

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

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

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden
verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand
of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch,
mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier,
zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze
en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en
auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledig-
heid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen
enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard 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

ARTIKELN

Formaldehyde en formaldehydedonoren	
I. Formaldehyde, een lastig contactallergeen	350
Het moeilijke ulcus cruris: een retrospectieve studie naar het nut van een klinisch opname	357

QUIZ

362

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het 'papular-purpuric gloves and socks'-syndroom	364
Elastosis perforans serpiginosa en cutis laxa als gevolg van langdurige behandeling van de ziekte van Wilson met D-penicillamine	367

QUIZ

372

REFERAAT

Dyskeratosis follicularis - De ziekte van Darier	373
--	-----

VERENIGING

Ontwikkeling van een richtlijn	
Focusgroepdiscussie	378

HUID, SEKS EN CURIOSA

Het grote rijgen	380
------------------	-----

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Ook mutaties in plectine kunnen leiden tot epidermolysis bullosa simplex	384
Effectiviteit en veiligheid van 'pulsed dye'-laserbehandeling voor chronisch discoïde lupus erythematosus	386

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een gemakkelijk bloedende tumor op de vinger	390
--	-----

ERRATUM

392

ARTIKELLEN

Formaldehyde en formaldehydedonoren*

I. Formaldehyde, een lastig contactallergeen

A.C. de Groot¹, M-A. Flyvholm², G.J. Lensen¹, T. Menné³, P-J. Coenraads¹

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denemarken

³ Gentofte Hospital, Dermato-Allergy Department K, Hellerup, Denemarken

Correspondentieadres:

Dr. A.C. de Groot

Schipslootweg 5

8351 HV Wapserveen

Telefoon: (052) 1320332

E-mail: antondegroot@planet.nl

* Dit artikel is – in veel uitgebreidere vorm – gepubliceerd in *Contact Dermatitis*. De uitgever en de hoofdredacteur van *Contact Dermatitis* hebben toestemming gegeven deze versie van het daar gepubliceerde artikel op te nemen in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*.

INLEIDING

Formaldehyde is een bekende, veelvoorkomende oorzaak van contactallergie. De stof wordt in een breed scala aan consumentenproducten aangetroffen en heeft ook een groot aantal industriële toepassingen. Vaak worden deze producten niet geconserveerd met formaldehyde per se, maar met stoffen die onder gebruiksomstandigheden formaldehyde afgeven, de zogenaamde formaldehydedonoren (*releasers*). Voorbeelden hiervan zijn quaternium-15 en imidazolidinylurea in cosmetica, de Bioban®-conserveermiddelen en Grotan® BK in metaalbewerkingsvloeistoffen en ureum- en melamineformaldehydharzen, die als *finishes* kunnen voorkomen in kleding om kreukken van de stoffen tegen te gaan.

In verschillende artikelen en recente naslagwerken zijn lijsten gepubliceerd met de namen van formaldehydedonoren.¹⁻⁴ Dergelijke lijsten worden

vaak meegegeven aan patiënten die een positieve plakproefreactie hadden op formaldehyde met de instructie om de betreffende chemicaliën en producten die deze stoffen bevatten te vermijden. Het is echter grotendeels onbekend of dat echt nodig is.^{5,7} Het doel van dit literatuuronderzoek is om een overzicht te geven van de formaldehydedonoren en hun relatie met allergie voor formaldehyde. Dit overzichtartikel wordt in twee delen gepubliceerd. In deel 1 wordt (contactallergie voor) formaldehyde besproken en in deel 2 wordt een kritische inventarisatie gepresenteerd van de stoffen die in de literatuur als formaldehydedonoren beschreven zijn en hun relatie met contactallergie voor formaldehyde.

FORMALDEHYDE

Formaldehyde (methanal) is een kleurloos gas met een karakteristieke scherpe geur. Formaline is een 37-40% oplossing van formaldehyde in water, waarvan 10-15% methylalcohol is toegevoegd om polymerisatie te voorkomen. Dit eenvoudige aldehyde komt overal in de omgeving voor en is aanwezig in de rook van brandend hout, houtskool, tabak, aardgas en kerosine. Formaldehyde wordt ook van nature aangetroffen in bepaalde voedingsmiddelen zoals koffie (vooral instantkoffie), kabeljauw, kaviaar, ahornstroop, shiitake paddenstoelen en gerookte ham. Formaldehyde is een irritans, een allergeen en mogelijk een carcinogeen.⁶ De stof kan ontstaan door metabolisering van aspartaam – een kunstmatige zoetstof – en mogelijk migraine veroorzaken bij mensen die allergisch zijn voor formaldehyde.⁸

TOEPASSINGEN VAN FORMALDEHYDE

Formaldehyde doodt de meeste bacteriën en schimmels en wordt al heel lang toegepast als desinfectans en als conserveermiddel. Het wordt gebruikt in een groot aantal chemische processen en in een uitgebreid scala aan producten (tabel). Formaldehyde zelf kan als actief ingrediënt (biocide) aan een product zijn toegevoegd, maar is er vaker in aanwezig, doordat de producten formaldehydedo-

Antitranspiratiemiddelen	Middelen tegen roest
Antivries	Middelen tegen wratten
Balsemvloeistoffen	Multiplex
Bindmiddelen	Ongediertebestrijding
Bouwmaterialen	Oppervlakteactieve stoffen
Cellulose-esters	Orthopedisch gips
Cosmetica	Papierindustrie
Desinfectantia	Poetsmiddelen
Drukinkt	Productie van explosieven
Fenolharsen in kleefmiddelen en schoeisel	Productie van steenwol (rotswol) en andere minerale wolsoorten
Fotopapier en fotografische chemicaliën	Schoeisel
Impregneermiddelen	Schoonmaakmiddelen
Kleding, stoffen voor kleding	Schoonmaakmiddelen voor metaal en banden
Kleefmiddelen (lijmen, stijfjel, cement)	Snijvloeistoffen
Kleurstoffen	Spaanplaat
Koelvloeistoffen	Stankverdrijvers
Koolwaterstoffen (zoals olie)	Stijfjel
Laboratoriumchemicaliën	Tandpasta
Landbouwchemicaliën (desinfectie van zaaigoed)	Toiletartikelen
Latex rubber	Uitharders
Leerlooien	Verfoplossers
Lijmen	Verven, lakken, metaalcoatings
Materialen om vloeren te leggen	Visverwerkende industrie
Metaalbewerkingvloeistoffen: snijvloeistoffen, koelvloeistoffen	Vulmiddelen
Metaalcoating	Vuurvertragers
Middelen tegen meeldauw (fruit, groenten)	Weefselfixatie

Tabel. Producten die formaldehyde kunnen bevatten en processen waarbij formaldehyde gebruikt kan worden.^{1,9-12 *}

* Deze applicaties zijn in de loop van de jaren beschreven als contactmogelijkheden met formaldehyde; het is ons niet bekend of formaldehyde op dit moment in deze producten en processen wordt toegepast.

noren als conserveermiddelen bevatten. Daarnaast kunnen er ‘verborgen’ bronnen van formaldehyde zijn (waarvan de fabrikant vaak geen weet heeft) zoals formaldehyde dat is gebruikt om een van de basismaterialen van het product te conserveren of formaldehyde dat gebruikt is om de vaten, waarin de producten of een of meer van de basismaterialen daarvan bewaard zijn, te steriliseren. In de Europese Unie moeten consumentenproducten, die meer dan 0,05 gewichtsprocent formaldehyde bevatten, de melding ‘bevat formaldehyde’ laten zien.

PLAKPROEVEN MET FORMALDEHYDE

Plakproeven met formaldehyde zijn niet erg betrouwbaar. Vroeger werden 3-5%-oplossingen gebruikt voor plakproeven, hetgeen in veel fout-positieve (irritatieve) reacties resulteerde. Op dit moment is 1% (in water) de standaardtestconcentratie. Ook bij deze concentratie worden nogal eens fout-positieve reacties gezien, aangezien ze in < 50% van de gevallen reproduceerbaar zijn.¹³ Omgekeerd komen ook fout-negatieve reacties voor: de patiënt is wel allergisch, maar dat blijkt niet uit het allergologisch onderzoek.¹⁴ Als het onderzoek van Trattner et al. met gelijktijdig testen van 1% en 2% in water betrouwbaar is, zou 40% van de patiënten die wel allergisch zijn voor formaldehyde niet reageren op de plakproef met de standaard-1%-concentratie.¹⁵ Er gaan momenteel stemmen op om de testconcentratie te verhogen tot 2% om dit probleem te

voorkomen; dit zal natuurlijk wel weer de kans op fout-positieve reacties vergroten, waardoor patiënten ten onrechte te horen krijgen dat ze allergisch zijn voor formaldehyde. Plakproeven met formaldehyde blijven problematisch!

HOEVAAK KOMT ALLERGIE VOOR FORMALDEHYDE VOOR?

Tot ongeveer 1980 kwam allergie voor formaldehyde zeer veel voor in Canada, de VS, Japan en veel Europese landen. In die tijd werd formaldehyde per se gebruikt als desinfectans, als conserveermiddel in cosmetica, als antiperspirans en in textiel-finishes die grote hoeveelheden formaldehyde loslieten. Sindsdien is het gebruik als antiperspirans grotendeels gestaakt, werd formaldehyde als desinfectans vervangen door stoffen zoals glutaraldehyde en glyoxal, werden in cosmetica formaldehydedonoren gebruikt in plaats van formaldehyde per se en werden textiel-finishes ontwikkeld die veel minder formaldehyde afgeven. Sinds de tachtiger jaren is de frequentie van contactallergie onder patiënten die vanwege verdenking op contactallergie epicutane testen ondergaan aanzienlijk gedaald, waarbij overigens ook de verlaging van de testconcentratie naar 1% een rol gespeeld kan hebben (zie boven).

Op dit moment ligt de frequentie van allergie voor formaldehyde bij plakproeven in de meeste Europese landen stabiel op 2%-3%;¹⁶⁻¹⁸ in Amsterdam (VUMC) was dat in de periode 1996-2000 2,0%.¹⁸ In de VS

zijn frequenties van 8%-9% eerder regel dan uitzondering.¹⁹⁻²² Waardoor deze grote verschillen – die reproduceerbaar zijn en betrouwbaar lijken – veroorzaakt worden, is niet goed bekend; striktere selectie van patiënten in de VS zal een rol spelen. Vrouwen zijn iets vaker gesensibiliseerd voor formaldehyde dan mannen (factor 1,2-1,5).

RELEVANTIE VAN POSITIEVE PLAKPROEF-REACTIES

Het bepalen van de relevantie van een aangetoonde allergie – toch al een van de moeilijker aspecten van plakproeven – voor formaldehyde blijkt zeer moeilijk, onder meer omdat de stof aanwezig is in zo veel verschillende producten. Op cosmetica kan men lezen of ze formaldehyde of een van de donoren bevatten, maar dat geldt niet voor huishoudelijke producten, verven, lijm en dergelijke. Wanneer consumentenproducten > 0,05% (500 ppm) formaldehyde bevatten, moet dat in de EU op de verpakking zijn aangegeven. Het is echter ondubbelzinnig aangetoond dat kleinere hoeveelheden (200-300 ppm) in staat zijn om allergisch contacteczeem te induceren (zie verderop in dit artikel).²³⁻²⁵ Omgekeerd is het niet altijd zo, dat wanneer een product formaldehyde bevat, dit ook aanleiding zal geven tot eczeem, bijvoorbeeld bij een lage concentratie – en dat is nooit bekend – en bij het gebruik van producten die verdwenen worden met water en snel weer van de huid verdwijnen (zeep, shampoo, cleansingsproducten, afwasmiddel, schoonmaakmiddel). Om de zaak nog ingewikkelder te maken: patiënten zijn doorgaans blootgesteld aan vele producten die individueel geen cutane bedreiging vormen, maar wanneer ze in combinatie, achter elkaar of gedurende langere periode gebruikt worden, kan de grens waarbij allergisch contacteczeem ontstaat, doorbroken worden.

Als gevolg hiervan kan er bij patiënten die allergisch zijn voor formaldehyde in slechts een enkel geval een duidelijke relatie worden aangetoond tussen het eczeem en het gebruik van een of meer formaldehyde bevattende producten. In de literatuur worden sterk wisselende relevantiepercentages voor positieve plakproeven met formaldehyde aangegeven. In studies in de VS van de North American Contact Dermatitis Group (NACDG) werd slechts 12-33% van alle reacties als 'zeker relevant' of als 'waarschijnlijk relevant' beschouwd, hetgeen illustreert hoe moeilijk het is om bronnen van expositie aan formaldehyde aan te wijzen die aanleiding geven tot allergisch contacteczeem.¹⁹

Op dit moment wordt aangenomen dat vooral cosmetica en huishoudelijke producten zoals schoonmaakmiddelen en afwasmiddelen – waarin vaak formaldehydedonoren worden gebruikt – verantwoordelijk zijn voor het eczeem bij patiënten met een allergie voor formaldehyde.^{15,26} Als beroepsdermatose komt contacteczeem door formaldehyde vooral voor bij metaalbewerkers en in de medische en paramedische beroepen (verpleegkundigen, laboranten, schoonheidsspecialisten).²⁷⁻³⁰

HOE ZIET ALLERGISCH CONTACTECZEEM DOOR FORMALDEHYDE ER UIT?

Patiënten met een contactallergie voor formaldehyde zijn vaak vrouwen met handeczeem, al dan niet gecombineerd met eczeem in het gezicht.²⁸⁻³¹ Dit wordt verklaard door blootstelling van de handen van vrouwen aan schoonmaakmiddelen en afwasmiddelen. Deze producten bevatten naast formaldehyde ook detergentia, die de barrièrefunctie van de huid aantasten, waardoor de penetratie van het allergeen bevorderd wordt.³¹ Het eczeem op het gelaat is meestal toe te schrijven aan cosmetica die formaldehydedonoren bevatten. Handeczeem is ook de meest voorkomende manifestatie bij beroepsmatig contact met formaldehyde in de (para)medische beroepen en bij metaalbewerkers.

DE PROGNOSE VAN ALLERGISCH CONTACT-ECZEEM DOOR FORMALDEHYDE

Omdat formaldehyde zo wijdverbreid voorkomt in de omgeving, is contact ermee moeilijk geheel te vermijden en allergisch contacteczeem door formaldehyde is dan ook vaak een chronisch probleem. Veel producten (zoals schoonmaakmiddelen en afwasmiddelen) hebben geen label met bestanddelen en als het product < 0,05% formaldehyde bevat, hoeft de fabrikant dat er niet op te zetten. Als formaldehyde in producten zit die wel gelabeld zijn, zoals cosmetica, is dat altijd vermeld op het etiket (tenzij afkomstig van een donor, dan wordt alleen de donor vermeld). In een aantal gevallen is formaldehyde echter afkomstig van 'verborgen' bronnen en wanneer de fabrikant daarvan niet op de hoogte is, zal formaldehyde dus ook niet in de lijst van bestanddelen staan. Veel patiënten blijken bovendien moeite te hebben met het correct interpreteren van de labels, omdat ze niet alleen naar de naam formaldehyde moeten zoeken, maar ook naar de namen van de donoren.³² Bovendien blijkt het regelmatig voor te komen dat cosmetica wel donoren bevatten, maar dat ze niet op het etiket vermeld zijn.³³

Van een groep patiënten met een allergie voor formaldehyde, die goed geïnstrueerd waren hoe ze formaldehyde moesten vermijden, bleek bijna 4/5 na 1-5 jaar nog contact te hebben met één of meer producten die formaldehyde bevatten.³¹ Het gevolg is dat ook bij patiënten die actief proberen om contact met producten met formaldehyde te vermijden, het eczeem zelden geheel zal genezen. De meesten van hen hebben periodiek exacerbaties van hun eczeem,^{28-32,34} ofschoon wel minder dan diegenen die er helemaal niet op letten of de producten waarmee ze in contact komen formaldehyde bevatten.³¹

WELKE HOEVEELHEID FORMALDEHYDE KAN ALLERGISCH CONTACTECZEEM INDUCEREN?

Om te kunnen beoordelen welke producten een cutane bedreiging vormen voor patiënten met aller-

gie voor formaldehyde, moet bekend zijn welke minimale hoeveelheid/concentratie formaldehyde in staat is om een allergische reactie te veroorzaken. Hiernaar is slechts weinig onderzoek verricht.

Studies met plakproeven

Formaldehyde wordt in de standaardreeks getest in een concentratie van 1% in water, dit is 10.000 ppm (parts per million, delen per miljoen). In een Deense studie werden twintig voor formaldehyde allergische patiënten getest met een verdunningsreeks van formaldehyde: 10.000, 5000, 1000, 500, 250, 50 en 25 ppm. Alle twintig reageerden op de hoogste concentratie (1%), 9/20 op 5000 ppm, 3/20 op 1000 ppm (0,1%) en twee hadden een positieve plakproefreactie op 500 ppm (0,05%).³⁵ In een soortgelijke studie uit Nederland reageerden 8/35 patiënten op 1000 ppm, de laagst geteste concentratie.³⁶ In een onderzoek met een TRUE-test verdunningsreeks hadden 5/22 patiënten een reactie op concentraties < 630 ppm en één patiënt reageerde zelfs op 150 ppm.³⁷ In een ander onderzoek bleek de oksel gevoeliger; daar reageerden 6/9 patiënten op 100 ppm formaldehyde en een enkeling zelfs op 30 ppm.²⁴ Men moet zich natuurlijk wel realiseren dat patiënten die met een verdunningsreeks getest worden, vaak drie of meer positieve reacties hebben op formaldehyde, hetgeen reacties op lagere concentraties zal stimuleren. Wanneer deze later apart opnieuw getest worden, kunnen ze negatief zijn.³⁵

Gebruikstesten met formaldehyde bevattende producten

De omstandigheden van een plakproef zijn kunstmatig. Het gaat er om na te gaan wat de laagste concentraties zijn die in producten waarmee men in het dagelijkse leven in aanraking komt, allergisch contacteczeem kunnen induceren bij patiënten met een allergie voor formaldehyde. In diverse studies werden gebruikstesten gedaan met formaldehyde bevattende cosmetische crèmes. Meestal werd een ROAT gedaan (*repeated open application test*), waarbij het product gedurende een week tweemaal daags op de arm werd aangebracht. De laagste concentraties waarop mensen met formaldehydeallergie reageerden, varieerden tussen 200 en 300 ppm. Dit betekent dat de grenswaarde van 500 ppm vrije formaldehyde, die in de Europese Unie wordt gehanteerd om producten te identificeren die gelabeld moeten worden met de tekst 'bevat formaldehyde', te hoog is en dat deze verlaagd zou moeten worden.

