid en risico op bijwerkingen afgeraden.

Onder mechanische behandeling wordt verstaan de nat-kam methode. Dit is een behandeling waarbij nat

haar, behandeld met een 'conditioner', om de vier dagen systematisch uitgekamd wordt met een luizenkam. Vanaf de eerste kambeurt wordt de levenscyclus doorbroken zodat de patiënt in principe luizenvrij is na 14 dagen. Deze methode werd getest in vier klinische studies met sterk uiteenlopende resultaten. In de meest recente studie bleek 57% van de kinderen behandeld met de nat-kam methode genezen te zijn na 14 dagen. Het voordeel van deze methode is dat er geen resistentie kan optreden. Nadeel is echter dat het een arbeidsintensieve procedure is.¹²

Systemische middelen zoals thiabendazole, albendazole, levamisole, cotrimoxazole werden ook gesuggereerd als therapeutische optie voor pediculosis.¹³⁻¹⁸ Omwille van mogelijke bijwerkingen en gebrek aan klinische studies van goede kwaliteit worden deze producten niet aangeraden.

Momenteel loopt er een klinische studie waarin de werkzaamheid van ivermectine in de behandeling van pediculosis wordt onderzocht.

SCABIËS

Scabiës wordt veroorzaakt door de schurftmijt *Sarcoptes scabiei* die in het stratum corneum en stratum granulosum van de huid leeft. De diagnose wordt gesteld op basis van de anamnese (hevig jeuk, contactpersonen met gelijkaardige klachten) en klinisch onderzoek. Kenmerkend voor scabiës zijn de typische gangetjes die men terugvindt tussen de vingers, op de handpalmen, de strekzijde van de ellebogen, rond de tepels, oksels en op de genitaliën (figuur 2). Nodulaire letsels zijn ook vrij typisch voor scabiës en worden vaak teruggevonden ter hoogte van de voorste en achterste okselplooi, in de liezen, op de genitaliën en gluteaal. Daarnaast kunnen er ook nog papeltjes, vesikels, erytheem en krabletsels te zien zijn. De diagnose wordt bevestigd wanneer op rechtstreeks onderzoek van huidschilfers de mijt, eitjes of faeces gezien worden (figuur 3).

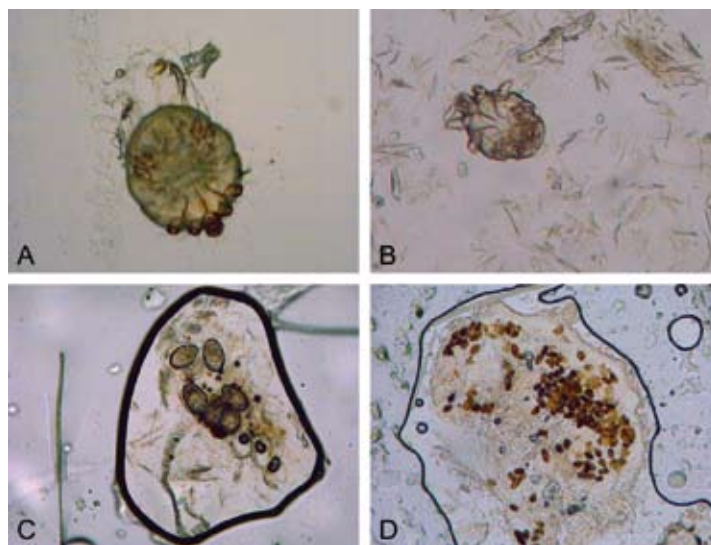
Omwille van het beperkt risico op bijwerkingen en een goede werkzaamheid is permethrine 5% in crème basis de voorkeursbehandeling voor scabiës is. Dit product wordt in principe éénmalig aangebracht op de volledige huid (behalve het gelaat), gedurende 8-12 uur.¹⁹ Alle kledij en beddengoed die de laatste dagen gedragen werd, moet gewassen worden, bij voorkeur op 50°C of meer.

Oudere behandelingen voor scabiës zijn benzylbenzoeaat en crotamitonpreparaten. Deze zijn minder werkzaam dan permethrinecrème maar kunnen in bepaalde omstandigheden toch nog gebruikt worden.¹⁹

Er is in de literatuur steeds meer en meer evidentie ter ondersteuning van het gebruik van ivermectine als therapeutische optie voor scabiës. Het wordt gedoseerd aan 200 µg/kg lichaamsgewicht en een éénmalige behandeling zou volstaan. Vooral wanneer grote groepen mensen tegelijk moeten behandeld worden kan een perorale behandeling heel wat voordelen bieden.²⁰



Figuur 2. Schurft gangetje op de handpalm.



Figuur 3. Microscopisch onderzoek van huidschilfers bij scabiës. A. Volwassen schurftmijt. B. Nymf stadium. C. Eitjes. D. Faeces

MYIASIS

Myiasis is een huidinfestatie die veroorzaakt wordt door larven van verschillende species vliegen (Diptera) die de huid penetreren en zich daar verder ontwikkelen. De manier waarop de larve de huid penetreert en het klinisch beeld is afhankelijk van het species. Meestal ontstaan er erythematuze nodi met een centrale opening. Subjectieve klachten variëren van jeuk, irritatie tot pijn. Deze letsels kunnen behandeld worden door de opening af te sluiten met een occlusief materiaal, bijvoorbeeld vaseline, lijm of een hars. Hierdoor zal de larve meer naar het oppervlak komen zodat ze kan verwijderd worden met een pincet. Eventueel kan het letsel ook ingesneden worden onder lokaalanesthesie.²¹

TUNGIASIS

Tungiasis wordt veroorzaakt door de zandvlo *Tunga penetrans*. Het zwangere vrouwelijke exemplaar graaft een gang in de huid die tot 1 cm lang kan worden. De letsels zijn vooral terug te vinden op de voeten en zijn meestal jeukend of pijnlijk. Deze aandoening is in principe zelf-limiterend, eventueel kan overwogen worden om chirurgisch in te grijpen.²¹

LARVA MIGRANS

Larva migrans is de benaming voor de huidruptie

die veroorzaakt wordt door de larve van intestinale nematoden. De volwassen exemplaren leven in het intestinaal stelsel van honden en katten. De eitjes komen via de faeces terecht op de grond waar ze ontwikkelen tot larven. Besmetting gebeurt via blootgestelde huid, dus voornamelijk ter hoogte van de onderste ledematen. Klinisch ziet men een sterk jeukende, erythemateuze, serpiginieuze tractus die per dag 1 tot 2 cm langer kan worden (figuur 4). Een éénmalige dosis van ivermectine aan 200 µg/kg lichaamsgewicht is de voorkeursbehandeling.²²

LITERATUUR

1. Willems S, Lapeere H, Haedens N, Pasteels I, Naeyaert JM, De Maeseneer J. The importance of socio-economic status and individual characteristics on the prevalence of head lice in schoolchildren. *Eur J Dermatol* 2005; 15:387-92.
2. Figueroa JI. Head lice: is there a solution? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:135-9.
3. Vander Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MG. Systematic review of clinical efficacy of topical treatments for head lice. *BMJ* 1995; 311:604-8.
4. Dodd CS. Interventions for treating headlice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD001165.
5. Dodd CS. WITHDRAWN: Interventions for treating headlice. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001165.
6. Downs AM, Stafford KA, Harvey I, Coles GC. Evidence for double resistance to permethrin and malathion in head lice. *Br J Dermatol* 1999; 141:508-11.
7. Kristensen M, Knorr M, Rasmussen AM, Jespersen JB. Survey of permethrin and malathion resistance in human head lice populations from Denmark. *J Med Entomol* 2006; 43:533-8.
8. Chosidow O, Chastang C, Brue C, et al. Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus var capitis*-infested schoolchildren. *Lancet* 1994; 344:1724-7.
9. Williamson EM, Priestley CM, Burgess IF. An investigation and comparison of the bioactivity of selected essential oils on human lice and house dust mites. *Fitoterapia* 2007; 78:521-5.
10. Vander Stichele RH, Lapeere H. Dimeticon versus malathion voor de behandeling van hoofdluis? *Minerva* 2008; 7:142-3.
11. Takano-Lee M, Edman JD, Mullens BA, Clark JM. Home remedies to control head lice: assessment of home remedies to control the human head louse, *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). *J Pediatr Nurs* 2004; 19:393-8.
12. Lapeere H, van Driel M. Hoofdluis mechanisch of chemisch bestrijden? *Minerva* 2006; 5:61-2.
13. Sim S, Lee IY, Lee KJ, et al. A survey on head lice infestation in Korea (2001) and the therapeutic efficacy of oral trimethoprim/sulfamethoxazole adding to lindane shampoo. *Korean J Parasitol* 2003; 41:57-61.
14. Hipolito RB, Mallorca FG, Zuniga-Macaraig ZO, Apolinario PC, Wheeler-Sherman J. Head lice infestation: single drug versus combination therapy with



Figuur 4. Cutane larva migrans. Serpiginous, lineair, erythemateus letsel op de voetrug.

- one percent permethrin and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatrics* 2001; 107:E30.
15. Pollack RJ. Head lice infestation: single drug versus combination therapy. *Pediatrics* 2001; 108:1393.
16. Akisu C, Delibas SB, Aksoy U. Albendazole: single or combination therapy with permethrin against pediculosis capitis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:179-82.
17. Namazi MR. Levamisole: a safe and economical weapon against pediculosis. *Int J Dermatol* 2001; 40:292-4.
18. Namazi MR. Treatment of pediculosis capitis with thiabendazole: a pilot study. *Int J Dermatol* 2003; 42:973-6.
19. Lapeere H, MF, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Scabiës. Huisarts Nu* 2007; 36:537-51.
20. Strong M, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD000320.
21. Cestari TF, Pessato S, Ramos-e-Silva M. Tungiasis and myiasis. *Clin Dermatol* 2007; 25:158-64.
22. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:302-9.

SAMENVATTING

De meest frequente ectoparasieten waarmee de dermatoloog geconfronteerd wordt, zijn pediculosis capitis en scabiës. De voor- en nadelen van de verschillende behandelingsmethoden voor hoofdluis worden besproken. Voor scabiës is het therapeutisch arsenaal beperkter, er wordt bij voorkeur behandeld met permethrinecrème. Daarnaast kan ook importpathologie zoals larva migrans, myiasis of tungiasis gezien worden.

SUMMARY

The most common ectoparasitoses in a dermatologist's practice are pediculosis capitis and scabies. The advantages and disadvantages of the different therapeutic modalities for head lice are discussed. For the treatment of scabies a limited number of treatment options are available. Permethrin cream is currently the treatment of choice. Imported diseases such as cutaneous larva migrans, myiasis or tungiasis are rarely seen.

TREFWOORDEN

ectoparasitosen - scabiës - pediculosis capitis

Lokale antibiotica in de dermatologie

J. Lambert

Correspondentieadres:
Prof. dr. Julien Lambert
Dienst Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem, België
E-mail : julien.lambert@uza.be

Bij het in beschouwing nemen van het gebruik van lokale antibiotica in de dermatologie staan twee vragen centraal: Wanneer gebruikt men lokale antibiotica in de dermatologie en, indien men lokale antibiotica gebruikt, welke moet men dan gebruiken?

Lokale antibiotica worden enerzijds gebruikt voor infectieuze pathologie maar worden ook geregeld gebruikt in niet strikt infectieuze pathologie zoals acne en eczeem. Tot de voordelen van het gebruik van topische antibiotica behoren het zeer lage risico op systemische nevenwerkingen en de mogelijkheid om een hogere lokale concentratie te bereiken.¹ Er is ook geen interferentie met de intestinale flora en er hoeft minder medicatie gebruikt te worden. Tenslotte zijn er meestal lagere kosten en vaak ook een betere therapietrouw.