CONCLUSIES

Formaldehyde komt in een groot aantal consumentenproducten voor, zoals cosmetica, schoonmaakmiddelen, afwasmiddelen, lijm en verf, en in vele industriële toepassingen. Formaldehyde is een belangrijk contactallergeen; 2-3% van de patiënten die vanwege verdenking op allergisch contacteczeem allergietesten ondergaan, heeft een positieve plakproefreactie. De plakproeven zijn overigens niet erg betrouwbaar en men moet zowel met fout-positieve als met fout-negatieve reacties rekening houden.

Het bepalen van de relevantie van een reactie is moeilijk, omdat de stof in zo veel producten voorkomt waarvan men niet weet of deze formaldehyde bevatten. Patiënten met allergie voor formaldehyde zijn vaak vrouwen met handeczeem (door formaldehyde in afwasmiddelen, schoonmaakmiddelen enzovoort), al dan niet in combinatie met eczeem van het gelaat (door cosmetica). Ook komt handeczeem voor als beroepsdermatose bij metaalbewerkers en in de (para)medische beroepen. De prognose is matig. Het eczeem verloopt vaak chronisch en met exacerbaties, zelfs bij patiënten die hun best doen om producten met formaldehyde te vermijden. Hoeveelheden van 200-300 ppm (0,02-0,03%) formaldehyde in cosmetica kunnen allergisch contacteczeem veroorzaken bij patiënten met een allergie voor formaldehyde.

Dit betekent dat de grenswaarde van 500 ppm vrije formaldehyde, die in de Europese Unie wordt gehanteerd om producten te identificeren die gelabeld moeten worden met de tekst 'bevat formaldehyde', te hoog is en dat deze verlaagd zou moeten worden.

LITERATUUR

1. Andersen KE, White IR, Goossens A. Allergens from the standard series. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (eds). *Contact Dermatitis*, 4th ed. Berlin/Heidelberg: Springer, 2006:474.
2. Flyvholm M-A. Formaldehyde and formaldehyde releasers. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2000:474-8.
3. Flyvholm M-A, Andersen P. Identification of formaldehyde releasers and occurrence of formaldehyde and formaldehyde releasers in registered chemical products. *Am J Industrial Med* 1993;24:533-52.
4. Geier J, Lessmann H, Becker D, et al. Formaldehydabspalter. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2008;56:34-6.
5. Herbert C, Rietschel RL. Formaldehyde and formaldehyde releasers: How much avoidance of cross-reacting agents is required? *Contact Dermatitis* 2004;50:371-3.
6. Scheman A, Jacon S, Zirwas M, et al. Contact allergy: Alternatives for the 2007 North American Dermatitis Group (NACDG) standard screening tray. *Disease-a-Month* 2008;54:7-156.
7. Flyvholm M-A., Menné T. Allergic contact dermatitis from formaldehyde. A case study focussing on sources of formaldehyde exposure. *Contact Dermatitis* 1992;27:27-36.
8. Jacon SE, Stechschulte S. Formaldehyde, aspartame, and migraines: a possible connection. *Dermatitis* 2008;19:E10-11.
9. Flyvholm M-A. Formaldehyde exposure at the workplace and in the environment. *Allergologie* 1997;20:225-31.
10. Flyvholm M-A. Preservatives in registered chemical products. *Contact Dermatitis* 2005;53:27-32.
11. Feinman SE. Formaldehyde. In: Guin JD (ed). *Practical contact dermatitis*. New York: McGraw-Hill, 1995:195-210.

12. Rietschel RL, Fowler JF Jr. *Fisher's contact dermatitis*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:257-65.
13. Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. 20 Years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 2007;57:76-83.
14. Geier J, Lessmann H, Hellriegel S, Fuchs Th. Positive patch test reactions to formaldehyde releasers indicating contact allergy to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 2008;58:175-7.
15. Trattner A, Johansen JD, Menné T. Formaldehyde concentration in diagnostic patch testing: comparison of 1% with 2%. *Contact Dermatitis* 1998;38:9-13.
16. Uter W, on behalf of the ESSCA writing group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* 2008;22:174-81.
17. Uter W, Hegewald J, Aberer W, et al. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis* 2005;53:136-45.
18. Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, et al (EECDRG). Monitoring the European Standard Series in 10 centres 1996-2000. *Contact Dermatitis* 2005;53:146-52.
19. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1998 to 2000. *Am J Contact Dermatitis* 2003;14:59-62.
20. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001-2002 study period. *Dermatitis* 2004;15:176-83.
21. Wetter DA, Davis MDP, Yiannias JA, et al. Patch test results from the Mayo Contact Dermatitis Group, 1998-2000. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:416-21.
22. Davis MD, Scalf LA, Yiannias JA, et al. Changing trends and allergens in the patch test standard series. A Mayo Clinic 5-year retrospective review, January 1, through December 31, 2005. *Arch Dermatol* 2008;144:67-72.
23. Zachariae C, Hall B, Cottin M, Cupperman S, Andersen KE, Menné T. Experimental elicitation of contact allergy from a diazolidinyl urea-preserved cream in relation to anatomical region, exposure time and concentration. *Contact Dermatitis* 2005;53:268-77.
24. Jordan WP Jr, Sherman WT, King SE. Threshold responses in formaldehyde-sensitive subjects. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:44-8.
25. Maibach HI. Formaldehyde: effect on animal and human skin. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 1983:166-74.
26. Hogan DJ, Hill M, Lane PR. Results of routine patch testing of 542 patients in Saskatoon, Canada. *Contact Dermatitis* 1988;19:120-4.
27. Fransway AF, Schmitz NA. The problem of preservation in the 1990s: II. Formaldehyde and formaldehyde-releasing biocides: incidences of cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. *Am J Contact Dermatitis* 1991;2:78-88.
28. Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991;25:276-82.
29. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998;138:467-76.
30. Schnuch A, Geier J. Formaldehyd-Allergie: Aktuelle Trends im internationalen Vergleich. Auswertungen der IVDK-Daten der Jahre 1992-1995. *Allergologie* 1997;20:205-14.
31. Agner T, Flyvholm M-A, Menné T. Formaldehyde allergy: A follow-up study. *Am J Contact Dermatitis* 1999;10:12-7.
32. Noiesen E, Munk MD, Larsen K, Johansen JD, Agner T. Difficulties in avoiding exposure to allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007;57:105-9.
33. Rastogi SC. Analytical control of preservative labelling on skin creams. *Contact Dermatitis* 2000;43:339-43.
34. Kang KM, Corey G, Storrs FJ. Follow-up study of patients allergic to formaldehyde and formaldehyde releasers: retention of information, compliance, course, and persistence of allergy. *Am J Contact Dermatitis* 1995;6:209-15.
35. Flyvholm M-A, Hall BM, Agner T, et al. Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1997;36:26-33.
36. Groot AC de, Joost T van, Bos JD, Meeren HLM van der, Weyland JW. Patch test reactivity to DMDM hydantoin. Relationship to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 1988;18:197-201.
37. Fischer T, Andersen KE, Bengtsson U, et al. Clinical standardisation of the TRUE Test™ formaldehyde patch. *Curr Probl Dermatol* 1995;22:24-30.

SAMENVATTING

Dit is het eerste van twee artikelen over formaldehyde en formaldehydedonoren. In dit artikel wordt (allergie voor) formaldehyde besproken. Formaldehyde komt in een zeer breed scala aan producten voor en wordt in vele industriële toepassingen gebruikt. Plakproeven met formaldehyde zijn niet erg betrouwbaar: de testsubstantie van 1% in water geeft zowel aanleiding tot fout-positieve (irriterende) reacties als – misschien wel in 40% van de gevallen – tot fout-negatieve plakproefreacties. De frequentie van allergie voor formaldehyde ligt in de meeste Europese landen op 2-3% bij patiënten die wegens verdenking op allergisch contacteczeem getest worden. Het is bij veel patiënten erg moeilijk om de relevantie van een positieve plakproefreactie vast te stellen, met andere woorden of de aangetoonde allergie (geheel of gedeeltelijk) verantwoordelijk is voor het eczeem waarmee de patiënt komt. Patiënten met formaldehydeallergie zijn vaak vrouwen met handeczeem (toegeschreven aan formaldehyde in (af)was- en schoonmaakmiddelen), eventueel gecombineerd met eczeem van het gezicht door het gebruik van cosmetica die formaldehydedonoren bevatten. Ook komt allergisch contacteczeem door formaldehyde als beroepseczeem voor bij metaalbewerkers en in de (para)medische beroepen. Door formaldehyde veroorzaakt allergisch contacteczeem verloopt vaak chronisch, waarschijnlijk doordat het zo moeilijk is om ieder contact met formaldehyde te vermijden. Zelfs patiënten die dit actief proberen, kunnen nog met enige regelmaat exacerbaties van hun eczeem ervaren. De hoeveelheid formaldehyde die bij allergische patiënten eczeem kan veroorzaken ligt rond de 200-300 ppm of lager. De grenswaarde die in de EU wordt gehanteerd om consumentenproducten te labelen met de waarschuwing 'bevat formaldehyde' ligt op 0,05% (500 ppm) en deze zou dus verlaagd moeten worden.

TREFWOORDEN

formaldehyde – formaldehydedonor- contactallergie – contacteczeem

SUMMARY

This is the first of two articles on formaldehyde and formaldehyde releasers (published in more extensive form in the journal *Contact Dermatitis* also). In this article (contact allergy to) formaldehyde is discussed. Formaldehyde is present in numerous consumer products and in many industrial applications. Patch tests are not very reliable: the currently used 1% aqueous test solution induces some false-positive (irritant) reactions, but may also lead to – possibly up to 40% – false-negative reactions! The frequency of allergy to formaldehyde in most European countries is 2%-3% in patients suspected of allergic contact dermatitis. Determining the relevance of a positive reaction – does allergy to formaldehyde cause or contribute to the contact dermatitis of the patient – is often difficult. Patients suffering from formaldehyde contact allergy are frequently women with hand eczema (attributed to formaldehyde in dishwashing liquids et cetera), sometimes accompanied by facial dermatitis from the use of cosmetics preserved with formaldehyde releasers. Occupational hand dermatitis may be observed in metalworkers and in the (para)medical professions. Allergic contact dermatitis from formaldehyde is often chronic, presumably because it is so difficult to avoid all contact with it. Thus, even patients actively trying to avoid products with formaldehyde may experience periodic exacerbations of dermatitis. The amount of formaldehyde capable of inducing dermatitis in allergic patients is 200-300 ppm or less. Consumer products in the EU must be labelled with the warning 'contains formaldehyde' if they contain >0.05% (500 ppm) formaldehyde; this limit should be lowered.

KEYWORDS

formaldehyde - formaldehyde releasers – formaldehyde donors – contact allergy – contact dermatitis

Het moeilijke ulcus cruris: een retrospectieve studie naar het nut van een klinisch opname

W. Yuen¹, P. van der Valk², C. van der Vleuten²

¹ Aios dermatologie, UMCG, Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. C. van der Vleuten

Afdeling Dermatologie

UMC St Radboud

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

E-mail: C.vandervleuten@derma.umcn.nl

INLEIDING

Het ulcus cruris veroorzaakt bij een aanzienlijk deel van de oudere bevolking voor een slechtere kwaliteit van leven.^{1,2} Ulcera kunnen therapieresistent zijn en hebben bij genezing een hoge recidiefkans.^{3,4}

In het UMC St Radboud zijn diverse gespecialiseerde zorgmogelijkheden voor patiënten met een ulcus cruris. Patiënten kunnen ambulant behandeld worden op de polikliniek of krijgen een intensievere zorg in de zogeheten arbeid- en tijdsintensieve behandelunit (ATB). Ook is er de mogelijkheid tot opname op de verpleegafdeling Dermatologie, waarbij patiënten bedrust krijgen om de ongunstige effecten van de zwaartekracht op te heffen. Nadeel hiervan is dat een opname relatief duur is en er na opname weer snel een recidief kan ontstaan.^{5,6} Gezien de hoge kosten van een (academische) klinische opname en de steeds groter wordende wens van patiënten om poliklinisch behandeld te worden, heeft het de voorkeur nieuwe doelmatige zorgconcepten te ontwikkelen.⁷

Doel van het hier beschreven retrospectief onderzoek was het in kaart brengen van opnames wegens een ulcus cruris in een academisch ziekenhuis. De resultaten kunnen van belang zijn voor de toekomstige inrichting van de zorg aan patiënten met moeilijke ulcera cruris.

METHODE

De gegevens van de patiënten zijn verkregen door middel van een zoekvraag in het diagnosesysteem

van de afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud. Van alle patiënten die van 1998 tot en met 2007 vanwege een ulcus cruris in het UMC St. Radboud zijn opgenomen, zijn de dossiers verzameld. Deze zijn bestudeerd op de karakteristieken van opname, ulcus, behandeling en patiëntencategorieën. Met de zoekvraag werden 183 patiënten gevonden. Hiervan zijn er vijf geëxcludeerd, omdat zij geen ulcus cruris bleken te hebben of omdat zij hiervoor niet opgenomen waren. Er zijn vier patiënten buiten beschouwing gelaten, omdat hun dossier niet terug te vinden was.

De spearmancorrelatietest, pearsoncorrelatietest, wilcoxonstoets, mcnemartest, mann-whitneytest, kruskal-wallistest, pearson- χ^2 -test en de binomiale test zijn gebruikt om significantie aan te tonen. Significantie werd gedefinieerd als $p < 0,05$.

RESULTATEN

Opname

Opnamefrequentie. In de periode 1998-2007 zijn 174 patiënten in totaal 235 keer opgenomen in het UMC St Radboud vanwege een ulcus cruris. Vóór de studieperiode was 25% van deze patiënten al in totaal 117 keer eerder opgenomen voor een ulcus cruris. Er is geen significante trend ($p = 0,54$) te zien in de verdeling van het aantal opnames in de verschillende studie jaren.

Opnameduur. De opnameduur bedroeg gemiddeld 42 dagen ($SD \pm 36,9$, range 1-288) (figuur 1). De opnameduur daalde significant met een correlatiecoëfficiënt van 0.2 in de verschillende studie jaren ($p = 0,02$).

Opname-indicatie. De opname-indicaties waren: pijn, een onhoudbare thuissituatie, de planning van een chirurgische interventie tijdens opname, een (dreigende) erysipelas met koorts, klinische overname uit een ander ziekenhuis voor een second opinion, het hanteerbaar maken van de ulcera voor de thuissituatie en een verslechtering van de ulcera ondanks adequate poliklinische ambulante compressietherapie.

Complicaties tijdens opname. Bij zeventien patiënten (9,8%) was er sprake van een complicatie. Het

ging hierbij om koorts ($n = 3$), pneumonie ($n = 2$), cerebrovasculaire incidenten ($n = 2$), delier ($n = 2$), dreigend myocardinfarct ($n = 1$), ondervulling ($n = 2$), diarree ($n = 1$) en vallen ($n = 4$), waarvan twee met fractuur. Er zijn vijf patiënten (2,9%) overleden tijdens de opname. Drie patiënten zijn vanwege een sepsis overleden, één patiënt aan een asystolie en één patiënt wegens een respiratoire insufficiëntie.

Ulcus

Beloop van ulcera. Tijdens opname sloot 23% van de ulcera zich en bij 85% werd een verbetering gezien. De opnameduur waarbij de ulcera verbeterden of zich sloten was significant langer dan de opnameduur waarbij de ulcera niet verbeterden of zich sloten ($p < 0,05$). Van de ulcera die tijdens opname openbleven, is 44% na opname alsnog gesloten. Van 54% van alle ulcera was bekend hoelang ze in totaal open zijn geweest; dit was gemiddeld 15 (spreiding 0,15-108) maanden.

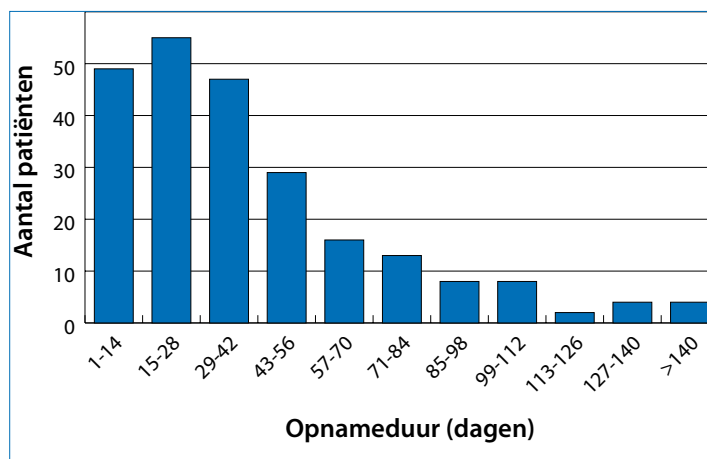
Recidieven. Vóór de opname had 47% van de patiënten al eerder een ulcus gehad, waarvan 15% meer dan vijf recidieven had doorgemaakt. Na de opname kon het recidiefpercentage van 132 ulcera worden berekend; van de overigen ($n = 103$) is het ulcus nooit dichtgegaan of zij konden na de opname niet meer poliklinisch worden vervolgd. Van de 132 ulcera recideerde 52% binnen gemiddeld acht maanden ($SD \pm 13,3$; spreiding 0,15-65). Er is geen significant verschil in het aantal ($p = 0,29$) of de tijd tot ($p = 0,13$) een heropname bij patiënten met ulcera die tijdens de opname waren gesloten of openbleven. Patiënten van wie het ulcus tijdens opname dichtging, kregen wel significant vaker een recidief ($p < 0,05$) en de tijd tot ontstaan van het recidief was ook significant korter ($p = 0,05$) dan bij ulcera die tijdens opname openbleven en later, bij bezoek aan de polikliniek gesloten bleken te zijn.

Etiologie. De etiologie van de ulcera is in tabel 1 weergegeven. De diagnose 'anders' omvat patiënten met vasculitis, pyoderma gangrenosum, trauma, sclerodermie, necrobiosis lipoidica, maligniteit en status na radiotherapie. De categorie 'multicausaal' omvat de groep patiënten met een diagnose uit de categorie 'anders' in combinatie met een van de andere categorieën.