Maar er zijn ook nadelen: er is kans op irritatie of zelfs contactallergie; het sensibiliseringspotentieel zal daarom een belangrijke factor zijn bij de keuze van een lokaal antibioticum. Er is een lage penetratie in geïnfecteerde weefsel. Als er een lage concentratie aanwezig is, is de kans op optreden van resistentie verhoogd. Vervolgens is er ook kans op interferentie met de cutane flora en door mogelijke systemische absorptie is er kans op toxische effecten.

1. IMPETIGO

De beslissing om impetigo lokaal of systemisch te behandelen hangt in de eerste plaats af van het aantal letsels en de lokalisatie.² Wanneer de aandoening beperkt is tot één lichaamszone en/of uit een beperkt aantal letsels bestaat, zal men gemakkelijk opteren voor een lokale antibioticatherapie. Normaal wordt impetigo uitgelokt door *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes*. Het aantal gerapporteerde gevallen waarbij impetigo wordt veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, is toegenomen de

laatste jaren, waarbij sommige auteurs stellen dat *Staphylococcus aureus* secundair kan zijn aan een initiële infectie met *Streptococcus pyogenes*. Men moet hierbij rekening houden met grote regionale verschillen in de verwekker, die ook tot uiting kunnen komen in de hierover gepubliceerde resultaten. Bij het nalezen van de recente literatuur blijken mupirocine en fusidinezuur nog steeds eerste keuze. Recent werd een nieuw product op de markt gebracht, namelijk retapamuline, dat het eerste product is uit de pleuromutiline-klasse. De antibiotica uit deze klasse werken volgens een nieuw actiemechanisme. De bacteriële proteïnesynthese wordt via meerdere aangrijpingspunten verhinderd. Een recente studie die retapamuline vergelijkt met fusidinezuur toont een vergelijkbare klinische effectiviteit.³ In een klein aantal gevallen van fusidinezuur-, methicilline- en mupirocine-resistente *Staphylococcus aureus*, worden positieve resultaten geboekt met retapamuline.

2. FURUNKELS

Bij de behandeling van een solitaire furunkel is de incisie en de grondige evacuatie van pus de belangrijkste stap. Alleen bij multipale of uitgesproken letsels of bij een belangrijke immunosuppressie, is het aangewezen om een kweek te nemen en systemische antibiotica te starten. Lokale antiseptica of lokale antibiotica worden vooral gebruikt om uitbreiding naar de nabijheid te vermijden. Indien een 'community-acquired methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)' aan de basis ligt van de furunculose, is natuurlijk een totaal andere aanpak noodzakelijk. Ook bij chronische furunculose is een specifieke aanpak noodzakelijk. Lokale antibioticatherapie kan dan gebruikt worden om het lokale dragerschap van de stafylokok uit te roeien. Zo wordt de applicatie van mupirocine of fusidinezuur tweemaal daags in de neus gedurende vijf dagen per maand aangeraden indien er nasale kolonisatie is. Dit zou de recidieven met de helft kunnen verminderen. Om resistentie te vermijden raadt men aan de periode van een maand tussen twee behandelingsperiodes te respecteren.

3. CORYNEBACTERIËN

Er is weinig studiemateriaal aanwezig over de behandeling van erythrasma, trichomycosis axillaris

en 'pitted keratolysis'. Voor erythrasma raadt men bij voorkeur een orale erythromycinebehandeling aan; andere lokale therapeutische mogelijkheden zijn erythromycine, clindamycine, imidazolderivaten en fusidinezuur. Deze lokale behandelingsopties worden ook voorgesteld voor trichomycosis axillaris en 'pitted keratolyse'.⁴

4. ACNE

Het veelvuldig gebruik van topische antibiotica, met name erythromycine en clindamycine in de behandeling van acne heeft als gevolg gehad dat er een duidelijke toename is van *Propionibacterium acnes*, weerstandig aan deze beide producten, met als gevolg een vermindering van de effectiviteit. Een analyse van 50 studies heeft aangetoond dat, gezien het resistentieprobleem, voornamelijk erythromycine duidelijk minder effectief is voor zowel inflammatoire als niet-inflammatoire letsels.⁵ Als men toch lokale antibiotica wil gebruiken voor acne, raadt men aan te combineren met benzoylperoxide, de behandeling zo kort mogelijk te houden en geen verschillend lokaal en systemisch antibioticum simultaan te gebruiken.

5. ATOPISCH ECZEEM

De huid van patiënten met atopische dermatitis vertoont een bijzondere gevoeligheid voor kolonisatie met *Staphylococcus aureus*: 80 tot 100 % van de patiënten met atopische dermatitis zijn met dit organisme gekoloniseerd.⁶ Bovendien is er een verband tussen de ernst en de uitgebreidheid van de aandoening en de kolonisatie van *Staphylococcus aureus* van eczeemletsels en normale huid bij patiënten aangetoond, wat kan verklaard worden door een IgE-gemedieerde overgevoeligheid of de productie van exotoxinen die superantigene eigenschappen bezitten.⁷⁻¹⁰ Superantigenen kunnen de huidbarrière penetreren en aanleiding geven tot het onderhouden en het verergeren van de allergische huidontsteking bij atopische dermatitis. Tijdelijke uitroeiing van *Staphylococcus aureus* met antibiotica of antiseptica leidt vaak tot klinische verbetering van atopische dermatitis. Daarom gaat de behandeling van bacteriële superinfecties met antibiotica een belangrijke component uitmaken van het beleid bij atopische dermatitis. Er bestaat heel wat literatuur, die echter niet eenduidig is over de antimicrobiële gevoeligheid van de koloniserende *Staphylococcus aureus* in patiënten met atopische dermatitis. De aanbevelingen wat betreft de lokale en systemische antibiotische therapie zijn dan ook niet eenduidig.

Sinds de rol van *Staphylococcus aureus* in atopische dermatitis sterk werd belicht, is het gebruik van systemische en lokale antibiotica sterk gestegen in het beleid van atopisch eczeem. Lokale antibioticatherapie heeft ook wel een aantal voordelen ten opzichte van de systemische therapie, maar de lokale therapie bevordert het ontwikkelen van resistente kiemen. Resistentiecijfers tegen fusidinezuur

zouden direct proportioneel zijn met de verkochte hoeveelheid en zijn in sommige landen tot 25% gestegen de laatste jaren.⁶ Er werden ook lagere cijfers gepubliceerd, waarbij de auteurs deze dan verklaren door het minder uitgebreid gebruik van fusidinezuur bij de patiënten met atopische dermatitis. Daarom is het belangrijk dat indien men deze lokale antibiotica toch in zijn therapeutisch plan wil opnemen, men de behandeling kort moet houden en ten stelligste moet vermijden dat de patiënten deze producten chronisch gaan gebruiken.

6. ANDERE

In het licht van de toenemende resistentie op lokale antibiotica, moet men het niet geïndiceerd gebruik van lokale antibiotica vermijden. Het is bijvoorbeeld niet nodig om postoperatief of bij het behandelen van een licht ontstoken insectenbeet lokale antibiotica te gebruiken zolang er nog geen tekens van infectie zijn. Het gebruik van een gepast antisepticum verdient dan de voorkeur.

CONCLUSIE

Lokale antibioticatherapie heeft gezien bepaalde voordelen zeker nog een plaats in de behandeling van specifieke dermatologische aandoeningen zoals impetigo. Het komt er dan wel op aan de juiste producten te gebruiken gedurende een adequate periode om zo de nadelen van lokaal antibioticagebruik te vermijden.

LITERATUUR

1. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol. Ther* 2008;21:187-195.
2. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:122-8.
3. Oranje A, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N, Shawar R, Twynholm M. Topical retapamulin ointment 1% versus sodium fusidate ointment 2% for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology* 2007;215:331-40.
4. Blaise G, Nikkels A F, Hermanns-Le T, Nikkels-Tassoudjin, Pierard G; *Corynebacterium* associated skin infections. *Int J Dermatol* 2008;47:884-90.
5. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics : lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403.
6. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis : current antimicrobial resistance and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008;17:953-7.
7. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:1034-41.
8. Leung DYM, Harbeck R, Bina P et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993;92:1374-80



Myk-1

Voetschimmel dodend!

1x daags

korte kuur

snel resultaat

Voorkom herinfectie
met SpreeMyk

www.myk1.nl

9. Skov L, Olsen JV, Giorno L et al. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T-cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:820-6.
10. Mc Fadden JP, Noble WC, Camp RDR. Superantigenic exotoxinsecreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993;128:631-32.

SAMENVATTING

Lokale antibiotica hebben gezien bepaalde voordelen nog steeds een plaats in het dermatologisch therapeutisch beleid. Gezien het risico op resistentievorming moeten zij wel op gepaste wijze worden gebruikt: het juiste product voor de juiste indicatie en gedurende korte periodes.

SUMMARY

Taking into account certain advantages, local antibiotics still deserve a place in dermatologic

therapy. Because of the risk of resistance, they have to be prescribed in a proper way: appropriate products should be used for the correct indication and for a short duration. .

TREFWOORDEN

lokale antibiotica – resistentie – cutane infecties

KEYWORDS

local antibiotics – resistance – cutaneous infections

Gebruik van systemische antibiotica in de dermatologie – standpunt van de microbioloog

J. Van Eldere

*Correspondentieadres:
Prof. dr. J. Van Eldere
Dept medische diagnostiek
Laboratorium voor Microbiologie
UZ Gasthuisberg
Leuven, België
E-mail: Johan.VanEldere@rega.kuleuven.be*

INLEIDING

Het veelvuldig en vaak onterecht gebruik van antibiotica is zonder twijfel de belangrijkste factor die geleid heeft tot de hoge en nog steeds stijgende resistentie bij bacteriën. Deze toenemende resistentie bij bacteriën is zorgwekkend omdat ze sneller evolueert dan de introductie van nieuwe antibiotica kan opvangen. De vrees bestaat dat we deze wedloop tegen de bacteriën zullen verliezen indien we niet ingrijpen en het antibiotica gebruik beperken. De hoop bestaat dat we door drastische maatregelen de stijging van de resistentie kunnen verminderen of zelfs stoppen. Vandaar dat advies over gebruik van antibiotica – in eender welk domein van de geneeskunde – steeds meer gebeurt vanuit een rationele kosten-bateninschatting waarbij het voordeel voor de individuele patiënt wordt afgewogen tegenover de mogelijke nadelen voor de gemeenschap en ook voor de individuele patiënt, bijzonder op het vlak van de selectie van resistente bacteriën. In deze bijdrage zal ik kort de algemene principes voorstellen die in België ten grondslag liggen aan de richtlijnen voor het gebruik van systemische antibiotica bij infecties van de huid en de onderhuidse structuren.

INDICATIES VOOR GEBRUIK VAN SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA

Algemeen kan men stellen dat systemische antibiotica geïndiceerd zijn bij ernstige infecties van huid en onderliggende weke weefsels, bijvoorbeeld:

- wanneer er tekenen zijn van uitbreiding van huidinfecties langs lymfatische weg (bij erysipelas), in omliggende of diepere weefsels (bij cellulitis)

- wanneer het gaat om gecompliceerde infecties van de onderhuidse weefsels
- wanneer er tekenen zijn van mogelijke systemische ontsteking of infectie

Anderzijds worden bepaalde lokalisaties, sommige bacteriële species of het type patiënt, op zich en vaak ook in combinatie, gezien als een reden voor systemische antibiotica, bijvoorbeeld:

- wanneer het gaat om furunkels van het gelaat met risico op metastase naar de hersenen, subcutane infecties van de palmaire zijde van de hand, rectale infecties
- bepaalde infecties met *Pseudomonas aeruginosa* (otitis externa bij diabetici), infecties bij gebruikers van intraveneuze drugs

Indien aan deze voorwaarden niet is voldaan, is systemisch gebruik van antibiotica niet aangewezen. Dit betekent geenszins dat voor de microbioloog lokaal gebruik van antibiotica in alle andere cutane of subcutane infecties vanzelfsprekend is aangewezen. Vanuit microbiologisch standpunt wordt lokaal gebruik van antibiotica niet gestimuleerd onder andere omwille van de moeilijk controleerbare en variabele lokale concentraties en als gevolg het risico op selectie van resistentie.

KEUZE VAN SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA

Om uitselectie van resistente kiemen zoveel als mogelijk te voorkomen is het aangeraden steeds het antibioticum te kiezen met het smalste activiteitspectrum. Naarmate het activiteitsspectrum van een antibioticum breder is, zal immers de kans vergroten dat een resistente kiem die niet oorzaak is van de infectie maar voorkomt op de huid of deel uitmaakt van de commensale flora wordt uitgeïsoleerd en zich verspreidt. Een andere belangrijke overweging is dat antibioticum te kiezen dat het meest actief is op de oorzakelijke kiem. Naarmate het antibioticum actiever is, wordt de kans kleiner dat bacteriën die beginnende resistentie vertonen de behandeling zouden overleven. Goede penetratie van antibiotica in de weefsels is uiteraard eveneens een belangrijk

pluspunt. Men kan deze beide laatste punten ook formuleren als de noodzaak om het antibioticum voldoende hoog te doseren zodat op de plaats van de infectie concentraties worden bekomen die de bacteriële groei remmen of beter nog de bacteriën doden. De overwegingen die in België ten gronde liggen aan het antibioticabeleid in de dermatologie zijn in grote lijnen als volgt:

- bij infecties met streptokokken (met inbegrip van groep-A-streptokokken) is penicilline (G en V) eerste keus. Er is geen significante resistentie bij streptokokken en penicilline is het meest actieve product voor streptokokken
 - tegenover macroliden bestaat een significante resistentie; macroliden worden daarom niet ongericht toegediend, alleen bij gekende gevoeligheid
 - een mogelijk alternatief bij β -lactamallergie of intolerantie is clindamycine (beperkte resistentie)
- bij infecties met stafylokokken is flucloxaciline of oxacilline eerste keus. Penicilline is niet werkzaam. Wanneer het methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) of methicillineresistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) betreft is een glycopeptide (vancomycine) aangewezen. Men dient wel rekening te houden met een hoge graad van multiresistentie bij coagulase negatieve stafylokokken (*Staphylococcus epidermidis*)
 - mogelijke alternatieven bij β -lactamallergie of -intolerantie zijn moxifloxacin of glycopeptiden
- bij infecties met streptokokken en stafylokokken zal men opteren voor flucloxaciline of oxacilline. Deze producten zijn voldoende actief op streptokokken
 - een mogelijke alternatief bij β -lactamallergie of -intolerantie is moxifloxacin
- wanneer gramnegatieve staafjes worden vermoed (polymicrobiële infecties maar zonder gevaar voor aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa*) zonder risico op aanwezigheid van resistentiegenen draagt amoxicilline/clavulaanzuur de voorkeur weg.
 - wanneer er vermoeden is dat deze gramnegatieve staafjes nosocomiaal verworven zijn, wanneer het gaat om ernstig immuungecompromiteerde patiënten, of patiënten met veelvuldige eerdere antibiotica kuren kan worden overgeschakeld naar derde generatiecefalosporines
 - bij vermoeden van aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa* zal men specifiek de antibiotica therapie aanpassen. Dat betekent in de Belgische context piperacilline-tazobactam of ceftazidime eventueel in combinatie met een aminoglycoside en zelfs carbapenems (meropenem)
 - mogelijke alternatieven bij β -lactamallergie of -intolerantie zijn fluoroquinolones, glycopeptiden of aztreonam
- in welbepaalde gevallen met specifieke oorzakelijke kiemen worden ook andere antibiotica aangeraden. Voorbeelden zijn: bacillaire angiomatose door *Bartonella henselae* of *Bartonella quintana* met als eerste keuze macroliden; hemorrhagische bulleuze cellulitis veroorzaakt door *Vibrio*-species, voorko-

mend in zeewater met als eerste keuze doxycycline in combinatie met ceftazidime; nocardiosis met als eerste keuze cotrimoxazol

Een meer volledig overzicht van de richtlijnen voor gebruik van antibiotica in België bij infecties van de huid en onderhuidse structuren kan ondermeer worden gevonden in de Belgisch-Luxemburgse editie van de 'Sanford guide to antimicrobial therapy 2008-2009'.¹

Uiteraard zijn de oorzakelijke pathogenen in veel gevallen niet met zekerheid gekend bij het opstarten van de behandeling. Bij zeer ernstige infectieziekten (sepsis, pneumonie) heeft men vastgesteld dat het later opstarten van een adequate antibioticatherapie, bijvoorbeeld pas na 48 uur, leidt tot een significant slechtere prognose. Vandaar dat men in deze ernstige infecties pleit voor het onmiddellijk opstarten van een brede antibioticatherapie die alle mogelijke oorzakelijke kiemen omvat. De mogelijke negatieve gevolgen van een (te) brede antibioticatherapie wegen hier niet op tegen de slechtere prognose als gevolg van de keuze voor een antibioticum met een (te) smal activiteitsspectrum. Naarmate de infectie minder levensbedreigend is, wordt het negatieve effect van het laat opstarten van een adequate antibioticatherapie kleiner.

DE DUUR VAN DE BEHANDELING

Voor de meeste infecties zijn bijna geen studies beschikbaar waarin op wetenschappelijk verantwoorde wijze onderzoek werd verricht naar de noodzakelijke duur van de behandeling. Meestal is de duur van de behandeling gebaseerd op ervaring en op het klinisch beeld dat wil zeggen op aanwezigheid van tekenen van ontsteking. Nochtans werd in enkele studies (bijvoorbeeld voor pneumonie) reeds aangetoond dat een behandelingsduur die korter was dan meestal voorgeschreven (vijf dagen in plaats van zeven tot tien dagen) even effectief was. Dit heeft ertoe geleid dat men nu algemeen aanvaardt dat antibiotica kuren 'kort in tijd' maar 'hoog gedoseerd' dienen te zijn om een maximaal klinisch effect en een minimale uitselectie van resistentie te verkrijgen. Bij afwezigheid van studies die deze kortere behandelingsduur voor cutane en subcutane infecties valideren, zal men echter meestal voorzichtigheidshalve vasthouden aan de gevestigde behandelingsduur van tien tot veertien dagen of zal men zich laten leiden door het klinisch beeld.

TOEDIENINGWIJZE VAN SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA

Bij het bepalen van de optimale toedieningswijze van systemische antibiotica (oraal of parenteraal) dient men rekening te houden met de volgende overwegingen. De meeste antibiotica worden slechts deels opgenomen uit de darmen. Zo worden β -lactamantibiotica gemiddeld slechts voor de helft opgenomen uit de darm. Dit betekent dat bij gelijke

dosis de bereikte bloed- en weefselspiegels gevoelig lager zullen zijn bij orale toediening vergeleken met parenterale toediening. Zoals reeds eerder vermeld, wijzen steeds meer studies op de noodzaak van correcte (hoge) dosering van antibiotica om een optimaal klinisch effect en minimaal resistentierisico te bekomen. Aminoglycosiden worden bijna niet opgenomen uit de darm en worden bijgevolg noodzakelijkerwijze steeds parenteraal toegediend. Anderzijds zijn er de fluoroquinolonen (= fluorochinolonen) waarvoor de opname uit de darm bijna compleet is en er een bijna equivalentie bestaat tussen orale en parenterale toediening. Voor fluoroquinolonen geldt bijgevolg dat orale toediening steeds wordt verkozen tenzij de patiënt niet in staat is te slikken of bij verminderde resorptie tengevolge van gastro-intestinale aandoeningen.

Voor deze antibiotica waarvoor zowel orale als parenterale toediening mogelijk is, in casu vele

β -lactamantibiotica, zal men zich vooral laten leiden door de nood aan hoge serumconcentraties. Zo bijvoorbeeld in geval van ernstige en veralgemeende infectie of wanneer het gaat om infecties waarbij de weefselperfusie beperkt is zoals bij infecties met uitgesproken oedeem of wanneer arteriële of veneuze circulatie gestoord is. In deze gevallen biedt een parenterale toediening meer zekerheid op hoge serumconcentraties en bijgevolg hogere weefselconcentraties.

LITERATUUR

1. *The Sanford guide to antimicrobial therapy. 21st edition of the Belgian/Luxembourg version 2008-2009. Distributed under license by the Belgian Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Sanford J et al ed. 2009.*

SAMENVATTING

Systemische antibiotica zijn aangewezen bij ernstige cutane of subcutane infecties. Bij de keuze wordt rekening gehouden met de oorzakelijke kiemen en de eigenschappen van het antibioticum zelf – goede weefselpenetratie en een smal spectrum om resistentieselectie te voorkomen. Algemeen kan gesteld dat in België β -lactamantibiotica (penicilline, flucloxacilline, amoxicilline/clavulaanzuur) nog steeds eerste keuze zijn. In sommige gevallen – aanwezigheid van welbepaalde bacteriële soorten, specifieke resistentiemechanismen of allergie – worden andere antibiotica aangeraden.

SUMMARY

Systemic antibiotics are indicated in serious skin

and soft tissue infections. Choice is based on the pathogen and the properties of the antibiotic – sufficient penetration in the tissues and a small spectrum to prevent selection of resistance. In Belgium, β -lactam antibiotics (penicillin, flucloxacillin, amoxicillin/clavulanic acid) are still the first choice. In specific cases such as presence of specific bacterial species, specific resistance mechanisms or allergy towards β -lactam antibiotics, other groups of antibiotics can be used.

TREFWOORDEN

huidinfecties – systemische antibiotica – resistentie

KEYWORDS

skin infections – systemic antibiotics – resistance

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Allergische contactcheilitis door butylhydroxyanisol in lippenstift

J.P.M. van der Valk, N.J.D. Weegerink, P.G.M. van der Valk

Afdeling Dermatologie, Radboud Universiteit Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. P.G.M. van der Valk

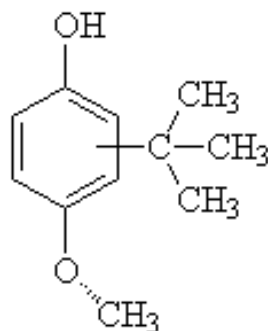
Afdeling Dermatologie, RUN

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: P.vanderValk@derma.umcn.nl

Allergisch contacteczeem van de lippen veroorzaakt door ingrediënten in lippenstift is in de literatuur meerdere malen beschreven. De reacties kunnen veroorzaakt worden door octylgallaten (antioxidanten), ricinoleic acid (onverzadigde vetzuren) en isopalmityl diglyceryl sebaat (oliebasis met hygroscopische waterhoudende capaciteit).¹⁻⁴ De synthetische antioxidant butylhydroxyanisol (BHA) is in de meeste artikelen beschreven als een allergeen in cosmetische producten en toiletartikelen.⁵ BHA is een mengsel van twee isomeren: 2-tert-butyl-4-methoxyfenol en 3-tert-butyl-4-methoxyfenol. In cosmetica zijn tegenwoordig de dierlijke vetten geheel vervangen door plantaardige vetten. Deze plantaardige vetten zijn meer onderhevig aan oxidatie (ranzig worden) waardoor de behoefte aan antioxidant als BHA in cosmetica sterk is toegenomen. Hier beschrijven we een casuïstiek over cheilitis veroorzaakt door BHA in lippenstift.