Er was geen significant verschil in opnameduur bij de verschillende categorieën ulcera ($p = 0,16$). Er was wel een significant verschil tussen de oorzaak van het ulcus en of deze zich sloot of openbleef ($p = 0,002$). Hierbij valt op dat ulcera met een arteriële/arteriolaire en een 'andere' oorzaak zich minder vaak sloten. Veneuze ulcera sloten zich het vaakst. **Lokalisatie.** Bij 36% van de opnames hadden patiënten één ulcus op het linker- of rechterbeen. Bij 27% van de opnames was er sprake van meerdere ulcera op het linker- of rechterbeen en bij 37% waren er op beide benen ulcera aanwezig.

Patiënten

Geslachtsverdeling en leeftijd. Er waren significant meer vrouwen (67%) dan mannen (33%) in de patiëntenpopulatie ($p < 0,05$). De gemiddelde leeftijd



Figuur 1. Opnameduur in dagen.

Etiologie	Prevalentie		Genezingspercentage
	n	% (95%-BI)	
Veneus	50	29 (22-36)	37
Arterieel/arterielaire	17	10 (6-14)	0
Gemengd	71	41 (34-48)	24
Anders	18	10 (6-14)	5
Multicausaal	16	9 (5-13)	19
Onbekend	2	1 (0-2)	0

Tabel 1. Etiologie en genezingspercentage van de ulcera.

	Prevalentie (95%-BI)	Prevalentie bevolking 65+ ^{13,14}
Hart- en vaatziekten	43,7 (36,3-51,1)	
Ziekten van het bewegingsapparaat	23 (16,7-29,3)	
Diabetes mellitus	29,3 (22,5-36,1)	20,9
Hypertensie	45,4 (38-52,8)	♀17, ♂27
Chronische veneuze insufficiëntie	66,1 (59,1-73,1)	
Flebitis	5,7 (2,3-9,1)	
Diepe veneuze trombose	19,5 (13,6-25,4)	
Erysipelas	23,6 (17,3-29,9)	
Hypercholesterolemie	11,6 (4,4-18,8)	♀12, ♂8
Roken	27,9 (20,6-35,1)	♀25, ♂31
Obesitas	53,1 (44,5-61,7)	♀35, ♂20

Tabel 2. Comorbiditeit en risicogedrag van patiënten, in procenten.

waarop patiënten hun eerste ulcus kregen, was 61 ($SD \pm 17,1$, spreiding 14-92) jaar en waarop zij voor het eerst waren opgenomen was 67 ($SD \pm 14,6$, spreiding 25-96) jaar. De patiënten woonden gemiddeld 38 ($SD \pm 31,6$, spreiding 2-133) km van Nijmegen vandaan, hetgeen aangeeft dat een belangrijk deel van de patiënten van buiten de directe regio van Nijmegen afkomstig was.

Comorbiditeit en risicogedrag. In tabel 2 zijn de comorbiditeit en risicogedrag van de patiëntenpopulatie te vinden. De patiënten hadden deze aandoeningen in verschillende combinaties en er waren maar vier patiënten in de studie die niet één van deze aandoeningen had. De combinatie hypercholes-

terolemie, obesitas en hypertensie, ook wel bekend als het 'metabool syndroom', was aanwezig bij vijf patiënten.

Behandeling

Bedrust en compressie. Tijdens opname kregen alle patiënten bedrust en 83% werd behandeld met (matig) compressieve verbanden of buisverbanden. Redenen om geen compressieve verbanden te dragen, waren het niet kunnen verdragen van deze verbanden of een ernstig arteriële component in de etiologie van het ulcus.

Pijnstilling. Bij 170 (72,3%) van de opnames kregen patiënten pijnstilling. In 47% van deze opnames kregen patiënten meer dan één soort pijnstillers. En in 52% van de opnames werd de pijnstilling gewijzigd ten opzichte van vóór de opname. Dit gebeurde veelal in overleg met het pijnteam in het UMC St Radboud. De pijnstillers die gebruikt werden, waren paracetamol, NSAID's, opioïden en neuropathische pijnstillers. De laatste groep bestond uit antidepressiva (zoals amitriptyline) en anti-epileptica (zoals pregabaline en gabapentine).⁸

Chirurgische ingrepen. Tijdens 90 (38,3%) opnames is er een chirurgische ingreep verricht. In tabel 3 zijn de ingrepen te zien. De gemiddelde opnameduur bij patiënten bij wie een chirurgische ingreep werd verricht, was significant langer dan de opnameduur bij patiënten bij wie geen chirurgische ingreep werd verricht ($p < 0,05$). Een chirurgische behandeling werd vaak pas gedaan na een aanvankelijke periode van conservatieve behandeling, waarbij in het geval van een transplantaat niet duidelijk was of het wondbed altijd optimaal geschikt was om de chirurgische behandeling tot een succes te maken.

DISCUSSIE

In dit onderzoek zijn de opnames in het UMC St Radboud van de laatste tien jaar bestudeerd.

De patiënten hadden een gemiddelde opnameduur van 42 dagen. Een tendens in daling van de opnameduur was aanwezig, hetgeen een wijziging in het beleid aangeeft.

Tijdens de opname sloot 23% van de ulcera zich. Een relatief groot deel van de patiënten werd ontslagen met een 'pinpoint ulcus'. Blijkbaar duurde het sluiten hiervan onevenredig lang.

Het al dan niet sluiten van het ulcus liet geen significante verschillen zien in de tijd tot een heropname of een recidief. Patiënten van wie het ulcus zich tijdens opname sloot, hadden zelfs significant meer recidieven en een significant kortere tijd tot recidief. Deze patiënten hebben mogelijk relatief veel baat bij bedrust en dit effect wordt snel weer tenietgedaan in de thuissituatie. Dit zijn waarschijnlijk de patiënten met een belangrijkere veneuze component van de ulcera. In de studie werd gezien, hetgeen ook in de literatuur is beschreven, dat veneuze ulcera zich het vaakst sloten. Tevens is uit de literatuur bekend dat veneuze ulcera het vaakst recidiveren.^{9,10}

In 85% van de opnames werd een verbetering gezien van de ulcera. De opnames waarbij de ulcera verbe-

		Opnames (n = 235) n (%)
Arteriële vaat-reconstructie	Totaal	6 (2,6)
Ingrep veneuze vaatsysteem	Sclerocompressie-therapie	1 (0,4)
	Varicesoperatie	6 (2,6)
	Totaal	7 (3,0)
Huidtransplantaten	Split-skin-graft	46 (19,6)
	Punch-graft	33 (14,0)
	Full-thickness-graft	3 (1,3)
	Vrije-laphuidtransplantaat	1 (0,4)
	Totaal	83 (35,3)
Amputatie	Totaal	10 (4,3)

Tabel 3. Chirurgische ingrepen tijdens opname.

terden, duurden significant langer dan de opnames waarbij ulcera niet verbeterden. Dit is te verklaren doordat bij uitblijven van verbetering, een andere vorm van zorg werd gezocht. Een deel van dit getal werd bepaald door mensen die al heel snel op eigen initiatief naar huis gingen, bijvoorbeeld in verband met heimwee.

Een tekortkoming van deze retrospectieve studie is de slechte definitie van verbetering. Om de genezing van het ulcus beter te objectiveren, zouden er bij toekomstige studies periodieke metingen of digitale wondoppervlaktescans van het ulcus gemaakt moeten worden.¹¹ Zo kan de verbetering nauwkeuriger en objectiever uitgedrukt worden, bijvoorbeeld in percentages wondoppervlak.

Van de ulcera waarover een uitspraak te doen is ($n = 132$), is 52,3% gemiddeld binnen 8,2 maanden gerediveerd. Dit komt redelijk overeen met in de literatuur beschreven recidiefpercentage van 30-57% binnen het eerste jaar.⁴

In de literatuur is beschreven dat van de 70% van de patiënten met ulcus cruris een ulcus cruris venosum heeft, 10% een arterieel/arteriëlaire ulcus, 10% een ulcus van gemengde veneuze en arteriële/arteriëlaire origine en 10% een ulcus met een andere pathogenese.³ In de hier beschreven studiepopulatie waren significant minder volledig veneuze ulcera en significant meer ulcera van gemengde veneuze en arteriële/arteriëlaire origine aanwezig.¹² In de studiepopulatie waren ook relatief veel ulcera met meerdere oorzaken vertegenwoordigd. Dit suggereert dat patiënten die opgenomen werden over het algemeen een relatief gecompliceerder ulcus hadden en dus ook moeilijker te behandelen waren. Er was geen significant verschil in opnameduur tussen de ulcera met verschillende etiologie. Voor een deel kan dit ook worden verklaard door het feit dat als er na een opname van zes weken nog onvoldoende verbetering wordt gezien, dit bij een langere opname ook niet waarschijnlijk zal zijn. Wel wordt gezien

dat de etiologie een significante invloed heeft op het al dan niet dichtgaan van het ulcus, waarbij vooral veneuze ulcera vaker dichtgaan en arteriële ulcera zich zelfs nooit sluiten. De ulcera zijn niet alleen vanwege een gecompliceerde etiologie moeilijker te behandelen, tevens is de opgenomen patiëntengroep gecompliceerd met een uitgebreide comorbiditeit en vaak zijn er meerdere ulcera aanwezig. In 27% van de gevallen was er sprake van meerdere ulcera op één been en bij 37% waren er ulcera op beide benen aanwezig.

In de studiepopulatie was de prevalentie van patiënten met diabetes mellitus, hypertensie en obesitas significant hoger dan in de literatuur voor 65-plussers is beschreven. De prevalentie van hypercholesterolemie en roken was niet significant verschillend dan in de populatie 65-plussers.^{13,14} Van de andere beschreven comorbiditeit was geen prevalentie in de algemene bevolking gevonden.

De meeste patiënten hadden een combinatie van comorbiditeit en risicogedrag die het ontwikkelen van ulcera bevorderde en de behandeling ervan bemoeilijkte.

Een beperking in de studie is dat er 174 patiënten met in totaal 235 opnames zijn geïncludeerd waardoor niet alle waarnemingen onafhankelijk zijn. In de resultaten is er zowel gekeken naar het aantal patiënten als naar alle opnames. Dit zorgt ervoor dat in sommige resultaten dezelfde patiënten zijn geëvalueerd. Verder is het onderzoek retrospectief uitgevoerd. Informatie was hierdoor soms niet of niet eenduidig in het dossier te vinden.

IMPLICATIES VOOR DE TOEKOMST

De veranderingen in het financieringsstelsel die in de laatste jaren zijn doorgevoerd hebben meer marktwerking in de zorg tot doel. Meer dan in het verleden wordt het belangrijk om de zorg doelmatig in te richten om de continuïteit te garanderen. De kosten van een opname van een ulcuspatiënt worden door ons als volgt geschat. De globale kostprijs van één verpleegdag van een gemiddelde patiënt op de verpleegafdeling dermatologie was in het UMC St Radboud in 2006 € 257,70. Per opname waren de kosten gemiddeld € 10.792. Bij deze prijs is het honorarium van de artsen niet meegerekend. Deze kosten zouden kunnen worden verminderd door alle derdelijns ziekenhuisgebonden zorg vroeg in de opname te laten plaatsvinden met snelle doorstroming naar goedkopere vormen van zorg. Hierbij is het nodig duidelijke en haalbare opnamedoelen te formuleren. Dit doel hoeft in het geval van een ulcus niet het sluiten te zijn. Het sluiten en/of verbeteren van de ulcera kan ook na klinische evaluatie in tijdelijke opvang of in de thuissituatie met adequate begeleiding weer hanteerbaar gemaakt worden. Hierbij kan het belangrijk zijn dat door psychosociale ondersteuning en pijnbestrijding een negatieve spiraal wordt doorbroken. In ieder geval dienen de diagnostiek en eventuele flebologische en/of chirurgische behandeling van het ulcus te worden afgerond.

Vóór de opname moet worden ingeschat of klinische behandeling wenselijk dan wel noodzakelijk is. Bedrust en het ontlasten van de thuissituatie behoeven geen ziekenhuisgebonden zorg en zouden ook in een andere setting, zoals in een verpleeghuis, plaats kunnen vinden. Verder kunnen diagnostiek en pijnbestrijding vaak ook poliklinisch uitgevoerd worden. Ingeschat moet worden of bij een opname de doelen doelmatiger kunnen worden bereikt. Er dient hierbij rekening te worden gehouden met de soms uitgebreide comorbiditeit van patiënten, die behandeling van andere specialismen behoeft.

De opnameduur kan door deze aanpak worden verkort. De hier gepresenteerde data suggereren dat er geen effect zal zijn op de kans op recidieven of heropnames en duur van de remissie.

Om een ziekenhuisopname efficiënter te maken is in het UMC St Radboud onlangs een transmurale samenwerking opgestart met een verpleeghuis te Nijmegen (verpleeghuis Margriet). De zorg van patiënten wordt na een korte opname in het ziekenhuis overgenomen door het verpleeghuis. Het personeel van het verpleeghuis krijgt scholing vanuit de afdeling Dermatologie. De patiënten worden op één afdeling geplaatst, zodat er ervaring wordt opgebouwd en de continuïteit van deskundigheid wordt gewaarborgd.

In het 'complexe nazorg'-team wordt wekelijks overleg gepleegd over patiënten die met ulcera op de afdeling Dermatologie liggen. Vaak wordt hiermee al vóór eventuele opname gestart. Er wordt besproken wat voor patiëntenzorg in het ziekenhuis kan plaatsvinden, of de patiënt weer naar huis kan of dat er een verpleeghuisindicatie is. Door wekelijks te inventariseren wat voor ziekenhuiszorg nog noodzakelijk is, zal de opnameduur verkort kunnen worden. De zorg die niet ziekenhuisgebonden is, zoals de wondzorg en bedrust, kan dan in multidisciplinair verband gecontinueerd worden in het verpleeghuis.

LITERATUUR

1. Schweitzer BPM, Doorenbosch J, Glotzbach R, Barnhoorn K, Breure DP, Laan JR van der, et al. *Huisarts Wet* 2000;43:128-33.
2. Persoon A, Heinen MM, Vleuten CJM van der, De Rooij MJ, Kerkhof PCM van de, Achterberg T van. *Leg ulcers: a review of their impact on daily life. Journal of Clinical Nursing* 2004;13:341-54.
3. Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5:44.
4. CBO-Richtlijn diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2005.
5. Fratesi SJ, Scobie TK. Venous ulcers. *Canadian Medical Association Journal* 1982;126:6:631-5.
6. Gruen RL, Chang S, MacLellan DG. Optimizing the hospital management of leg ulcers. *Aust N Z J Surg* 1996;66:171-4.

7. Simon DA, Dix FP, McCollum CN. Management of venous leg ulcers. *BMJ* 2004;328:1358-62.
8. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch kompas 2008, www.fk.cvz.nl.
9. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatology* 1999;135:920-6.
10. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:500-8.
11. Sugama J, Matsui Y, Sanada H, Konya C, Okuwa M, Kitagawa A. A study of the efficiency and convenience of an advanced portable wound measurement system (VISTRAX). *J Clin Nurs* 2007;16:1265-9.
12. Dissemmond J, Körber A, Grabbe S. Differential diagnosis of leg ulcers. *The Journal of the German Society of Dermatology* 2006;4:627-31.
13. Lisdonk EH van de. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Utrecht: Bunge, 1994.
14. Harrison TR, Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

SAMENVATTING

Indien bij patiënten met een ulcus cruris ambulante behandeling niet tot verbetering leidt, kan een ziekenhuisopname overwogen worden. Bedrust kan tijdelijk de hemodynamische verhoudingen zo verbeteren dat wondgenezing kan plaatsvinden. In dit retrospectief onderzoek is het resultaat van de opnames van mensen met een moeilijk, therapieresistent ulcus cruris in de afgelopen tien jaar in het UMC St Radboud bestudeerd. In deze periode zijn 174 patiënten in totaal 235 keer opgenomen. Het betrof een oudere patiëntenpopulatie met een uitgebreide comorbiditeit. De patiënten hadden vaak meerdere ulcera met een gecompliceerde etiologie, waardoor de behandeling bemoeilijkt werd.

De opnameduur was gemiddeld zes weken. Tijdens de opname genas het ulcus in 23% van de gevallen. In veel gevallen trad een (tijdelijke) verbetering op. Patiënten met een geheel gesloten ulcus hadden een significant langere opnameduur. Recidieven in deze patiëntenpopulatie werden niet voorkomen en de tijdsduur tot een heropname werd niet verlengd.

Deze bevindingen suggereren dat de zorg aan patiënten met moeilijke ulcera doelmatiger kan worden ingericht. In Nijmegen zijn wij gestart met een samenwerkingsverband met een verpleeghuis. Patiënten worden na een korte opnameduur, waarbij het benodigde onderzoek wordt verricht en adequate behandeling wordt ingesteld, ambulante of in het verpleeghuis behandeld, al naargelang de zorgzwaarte.

SUMMARY

When in patients with leg ulcers ambulatory treatment does not lead to improvement, a hospitalisation can be considered. Confinement temporarily improves hemodynamic relations, so that wound-healing can occur. In this retrospective research the results of the hospital admissions of patients with difficult, therapy-resistant leg ulcers in the past 10 years in the UMC St Radboud have been analysed. In this period 174 patients were admitted a total of 235 times. It concerned an older patient population with an extensive comorbidity. The patients frequently had multiple ulcers with a complicated etiology, as a result of which the treatment was hampered.

The average length of the hospital admission was 6 weeks. During the admission 23% of the ulcers healed. In many cases there was a (temporary) improvement. In patients with an entirely healed ulcer, the length of the hospital admission was significantly longer. Relapses in this patient population were not prevented and the time till readmission was not prolonged.

These findings suggest that the care for patients with complicated ulcers can be arranged more efficiently. In Nijmegen we started with a collaboration with a nursing home. Patients are, after a short hospital admission in which the essential examinations are performed and adequate therapy is started, transferred to an ambulant or nursing home treatment, in proportion of their requirements.

QUIZ

Dermatoscopie

V.R. Basdew¹, W.Bergman², N. Kukutsch²

¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag

² 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 7

Man, 31 jaar, met sinds 2 weken een donkere vlek op de nagel van de linkerhand op digitum I. In zijn voorgeschiedenis en in de familie komen geen mela- nomen voor.