Figuur 1. Structuurformule butylhydroxyanisol (BHA).

CASUÏSTIEK

Een 67-jarige vrouw ontwikkelde een progressieve schraalheid van haar lippen in een periode van drie maanden. Haar lippen waren pijnlijk en gezwollen met erythematosquameuze erupties. Rondom haar lippen was een papuleuze uitslag zichtbaar. De binnenkant van haar lippen was niet aangedaan. De patiënte merkte op dat de symptomen geleidelijk zijn ontstaan na het gebruik van specifieke lippenstiften. Gebaseerd op de klinische manifestatie en de geschiedenis stelden we de waarschijnlijkheidsdiagnose allergisch contacteczeem. Patiënte werd succesvol behandeld met hydrocortisonbutyraatzalf en een emolliens.

Plakproeven met de Europese standaardserie, een standaardserie met cosmetica-ingredienten (van der Bend, Brielle) en door haar zelf meegebrachte materialen toonden een positieve reactie op BHA (++), fragrancemix (++), clioquinol (+) en haar eigen lippenstift Maybelline 046 (++) en Elisabeth Arden (+). Beide lippenstiften bevatten BHA. Op basis hiervan konden we concluderen dat BHA de oorzaak was van haar allergische contacteczeem. We adviseerden haar geen BHA-bevattende lippenstift te gebruiken.

DISCUSSIE

Dermatitis in het gelaat kan worden veroorzaakt door een allergische reactie op BHA. White et al. beschrijven 7 patiënten met een positieve reactie op BHA in een cohort van 1096 patiënten. De auteurs adviseren om BHA te testen bij patiënten met een eczemaatous beeld in het gelaat.⁵ Cheilitis veroorzaakt door BHA in lippenstift is zelden beschreven in de literatuur. Onze patiënte illustreerde dat in het geval van cheilitis BHA ook in beschouwing moet worden genomen als een ingrediënt in lippenstiften dat deze reactie kan veroorzaken.

LITERATUUR

1. Beltrani VS, Bernstein IL, Cohen DE, et al. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:819.
2. Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Bazex J. Allergic contact dermatitis from octyl gallate in lip-

- stick. *Contact Dermatitis* 2000;42:51.
3. Inoue A, Shoji A, Aso S. Allergic lipstick cheilitis due to ester gum and ricinoleic acid. *Contact Dermatitis* 1998;39:39.
 4. Shono M. Allergic contact dermatitis from iso-

- palmityl diglyceryl sebacate in lipsticks. *Contact Dermatitis* 2003;48:48-9.
5. White IR, Lovell CR, Cronin E. Antioxidants in cosmetics. *Contact Dermatitis* 1984;11:265-7.

SAMENVATTING

Allergisch contacteczeem van de lippen door lippenstift kan worden veroorzaakt door antioxidanten, onverzadigde vetzuren en isopalmityl diglyceryl sebeacaat. Hier beschrijven wij een casus, waarbij de allergische cheilitis wordt veroorzaakt door het antioxidant butylhydroxyanisol.

SUMMARY

Allergic contact dermatitis of the lips may be caused by lipsticks containing antioxidants, un-

saturated fatty acids and isopalmityl diglyceryl sebacate. Here we describe a case of allergic cheilitis caused by the antioxidant butylhydroxyanisol.

TREFWOORDEN

Cheilitis – lippenstift – butylhydroxyanisol

KEYWORDS

Cheilitis – lipstick – butylhydroxyanisole

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 verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. 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. **Plaques psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaques psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extra-pulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met 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 anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen medeert en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en 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-immuun 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 bloedstasis. 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, anafylactische reacties, auto-antilichaamvorming, Macrofaagactivatie-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 uitbraken die met pyodermie 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, discoïde 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 hemorragie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, paresie, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken sepsische shock, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R. Onder voorwaarden vergoed.** **Datum:** 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



VERENIGINGSNIEUWS

PROMOTIE

Diagnostic work-up and treatment of severe and/or refractory atopic dermatitis

Op 18 februari 2009 promoveerde te Rotterdam de heer Arjan Cornelis Antonius Devillers op het proefschrift: *Diagnostic work-up and treatment of severe and/or refractory atopic dermatitis*. Zijn promotor was prof. dr. A.P. Oranje en zijn copromotor was dr. F.B. de Waard-van der Spek.



SAMENVATTING

Het proefschrift komt voort uit de klinische zorg voor patiënten met ernstig en/of therapieresistent atopisch eczeem (AE) en is grotendeels gebaseerd op patiënten in de kinderleeftijd. De beschreven studies zijn onderverdeeld in drie afzonderlijke hoofdstukken.

De studies in het eerste hoofdstuk hebben betrekking op de mogelijke rol van de Atopy Patch Test (APT) binnen de allergologische diagnostiek bij kinderen van 0-3 jaar met AE. Zowel voor inhalatie- als voedingsallergenen worden op deze jonge leeftijd al positieve reacties waargenomen. Voor de diagnose

van een relevante voedingsallergie bij jonge kinderen met AE is de waarde van de APT echter beperkt. Als diagnostische huidtest lijkt de APT momenteel nog niet geschikt en het gebruik dient dan ook beperkt te blijven tot onderzoeksdoeleinden.

Het tweede hoofdstuk beschrijft een studie naar het niveau van plasma-matrix metalloproteïnase (MMP)-9 bij volwassen patiënten met AE versus gezonde controlepersonen. Het plasma-MMP-9 blijkt in de patiëntengroep significant hoger te zijn, wat wijst op een rol van MMP-9 binnen de pathogenese van AE. Er kan echter geen correlatie tussen plasma-MMP-9 en de ernst van het AE worden aangetoond, waardoor het gebruik van plasma-MMP-9 als marker voor de ernst van AE op dit moment niet mogelijk lijkt.

In het laatste deel worden in een viertal publicaties een verdere onderbouwing en optimalisering van de zogenaamde 'wet-wrap' behandeling als succesvolle en relatief veilige interventiebehandeling bij ernstig en/of therapieresistent AE gegeven. Goede controles tijdens de behandeling blijven noodzakelijk en de 'wet-wrap' behandeling dient bewaard te blijven voor de tweede of derde lijn.

PROMOTIE

Cutaneous B-cell lymphoma: classification, prognostic factors en management recommendations

Op 12 februari 2009 promoveerde dermatoloog in opleiding Nancy Senff aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Leiden op het proefschrift *Cutaneous B-cell lymphoma: classification, prognostic factors en management recommendations*. Promotor was prof. dr. R. Willemze en co-promotoren waren dr. M. Vermeer en dr. C. Tensen.

Het proefschrift behandelt verschillende aspecten van deze primair in de huid gelokaliseerde B-cel non-Hodgkin lymfomen, waarbij globaal drie aspecten onderscheiden kunnen worden: 1) er werd gekeken naar de klinische toepasbaarheid van de nieuwe WHO-EORTC-classificatie, 2) prognostische parameters voor de verschillende subgroepen werden gevalideerd en 3) aanbevelingen ten aanzien van de optimale behande-



Subtype en uitgebreidheid van huidafwijkingen	Eerstelijnsbehandeling	Alternatieve behandelingen
PCMZL		
Solitair/regionaal	• Lokale radiotherapie • Excisie • Antibiotica¹	• Interferon alpha i.l. • Rituximab i.l. • Intralesionale corticosteroïden
Multifocaal	• Expectatief • Lokale radiotherapie • Chloorambucil (Leukeran®) • Rituximab i.v. • Antibiotica¹	• Interferon alpha i.l. • Rituximab i.l. • Topicale of intralesionale corticosteroïden
PCFCL		
Solitair/regionaal	• Lokale radiotherapie • Excisie	• Interferon alpha i.l. • Rituximab i.l.
Multifocaal	• Expectatief • Lokale radiotherapie • Rituximab i.v.	• Rituximab-CVP/CHOP²
PCLBCL, LT		
Solitair regionaal	• Rituximab-CHOP +/- lokale radiotherapie	• Lokale radiotherapie • Rituximab i.v.
Multifocaal	• Rituximab-CHOP	• Rituximab i.v.

Aanbevelingen voor de behandeling van de drie groepen primair cutane B-cel lymfomen. (Senff NJ et al. Blood. 2008 Sep 1;112(5):1600-9)
 PCMZL: primair cutaan marginale zone B-cel lymfoom, PCFCL: primair cutaan follikelcentrum lymfoom, PCLBCL, LT: primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, been type, i.l.: intralesionaal, i.v.: intraveneus, CVP/CHOP: combinatie chemotherapie.

¹ In geval van infectie met B. burgdorferi.

² In uitzonderlijke gevallen of voor patiënten die extracutane lokalisaties ontwikkelen.

ling van de verschillende subgroepen werden opgesteld.

Samenvattend tonen de studies beschreven in het proefschrift dat de WHO-EORTC-classificatie een vooruitgang heeft betekend in de classificatie van patiënten met een primair cutaan B-cel lymfoom en dat het bijdraagt tot adequate en meer uniforme behandeling van deze zeldzame groep patiënten. De definities van twee van de drie subgroepen (te weten het primair cutaan follikelcentrum lymfoom en het primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, been type) werden ongewij-

zigd overgenomen in de recent gepubliceerde versie van de WHO-classificatie voor hematologische tumoren; een classificatie die wereldwijd geldt als referentiewerk voor de classificatie van hematologische tumoren. De aanbevelingen voor behandeling van primair cutane B-cel lymfomen werd opgesteld op basis van een uitgebreide literatuur-review en in overleg met internationale multidisciplinaire groepen die zich bezighouden met de bestudering van primair cutane lymfomen, en vormen zo een 'state-of-the-art' consensusrichtlijn. De aanbevelingen zoals recent gepubliceerd, zijn in de tabel weergegeven.

Nieuw: e-learning cursus eczeem en jeuk voor verpleegkundigen

In deze e-learning cursus komen diagnose, gevolgen en behandeling van eczeem bij volwassenen en kinderen uitgebreid aan bod. Daarnaast komen zelfmanagement, begeleiding, voorlichting, cognitieve behandel mogelijkheden en de implementatie van een verpleegkundig spreekuur aan de orde. Kennis en praktische vaardigheden worden aangereikt en geoefend door middel van theorie, toetsen, opdrachten, fotomateriaal en filmpjes. De cursus Eczeem en jeuk is samengesteld door Harmieke van Os-Medendorp en Petra Eland-de Kok. Zij werken als verpleegkundig onderzoeker en verpleegkundig specialist in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Dermatologie verpleegkundigen die lid zijn van het platform 'Eczeem en jeuk' kunnen tegen gereduceerd tarief van € 100,- de cursus volgen. Aanmelden kan via info@e-nursing.nl
Voor overige cursisten geldt dat de cursuskosten € 150,- bedragen, inloggen en aanmelden via www.e-nursing.nl

De cursus is geaccrediteerd door de Accreditatiecommissie van het Kwaliteitsregister van de V&VN met 8 punten.

Correspondentieadres:

Harmieke van Os-Medendorp
Verpleegkundig onderzoeker dermatologie
UMC Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Telefoon: 088 -75 573 48
E-mail: h.vanosmedendorp@umcutrecht.nl



UMC Utrecht

IN MEMORIAM

Frits Blog

Jongstleden zaterdag, 4 april 2009, hebben wij, tijdens een indrukwekkende plechtige bijeenkomst, afscheid moeten nemen van onze vriend en collega Frits Blog.

Door collega Hanneke Muntendam werd namens ons allen een tekst uitgesproken die zij samen met collega Auguste Glastra geschreven had. De tekst hiervan vindt u hieronder integraal weergegeven.