1. De roodbruine kleur kan passen bij een haematoom.

- a. juist
- b. onjuist

2. De roodbruine satellietachtige structuren (witte pijltjes) zijn kenmerkend voor deze laesie.

- a. juist
- b. onjuist

3. Bij deze laesie is een positief hutchinsonteken aanwezig.

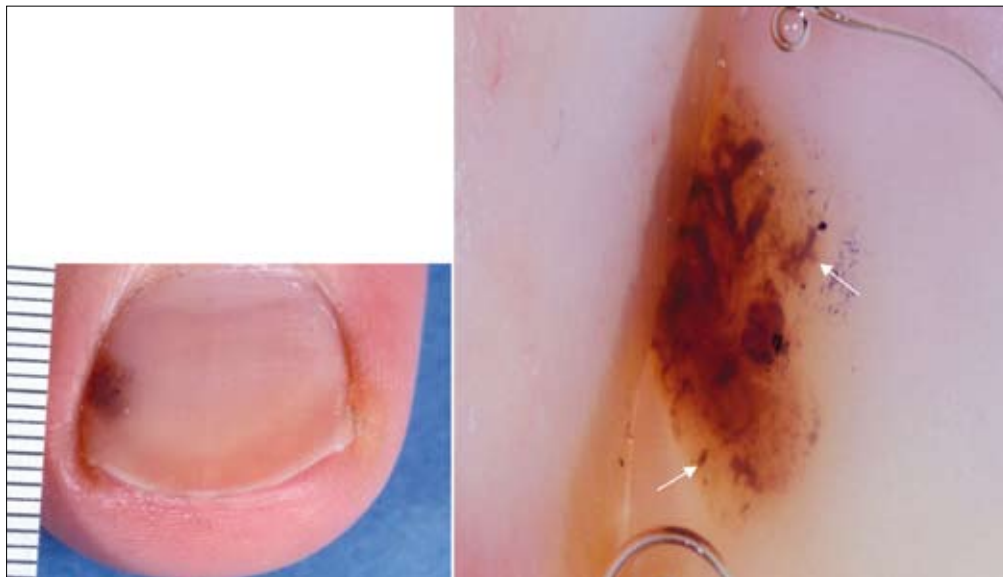
- a. juist
- b. onjuist

4. De vertakte roodbruine structuren kunnen passen bij streaks.

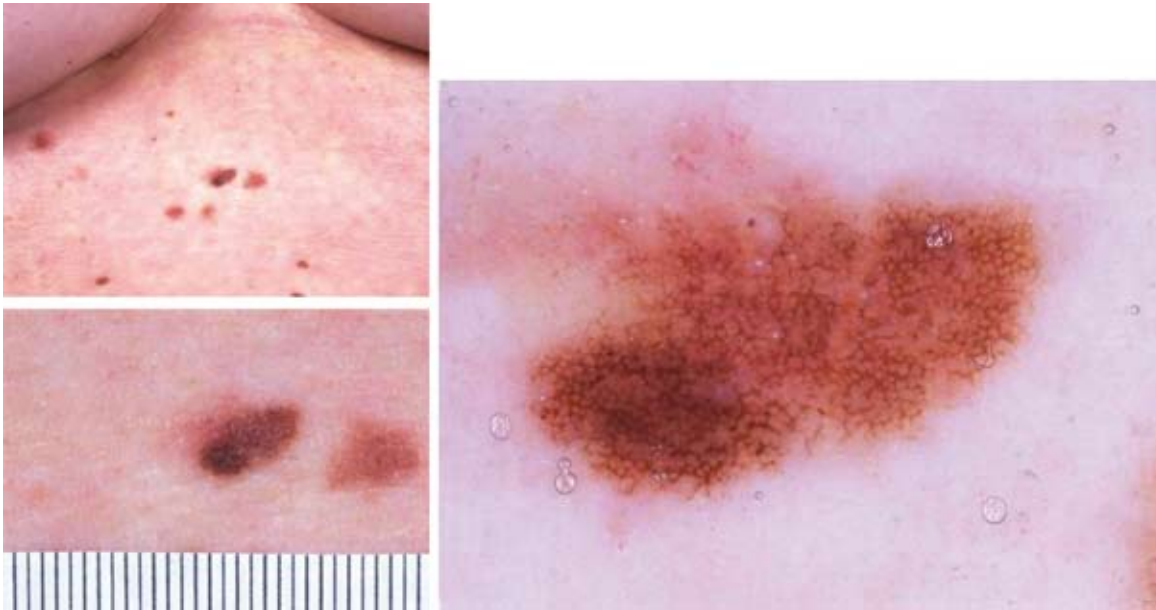
- a. juist
- b. onjuist

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



CASUS 8



Vrouw, 42 jaar, met sinds jaren een opvallende laesie op de buik. In haar voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Volgens de pattern analysis is een reticulair patroon zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

2. De gehypopigmenteerde gebieden, tussen het gehyperpigmenteerde netwerk, zijn een uiting van de dermale papillen.

- a. juist
- b. onjuist

3. Er zijn multiële globules zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

4. Het uitdoven van het pigmentnetwerk in deze laesie is een benigne kenmerk.

- 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

De antwoorden vindt u op pagina 391

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het 'papular-purpuric gloves and socks'-syndroom

Y.G.L. de Graaf¹, W. Bergman², A.P.M. Lavrijsen²

¹ Dermatoloog in opleiding

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Mw. dr. Y.G.L. de Graaf

Aios dermatologie

LUMC Leiden

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

E-mail: y.g.l.de_graaf@lumc.nl

INLEIDING

Het papular-purpuric gloves and socks-syndroom is een zeldzame, opmerkelijke, acute acrale dermatose die voor het eerst werd beschreven in 1990. De aan- doening wordt gekenmerkt door een fijn purpurisch erytheem met een typische lokalisatie aan de handen en voeten en een goedaardig beloop. Ondanks het typische klinische beeld wordt deze dermatose vaak niet herkend. Dit kan leiden tot uitgebreide diagnos- tiek en zelfs opname tot gevolg hebben.^{1,2}

Anamnese

Een 17-jarige patiënte verscheen op de polikliniek Dermatologie met sinds enkele dagen bestaande, sterk jeukende uitslag op haar handpalmen en de rechterenkel. Patiënte had geen gewrichtsklachten of andere klachten en had niet onlangs een infectie doorgemaakt. Zij gebruikte geen medicatie.



Figuur 1. Wegdrukbaar erytheem ter plaatse van de handpalm tot voorbij de pols.

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek zagen wij een niet-zieke patiënte met ter plaatse van de handpalmen beiderzijds redelijk scherp begrensd, fijnvlekkig erytheem (figuur 1). De mediale zijde van de rechterenkel toonde in een gebied van 10 cm doorsnede matig scherp begrensde, niet-palpabele purpura. Tevens was aan de rechterenkel sprake van een mild pittingoedeem (figuur 2). De mucosa van de mond toonde geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van een van de purpura ter plaatse van de rechterenkel toonde een matig dens perivascuair infiltraat in de oppervlakkige dermis, bestaande uit voornamelijk lymfocyten en enkele granulocyten. Het infiltraat tast de vaatstructuren aan met focaal enige fibrinoïde necrose van de vaatwand en plaatselijk wordt kernpuin aangetroffen. Concluderend past het beeld bij een leukocytoclastische vasculitis. Immunofluorescentieonderzoek laat in de vaatstructuren neerslag van C3, en in mindere mate IgM zien. Er is geen neerslag van IgG, IgA en C1q.

Immunohistochemisch onderzoek met antiparvovirus-B19-antistoffen was negatief.

Algemeen laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden.

Serologisch onderzoek toonde een positieve IgG voor het parvovirus B19, het epstein-barrvirus, het mazelenvirus en het rubellavirus. Serologisch onder-



Figuur 2. Niet-palpabele purpura en mild oedeem aan de mediale zijde van de enkel.

zoek van hepatitis A, B en C en het cytomegalovirus was negatief.

Diagnose

Papular-purpuric gloves and socks-syndroom.

Beleid en beloop

Een symptomatische behandeling met levocetirizine (Xyzal®) 5 mg 2 dd 1 in combinatie met unguentum leniens als emolliens werd gestart, in afwachting van de uitslagen van het aanvullend onderzoek. Patiënte heeft geen andere klachten ontwikkeld en bij lichamelijk onderzoek na een week werden geen afwijkingen meer gezien (figuur 3).

BESPREKING

Het *papular-purpuric gloves and socks-syndroom* is een zeldzame, acute dermatose. Karakteristiek zijn een jeukend en pijnlijk oedeem en erytheem ter plaatse van de handen en voeten, waarbij ook petechiën en purpura kunnen voorkomen. Meestal zijn de huidafwijkingen gelokaliseerd ter plaatse van het distale deel van de extremiteiten in een zogenaamde *gloves and socks-distributie*.^{1,2} Eventuele bijkomende symptomen zijn koorts en orale afwijkingen als vesiculopustels en kleine erosies.^{2,3}

De aandoening komt voornamelijk voor bij jongvolwassenen, maar is eveneens beschreven op de kindleeftijd. De gemiddelde duur van de aandoening is twee weken bij volwassenen en vier tot acht weken bij kinderen.¹

Het histologisch beeld toont meestal een niet-specifiek superficiael perivascuair lymfocytair infiltraat. In enkele gevallen is een leukocytoclastische vasculitis beschreven.^{4,5} De pathogenese van de rash is onduidelijk.⁵

Differentiaaldiagnostisch dient zowel een vasculitis op basis van een meningokokkeninfectie als ook henoch-schönleinpurpura overwogen te worden.² Bij de meeste patiënten kan dit echter op basis van de afwezigheid van algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, buikklachten en nekstijfheid worden uitgesloten.

Tachtig procent van de gevallen wordt veroorzaakt door het parvovirus B19.⁴ Ook andere virussen als rubella, humaan herpesvirus type 6 en 7, het Epstein-Barrvirus, het mazelenvirus, hepatitis B, het

cytomegalovirus en het coxsackievirus zijn in de literatuur als oorzakelijke factor beschreven, zowel geïsoleerd voorkomend als in combinatie met het parvovirus B19.⁴

Een infectie met het parvovirus B19 verloopt meestal asymptomatisch. Dermatologische aandoeningen geassocieerd met parvovirus B19 zijn erythema infectiosum (vijfde ziekte of *slapped cheeks-syndroom*) en bovengenoemd *papular-purpuric gloves and socks-syndroom*. Bij immuungecompromiteerde patiënten en patiënten met hemoglobinopathieën zijn hematologische syndromen beschreven die geassocieerd zijn met een persisterende infectie met parvovirus B19, zoals een transiënte aplastische crisis.^{5,6}

Een recent casereport⁷ meldt een nog niet eerder beschreven combinatie van zowel een *papular-purpuric gloves and socks-syndroom*, als een mononeuritis multiplex geassocieerd met parvovirus B19. Bij deze patiënt toonde het histologisch beeld naast een perivascuair infiltraat eveneens een perineuraal infiltraat. Bij aanwezigheid van dysesthesie en/of parasthesie verdient het aanbeveling om neurologisch onderzoek te verrichten.⁷

In de literatuur werd eerder door middel van immunohistochemisch onderzoek met anti-parvovirus-B19-antistoffen aankleuring gevonden van het endotheel van de vaatwand bij een drietal patiënten met het *papular-purpuric gloves and socks-syndroom*.⁸ Bij onze casus toonden het immunohistochemisch en het serologisch onderzoek geen parvovirus B19 als oorzakelijk virus aan.

Samenvattend betreft het een dermatose met een karakteristiek klinisch beeld, waardoor het vaak mogelijk wordt de diagnose à vue te stellen en zo kan overbodig aanvullend onderzoek achterwege blijven.

LITERATUUR

1. Hsieh MY, Huang PH. The juvenile variant of *papular-purpuric gloves and Socks syndrome* and its association with viral infections. *Br J Dermatol* 2004;151:201-6.
2. Perez N, Dehee 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.
3. Sklavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Paikos S, Papanikolaou V, Loukeris D, Voulgarelis M. Oral manifestations of *papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome due to parvovirus B19 infection: the first case presented in Greece and review of the literature*. *Oral Diseases* 2004;10:118-22.
4. Smith SB, Libow LF, Elston DM, Bernert RA, Warschaw KE. *Gloves and socks syndrome: Early and late histopathologic features*. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:749-54.
5. Loukeris D, Serelis J, Aroni K, Tsakris A, Voulgarelis M. Simultaneous occurrence of pure red cell aplasia and *papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome in parvovirus B-19 infection*. *J EADV* 2005;19:373-6.
6. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentati-



Figuur 3. Na een week werden geen huidafwijkingen meer gezien.

ons of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician* 2007;75:373-6.

7. Aguilar-Bernier M, Bassas-Vila J, Torne-Gutierrez JI, Martinez-Garcia G, Aragonese-Fraile H, Mirando-Romero A. Presence of perineuritis in a case of popular purpuric gloves and socks syndrome associated with mononeuritis multiplex attributable to B19 parvovirus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:896-9.
8. Aractingi S, Bakhos D, Flageul B, Verola O, Brunet M, Dubertret L, et al. Immunohistochemical and virological study of skin in the popular-purpuric gloves and socks syndrome. *Br J Dermatol* 1996;135:599-602.

SAMENVATTING

Het *popular-purpuric gloves and socks*-syndroom is een zeldzame, acute dermatose met een karakteristiek klinisch beeld, bestaande uit een jeukend en pijnlijk oedeem en erytheem ter plaatse van de handen en voeten. De aandoening komt voornamelijk voor bij jongvolwassenen en verdwijnt doorgaans vanzelf binnen enkele weken, zoals ook bij deze casus. Meestal wordt de huidaandoening veroorzaakt door het parvovirus B19.

SUMMARY

The 'popular-purpuric gloves and socks'-syndrome is a rare, acute self-limiting dermatosis with a short course. The characteristic features consist of pruritic and painful edema and erythema in a gloves and socks distribution. The 'popular-purpuric gloves and socks' syndrome occurs mostly in young adults. The syndrome is usually associated with parvovirus B19 infection.

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: isosteearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteaaraat, glycerol, methylhydroxybenzoeaat, propylhydroxybenzoeaat, xanthaangom, gezuiverd water.

Werkings: Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon-alfa, aangetoond na applicatie van imiquimod op gezonde watten. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidaandoeningen veroorzaken. Niet gebruiken tot huid is genezen van eerdere medicamenteuze of chirurgische behandelingen. **Indicatie sBCC:** Kleine superficiële basaalocarcinomen bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening sBCC:** 6 weken lang, 5 maal per week, voor het slapen gaan, crème aanbrengen op het te behandelen gebied, inclusief een centimeter huid rondom de tumor, tot crème ingetrokken is. Circa 8 uur laten inwerken, daarna de crème met milde zeep en water afwassen. Eén zakje per behandeling. Een rustperiode is mogelijk bij lokale huidreacties. 12 weken na afloop van de behandeling, dient de respons geëvalueerd te worden.

Waarschuwingen en voorzorgen sBCC: niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haarlijn. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgenomen, is mogelijk. Geen klinische evalueer bij immunocompromiteerde patiënten of recidiverende of eerder behandelde BCC's. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (28%), vaker onder erytheem, huidaandoening, schilfering en korstvorming. Systemische reacties: rugpijn (1%) en griepachtige verschijnselen (0,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen.

Dosering en wijze van toediening GW: 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wrat, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd interne oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met imiquimod dient te worden voortgezet totdat de 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-anaale 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 condoms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immunocompromiteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** Lokale huidreacties (34%), waaronder erytheem, huidaandoening, excoriatie, 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-hypertrofie actinische keratose (AK) op gelaat en hoofd/huid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cytotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.

Dosering en wijze van toediening AK: Behandeling moet worden geïnitieerd 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 behandelingsvrije 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 bepalen. Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusleuvels of oran of op het rode gedeelte van de lippen. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gelaat en hoofd/huid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden.

Bijwerkingen AK: de meeste voorkomende reacties jaak op de aanbrengplaats (14%) en een brandig gevoel op de aanbrengplaats (5%). Eerstig erytheem (24%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erytheem 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-toetoxische effecten aangetoond. **Lactatie:** Omdat geen meetbare hoeveelheden (>5ng/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleverstatus:** UR, EU/1/95/050/001.

MEDA

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

Aldara™
5% crème
Imiquimod

Elastosis perforans serpiginosa en cutis laxa als gevolg van langdurige behandeling van de ziekte van Wilson met D-penicillamine

D. Vellinga¹, B.W. Boom², M.H. Vermeer³

¹ Aios dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Bronovo ziekenhuis en Haga ziekenhuis, Den Haag

³ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

D. Vellinga, aios dermatologie,
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: d.vellinga@lumc.nl

INLEIDING

Geneesmiddelenreacties uiteten zich vaak in exanthemen of *fixed drug eruptions*. Soms kan echter een karakteristiek ander patroon ontstaan dat tot op biochemisch niveau verklaard kan worden. In deze casus wordt een patiënte gepresenteerd met twee cutane bijwerkingen van D-penicillamine en worden de gevolgen op microscopisch en biochemisch niveau besproken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op vierjarige leeftijd ontwikkelde patiënte buikkrampen waarbij een leverbiopsie de ziekte van Wilson aantoonde. Later ontwikkelde zij tevens artralgieën als gevolg van histologisch bevestigde koperdeposities in het synovium. Van haar 4e tot 31e levensjaar is patiënte behandeld met een relatief hoge dosis D-penicillamine. In verband met huidafwijkingen en een kinderwens werd behandeling met D-penicilla-

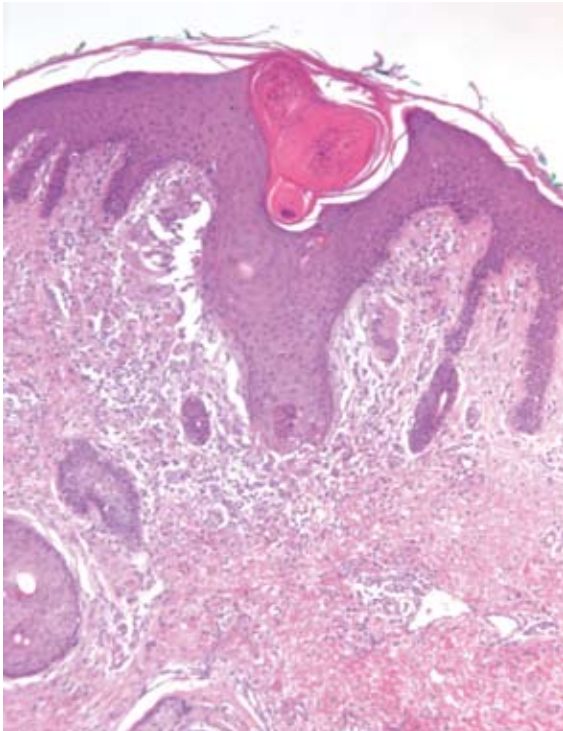


Figuur 1. Opvallende cutis laxa en erythemateuze papels met een hyperkeratotische plug van 1 cm doorsnede in de hals en nek.



Figuur 2. Annulaire rangschikking van erythemateuze papels met een hyperkeratotische plug in de okselplooi.

mine gestopt en met zinkacetaat gestart. Sinds haar 23e levensjaar ontwikkelt zij langzaam progressief een afname van de elasticiteit van de huid in de hals, nek en oksels waarbij tevens licht jeukende papels ontstaan welke soms gepaard gaan met een lokale ontstekingsreactie en dan pijnlijk



Figuur 3. Hematoxyline-eosinekleuring huidbiopt papel okselplooi rechts. Acanthotisch verbrede epidermis met klauwvorming en transepidermale eliminatie van elastinevezels met een hyperkeratotische plug en een gemengd-cellig ontstekingsinfiltraat hoog dermaal.

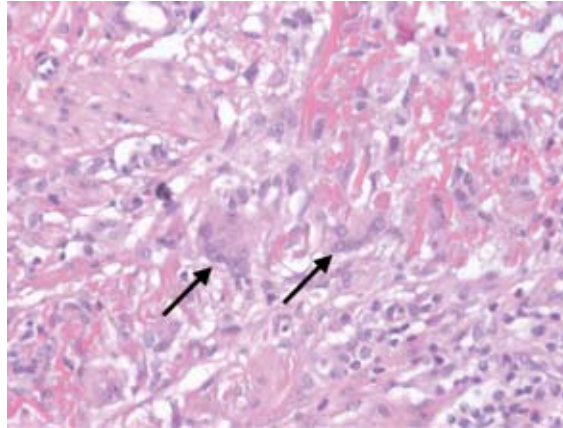
zijn. Haar overige voorgeschiedenis luidt: habituele abortus en anticardiolipinesyndroom. Ze heeft geen allergische of atopische klachten. In haar familie komen geen relevante (huid)ziekten voor. Als medicatie gebruikt zij zinkacetaat.

Dermatologisch onderzoek

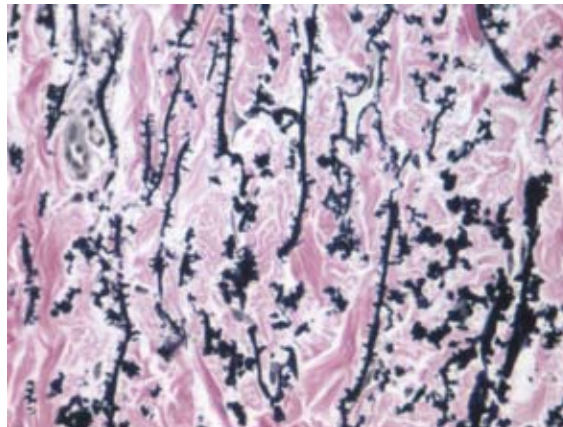
De huid in de hals, nek, oksels en liezen toont aan beide zijden 30 tot 50 erythemateuze tot livide, deels confluërende, deels annulair gerangschikte, vast-elastische papels van 4-10 mm doorsnede met vaak een centrale hyperkeratotische plug. Tevens is er in deze gebieden en op de rug een cutis laxa waarneembaar (figuur 1 en 2).

Histopathologisch onderzoek

Een huidstansbiopt genomen van een papel in de okselplooi, toont in een hematoxyline-eosinekleuring (figuur 3) een acanthotisch verbrede epidermis die onderbroken wordt door hyperkeratotische plugs met transepidermale aanwezigheid van elastinevezels. In de onderliggende dermis domineert het beeld van kleine fragmentjes amorf eosinofiel materiaal. In de dermis wordt tevens een vreemdlichaamreuscelreactie gezien, met aanwezigheid van histiocyten, meerkernige reuscellen, lymfocyten, plasmacellen en een enkele neutrofiële granulocyt (pijlen figuur 4). In de verhoeff-van-giesonkleuring (figuur 5) tonen de elastinevezels een afwijkend aspect met een toegenomen diameter en een grove structuur (*lumpy-bumpy* of *bramble-bush* aspect).



Figuur 4. Hematoxyline-eosinekleuring huidbiopt papel okselplooi rechts. Vreemdlichaamreactie met histiocyten, meerkernige reuscellen (pijlen), lymfocyten en plasmacellen.



Figuur 5. Verhoeff-van-giesonkleuring huidbiopt papel okselplooi rechts. Afwijkende elastinevezels dermaal met een typische *lumpy-bumpy* of *bramble-bush* morfologie, pathognomonisch voor langdurig D-penicillaminegebruik.

Diagnose

Elastosis perforans serpiginosa en cutis laxa als gevolg van langdurige behandeling met D-penicillamine.

Behandeling en beloop

De diagnosen elastosis perforans serpiginosa (EPS) en cutis laxa werden gesteld op basis van histologisch onderzoek dat de kliniek en anamnese ondersteunde. Behandeling met intralesionale Kenacort-injecties, cryotherapie, excisie, curettage en elektrocoagulatie hadden een wisselend effect. Recent werd gestart met CO₂-lasertherapie (25 W, 5 mm, 3 rondes per sessie) van enkele papels; dit leverde na drie sessies helaas onvoldoende verbetering op. Momenteel wordt patiënte opnieuw behandeld met intralesionale Kenacort-injecties met enig positief effect.

BESPREKING

Deze patiënte met de ziekte van Wilson toont huidafwijkingen bij D-penicillaminegebruik. De ziekte van Wilson is een autosomaal recessieve stof-

wisselingsziekte waarbij er een ophoping van koper in de lever, de hersenen en de ogen kan ontstaan met onherstelbare schade als gevolg. De levenslange behandeling bestaat uit potente chelators zoals D-penicillamine en trientine waardoor de renale excretie van koper toeneemt. Alternatieven zijn zinksulfaat of zinkacetaat die de absorptie van koper in de darmen remmen. Trientine en de zinkpreparaten hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van D-penicillamine en worden steeds vaker als eerste keuze ingezet.

D-penicillamine geeft bij 25-50% van de patiënten cutane bijwerkingen zoals vroege morbilliforme en urticariële reacties en late bulleuze en lupusachtige auto-immuunreacties. De bijwerkingen leiden tot staken van deze behandeling in ongeveer 5% van de gevallen.¹ Daarnaast is bekend dat D-penicillamine de elastinevezelformatie verstoort; dit geldt met name bij langdurig gebruik en bij hoge dosering (> 1 gram/dag), zoals gebruikelijk bij de ziekte van Wilson.² D-penicillamine wordt in een lagere dosering ook ingezet bij cystinurie; hierbij komt EPS echter opvallend veel minder vaak voor.³ EPS bij D-penicillaminegebruik is voor het eerst beschreven in 1973 door Pass et al.⁴ Het betreft een zeldzame bijwerking die vaak op jongvolwassenen leeftijd tot uiting komt. Zoals bij idiopathische EPS komen de laesies voornamelijk voor in de hals, nek en armen, terwijl ook lokalisaties als oksels, bovenbenen en glans penis zijn beschreven.⁵

Andere door D-penicillamine geïnduceerde dermatosen gerelateerd aan een verstoorde elastinevezelformatie omvatten pseudo-pseudoxanthoma elasticum, verworven cutis laxa en anetoderma. Een combinatie van elastosis perforans serpiginosa en cutis laxa, zoals in deze casus, is echter slechts enkele keren beschreven.^{3,6,7} Naast cutane bijwerkingen kunnen ook afwijkende elastinevezels in de luchtwegen, gewrichten, longen en arteriën worden gezien. Tot op heden zijn echter geen levensbedreigende complicaties beschreven.^{2,6,8}

Op basis van het klinisch beeld kan differentiaal-diagnostisch gedacht worden aan een granuloma annulare, tinea corporis, sarcoidose en andere perforerende dermatosen zoals reactieve perforerende collagenose, perforerende folliculitis en de ziekte van Kyrle.³ Bij histopathologisch onderzoek worden karakteristieke veranderingen waargenomen. In de papillaire dermis zijn ophopingen van elastinevezels en débris waarneembaar die transepidermaal geëlimineerd kunnen worden. Doorgaans is er een dermale granulomateuze ontstekingsreactie waarneembaar met histiocyten die elastinefragmenten fagocyteren. In de reticulair dermis bevatten de irregulaire elastinevezels een toegenomen diameter ten opzichte van onaangedane vezels, veroorzaakt door multipiele uitstekende, soms bolvormige structuren loodrecht op de elastinevezel. Dit is met name goed waarneembaar met een elastinekleuring zoals de verhoeff-van-giesonkleuring. In het Engels wordt dit vaak omschreven als *lumpy-bumpy* of *bramble-bush*

(bramenstruik) vezels. Deze makkelijk herkenbare histologische bevindingen zijn pathognomonisch voor langdurig D-penicillaminegebruik.²

De pathogenese is slechts deels bekend. D-penicillamine kan de *cross-linking* van elastine direct inhiberen door deaminatie van lysine, wat nodig is voor de opbouw van elastine. Daarnaast zal door het koperchelerende effect het koperafhankelijke enzym lysyloxidase, dat betrokken is bij de *cross-linking* van elastine, niet goed functioneren. Door de verminderde *cross-linking* zijn de elastinevezels niet in staat weer uit te rekken na contractie; dit verklaart mogelijk de uitstulpingen die bij microscopie te zien zijn.⁵ De afwijkende elastinevezels resulteren in een afwijkende opbouw van de extracellulaire matrix wat onder andere een cutis laxa kan geven. De ophoping van afwijkende elastinevezels kan leiden tot een vreemdlichaamreactie en transepidermale afscheiding van de elastinevezels wat zich klinisch manifesteert als EPS. Gezien het niet consistent voorkomen van EPS bij D-penicillaminegebruik en het ontbreken van EPS bij koperdeficiënte patiënten met het menkessyndroom zullen nog onbekende factoren naast D-penicillaminegebruik nodig zijn om EPS te ontwikkelen.³

De behandeling van EPS verloopt vaak moeizaam, zo ook bij de beschreven casus. Hoewel gerandomiseerde klinische trials ontbreken, zijn er in de literatuur wisselende ervaringen met verschillende therapeutische opties beschreven, zoals isotretinoïne,¹ cryotherapie, imiquimodcrème,⁸ tazarotenegel,⁸ *pulsed dye laser* en CO₂-lasertherapie.⁹ Opvallend is dat EPS nog maanden tot jaren na stoppen van de D-penicillaminetherapie kan ontstaan. Ook in deze casus blijkt dat er bijna drie jaar na het staken van de D-penicillaminetherapie nog steeds nieuwe laesies ontstaan. Toch is ook een spontane resolutie 36 maanden na het stoppen van D-penicillamine beschreven.¹⁰ Bij literatuuronderzoek kon geen relatie worden gevonden tussen het anticardiolipine-syndroom en de ziekte van Wilson of bijwerkingen gerelateerd aan D-penicillaminegebruik.

Dames en heren, in deze casus presenteren wij een tweetal cutane bijwerkingen van langdurig D-penicillaminegebruik, ingezet bij patiënten met de ziekte van Wilson. De *lumpy-bumpy* of *bramble-bush* elastinevezels die bij histopathologisch onderzoek makkelijk zijn te herkennen met een verhoeff-van-giesonkleuring zijn pathognomonisch voor langdurig D-penicillaminegebruik. Helaas is behandeling vaak teleurstellend.

LITERATUUR

1. Ratnavel RC, Norris PG. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa treated successfully with isotretinoin. *Dermatology* 1994;189:81-3.
2. Gebhart W, Bardach H. The "lumpy-bumpy" elastic fiber. A marker for long-term administration of penicillamine. *Am J Dermatopathol* 1981 Spring;3:33-9.

3. Rosen LB, Muellenhoff M, Tran TT, Muhart M. Elastosis perforans serpiginosa secondary to D-penicillamine therapy with coexisting cutis laxa. *Cutis* 2005;76:49-53.
4. Pass F, Goldfischer S, Sternlieb I, Scheinberg H. Elastosis perforans serpiginosa during penicillamine therapy for Wilson disease. *Arch Dermatol* 1973;108:713-5.
5. Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-3.
6. Hill VA, Seymour CA, Mortimer PS. Pencillamine-induced elastosis perforans serpiginosa and cutis laxa in Wilson's disease. *Br J Dermatol* 2000;142:560-1.
7. Amichai B, Rotem A, Metzker A. D-penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa and localized cutis laxa in a patient with Wilson's disease. *Isr J Med Sci* 1994;30:667-9.
8. Lewis BK, Chern PL, Stone MS. Penicillamine-induced elastosis of the mucosal lip. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:700-3.
9. Abdullah A, Colloby PS, Foulds IS, Whitcroft. Localized idiopathic elastosis perforans serpiginosa effectively treated by the Coherent Ultrapulse 5000C aesthetic laser. I. *Int J Dermatol* 2000;39:719-20.
10. Deguti MM, Mucenic M, Cancado EL, Tietge UJ. Elastosis perforans serpiginosa secondary to D-penicillamine treatment in a Wilson's disease patient. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2153-4.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een 34-jarige vrouw die voor de ziekte van Wilson 27 jaar lang D-penicillamine gebruikte. Na negentien jaar behandeling ontstond afname van de elasticiteit van de huid in haar hals, nek en okselplooien (cutis laxa) en deels annulair gerangschikte erythemateuze papels met een hyperkeratotische plug (elastosis perforans serpiginosa). Histopathologisch onderzoek toonde transepidermale eliminatie van *lumpy-bumpy* of *bramble-bush* elastinevezels, pathognomonisch voor langdurig D-penicillaminegebruik. De therapie verloopt doorgaans zeer moeizaam; intralaesionale Kenacort®-injecties geven momenteel enig positief resultaat.

SUMMARY

In this case-report we present a 34-year-old patient with Wilson's disease who had been treated with D-penicillamine for 27 years. After 19 years of treatment she developed a slack skin of her neck and axillary folds (cutis laxa) and erythematous papules with hyperkeratotic plugs (elastosis perforans serpiginosa). Histopathology revealed transepidermal elimination of "lumpy-bumpy" or "bramble-bush" elastic fibers, pathognomic of long-term D-penicillamine use. Therapy is usually difficult, currently treatment consisting of intralesional Kenacort® injections are moderately successful.

TREFWOORDEN

Elastosis perforans serpiginosa – cutis laxa – D-penicillamine – lumpy-bumpy elastinevezel – bramble-bush elastinevezel

KEYWORDS

Elastosis perforans serpiginosa – cutis laxa – D-penicillamine – lumpy-bumpy elastic fiber – bramble-bush elastic fiber

QUIZ

J. Toonstra

*Afdeling Dermatologie, UMC Utrecht
Meander Medisch Centrum Baarn, Amersfoort*

*Correspondentieadres:
Dr. J. Toonstra,
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht
E-mail: johan.toonstra@gmail.com*

Vraag:

U ziet op uw spreekuur deze patiënte met een psoriasis guttata. Naast de psoriasislaesies valt u nog iets op. Hoe heet dit verschijnsel?



Het antwoord vindt u op pagina 391

REFERAAT

Dyskeratosis follicularis De ziekte van Darier

D. Bucarciuc, J.H.J. Roelofzen, P.G.M. van der Valk

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

P.G.M. van der Valk

Afdeling Dermatologie

UMC St Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

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

INCIDENTIE EN PREVALENTIE

De ziekte van Darier komt wereldwijd voor. Er zijn echter verschillen in incidentie en prevalentie tussen de landen.¹⁻³

De ziekte van Darier komt voor bij ongeveer 1 op de 60.000 personen. Er zijn op dit moment ongeveer 200 personen met deze aandoening in Nederland. De ziekte komt bij mannen en vrouwen evenveel voor. Het klinische beeld is meestal milder bij vrouwen.⁴

KLINISCH BEELD

De ziekte begint meestal op jonge leeftijd (11-15 jaar). De ernst van de ziekte verschilt sterk. Het huidbeeld wordt gekenmerkt door roodbruine (soms huidkleurige, soms gele) papels, met schilfers of crustae, vaak wat vetzig en soms verruceus. De lokalisatie is symmetrisch op borst, rug, schouder, gezicht, en in de fossae supraclaviculares. Nagelafwijkingen



Vrouw, 52 jaar; exacerbatie van ziekte van Darier. Zij is sinds haar 15e jaar bekend met deze ziekte.



Drie weken later. Behandeling met lokale corticosteroiden en 25 mg acitretine 1 dd.

komen vaak voor in de vorm van longitudinale witte of rode lijnen, groeven, V-vormige scheuren, distale onycholysis en palmoplantaire punctata of filiforme keratose. Op de handruggen kan acrokeratosis verruciformis voorkomen. Minder frequent is het mondslijmvlies aangedaan.⁵ De afwijkingen in de mond in de vorm van witte papula met een centrale depressie tasten vooral het gehemelte en het tandvlees aan. Na enige tijd kunnen deze laesies speekselklieren aantasten en een obstructie veroorzaken. Deze laesies zijn meestal asymptomatisch en worden vaak per toeval ontdekt.

De ziekte van Darier kan in verschillende varianten voorkomen: een klassieke variant, een segmentale variant waarbij de huidafwijkingen de blaschkolijnen volgen en een inversavariant met nattende laesies in de plooien. Minder vaak worden acrale hemorragische varianten gezien.⁶

Het beloop van de ziekte van Darier is wisselend met exacerbaties en remissies. Een exacerbatie kan worden geprovoceerd door hoge luchtvochtigheid, zonlicht en zweten en treedt daarom vaak op in de zomer. Medicijnen (lithium en orale corticosteroiden) en mechanische trauma's kunnen de ziekte ook uitlokken.

Recidiverende infecties (bacterieel, virus, schimmel) vormen een groot probleem voor deze groep patiënten. Ook zijn ze vaak verantwoordelijk voor een onaangename geur van de huid. Spontane remissies komen zelden voor.