Lieve Hank, familie en vrienden,

Op 17 maart was ik bij Frits en Hank op bezoek. Frits vroeg mij toen of ik te zijner tijd hier wat zou willen zeggen, samen met Guus Glastra. Guus kan helaas vandaag hier niet aanwezig zijn. Graag wil ik daarom mede namens haar het volgende zeggen.

Ik leerde Frits kennen tijdens mijn opleiding tot dermatoloog in Rotterdam. Toen ik daar begon met mijn opleiding in 1983 was Frits chef de clinique. Ik was meteen onder de indruk van hem, een rustige, zelfverzekerde, goede en ook heel betrokken dokter.

Guus was in opleiding in de concurrerende grote stad, Amsterdam. Zij heeft ook tijdens haar opleiding kennis gemaakt met Frits en zij heeft meteen een groot gevoel van verbondenheid ervaren.

En voor ons beiden is dat zo gebleven.

Frits Blog, opgeleid tot dermatoloog in Rotterdam in het Erasmus Universitair Medisch Centrum (toen heette het nog Dijkzigt Ziekenhuis) en vervolgens werkzaam als dermatoloog in het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag (nu Medisch Centrum Haaglanden), heeft veel betekend voor de dermatovenereologie in Nederland.

In eerste instantie heeft hij voor de NVDV, de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, onze wetenschappelijke vereniging, een belangrijke taak uitgeoefend in de SOA-Commissie. Hij was een groot voorstander van het duidelijk profileren van de "V" in de naam van onze vereniging. Hij heeft zich altijd sterk gemaakt voor dit aspect van het vakgebied. Tot op de laatste vergadering in Krasnapolsky, 20 maart jl., twee weken geleden!, was hij actief betrokken bij de discussie over de positie van de SOA-diagnostiek en -behandeling in Nederland.

Contacten intensiverden zich, toen we allemaal achter elkaar zitting namen in het bestuur van de NVDV. Het was een gouden tijd, we werkten uit-

stekend samen en de communicatie was heel open en eerlijk. De persoonlijkheid van Frits droeg daar zeker enorm aan bij, hij was duidelijk in zijn opvattingen en integer in zijn visie en beleid. Bovendien kon Frits altijd zo zichtbaar genieten, van zijn werk, de bestuurlijke activiteiten en de gezelligheid. We kennen allemaal Frits met een stralend gezicht zo genietend van alles.

In 1995 werd hij benoemd tot penningmeester van het bestuur. Deze functie heeft hij ruim 6 jaar vervuld en zijn financiële bewind deed de vereniging bloeien. In 1996 werd het 100-jarig bestaan gevierd, wat dankzij inspanningen van velen en ook dankzij hem een groot feest werd en vooral dankzij Frits geen financiële crisis heeft veroorzaakt.

Bij het 21e lustrum in 2001 had hij een actieve rol in de lustrumcommissie, onder andere bij de bewaking van de geldmiddelen. Dat weerhield hem niet, van ganser harte te participeren in het lustrumcabaret. Door zijn geschoolde stem trok hij de hele groep naar een hoger zangniveau, want zoals u vast bekend is beoefende hij actief de zangkunst in diverse koren. Ook in 2006 bij het 110-jarig bestaan zat Frits in de lustrumcommissie. En niet alleen dat, hij nam ook deel aan het cabaret én won de wedstrijd 'Dancing with the Dermatologists'!

Na zijn aftreden uit het bestuur nam hij vrijwel direct zitting in de Commissie Visitatie. Ook in die commissie was hij weer heel actief en betrokken. In 2006 werd hij voorzitter van de commissie en lid van de Kwaliteitsraad, tot hij in juli 2008 zowel statutair als om gezondheidsredenen deze functie moest neerleggen.

Voor al deze activiteiten werd hem tijdens de algemene ledenvergadering op 19 maart jongstleden het erelidmaatschap toegekend. Geweldig dat hij daar, met Hank, nog bij kon zijn!

Ook in het buitenland, met name in het Verenigd Koninkrijk had Frits uitstekende contacten met de venereologen, onder andere met het erelid van de NVDV Michael Waugh. Door hem is hij dan ook geëerd met een vermelding op de Wall of Honour bij de Royal Society of Medicine in Londen.

Frits hield van zijn vak, eigenlijk kon hij het niet missen en tot op het laatst – hij was al ernstig ziek – ging hij door met spreekuur houden en zijn patiënten zien. Dat gaf hem energie, het contact met zijn patiënten deed hem leven. Ik hoor hem nog zeggen: wat nou als je stopt met werken? Die mensen zijn allemaal zó leuk, je maakt zo veel mee! Hij was een gedreven en uitstekende dermatoloog, op hem kon je vertrouwen als patiënt. En ook als collega, hij was



er altijd voor je. Met grote bewondering hebben we gezien dat Frits tot op het laatst bleef genieten van de mooie momenten in het leven. Hij was heel blij dat hij, met hulp van velen zoals allereerst zijn Hank maar ook zijn maten, zijn oud-maat Alfred Notowicz en alle doktersassistenten, heel lang heeft kunnen doorwerken. En thuis genoot hij van de liefdevolle zorg waarmee Hank hem omringde. Wat een zegen, dat jij bij Frits was, Hank! Jullie hadden het goed samen, wat is er mooier dan dat.

Dear Hank, family and friends, especially all the family and friends from abroad,
We have lost a colleague who meant so much to his patients, his colleagues and the dermatology and venerology in the Netherlands and an honorary member of our Dutch dermatological society. And above all we have lost a very dear and loyal friend.
We love you, Hank, and stand beside you.

INGEZONDEN BRIEF

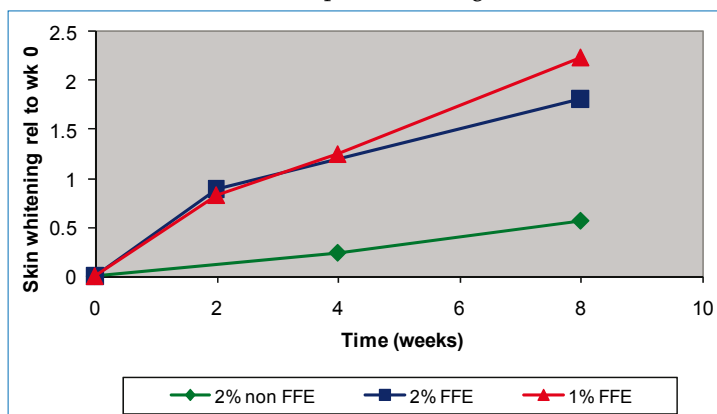
PMS-cosmetica: kennis-uitwisseling over cosmetica tussen industrie en dermatologen

R. van Welie

Correspondentieadres:
Ronald van Welie
Nederlandse Cosmetica Vereniging
Waterigeweg 31
3703 CM Zeist
R.vanwelie@ncv-cosmetica.nl

Het dagelijkse contact aan cosmetica levert een grote bijdrage aan de blootstelling van de huid aan chemicaliën en derhalve is dit contact vaak aanleiding tot ongewenste (huid)reacties. Om deze huidklachten door gebruik van cosmetica te voorkomen is het van belang om veilige producten op de markt te brengen. Voor het stellen van een diagnose bij huidproblemen veroorzaakt door cosmetica is het van belang om kennis te hebben van de samenstelling en werking van deze producten.

De Stichting PMS Cosmetica (PMS is het acroniem van 'Post Marketing Surveillance'), opgericht in 1998, is een samenwerkingverband tussen de Nederlandse cosmetica-industrie en Nederlandse dermatologen. De stichting organiseert jaarlijks een contactmiddag voor dermatologen, cosmetica-fabrikanten en cosmetisch chemici. Tijdens deze middagen wisselen dermatologen en productexperts kennis uit over producten en gezondheidsklachten.



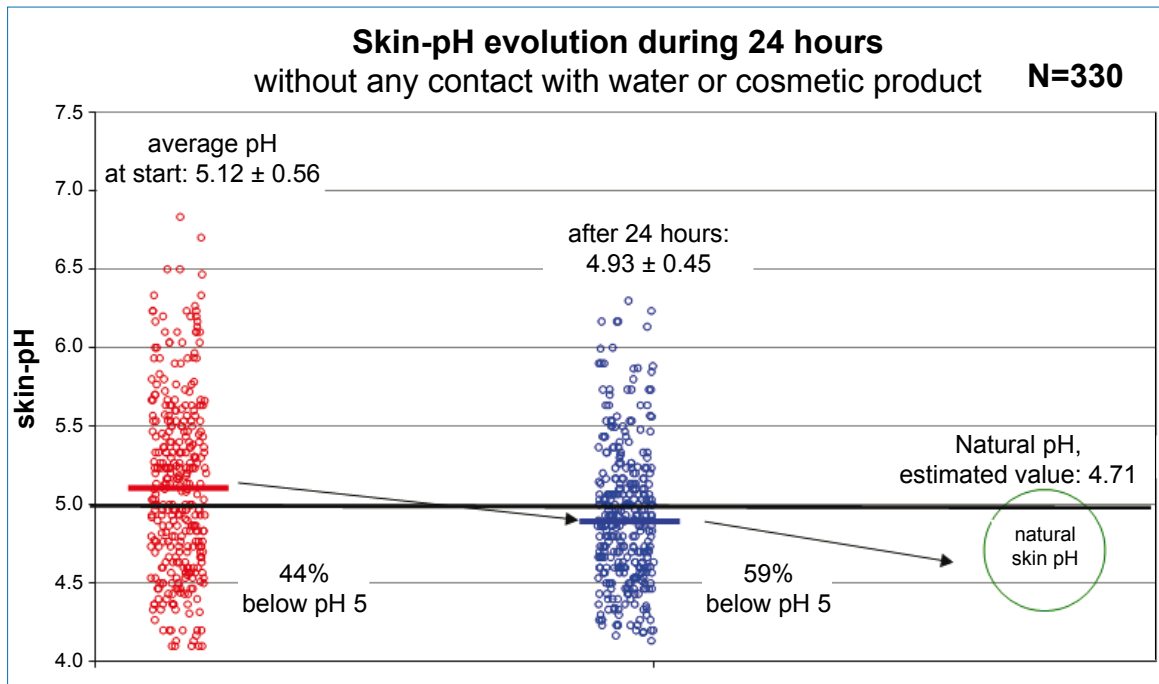
Figuur 1.

Jaar	Onderwerp
2001	Dermatologie en Cosmetica
2002	Huid en licht
2003	Vitamine E als antioxidant & conserveermiddel in cosmetica
2004	Parfum en parfumallergieën
2005	De gevoelige huid, een subjectieve ervaring of biologische realiteit?
2006	Tweeluik Haarverzorging, Deel I, Haarverzorging & haar stylen
2007	Tweeluik Haarverzorging, Deel II, Haarkleuren/Hair Coloring
2008	Cosmetica Innovaties

Tabel 1. Overzicht PMS-Seminars.

In de tabel staat een overzicht van de onderwerpen van de PMS-Seminars sinds deze in 2001 van start zijn gegaan. De stichting stelt zich tot doel om telkens een product(groep) vanuit cosmetische en dermatologische invalshoek te bespreken.

De bijeenkomst in 2008 stond in het teken van innovatie. Producten met geheel nieuwe eigenschappen maar ook een sterk verbeterde werking zijn het resultaat van uitgebreid wetenschappelijk onderzoek. Tijdens de laatste bijeenkomst verklaarde de spreker, de heer Wiechers, de invloed van de formulering van een product op de opname van werkzame stoffen uit het product in de huid. De formulering als geheel blijkt één van de belangrijkste succesfactoren te zijn voor werkzaamheid van een product. Eén en ander wordt aangetoond in figuur 1. Hieruit blijkt dat concentratie niet de allesbepalende factor is; een 1%-formulering blijkt in dit geval klinisch even actief te zijn als een 2%, mits beide goed zijn geformuleerd (type: FFE (Formulating For Efficacy)), terwijl een 2%-formulering die niet goed is geformuleerd (type: non FFE) minder actief is dan beide bovengenoemde 1 of 2%-formuleringen. Als de formulering niet deugt, is meer niet beter. De wetenschappelijke



Figuur 2.

principes van huidopname werden tijdens het seminar uitvoerig toegelicht.

De heer Lambers presenteerde de resultaten van een langdurig onderzoek naar de natuurlijke pH van de huid. Producten worden veelal pH-neutraal geformuleerd. Deze pH-waarde is lager dan algemeen wordt aangenomen, namelijk variërend van pH 5.2-5.8. De relatief lage pH-waarde komt de barrièrefunctie van de huid ten goede en draagt bij aan een gezonde huidflora. In figuur 2 staat het huid-pH-verloop gedurende 24 uur zonder contact met water, dus zonder gebruik van de douche of cosmetica.

De natuurlijke waarde van de huid-pH ligt gemiddeld onder de 5.0. Deze pH-waarde is van belang voor producten die huid-pH-neutraal geformuleerd worden.

Het seminar van 2009 werd gehouden op 22 april en stond in het teken van zweet en de werking van deodorant en antitranspirant.

Met dank aan J. Wiechers, JW Solutions Gouda en Hans Lambers, Sara Lee/DE Household & Body Care Research B.V. Den Haag voor hun bijdragen.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Betrouwbare chlamydia-diagnostiek op zelf afgenomen vaginaal materiaal

E. Lanjouw¹, A. Luijendijk², W.H.F. Goessens², H.A.M. Neumann¹

¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. E. Lanjouw, afdeling Dermatologie
Erasmus MC

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: e.lanjouw@erasmusmc.nl

ACHTERGROND

Chlamydia trachomatis (CT) is één van de meest voorkomende bacteriële, seksueel overdraagbare infecties (SOI) in Nederland. Vooral onder jongeren van 18 tot 26 jaar komt de infectie frequent voor. Onderzoek laat zien dat CT in grootstedelijke gebieden beduidend vaker voorkomt. In deze gebieden heeft 3,2% van de jongeren CT, vergeleken met 0,6% in niet-stedelijke gebieden. De helft van de mannen en 70% van de vrouwen merken niet dat ze een CT-infectie hebben. Op lange termijn kan CT leiden tot onvruchtbaarheid, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en Pelvic Inflammatory Disease (PID) bij vrouwen en ontsteking van de prostaat en epididymis bij mannen. Vroege opsporing en behandeling (screening) van CT is zinvol en kosteneffectief omdat CT gemakkelijk kan worden behandeld en complicaties kunnen worden voorkomen. Geschat wordt dat tot 30% van de vrouwen, indien onbehan-

deld, een PID krijgt. Vrouwen met klachten en/of frequente SOI-kliniekbezoekers zouden een relatief hoge PID-prevalentie hebben vergeleken met laagrisicovrouwen.¹ CT-screening van risicopopulaties is daarom zowel in het belang van het individu als in het belang van de volksgezondheid.

De afgelopen tien jaar is er veel onderzoek verricht naar de ontwikkeling en introductie van sensitieve en specifieke diagnostische testen voor CT. Deze zogenaamde Nucleic Acid Amplification Tests (NAAT's) zijn gecommercialiseerd en momenteel wereldwijd in gebruik. De hoge sensitiviteit en specificiteit van deze NAAT's hebben geleid tot de verandering van de traditionele urethrale/cervicale swab naar urineonderzoek. De laatste tijd zijn zelf afgenomen vaginaswabs steeds meer in zwang als diagnosticum (zie figuur 1). Deze procedure is voor veel vrouwen aantrekkelijker omdat er geen inwendig onderzoek plaats hoeft te vinden en de test ook thuis kan plaatsvinden. Een meerderheid van de vrouwen heeft voorkeur voor de zelf afgenomen vaginaswab.^{2,3} Tevens heeft onderzoek recentelijk gelijke sensitiviteit en specificiteit aangetoond voor de zelf afgenomen vaginaswab in vergelijking met de professioneel afgenomen (urethrale/cervicale) swab.^{2,4,5}

Een probleem bij de vaginaswab kan de aanwezigheid van amplificatie-inhibitoren zijn, zoals het voorkomen van veel slijm, porfyries in vaginaal secreet, gelijktijdige aanwezigheid van andere bacteriën, enzymen of leukocyten in het materiaal. Uit onderzoek is gebleken dat dit bij vaginaswabs vaker voorkomt dan bij professioneel afgenomen swabs. De exacte reden hiervan is nog onbekend. Hierdoor kan tot in 20% van de gevallen geen betrouwbare uitslag gegenereerd worden. Bij een CT-prevalentie van 14% (SOI-kliniek Erasmus MC) betekent dit dat 3% van de patiënten gemist zou kunnen worden. Een interne amplificatiecontrole die remmende factoren opspoort, kan uitkomst bieden.



Figuur 1. Vaginaswab, BD Diagnostics, België.

METHODE

Om de betrouwbaarheid van verschillende wijzen van afname (cervicale/urethrale swabs versus zelf afgenomen vaginaswabs) te onderzoeken, werden op de SOI-kliniek in het Erasmus MC op verschillende manieren swabs afgenomen (zie tabel 1). Deze swabs werden volgens een speciaal protocol voorbehandeld (onder andere door het toevoegen van een extra 'was-stap' om het effect van remmende factoren tot een minimum te beperken bij de Strand Displacement Amplification (SDA) techniek die in het Erasmus MC wordt gebruikt. De uitkomsten van de studie worden momenteel geanalyseerd.

DOEL

Zelf-sampling door vrouwen die mogelijk een CT-infectie hebben, is aantrekkelijk. Echter door lokale inhibitiefactoren is het aantal onbetrouwbare uitslagen onacceptabel hoog. Het toepassen van een interne amplificatiecontrole op inhibitie en een speciale voorbehandelingsprocedure is pas aantrekkelijk als het een nauwelijks kostenverhogende procedure betreft en de sensitiviteit op het gewenste niveau kan worden gebracht.

LITERATUUR

1. Risser WL, Risser JM. *The incidence of pelvic inflammatory disease in untreated women infected with Chlamydia trachomatis: a structured review.* *Int J STD AIDS* 2007;18:727-31.

Periode 1	379 vaginaswabs
Periode 2	219 urethrale/cervicale swabs gevolgd door 219 vaginaswabs
Periode 3	154 vaginaswabs gevolgd door 154 urethrale/cervicale swabs
Periode 4	370 vrouwen hebben zelf vaginaswabs afgenomen gevolgd door een professioneel afgenomen urethrale/cervicale swab

Tabel 1. Periodes en volgordes van af te nemen swabs.

2. Chernesky MA, Hook EW, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, et al. *Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections.* *Sex Transm Dis* 2005;32:729-33.
3. MacMillan S, McKenzie H, Templeton A. *Parallel observation of four methods for screening women under 25 years of age for genital infection with Chlamydia trachomatis.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:68-73.
4. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. *Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae.* *Ann Intern Med* 2005;142:914-25.
5. Hoebe CJ, Rademaker CW, Brouwers EE, Waarbeek HL ter, Bergen JE van. *Acceptability of self-taken vaginal swabs and first-catch urine samples for the diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae with an amplified DNA assay in young women attending a public health sexually transmitted disease clinic.* *Sex Transm Dis* 2006;33:491-5.

Verkte productinformatie Humira® (16 september 2008). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. Indicaties: Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van 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 aangetoond dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijk functioneren verbetert. Spondylitis ankylopoetica Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou Humira® in combinatie met 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 of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Waarschuwingen: Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie tijdens de behandeling, dient toediening van Humira® te worden stopgezet tot de infectie onder controle is. Er blijkt een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties, waaronder pneumonie, niebbekeontsteking, 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 Humirabehandeling. 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 aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatoplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor 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 bloedstasis. Stoptzetten 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 benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira® met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (± 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijwerkingen: Zeer vaak (≥1/10) komen voor: injectieplaatsreacties. Vaak (≥1/100, <1/10): duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen, hoest, nasofaryngeale pijn, diarree, buikpijn, stomatitis en monculcera, misselijkheid, uitslag, pruritus, skeletpijn, lage luchtweginfecties, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfectie, pyrexie, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen. Soms (≥1/1000, <1/100) komen voor: verhoogd bloedcristallinefosfatasie, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen, artrose, tachycardie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose, lymfopenie, syncopie, migraine, tremor, slaapproblemen, visusstoornis, stoornissen van het gevoel van het oog, infectie, irritatie of ontsteking van het oog, oorproblemen, astma, dyspneu, dysfonie, neusverstopping, rectale bloeding, braken, dyspepsie, opgezette buik, verstopping, hematurie, nierfunctiestoornissen, blaas- en urinewegsymptomen, urticaria, psoriasis, ecchymosen en toegenomen blauwe plekken, purpura, dermatitis en eczeem, harsuut, hypokaliëmie, toegenomen lipiden, verstoerde eetlust, hyperurikemie, opportunistische infecties, sepsis, abces, gewrichtsontsteking, huidinfectie, oppervlakkige schimmelinfecties, toevallige verwonding, verslechterde genezing, benigne huidpilletumor, hypertensie, blozen, hematoom, pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening, systemische lupus erythematoses, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, stoornissen in de menstruatiecyclus en uterine bloedingstoornissen, stemmingswisselingen, angst. Zelden (≥1/10.000, <1/1000) komen voor: hartstilstand, kransslagaderinsufficiëntie, angina pectoris, pericarditis, congestief hartfalen, palpaties, pancytopenie, purpura die verband houdt met idiopathische trombocytopenie, multiple sclerose, gelaatsparalyse, panofthalme, iritis, glaucoom, gehoerverlies, tinnitus, longoedeem, faryngaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis, pancreatitis, darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis, gastritis, proteinurie, nierpijn, erythema multiforme, panniculitis, rhabdomyolyse, schildklier-aandoening, hypercalciëmie, hypocalciëmie, fascitis necroticans, virale meningitis, wondinfecties, dermatitis, melanoom, plaveiselcarcinoom van de huid, bloedvatstelsel, aortastenose, tromboflebitis, aneurysma aortae, serumziekte, hooikoorts, levernecrose, hepatitis, leververvetting, cholelithiasis, verhoogd bilirubine in het bloed. Verder zijn gemeld: damperforatie, reactivatie van hepatitis B, demyelinisatie (waaronder oogzenuwontsteking en syndroom van Guillain-Barré), interstitiële longziekte, inclusief longfibrose, cutaneuze vasculitis, anafylaxie, hepatoplenisch T-cellymfoom. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. Farmacotherapeutische groep: selectieve immunosuppressiva. Allevastatus: U.R. Registratienummers: EU/1/03/256/001-10 Vergoeding: Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis. Registratiehouder: Abbott Laboratories Ltd. Queenborough, Kent ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Sinusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.

HUMIRA®
adalimumab

Abbott
Immunology

DERMATOLOGIE IN BEELD

Recidiverende zwelling van de wang

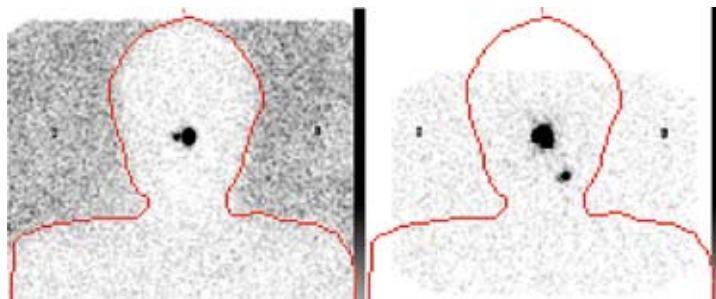
R.I.F. van der Waal¹, M.M.C. van Buul²

¹ Dermatoloog, afdelingen Dermatologie
² Nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

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



Figuur 1. Erythemasquameuze laesie met erysipelas rechts suboculair op de wang.