De ziekte van Darier is geassocieerd met neuropsychiatrische aandoeningen zoals bipolaire stoornissen, schizofrenie en mentale retardatie. Bovendien worden bij deze patiënten vaak circumscribede plantaire keratodermia, multiële epidermale cysten, dermatofibrosarcoma protuberans, multiële verrucae, cutis verticis gyrata, borderline-leprozen en bilaterale gynaecomastie gezien.⁴

HISTOPATHOLOGIE

Deze ziekte wordt gekenmerkt door dyskeratose (abnormale premature keratinisatie) met suprabasale acantholyse (ontbreken van adhesie tussen keratinocyten in het stratum spinosum) en hyperkeratose. Twee typen van dyskeratotische cellen worden gezien: *corps ronds* en *grains*. *Corps ronds* worden gekenmerkt door een onregelmatige, pyknotische en excentrische kern, lichte perinucleaire halo en eosinofiel cytoplasma. *Corps ronds* worden meestal in het stratum spinosum en granulosum gezien. *Grains* bevinden zich meestal in het stratum corneum en worden gekenmerkt door een sigaarvormige kern en veel keratohyaline granula.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De ziekte van Darier moet worden gedifferentieerd van seborrhoïsche dermatitis, vooral bij het optreden van de eerste symptomen in de adolescentie. Familiaanamnese en histologisch onderzoek kunnen de diagnose verhelderen.

Bij betrokkenheid van de grote plooien dient de aan-

doening gedifferentieerd te worden van de ziekte van Hailey-Hailey (pemphigus familiaris chronicus benignus).

Klinische en histologische verschijnselen van de ziekte van Darier (inversavariant) overlappen met de ziekte van Hailey-Hailey, maar de hyperkeratose en dyskeratose zijn meer ontwikkeld bij de ziekte van Darier.⁷

De hemorragische acrale variant dient gedifferentieerd te worden van epidermolysis bullosa simplex.⁶ Deze variant van de ziekte van Darier wordt gekenmerkt door bullae die spontaan, na wrijving of na een trauma verschijnen; soms met een erythematuze halo. Bullae ruptureren en gaan over in erosies die zonder milia en zonder littekens genezen. Er zijn ook milde palmoplantaire hyperkeratose en kleine zwartbruine papels aan de onderbenen en handen.

THERAPEUTISCHE OPTIES

Patiënten met de ziekte van Darier krijgen advies om *sunscreens* te gebruiken en katoenen kleding te dragen, vooral in de zomer, om snelle kolonisatie van bacteriën te voorkomen. Keratolytische middelen zoals ureum of melkzuur, worden vaak toegepast om hyperkeratose en schilfering te verminderen. Bij een exacerbatie worden corticosteroiden van klasse 2 of 3 geadviseerd.

Indien er een bacteriële overgroei plaatsvindt, kunnen antibacteriële middelen zoals mupirocine of fusidinezuur te worden gebruikt, maar resistentievorming en ongevoelige bacteriën beperken het gebruik. Eventueel kan systemisch met antibiotica worden behandeld.

Lokale retinoiden, bijvoorbeeld tretinoïne, verminderen de hyperkeratose na enkele maanden,^{8,9} maar deze middelen veroorzaken vaak huidirritatie. Om de irritatie te reduceren kunnen lokale retinoiden samen met corticosteroiden worden gebruikt.

Een aantal studies hebben aangetoond dat 5-fluorouracil bij patiënten met een beperkte vorm van de ziekte van Darier zeer effectief is.¹⁰

Systemische retinoiden (isotretinoïne, acitretine, etretinate) vormen de meest effectieve behandeling bij de ziekte van Darier. Hiermee wordt tot 90% van de symptomen gereduceerd, zoals hyperkeratose, papels en de onaangename geur.¹¹⁻¹³ Acitretine wordt gegeven in een dosering van 0,6 mg/kg/dag. De startdosering is 10-25 mg/dag; deze kan worden opgehoogd op geleide van de klachten.

Isotretinoïne (0,5-1,0 mg/kg/dag) is zeer geschikt voor jonge vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Retinoiden zijn zeer teratogeen. Isotretinoïne wordt snel uit het lichaam geëlimineerd en daarom is een maand anticonceptie na gebruik voldoende.¹¹ Helaas is er geen lange remissie gerapporteerd na het gebruik van isotretinoïne. Chronisch gebruik van retinoiden is vaak niet mogelijk in verband met diverse bijwerkingen zoals cheilitis, lichtovergevoeligheid, hypercholesterolemie, leverfunctiestoornissen en hyperostosis.

Patiënten met hyperkeratose in het gelaat kunnen

met dermabrasie worden behandeld met een acceptabel resultaat.^{14,15}

Elektrochirurgie en Mohs micrografische chirurgie worden gebruikt bij een beperkte vorm van de ziekte van Darier.¹⁴

Behandeling met CO₂-laser en fotodynamische therapie lijken ook een goed effect te hebben in een beperkt aantal studies.^{16,17}

PATHOGENESE

In 1889 beschreef de beroemde Franse dermatoloog Ferdinand-Jean Darier (1856-1938) de dyskeratosis follicularis, ook bekend als de ziekte van Darier. Aanvankelijk gaf hij aan de ziekte de benaming *psorospermo folliculaire végétante*. In zijn eerste publicatie hieromtrent (1889) interpreteerde hij de dyskeratotische granula, die men in de epidermis aantreft, als parasieten behorend tot de klasse van Coccidia of sporozoën. Enkele jaren later (1896) corrigeerde hij dit inzicht en bevestigde hij dat het om dyskeratotische epidermale cellen ging.

James Clarke White (1833-1916) was de eerste die de genetische aard van de ziekte van Darier onderkende. Het abnormale gen werd onlangs geïdentificeerd als ATP2A2, gelegen op chromosoom 12q23-24.1.¹⁸ Dit gen codeert type twee sarco(endo)plasmatisch reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA2). SERCA2 is een P-type membraangebonden ATPase dat calcium van het cytoplasma naar het lumen van het endoplasmatisch reticulum pompt. Calciumhomeostase speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van epidermale verbindingen en celdifferentiatie. ATP2A2 produceert twee isoformen: SERCA2a en SERCA2b. SERCA2a is gelokaliseerd in het hart en in de *slow-twitch* skeletspieren en SERCA2b in de gladde spieren, epidermis en in de adnexen. SERCA2b komt vooral tot expressie in de epidermis.¹⁹

Door de mutatie in het ATP2A2-gen wordt SERCA inactief of vertoont een verminderde activiteit tot 50%.²⁰ Ondanks verminderde activiteit van SERCA2 worden desmosomale desmogleïnes en desmocollines effectief getransporteerd naar de celmembranen, maar desmoplakine vormt onoplosbare aggregaten. Dit wordt als de oorzaak van de acantholyse en dyskeratose bij de ziekte van Darier beschouwd.^{20,21}

Analyses naar mutaties in families met de ziekte van Darier laten missense, nonsense, *frameshift* en *splicing* mutaties in ATP2A2 zien en tevens een aanzienlijke interfamiliale en intrafamiliale fenotypische variabiliteit van de ziekte.¹⁹ Ook komen spontane mutaties voor.

Recent werd aangetoond dat de segmentale variant van de ziekte van Darier het gevolg is van het somatisch mosaïcisme van ATP2A2.^{19,21}

Er werd een ATP2A2-mutatie bij de families gevonden met de fenotypische acrokeratosis verruciformis van Hopf en dit suggereert dat acrokeratosis verruciformis een acrale variant van de ziekte van Darier is.²¹

Het gevolg van de mutatie in ATP2A2 zou ook andere organen en systemen kunnen aantasten. Tot

nu toe zijn echter geen extracutane verschijnselen van de ziekte van Darier bekend.

Het is bekend dat patiënten die aan de ziekte van Darier lijden, ook vaak aan bipolaire stoornissen, epilepsie, mentale retardatie, langzaam progressieve encefalopathie of schizofrenie lijden.^{23,24} Uit verschillende studies blijkt dat het mogelijk is dat in de 12q23-q24-regio zich één of meerdere genen bevinden die ook een rol spelen in de pathogenese van bipolaire stoornissen.^{23,24}

De SERCA2-pomp speelt ook een belangrijke rol in de contractiliteit van de hartspeer, maar er zijn geen contractiele stoornissen van het hart aantoonbaar bij patiënten met de darierziekte. Mayosi et al. toonden in hun studie aan dat een gezond myocard goed de primaire reductie van de activiteit van SERCA2 kan compenseren, mogelijk door hogere expressie van de normale allelen van ATP2A2 en/of compensatie door andere pompen SERCA (SERCA1 en SERCA3).^{25,26}

LITERATUUR

1. Tavadia S, Mortimer E, Munro CS. Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland. *Br J Dermatol* 2002;146:107-9.
2. Svendsen IB, Alberctsen B. The prevalence of dyskeratosis follicularis in Denmark. An investigation into heredity in 22 families. *Acta Derm Venereol* 1959;39:256-25.
3. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
4. Virendra N, Sehgal, Govind, Srivastava. Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. *Jnt J Dermatol* 2005;44:184-92.
5. Cardoso CL, Freitas P, Taveira LA, Consolaro A. Darier disease: case report with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E404-6.
6. Peina-Slaus N, Milavec-Pureti V, Kubat M, Furac I, Karija M, Fischer-Zigmund M, et al. Clinical case of acral hemorrhagic Darier's disease is not caused by mutations in exon 15 of the ATP2A2 gene. *Coll Antropol* 2003;27:125-33.
7. Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: Lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004;150:821-8. Review.
8. Burkhart CG, Burkhart CN. Tazarotene gel for Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:1001-2.
9. Oster-Schmidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1999;141:603-4.
10. Yoon TY, Kim JW, Kim MK. Successful treatment of Darier disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 2006;156:1210-2.
11. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG, Krueger GG, Marks JG Jr, McGuire JS. Isotretinoin treatment of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:721-8.
12. Farb RM, Lazarus GS, Chiaramonti A, Goldsmith LA, Gilgor RS, Balakrishnan CV. The effect of 13-cis retinoic acid on epidermal lysosomal hydrolase acti-

- vity in Darier's disease and pityriasis rubra pilaris. *J Invest Dermatol* 1980;75:133-5.
13. Suzuki K, Aoki M, Kawana S. Localized Darier's disease of the scalp: successful treatment with oral etretinate. *Dermatology* 2004;208:83-4.
 14. Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:420-3.
 15. Toombs EL, Peck GL. Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:1277-8.
 16. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999;135:423.
 17. Exadaktylou D, Kurwa HA, Calonje E, Barlow RJ. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2003;149:606-10.
 18. Sakuntabhai A, Burge S, Monk S, Hovnanian A. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. *Human Molecular Genetics* 1999;9:1611-9.
 19. Onozuka T, Sawamura D, Yokota K, Shimizu H. Mutational analysis of the ATP2A2 gene in two Darier disease families with intrafamilial variability. *Br J Dermatol* 2004;150:652-7.
 20. Dhitavat J, Dode L, Leslie N, Sakuntabhai A, Lorette G, Hovnanian A. Mutations in the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform cause Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2003;121:486-9.
 - Dhitavat J, Macfarlane S, Dode L, Leslie N, Sakuntabhai A, MacSween R, et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf is caused by mutation in ATP2A2: evidence that it is allelic to Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2003;120:229-32.
 21. Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 1999;9:449-51.
 22. Jones I, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N. Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry* 2002;7:424-7.
 23. Green E, Elvidge G, Glaser B, Jones I, O'Donovan MC, Kirov G, et al. Localization of bipolar susceptibility locus by molecular genetic analysis of the chromosome 12q23-q24 region in two pedigrees with bipolar disorder and Darier's disease. *Am J Psychiatry* 2005;162:35-42.
 24. Mayosi BM, Kardos A, Davies CH, Gummedze F, Hovnanian A, Burge S, Watkins H. Heterozygous disruption of SERCA2a is not associated with impairment of cardiac performance in humans: implications for SERCA2a as a therapeutic target in heart failure. *Heart* 2006;92:105-9.
 25. Tavadia S, Tait RC, McDonagh TA, Munro CS. Platelet and cardiac function in Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:696-9.
 26. Tavadia S, Authi KS, Hodgins MB, Munro CS. Expression of the sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase type 2 and 3 isoforms in normal skin and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2004;151:440-5.

SAMENVATTING

Dyskeratosis follicularis is een autosomaal dominante genodermatose met een penetrantie van 95%. De ziekte wordt gekenmerkt door multiële bruinrode papels met een vette, adherente schilfering. De afwijkingen kunnen confluëren tot verruceuze en nattende arealen. In dit referaat worden de kliniek en de moderne inzichten met betrekking tot de oorzaak beschreven.

SUMMARY

Dyskeratosis follicularis is an autosomal dominant genetic skin disease with a 95% penetration. The disease is characterized by brown-red papules, with fatty adherent scales. The lesions may coalesce to verrucous and wheezing plaques. In this paper the disease is described from clinic to modern insights concerning the cause.

VERENIGING

Ontwikkeling van een richtlijn

Focusgroepdiscussie

L. van t Oost¹, H.C. de Vijlder², J.J.E. van Everdingen³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Directeur Nederlandse Vereniging Dermatologie en Venereologie

Correspondentieadres:

H.C. de Vijlder

Gebouw Rochussenstraat

Burgermeester 's Jacobstraat 51

3015 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7032512

E-mail: h.devijlder@erasmusmc.nl

Op 11 september 2008 vond de eerste bijeenkomst van de werkgroep voor de ontwikkeling van de richtlijn 'Acneiforme dermatosen' plaats. In deze richtlijn zal de behandeling van acne, rosacea en hidradenitis suppurativa besproken worden.

Tijdens deze eerste vergadering werd besloten een beknopt kwalitatief onderzoek uit te voeren in de vorm van een focusgroepdiscussie. De gedachte achter een focusgroepdiscussie met patiënten is dat patiëntervaringen en -voorkeuren een belangrijke input kunnen vormen voor het opstellen van uitgangsvragen en hiervan afgeleide zoekvragen voor literatuuronderzoek. Het is gebruikelijk hierbij patiëntvertegenwoordigers te vragen die gelieerd zijn aan een patiëntenorganisatie. In dit geval werd de focusgroep uitgebreid met een aantal behandelaars die verder geen inbreng hadden in de werkgroep. Dit alles met het doel inzicht te krijgen in de wensen en behoeften van patiënten en behandelaars met betrekking tot inhoud, opzet en toepasbaarheid van de toekomstige richtlijn.

De focusgroepdiscussie heeft op 22 november 2008 in Utrecht plaatsgevonden en hieraan namen deel: een huisarts, twee patiënten (een patiënt met acne en een patiënt met hidradenitis suppurativa), van wie één namens de hidradenitis-suppurativa-patiëntenvereniging, een huidtherapeute en twee dermatologen. De discussie werd geleid door een

professionele discussiegroep leider (De heer A. van Fessem, Van Fessem Zand & Grind).

Er werd gestart met een algemene discussie over de eisen waaraan een goede richtlijn dient te voldoen en welke functie deze in de dermatologische praktijk moet vervullen. Alle deelnemers onderschrijven het belang van een richtlijn voor de behandeling van acne, rosacea en hidradenitis suppurativa. In de NHG-Standaard wordt voor de behandeling van acne een stappenplan gehanteerd. Dermatologen hebben meer behoefte aan een behandelalgoritme waarin tot een bepaalde behandeling besloten kan worden, afhankelijk van de ernst van de aandoening, in relatie tot leeftijd, geslacht, uitwendige factoren, primaire efflorescenties, enzovoort. Dat leidt tot een veel grotere individualisering. Patiënten ervaren dat behandeling volgens een richtlijn duidt op een consensus tussen verschillende dermatologen. Dit geeft de patiënt meer vertrouwen in het krijgen van een adequate behandeling.

Nadat deze punten waren bediscussieerd, werden verschillende aspecten van bovengenoemde ziektebeelden besproken. De hoofdpunten die naar voren kwamen waren:

1. De diagnosestelling en behandeling van acne en rosacea wordt veelal in de huisartsenpraktijk gedaan. Hidradenitis suppurativa wordt moeilijker herkend en er zijn weinig succesvolle therapeutische opties bekend. Het tijdstip van doorverwijzing door de huisarts verschilt onderling.
2. Adequate behandeling is vooral voor acne en hidradenitis suppurativa belangrijk om blijvende littekenvorming te voorkomen.
3. Huisartsen zijn terughoudender met voorschrijven van systemisch toegediend isotretinoïne. Dit komt vaak vanwege de beperkte ervaring met dit geneesmiddel en de angst voor irreversibele bijwerkingen. Dermatologen neigen naar vroegtijdige behandeling met systemisch toegediend isotretinoïne bij beginnende littekenvorming door acne.
4. De behandeling van hidradenitis suppurativa is ook voor dermatologen moeilijk, aangezien het tot weinig bevredigende resultaten leidt. Behan-

deling met biologics is een nieuwere therapeutische optie. Over deze behandeling bestaat echter nog weinig wetenschappelijk bewijs. Ook is onduidelijk wanneer de overstap naar biologics gemaakt zou moeten worden.

5. Huidtherapeuten worden afhankelijk van de bekendheid wel of niet ingezet door huisarts en dermatoloog. Zij zouden een aanvullende rol kunnen spelen in verschillende stadia van de genoemde aandoeningen.
6. De kwaliteit van leven wordt bij alle acneïforme dermatosen beïnvloed, het meeste bij hydradenitis suppurativa. Men is van mening dat de kwaliteit van leven meer aandacht verdient en expliciet meegenomen zou kunnen worden in de therapeutische beslissing.

De hoofdpunten uit het gesprek werden door Van Fessem genoteerd in een rapport, een zogenaamde topline rapportage. Deze kon vervolgens beoordeeld worden door de discussiegroepdeelnemers.

VERVOLG EN DISCUSSIE

Na goedkeuring werd de rapportage besproken in de eerstvolgende bijeenkomst van de werkgroep

acneïforme dermatosen. De hoofdpunten die uit de focusgroepdiscussie naar voren zijn gekomen hebben bij de werkgroepleden tot weinig nieuwe inzichten geleid, maar hebben wel de al bestaande ideeën over de formulering van uitgangsvragen bevestigd.

De heterogeniteit van de groep kan als een factor voor de lage opbrengst van nieuwe inzichten aangewezen worden. In een heterogene groep is er minder ruimte om dieper in te gaan op specialistische (dermatologische) problemen, waar men in de praktijk tegenaan loopt. Aan de andere kant is het voordeel van een heterogene groep dat het ziektebeeld vanuit elke invalshoek belicht wordt. Een goede samenwerking tussen patiënt, huisarts, huidtherapeut en dermatoloog legt de basis voor een optimaal behandelingsresultaat en tevredenheid bij alle partijen.

Onze conclusie is dat het aanbeveling verdient een focusgroepdiscussie te organiseren om alle partijen te betrekken in de ontwikkeling van een complete richtlijn. Een aanvullende homogene-groepsdiscussie bestaande uit alleen dermatologen (perifeer en academisch) zal ons inziens tot meer specialistische uitgangsvragen leiden.

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. **Plaque 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. **Plaque psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extra-pulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voortdurend met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voortdurend 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 cellulair immunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfoma). In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controle patiënten. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immun antilichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van 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-antilichamen, Macrophage-activatie-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, discoidale lupus erythematosus, lupus-achtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocardi infarct, myocardi ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale helling, nierinsufficiëntie, niertesten, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, parese, 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 1 en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **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* 2007;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



HUID, SEKS EN CURIOSA

Het grote rijgen

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

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

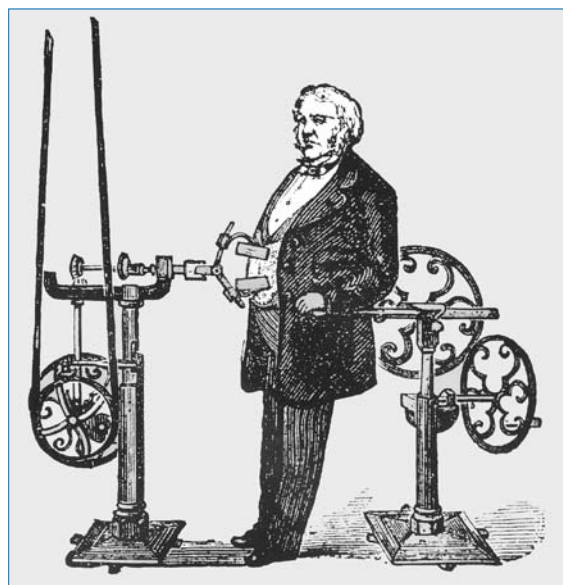
² Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg

Correspondentieadres:
f.meulenberg@erasmusmc.nl

Bij compressie denken de meeste mensen tegenwoordig aan het verkleinen van de geheugenruimte die beeld- en geluids informatie inneemt. Zo niet de dermatoloog. Diens eerste gedachten gaan uit naar een compressief verband. Het verband waarmee hij oedeem uit de benen knijpt. Lekker strak, dat is het devies. Maar ook niet te strak en vooral niet circulair zwachtelen want dan wordt de zaak afgesnoerd.

ZIEKELIJK ZWIEREN

Een afsnoering is eigenlijk nooit goed, maar een beetje insnoeren kan niet veel kwaad. In de negentiende eeuw waren insnoeringen en strakke inpakkingen zelfs zeer in zwang. Denk maar aan de weelderige korsetten van ingeregen vrouwen en



hun ingebakerde kindjes. In de loop van die eeuw werden de korsetten steeds strakker, mede door het vereiste modebeeld en door de Victoriaanse normen, waarbij het korset diende als middel om het fatsoen van de vrouw te beschermen. De wespentaille werd de norm, waarvoor vrouwen al vanaf jonge leeftijd ingesnoerd werden zodat hun lichaam de juiste proporties zou aannemen. Dat was in de tijd dat niet alleen de lichaamsbeweging van schoolmeisjes, maar van alle vrouwen angstvallig werd gecontroleerd. Artsen schreven speciale leefregels voor om ervoor te zorgen dat vrouwen zich niet afmatten. Dit opdat vrouwen opgewassen waren tegen het baren, dat samen met de andere reproductieve functies (de zwangerschappen, de borstvoeding en de tussentijdse menstruaties) zo'n 20 procent van de totale energie kon vergen. Het was ook de tijd dat jonge vrouwen behept waren met gyromanie, het ziekelijke verlangen van een vrouw om met de arm van een man om haar middel almaar in het rond te zwieren. Zoals wij thans de bariatrische chirurgie kennen voor mensen met een te omvangrijk middel, zo bestond er in die tijd – we spreken over het Victoriaanse tijdperk – een operatie waarbij met kleine incisies in musculi glutei en gastrocnemii de patiënte van haar zwierse len werd verholpen.¹

KORSETSTRIJD

En toen kwam de eeuwwisseling. Die ging gepaard met een wisseling van hygiënische inzichten in vrouwelijke aangelegenheden.^{2,3} De Duitse hoogle-

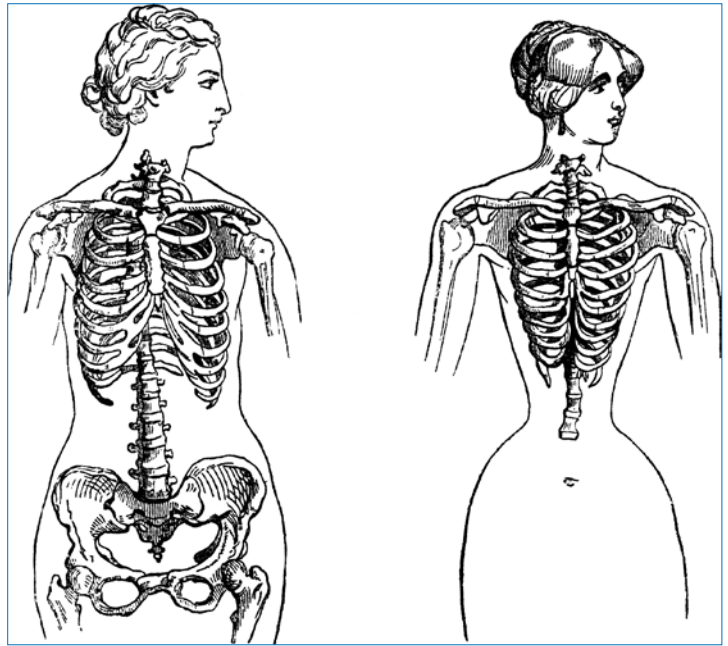
raar Hayem sprak in het Blatt für klinische Hydrotherapie zijn zorgen uit over de negatieve invloed van korsetten op het vrouwelijke postuur. Hij onderscheidde drie soorten misvormingen als gevolg hiervan. De eerste bestond uit een insnoering boven de lever, vooral voorkomend bij korte, breed gebouwde vrouwen. Bij de tweede soort werd de lever zelf ingesnoerd en ook de maag zandlopervormig samengeknepen (bariatric avant la lettre). Dit was de meest voorkomende variant. De derde vorm van insnoering, de minst frequente, zat onder de lever. Al deze misvormingen veroorzaakten hartkloppingen en kortademigheid en gingen gepaard met obstipatie. Ook voor de voortplantingsorganen waren korsetten volgens deskundigen uit die tijd schadelijk. Men veronderstelde dat het korset de buikorganen tegen de bekkenbodem drukte, waardoor veneuze stuwung optrad met als gevolg daarvan profuse, langdurige menstruaties. De door sommigen gepropageerde



losse kleding riep echter ook een tegenreactie op. Maar niet alleen artsen bogen zich over de ont- en bekleding van de vrouw. Ook de vrouwen zelf begonnen zich te roeren, waarbij de meningen al gauw lijnrecht tegenover elkaar stonden.

ADEMBENEMEND KORSET

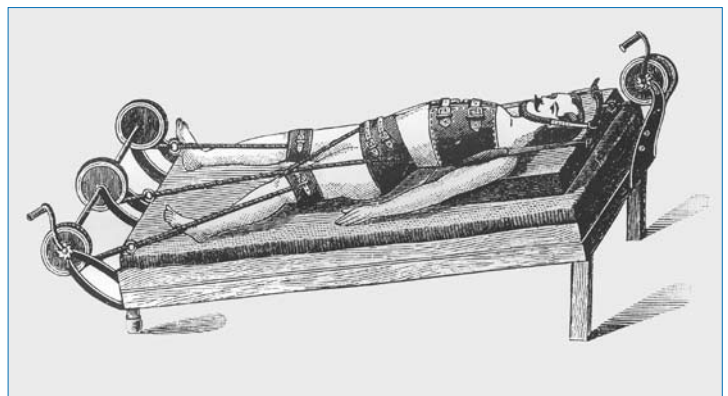
In 1902 leidde die tweedeling tot een schisma van de Vereniging voor Verbetering van Vrouwenkleding. Moest de vereniging zich met haar reformmodellen richten op de minder bedeelde werkende vrouwen dan wel op de beter gesitueerden? De meer radicale groep, voornamelijk afkomstig uit Amsterdam, streefde naar de verlossing van het adembenemende korset voor de werkende vrouwen. De gematigde vrouwen wilden juist kleding voor beter gesitueerden ontwerpen. Op die wijze, zo meende men, kon invloed worden uitgeoefend op fabrikanten,



winkeliers en kleermaaksters. De discussie woedde nog lang door, maar verstomde tijdens de Eerste Wereldoorlog toen vrouwen het mannenwerk moesten overnemen en meer bewegingsruimte nodig hadden. De natuurlijke taillelijn werd populair en de korsetten die nog gedragen werden, zaten veel losser dan daarvoor. De bh kwam in zwang ten koste van het korset. En zo is het nog steeds.

Vandaag de dag heeft het korset een dubbelzinnige reputatie. Enerzijds wordt het geassocieerd met een lelijk attribuut uit het verleden, anderzijds wordt het binnen de BDSM-wereld gekoesterd, een wereld waar heel wat wordt af- en ingesnoerd. Echter, moderne korsetten kunnen buitengewoon fraai zijn, zelfs een functioneel sieraad. We vroegen een goede vriendin te omschrijven wat het korset voor haar betekent. Het antwoord behelst een heuse ode aan het korset, onder het motto: veiligheid, kracht, schoonheid. "Een korset geeft me veiligheid, het vormt een ondoordringbare muur voor anderen. Ik draag ze dan ook het hele jaar door, ongeacht het weer. Heel af en toe dwingen omstandigheden me om terug te grijpen naar een gewone bh... Maar dan voel ik me minder sterk, minder zeker... Mijn blik is dan naar de grond gericht... Zo anders dan als ik een korset draag... Dan sta ik, stevig, sterk..."

Praktisch gezien zie ik ook alleen voordelen. Door



de zwaarte van mijn borsten hingen deze bij het dragen van een bh op mijn buik. In een korset wordt het gewicht verdeeld over mijn rug en schouders... Verder verstevigt het je rug... Mensen, zoals ik, met lage rugklachten ervaren het dus als een opluchting. Vollere mensen (wat ik ook ben) met een buikje... krijgen geen hangende buik want de huid is niet steeds aan de zwaartekracht onderhevig. Kortom... iedere zichzelf respecterende vrouw zou het zichzelf moeten gunnen..."

BEUL EN VEROORDEELDE

Ook kunstenaars hebben zich meermaals laten inspireren door lichamelijke insnoeringen. In 1994 maakte Neto een serie foto's van zijn eigen gezicht dat hij met een strakke draad helemaal had ingesnoerd. De foto's tonen de misvormingen in zijn gezicht onder de strak aangetrokken draad en de diepe afdrukken die de draad in zijn huid achterliet na het losknippen. Waarmee de kunstenaar het eigen lichaam op narcistisch-exhibitionistische, masochistische wijze tot 'beeldend materiaal' verheft. Daarmee heeft deze zogenoemde body art performance iets weg van een religieuze oefening of een openbare terechtstelling, waarin hij boeteprediker en flagellant, beul en veroordeelde tegelijk is.

Aan deze dualiteit raakt Don DeLillo in de roman *Lichaamskunst*. Lichaamskunstenaar Lauren verwerkt de dood van haar man, de filmer Rey, in haar kunst. Een citaat: "Volgens mij maak jij je eigen totalitaire maatschappijtje, had Rey een keer gezegd, waarin jij de dictator bent, de absolute, en ook het onderdrukte volk."

PROFESSIONEEL INSNOEREN

Waar het hiervoor vooral ging om insnoerinstrumenten, mag tot slot het eigentijdse, operatieve insnoeren niet onvermeld blijven. In 1986 beschreef *Time Magazine* Jane Fonda nog als 'het voorbeeld



voor alle Amerikaanse vrouwen van middelbare leeftijd'. Maar de inmiddels postmenopauzale actrice en Oscar-winnares zwichtte uiteindelijk toch voor het grote rijgen: ze heeft haar borsten laten vergroten en verstevigen en twee ribben laten verwijderen om een smallere taille te verkrijgen. Daarmee werd zij een belangrijke trendsetter. Wellicht dat er ooit een psychiatrische diagnose komt: 'Persoonlijkheidsstoornis, ingesnoerd'. Tot het zover is, blijven wij onze heldin eren, die de veroudering van haar huid nooit heeft verloochend: Brigitte Bardot, ooit seksidool in tal van Franse speelfilms en nu eenzaam strijdend voor de huid van zeehonden.

LITERATUUR

1. Scoffren J. *The London Surgical Home and modern Surgical Psychology*, 1876.
2. Ploss H. *Das Weib*, 1885.
3. Jacobs A. *De vrouw*, 1897.
4. DeLillo D. *Lichaamskunst*. Anthos/Manteau, Amsterdam/Antwerpen 2001.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Ook mutaties in plectine kunnen leiden tot epidermolysis bullosa simplex

M.C. Bolling

Arts-assistent in opleiding tot dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

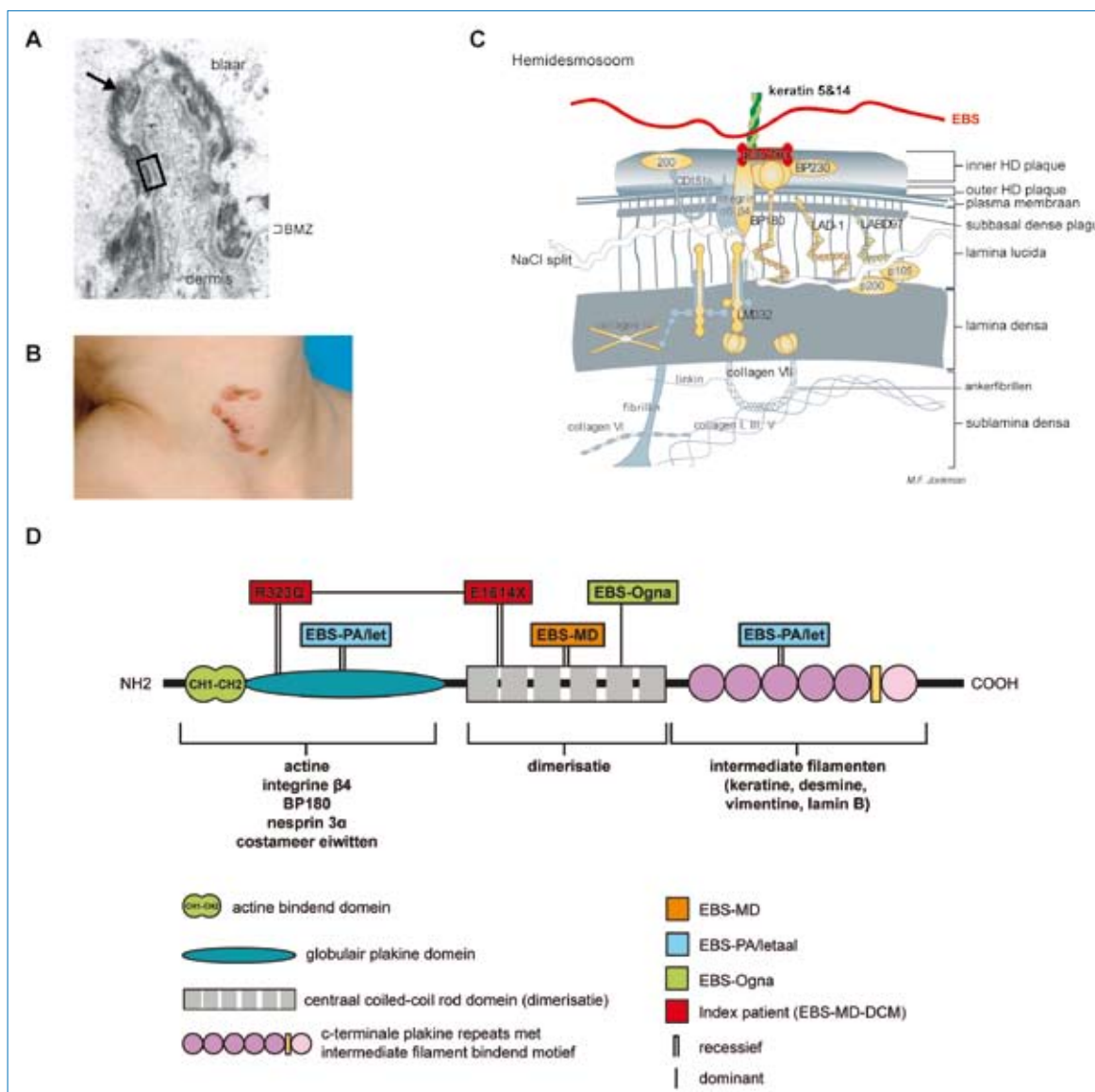
Correspondentieadres:

Drs. M.C. Bolling
Afdeling dermatologie, UMCG
Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen
E-mail: m.c.bolling@derm.umcg.nl

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) is een mechanobulleuze genodermatose gekenmerkt door blaarvorming met een slijtingsniveau door het cytoplasma van de basale keratinocyt (figuur 1A).¹ De ernst van de blaarvorming bij EBS-patiënten varieert van blaarvorming beperkt tot handen en voeten vanaf de kleuterleeftijd (*EBS localized* (EBS-loc)), tot ernstige, gegeneraliseerde circinaire ('herpetiforme') blaarvorming op erythemateuze ondergrond (figuur 1B) vanaf de geboorte, met vaak mucosale erosies en onycholyse door subunguale blaarvorming (*EBS Dowling Meara* (EBS-DM)). Pathognomonisch voor EBS-DM is de klontering (*clumping*) van keratine-filamenten zichtbaar bij elektronenmicroscopie (EM) van een huidbiopt. Tussen EBS-loc en EBS-DM ligt *generalized EBS non-DM* (EBS-gen) met gegeneraliseerde blaarvorming, echter zonder de kenmerkende circinaire configuratie en de keratineklontering in de EM. EBS wordt meestal veroorzaakt door autosomaal dominante missense mutaties en kleine in-frame deleties en inserties in de genen *KRT5* en *KRT14* coderend voor de keratines 5 (K5) en 14 (K14) welke het cytoskelet vormen van de basale keratinocyten.²⁻⁴ Echter bij 25% van de EBS-families (n = 64) die onze kliniek bezochten in de afgelopen decennia werden géén mutaties gevonden in de genen *KRT5* en *KRT14*. Aanvullende analyse van *KRT5*- en *KRT14*-RNA-transcripten en immuunfluorescentieantigeen-mapping gaf geen aanwijzingen voor pathologie in de eiwitten K5 of K14. In de Schotse EBS-populatie werd eenzelfde percentage EBS-patiënten zonder *KRT5*- en *KRT14*-mutaties gevonden.⁴ Deze data

suggereren dat mutaties in andere eiwitten behalve K5 en K14 eveneens kunnen leiden tot een EBS-fenotype met een blaarniveau laag in de epidermis. Een interessant kandidaatgen was *PLEC1*, dat codeert voor het eiwit plectine. Plectine is een celskeletgeassocieerd eiwit dat in vele weefsels tot expressie komt, onder andere in huid, skeletspier en hart. In de huid verankert plectine K5 en K14 aan de hemidesmosomale plaque, een structuur die de basale keratinocyten verbindt met de dermale matrix (figuur 1C). De meeste plectinemutaties zijn recessief en leiden tot een combinatie van EBS met spierdystrofie (figuur 1D). Een dominante missense (aminozuurverandering) mutatie (p.R2000W, figuur 1D) is beschreven bij twee families met een EBS-fenotype en -slijtingsniveau zonder spier- of andere orgaanbetrokkenheid (EBS-Ogna).⁵

Wij hebben *PLEC1*-mutatieanalyse verricht bij 14 van de 16 EBS-patiënten zonder mutaties in *KRT5* en *KRT14* en vonden bij vijf families een dominante missense mutatie (aminozuurverandering). Deze plectinemutaties gingen samen met het fenotype in de families, werden niet gevonden in controle-DNA's uit de normale bevolking, en waren niet bekend als *single nucleotide polymorphism* (SNP, normale variatie) in de NCBI-database. Verder bevinden de mutaties zich in goed geconserveerde aminozuren in functionele domeinen van plectine. Nadere analyse van de fenotypes in deze vijf families suggereerde dat de aanwezigheid van nagelafwijkingen en wondgenezing met licht atrofische littekenvorming aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van plectinemutatie(s). Deze data impliceren dat *PLEC1* een belangrijk gen is in het ontstaan van EBS en dat het waardevol is dit gen te screenen in geval van verdenking op EBS met intra-epidermale blaarvorming en ontbreken van *KRT5*- en *KRT14*-mutaties. Dit wordt nog relevanter bij sporadische, jonge EBS-patiënten omdat zij drager kunnen zijn van recessieve plectinemutaties en daarmee risico lopen op (*late-onset*) spierdystrofie hetgeen grote gevolgen heeft voor de prognose.