Figuur 2a

Figuur 2b

Figuur 2. Lymfeklierscintigram, anterieure opnamen na 30 minuten (figuur 2a) en 5,5 uur (figuur 2b). Rechts is geen lymfeafvoer zichtbaar; links is er drainage via de lymfeklieren onder de kaakhoek.

Een 34-jarige patiënte presenteert zich op de polikliniek Dermatologie wegens een erythemasquameuze maculaire laesie van 10 (cm) diameter op de rechterwang. Een soortgelijke kleinere laesie is er ook op de linkerwang. Anamnesticch blijkt er geen sprake van atopie in de voorgeschiedenis of familieanamnese te zijn, noch zijn er aanknopingspunten voor contactallergie.

Initieel wordt behandeld met fluticasonzalf volgens afbouwschema, later gecombineerd met tweemaal daags chloorhexidine-1%-crème FNA op nattende laesies. Desondanks ontwikkelt zich in de loop van een week secundaire impetiginisatie van de rechterwang. Na afname van een banale kweek vindt succesvolle behandeling plaats met flucloxacilline p.o. gedurende één week.

Wegens kort daarop herhaalde recidieven van eczeem met erysipelas rechts suboculair op de wang (figuur 1) wordt driewekelijkse onderhoudsbehandeling met benzathinebenzylpenicilline 1,2 x 10⁶ IE i.m. geïnitieerd. Tevens wordt radionuclide lymfeklierscintigrafie uitgevoerd met behulp van 2 x 20 MBq Tc-99m nanocolloïd, in een volume van 0,05 ml s.c. toegediend, links en rechts hoog op de neusrug. De dynamische serie van 5 minuten per opname gedurende de eerste 30 minuten toont aan geen van beide zijden afvloed naar de kaakhoek of de preauriculaire regio (figuur 2a). De transit time is dus meer dan 30 minuten. Op de late opnamen tot 5,5 uur na injectie wordt rechts geen afvloed gezien, terwijl links activiteit verplaatst is naar lymfeklieren onder de kaakhoek (figuur 2b). Aansluitend is patiënte door de fysiotherapeut geleerd zelf manuele lymfedrainage toe te passen. Met het beschreven beleid kon een sterke reductie van het aantal erysipelasepisodes worden bereikt.

Erysipelas induceert vaak microvasculaire schade en kan daardoor predisponeren tot de ontwikkeling van secundair lymfoedeem. Dit kan vervolgens sneller tot recidieferysipelas leiden en zo tot verdere toename van de lymfoedeemproblematiek.

Het radionuclide lymfeklierscintigram is een simpele, niet-invasieve methode om op iedere willekeurige plaats van de huid aan te tonen of uit te sluiten of er sprake is van afvloedstoornissen van het lymf-systeem.

Diagnose

Secundair lymfoedeem van de rechterwang, ontstaan na erysipelas op basis van geïmpetiginiseerd eczeem.

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

INLEIDING

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

CASUS 3

Man, 36 jaar. Bij jaarlijkse naevuscontrole, in verband met meerdere klinisch atypische naevi, valt een donkere laesie aan de rechterschouder op. In zijn voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Het meest duidelijke kenmerk in deze laesie is een pseudopigmentnetwerk.

- a. juist
- b. onjuist

2. Deze laesie heeft dikke gehyperpigmenteerde, vertakte streaks, diagnostisch voor een melanoom.

- a. juist
- b. onjuist

3. Pseudohoorncysten worden door de gehele laesie gezien.

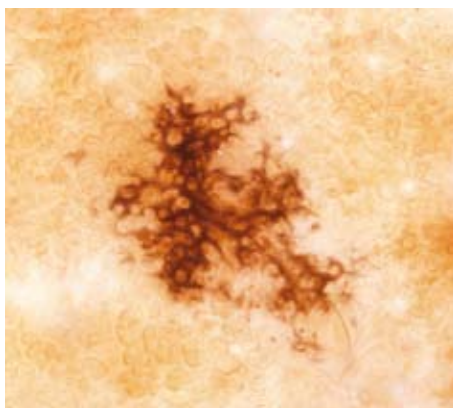
- a. juist
- b. onjuist

4. Bij deze laesie is een moth-eaten karakter zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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



Myk-1

Voetschimmel dodend!

Verkorte productinformatie Myk-1:

Samenstelling: Myk-1 Lotion bevat 10 mg/ml (crème 10 mg/g) sulconazolnitraat als werkzame stof. **Indicaties:** Lokale behandeling van huidmycosen veroorzaakt door schimmelsoorten, zoals: tinea corporis en tinea pedis, tinea versicolor, candidiasis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor sulconazol of één van de bestanddelen. **Gebruik tijdens de zwangerschap:** Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Elke aanraking met de ogen vermijden. De aanwijzingen met betrekking tot de duur van de behandeling moeten goed worden nageleefd. **Dosering:** Uitsluitend voor gebruik op de huid. Myk-1 moet 1 à 2 maal daags geappliedeerd worden op de laesies en directe omgeving. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen zijn waargenomen: pruritus, branderig gevoel, erythema, tintelend gevoel, blaasjesvorming, irritatie, contactdermatitis en sensibilisatie. **Verpakking:** Tube met 30 gram hydrofiele crème. In het register ingeschreven onder RVG 10875. Lotion met 20 ml oplossing. In het register ingeschreven onder RVG 18384. **Registratiehouder:** Will-Pharma B.V. Wilgenlaan 5, 1161 JK Zwanenburg.

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: essentieelzout, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbitaat 60, sorbitansteaaraat, glycerol, methylhydroxybenzoesaat, propylhydroxybenzoesaat, xanthaangom, gezuiverd water. **Werking:** Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon- α , aangetoond na applicatie van imiquimod op genitale wratten. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidaandoeningen veroorzaken. Niet gebruiken tot huid is genezen van eerdere medicamenteuze of chirurgische behandelingen. **Indicatie sBCC:** kleine superficiële basaalcelcarcinomen 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 zekere per behandeling. Een rustperiode is mogelijk bij lokale huidreacties. 12 weken na afloop van de behandeling, dient de respons geëvalueerd te worden. **Waarschuwingen en voorzorgen sBCC:** niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haarlijn. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgenomen, is mogelijk. Geen klinische ervaring bij immuuncompromitteerde patiënten of recidiverende of eerder behandelde BCC's. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (26%), waaronder erythem, huidaerosie, schilfering en korstvorming. Systemisch: rugpijn (1%) en griepachtige verschijnselen (3,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van urogenitale genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening GW:** 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wrat, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd interne oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met imiquimod dient te worden voortgezet totdat de 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 voorhuid zijn beperkt. Onbesneden mannen moeten de voorhuid dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Toepassing op inwendige genitale wratten zoals urethrale, intra-vaginale, cervicale, rectale of intra-anaal wratten wordt niet aanbevolen. Niet toepassen op open zweren en wonden. Voor seksueel contact plaatsvindt, dient men imiquimod van de huid te wassen. Imiquimod kan de sterkte van condooms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immuuncompromitteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** lokale huidreacties (34%), waaronder erythem, huidaerosie, exoriatie, schilfering en oedeem. De meeste huidreacties zijn licht tot matig van aard en verdwijnen binnen twee weken nadat de behandeling wordt gestaakt. Systemische reacties, waaronder hoofdpijn (4%), griep-achtige symptomen (1%) en spierpijn (1,5%) zijn tevens beschreven. **Indicatie AK:** klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hyperproliferatieve actinische keratose (AK) op gelaat en hoofdhaar bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cytotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden geïndiceerd of minder geschikt zijn. **Dosering en wijze van toediening AK:** Behandeling moet worden geleid en gemonitord 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 behandelingsrijke periode 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 baseren. Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvleugels of op en/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 hoofdhaar. 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 juist op de aanbrengplaats (14%) en een brandend gevoel op de aanbrengplaats (5%). Erythem (24%) en een ernstige vorm van schilfering 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 hyper-pigmentatie na behandeling, welke bij sommige patiënten blijvend van aard is. In studies vond men een afname van het hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes bij normale uitgangswaarden niet klinisch significant. Bij patiënten met verlaagde uitgangswaarden, niet bestudeerd. **Interacties:** Interacties met andere geneesmiddelen, met inbegrip van 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:** Omdat geen meetbare hoeveelheden (>5ng/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleveringsinfo:** LR, EU/1/98/080/001.

MEDA

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

5% crème
Aldara™
Imiquimod

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 en kwantitatieve 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, slapigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen. **Hartaandoeningen:** tachycardie, palpitaties. **Maagdarmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree. **Lever- en galaandoeningen:** verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** myalgie. **Algemene aandoeningen:** overgevoeligheidsreacties (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

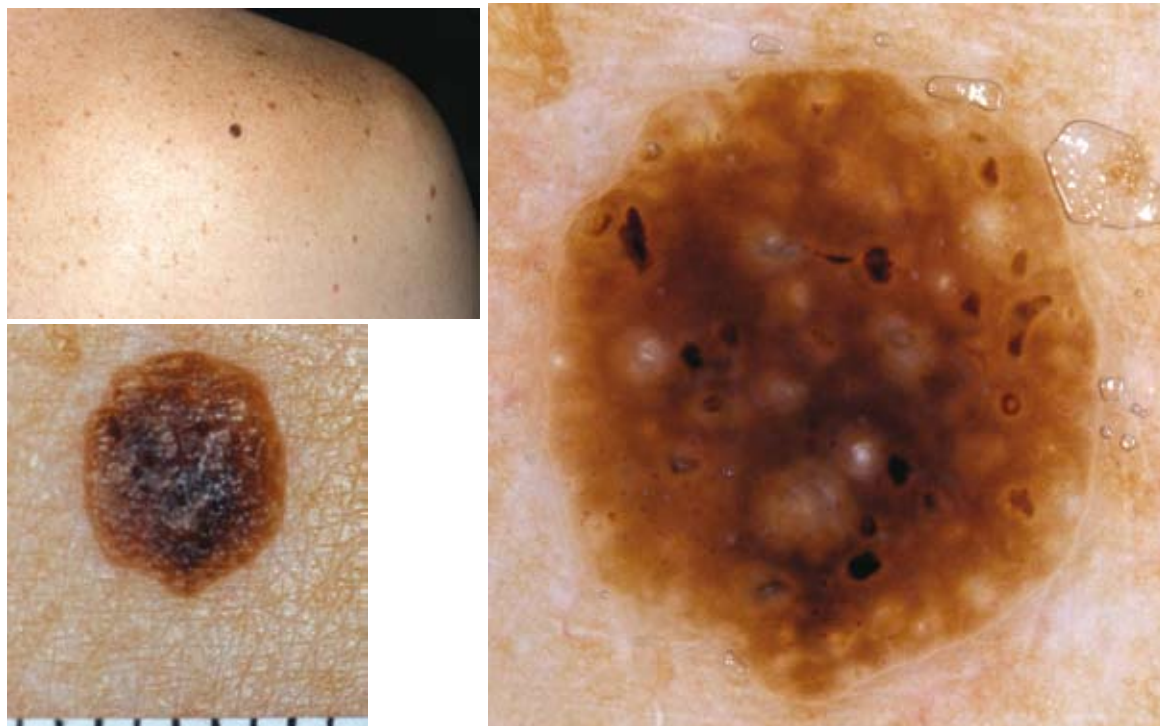
1. IMS-MIDAS MAT, 2e kwartaal 2008.

Schering-Plough
Postbus 329, 3900 GC Houten

AERIUS®
desloratadine

2008-NL-051

CASUS 4



Man, 50 jaar, met sinds 9 maanden een jeukende huidverandering aan de rechterschouder. In zijn voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. In deze laesie zijn melanocytair kenmerken aanwezig.

- a. juist
- b. onjuist

2. De donkerbruine ronde structuren zijn globules.

- a. juist
- b. onjuist

3. De witte structuren zijn gebieden met histologische kenmerken van regressie.

- a. juist
- b. onjuist

4. De geleiachtige begrenzing in deze laesie is karakteristiek voor deze laesie.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

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

Zie antwoorden op pagina 216.

HUD, SEKS EN CURIOSA

Vaders prinses

Door 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

Silke is een wat teruggetrokken kind. Nurks én een beetje een dromer. Zit zij in de klas, vervliegen haar gedachten naar een leven als koe die, zwaar en log, in de wei plotseling begint te rennen. Steeds harder. Zo hard dat de koe verandert in een vogel. Haar juf Marian frons de wenkbrauwen bij zoveel dromerij. Zij zegt: "Je bent zo stil. Alsof je steeds met je gedachten ergens anders bent (...) Als er iets is, dan kun je altijd naar me toekomen." Maar Silke hoort die woorden nauwelijks, roept "tot morgen" en holt het schoolgebouw uit.

Bij voorkeur zit Silke in het grote park. Daar ontmoet zij op een dag Engel, een meisje met 'ogen zo blauw als de lucht op een warme zomerdag. Eindeloos blauw zonder spatje of vlekje.' Engel zoekt toenadering, Silke weert af. Zoals altijd. Vriendschap zoekt zij niet. Met niemand. De volgende ochtend wordt Engel geïntroduceerd als nieuw klasgenootje. Engel gaat naast Silke zitten.

"Hoi", mompelt Silke.

"Zit je alleen?"

Ze kijkt Engel aan. "Hoezo?"

Engel haalt haar schouders op. "Je hebt zoveel ruimte om je heen."

"Ik ben dol op ruimte. Hoe meer, hoe beter," zegt Silke.'

GLIMMENDE PILLETJES

Silke is de hoofdpersoon in het jeugdboek van Tanneke Wigersma *Acht dagen met Engel*.¹ Er is iets aan de hand met Silke. Maar wat? Ook thuis is zij schichtig. Het liefst rent zij meteen naar haar kamer en haar konijn Ko. Dan hoort zij voetstappen. De voetstappen van haar vader. 'Was ze maar een konijn. Konijn. Konijn. Het woord konijn botst tegen de binnenkant van haar hoofd. Konijn! Konijn! Konijn!' Als konijn kan ze wegspringen en in een hol duiken. En als vader haar roept, antwoordt zij niet. Zij is immers een konijn... Vader opent de deur en geeft haar een cadeau: een nieuwe voerbak voor Ko. Vader noemt haar "mijn prinses" en zoent haar liefdevol op de wang. Silke gaat haar jongere



zusje in bed stoppen en rent de kamer uit. Een dag later krijgt de lezer een oorvig van de werkelijkheid. 'Vader duwt Silke zacht haar kamer binnen. Silke kruipt onder de dekens, maar ze zijn niet diep genoeg. Het is daar niet diep genoeg van vader weg. (...) Hij gaat op de rand van het bed zitten. "Mijn grote meid", zegt hij terwijl hij haar haar streelt. Ze doet haar ogen dicht. Ze voelt hoe hij naast haar kruipt. Het bed is te klein voor hem. Hij drukt zwaar tegen haar aan. Ze hoort iets ritselen en er valt iets op haar borst. Ze moet haar ogen wel opendoen. Op haar borst ligt een glimmende strip met pilletjes.

"Wat is dit?"

"De pil", zegt vader. "Het wordt tijd dat je hem gaat gebruiken. (...) Je zult minder last van buikpijn hebben. En je krijgt geen puistjes. Je bent zo mooi nu."

HET GEZIN ALS SCHULDIG LANDSCHAP

Het gaat bij seksueel misbruik om alle opgedrongen seksuele gedragingen van een volwassene of een adolescent aan een kind. In Nederland is



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

seksueel contact met een kind jonger dan twaalf jaar strafbaar. Ook contact met een jongere tussen de twaalf en zestien jaar is strafbaar, maar de politie komt alleen in actie bij aangifte en klacht door de jongere. Strafbaar is evenzeer een volwassene die seksueel contact heeft met een minderjarige (jonger dan achttien jaar) die afhankelijk is van hem of haar, zoals een ouder met een kind of een docent met een leerling. Bij seksueel misbruik is vaak sprake van de combinatie van 'grooming' en bedreiging. Onder 'grooming' wordt verstaan: hofmakerij "wij hebben samen een geheimpje", "jij bent papa's eigen meisje". Na de grooming volgt de bedreiging: "Papa moet naar de gevangenis als je erover praat", "Mama wordt erg verdrietig als zij ons geheimpje weet." Het kind kan de gedragingen van de misbruiker niet weigeren door het lichamelijke of relationele overwicht, de emotionele druk, of door dwang en geweld.

Seksueel misbruik van kinderen binnen het gezin vindt vaker plaats dan men denkt. Het is de ouder, een ander gezins- of familielid of een huisvriend die het misbruik pleegt. De huiselijke omgeving biedt de mogelijkheid om alles verborgen te houden, waardoor jarenlang misbruik mogelijk is. Vaak persisteert het kind in zwijgen omdat het loyaal wil zijn tegenover de ouders, vanwege angst en schaamte, of de vrees voor fysiek geweld. Tientallen kilo's beleidsrapporten en -adviezen zullen hierover verschenen zijn. Ook richtlijnen, voor heel wat beroepsgroepen, zijn opgesteld, zoals de richtlijn Preventie Kindermishandeling van de JGZ. Ook in dit tijdschrift is vurig gepleit voor meer alertheid, bij dermatologen dus.² Wat vaak mist, is de stem van het slachtoffer dat vaak getraumatiseerd is, en te jong om de diepste gevoelens in taal te uiten. Voor indringende casuïstiek kan men ook terecht bij de bellettrie. Maar een jeugdboek over incest en seksueel misbruik schrijven, dat is nogal een uitdaging. Tanneke Wigersma slaagt met glans.

BREKENDE MOEDER

Engel vermoedt dat er iets mis is. Of Silke problemen heeft thuis... Silke is namelijk stil en antwoordt nauwelijks. 'Het liefst zou ze Engels benen vastbinden aan de bank. Met van dat dikke scheepstouw'. Dan treft Engel pardoos doel: "Zit hij aan je"? Silke verstijft en voelt een vrieskou langs haar benen omhoog trekken. Zij antwoordt niet waar zij liefst hardop wil ontkennen. Is het immers ook niet haar schuld (haar vader vertelde haar dat zij hem verleide)? Wie zal haar geloven? Kan haar moeder dit aan? Maar haar jongere zusje... hoe zal het met haar gaan? Wacht haar het zelfde lot als Silke blijft zwijgen? Dit zusje is uiteindelijk de reden dat Silke toegeeft. Haar zusje mag niet overkomen wat haar gebeurde... En de meisjes stappen naar juf Marian. Acht dagen met Engel is een tour de force. Wigersma mijdt pathos en grote woorden. En Silke is niet 'louter' een willoos slachtoffer, zij is een kind van vlees en bloed: lastig, nukkig, onpeilbaar en soms ronduit onuitstaanbaar. Acht dagen met Engel is een intrigerend en prachtig geschreven boek. Het is de integere evocatie van een uiterst kwetsbaar meisje... Als Engel aan Silke vraagt of zij met haar moeder daarover heeft gesproken, denkt Silke: 'Als ik haar vertel wat er aan de hand is dan breekt ze. In twee stukken. Daar sta ik dan met twee stukken moeder. Het onderstuk rent naar de keuken om chips te pakken. Het bovenstuk schudt haar hoofd en begint te huilen. En het komt nooit meer goed.'

Indringend geeft Tanneke Wigersma stem aan wat in de spreekkamer vaak hooguit verholen aanwezig is, en meestal zelfs afwezig. Het navrante daarbij is dat de vader van Silke... huisarts is.

LITERATUUR

1. Wigersma T. *Acht dagen met Engel*. Lemniscaat, Rotterdam 2004.
2. Bilo RAC, Oranje AP. *De huid: een gevoelig raakvlak*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:322-7.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 3

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

Ink spot lentigo

De laesie is een donker gehyperpigmenteerde lentigo solaris lijkend op een druppel inkt op vloeipapier. Dermatoscopisch is een donkerbruin tot zwart pseudopigmentnetwerk met sterk vertakkende streaks zichtbaar. Histologisch zijn de retelijsen sterker gepigmenteerd door een verhoogde hoeveelheid melanine. Het ontstaat vaak als een solitaire laesie op de romp van mensen met een huidtype I of II met een voorgeschiedenis van sterke zonverbrandingen en wordt meestal omgeven door multiële lentigines solares. Als in de laesie gebieden met regressie, blauw-witte waas en meerdere kleuren aanwezig zijn, zou differentiaal diagnostisch ook gedacht moeten worden aan een melanoom.

Casus 4

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

Verruca seborrhoica

Verrucae seborrhoicae vertonen geen diagnostische criteria van een melanocytair laesie. Primaire diagnostische kenmerken zijn multiële pseudohoorn cysten, comedo-achtige openingen, fissuren en ridges (brain-like) en licht-bruine vingerafdruk structuren. Secundaire kenmerken zijn afwezigheid van een pigmentnetwerk, een gelei-achtige begrenzing, haarspeld vaten in geïrriteerde verrucae seborrhoicae, een pseudo blauw-witte kleur en pseudo radial streaming. Een enkele pseudohoorn cyste of comedo-achtige opening kan ook voorkomen bij melanomen en papillomateuze naevi naevocellulares. (De in deze laesie aanwezige kenmerken zijn onderstreept.)

Gezocht: radiotherapieapparaat

Een nuttig gebruik van oude DERMATIS '25' radiotherapieapparatuur (ENRAF-NONIUS) ten behoeve van onderzoek van watermerken in zeventiende-eeuws papier.

Het onderzoek van etsen en gravures uit de tijd van Rembrandt is zeer gebaat bij röntgenopnamen met 'Grenz'-straling. Deze straling maakt het watermerk in het papier zichtbaar zonder dat de afbeelding die op het papier is aangebracht dit watermerk verstoort. De methode is gepubliceerd in 'An Improvement in Grenz Radiography of Paper to Record Watermark, Chain and Laid Lines'¹ en in 'Een verbetering in de methode om watermerken in papier röntgenologisch vast te leggen'.²

Theo en Frans Laurentius in Middelburg hebben een opstelling in gebruik waarmee reeds vele duizenden opnamen zijn gemaakt en waarover in twee boeken is gepubliceerd.^{3,4}

Aangezien het radiotherapieapparaat zijn levenseinde nadert zijn wij op zoek naar een opvolger om de techniek voor de toekomst veilig te stellen.

Daarom ontvangen wij graag bericht indien er ergens nog een exemplaar van zo'n apparaat voorhanden is.

Voor meer informatie:

Jan van Aken

e-mail: jvnaken@casema.nl

Telefoon: 030 - 65 61 097



1. *Studies in Conversation*, 2003.
2. *NVS nieuws, Nederlandse Vereniging voor Stralingshygiëne*, 2005.
3. *Watermarks 1600-1650 found in the Zeeland Archives*, 2007.
4. *Watermarks 1650-1700 found in the Zeeland Archives*, 2008.