Figuur 1: (A) Elektronenmicroscopie van een huidbiopt van een EBS-patiënt met resten van keratinefilamenten op de blaarbodem (pijl). De zwarte box markeert het gebied waarvan in (C) een schematische weergave is gegeven. (B) Circinaire blaavorming in de hals van een EBS-DM-patiënt. (C) Schematische weergave van het hemidesmosoom. In het hemidesmosoom in de basale keratinocyt verankert plectine (oranje) de basale keratines (groen) aan integrine-4 en BP180 in de hemidesmosomale plaque. (D) Schematische weergave van het plectine-eiwit met de beschreven fenotypes per domein.

LITERATUUR

1. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Haegerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Derm* 2008;58:931-50.
2. Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH Jr. Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 1991;254:1111-2.
3. Lane EB, Rugg EL, Navsaria H, Leigh IM, Heagerty AH, Ishida-Yamamoto A, et al. A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature* 1992;356:244-6.
4. Rugg EL, Horn HM, Smith FJ, Wilson NJ, Hill AJ, Magee GJ, et al. Epidermolysis bullosa simplex in Scotland caused by a spectrum of keratin mutations. *J Invest Dermatol* 2007;127:574-80.
5. Koss-Harnes D, Høyheim B, Anton-Lamprecht I, Gjesti A, Jørgensen RS, Jahnsen FL, et al. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogna: two identical de novo mutations. *J Invest Dermatol* 2002;118:87-93.

Effectiviteit en veiligheid van 'pulsed dye'-laserbehandeling voor chronisch discoïde lupus erythematosus

A. Erceg¹, H.J. Bovenschen², P.C.M. van de Kerkhof³, E.M.J.G. de Jong³, M.M.B. Seyger³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen, thans Amphia ziekenhuis, Breda

² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. H.J. Bovenschen

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud

René Descartesdreef 1, 6525 GL, Nijmegen

E-mail: j.bovenschen@derma.umcn.nl

ACHTERGROND

Studies naar de behandeling van chronisch discoïde lupus erythematosus (CDLE) met een *pulsed dye*-laser (PDL) hebben laten zien potentieel gunstige resultaten op te leveren.^{1,2} Echter, de uitkomstmaten waren niet gevalideerd en de laserparameters waren in deze studies inconsistent, hetgeen een weloverwogen uitspraak over de effectiviteit lastig maakt.

DOEL

De effectiviteit en veiligheid van PDL-behandeling bepalen voor therapieresistente CDLE met een gevalideerde klinische scoringsmethode en een vast behandelingschema in een open prospectief onderzoek.

METHODE

Twaalf patiënten met een actieve CDLE werden in drie sessies (baseline, week 6 en week 12) behandeld met een PDL (585 nm, fluence 5,5 J/cm², spot size 7 mm), gevolgd door een follow-upperiode van zes weken. Met de Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, ofwel CLASI³, werden de behandelde *target lesions* klinisch ge-

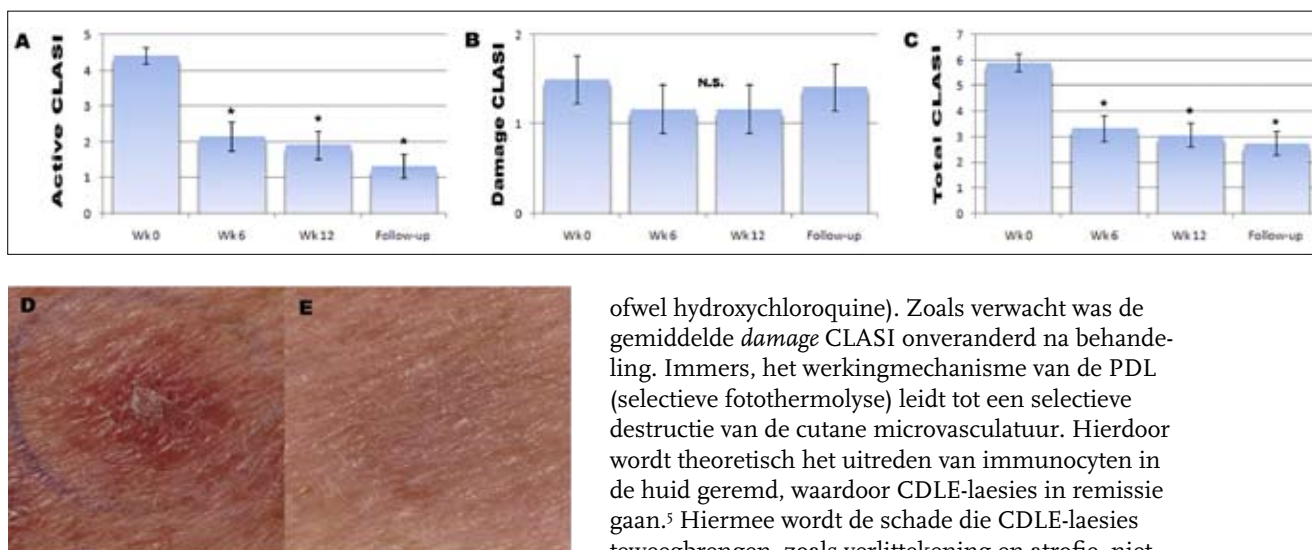
scoord door drie onafhankelijke dermatologen. De 'actieve' CLASI omvat de ernst en uitgebreidheid van erytheem, squamae en induratie. De *damage* CLASI bevat daarentegen componenten als verlittekening en dyspigmentatie. De cosmetische resultaten en neveneffecten werden vastgelegd. De scores werden statistisch getoetst met variantieanalyse, Duncan's post-hocvergelijking en Pearson's correlatiecoëfficiënt.

RESULTATEN

Er werd een statistisch significante reductie gevonden voor de 'actieve' CLASI na zes weken, na twaalf weken en bij follow-up. De baseline 'actieve' CLASI was $4,4 \pm 0,2$ (gemiddelde $\pm$ standaardfout). Deze daalde naar $1,3 \pm 0,3$ bij follow-up (70% verbetering; $p < 0,0001$) (figuur 1a, b en c). De individuele scores voor erytheem en schilfering/hypertrofie waren na zes weken al statistisch significant gedaald. Voor de *damage* CLASI (dyspigmentatie, verlittekening en atrofie) werden ten opzichte van baseline geen significante verschillen gevonden gedurende en na behandeling. De gevonden klinische verbetering (figuur 1d en e) werd bevestigd door twee onafhankelijke dermatologen die klinische foto's scoorden, waarbij correlatiecoëfficiënten werden gevonden van respectievelijk $r = 0,87$ en $r = 0,89$ (beide $p < 0,05$) met de oorspronkelijk gemeten scores. De behandeling werd goed verdragen door de patiënten: er werd slechts minimale pijn gerapporteerd. De cosmetische resultaten waren goed.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

In 1997 werd voor het eerst een CDLE-patiënt beschreven, die na behandeling met PDL een *total clearance* had.⁴ Later werd in een retrospectieve studie een *clearance* van 70% gevonden bij tien met PDL behandelde CDLE-patiënten.¹ Bij slechts twee patiënten werd hypopigmentatie als bijwerking ge-



Figuur 1. (a) 'Actieve' CLASI op baseline, week 6, week 12 en na 6 weken follow-up (mean $\pm$ SEM). (b) Damage CLASI op baseline, week 6, week 12 en na 6 weken follow-up (mean $\pm$ SEM). (c) Totale CLASI op baseline, week 6, week 12 en na 6 weken follow-up (mean $\pm$ SEM). (d) CDLE-laesie van een patiënt vóór behandeling en (e) na behandeling met PDL.
* Statistisch significant ten opzichte van baseline. N.S. = niet significant.

rapporteerd. In een andere retrospectieve PDL-studie met veertien CDLE-patiënten was er een clearance bij 60% van de patiënten.² In deze studies varieerde het aantal behandelingen van een tot tien, was er een grote variatie in de instellingen van de PDL: spot size (diameter 3-7 mm), energy fluence (3-13 J/cm²) en pulse duration (0,3-0,45 ms), of werden zelfs verschillende lasersystemen gebruikt.

In onze prospectieve open-labelstudie gebruikten we telkens dezelfde laser met gestandaardiseerde laserinstellingen in een vooraf vastgesteld behandelingschema. Tevens werden de klinische uitkomstmaten gemeten met een gevalideerde scoringsmethode: de CLASI.³ De klinische verbetering werd ook nog gescoord door drie onafhankelijke dermatologen, wier scores uitstekend correleerden. De 70% verbetering die in onze studie gevonden werd voor de 'actieve' CLASI-componenten laat zien dat PDL-behandeling een goede optie is voor therapieresistente CDLE-patiënten, waarbij conform de inclusiecriteria ten minste één standaardbehandeling had gefaald (topicale klasse-III- of -IV-corticosteroiden, oraal prednison,

ofwel hydroxychloroquine). Zoals verwacht was de gemiddelde damage CLASI onveranderd na behandeling. Immers, het werkingmechanisme van de PDL (selectieve fothermolyse) leidt tot een selectieve destructie van de cutane microvasculatuur. Hierdoor wordt theoretisch het uitreden van immunocyten in de huid geremd, waardoor CDLE-laesies in remissie gaan.⁵ Hiermee wordt de schade die CDLE-laesies teweegbrengen, zoals verlittekening en atrofie, niet voorkomen. Daarom heeft de PDL meer effect op de activiteitsparameters dan op de resulterende damage componenten van de CLASI.

Wij concludeerden daarom dat PDL-behandeling een effectieve en veilige optie is voor therapieresistente CDLE.⁶

LITERATUUR

1. Raulin C, Schmidt C, Hellwig S. Cutaneous lupus erythematosus. Treatment with pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 1999;141:1046-50.
2. Baniandres O, Boixeda P, Belmar P, Pérez A. Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 2003;32:327-30.
3. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005;125:889-94.
4. Maushagen-Schnaas E, Raulin C. Lupus erythematosus-Therapie von kutanen Läsionen mit dem gepulsten Farbstofflaser. *Akt Dermatol* 1997;23:173-6.
5. Kimel S, Svaasand LO, Hammer-Wilson M, Schell MJ, Milner TE, Nelson JS, et al. Differential vascular response to laser photothermolysis. *J Invest Dermatol* 1994;103:693-700.
6. Erceg A, Bovenschen HJ, Kerkhof PC van de, Jong EM de, Seyger MM. Efficacy and safety of pulsed dye laser treatment for cutaneous discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:626-32.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een gemakkelijk bloedende tumor op de vinger

S. Koppen, R.I.F. van der Waal

Dermatoloog, afdeling Dermatologie 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*

Een 43-jarige man presenteerde zich op het spreekuur wegens een erythemateuze, nodulaire laesie op de ventrale zijde van de falanx van digitus III van de rechterhand met een doorsnede van 8 mm (figuur 1). De laesie was in 2 weken tijd de novo ontstaan na een klein trauma ter plaatse tijdens zijn werkzaamheden als installateur. De hoofdklacht van de patiënt was het eenvoudig bloeden van de tumor.

Onder de werkdiagnose granuloma teleangiectaticum werd de laesie door excisie verwijderd. Histopathologisch onderzoek bevestigde de genoemde klinische diagnose.

Granuloma teleangiectaticum is een frequent voorkomende benigne vasculaire proliferatie. Kinderen en

jongvolwassenen zijn vaker aangedaan dan ouderen. De doorgaans solitaire, pijnloze, vasculaire zwelling ontwikkelt zich snel, meestal ter plaatse van een recent trauma. In het algemeen bloedt de laesie gemakkelijk. De tumor heeft veelal een rode kleur en is halfbolvormig, al dan niet met gesteelde basis. Oudere afwijkingen vormen erosies en crustae. Microscopisch bestaat hierin het aspect van granulatieweefsel; er is geen sprake van granuloom (figuur 2). Anamnese en klinisch onderzoek vormen de basis voor de diagnose. Differentiaaldiagnostisch kunnen basaalcelcarcinoom en amelanotisch melanoom worden overwogen. Aangezien vaak geen spontane regressie optreedt, is excisie de behandeling van voorkeur. Curettage en cauterisatie worden vaak gevolgd door recidieven, waarna alsnog chirurgische excisie nodig is. Intra-oraal gingivaal granuloma teleangiectaticum komt voor tijdens de zwangerschap en kenmerkt zich door een in beginsel selflimiting beloop met spontane regressie.

Diagnose

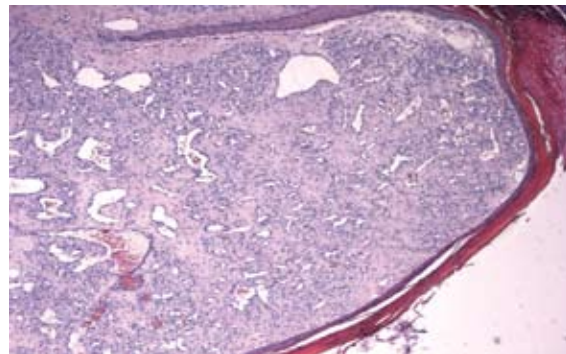
Granuloma teleangiectaticum.

Dankbetuiging

De auteurs zijn dr. K.C. Kuypers, patholoog, erkentelijk voor de histopathologische afbeelding.



Figuur 1. Erythemateuze tumor op de rechter middelvinger.



Figuur 2. Microscopisch beeld van granuloma teleangiectaticum met granulatieweefsel met vele capillairen.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 7

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

Hemorragie/hematoom

Een roodbruine laesie onder de nagel, niet uitgaande van de nagelmatrix, met satellieten (witte pijltjes) is typisch voor een hemorragie. Bij een grotere bloeditstorting is de begrenzing scherper en kunnen de satellieten afwezig zijn. Bij een hemorragie dient wel altijd te worden gedacht aan een primair melanoom met een secundaire hemorragie. Een hemorragie zal na een maand (bijna) verbleekt zijn. Het macro-hutchinsonteken is een bruine verkleuring van de nagelriem en het micro-hutchinsonteken is een verkleuring van de cuticula (allebei in onze casus afwezig); deze kunnen wijzen op een melanoom.

Casus 8

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

Dysplastische naevus

Het melanocytair kenmerk van deze laesie is een pigmentnetwerk. Als tweede stap kan de patroonanalyse worden toegepast, welke bestaat uit twee stappen. Dit zijn globale en lokale karakteristieken. Globale karakteristieken bestaan uit de volgende patronen: *reticulair*, *globulair*, *cobblestone*, homogeen, *starburst*, parallel, multicomponent en ongespecificeerd. Lokale karakteristieken zijn: typisch of atypisch pigmentnetwerk, dots, globules (telt vanaf twee globules), *streaks*, blauwwitte waas, regressiestructuren, hypopigmentatie, *blotches* en vasculaire structuren.

Dit enigszins onregelmatige netwerk, de dikte van de lijnen en de breedte van de gaten definiëren een atypisch pigmentnetwerk, duidend op een dysplastische naevus. (De in deze laesie aanwezige kenmerken zijn onderstreept.)

Quiz pagina 372

U ziet een niet-erythemateuze halo rond de psoriasislaesies. Dit staat bekend als de ring van Woronoff. Hoe dit verschijnsel precies verklaard moet worden is nog niet opgehelderd. Vasoconstrictie is genoemd naast een verandering in de microvasculatuur. Verminderde respons op inflammatoire stimuli is aantoonbaar in de perilaesionale zone bij psoriasis. Aangetoond is dat in de ring de spiegel van prostaglandine E₂ significant verlaagd is.

Literatuur

- Kerkhof PCM van de. The Woronoff zone surrounding the psoriatic plaque. *Br J Dermatol* 1998;139:167-8.
- Penneys NS, et al. The pathogenesis of Woronoff's ring in psoriasis. *Arch Dermatol* 1976;112:955-7.
- Varma S, Finlay AY. The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:170.

ERRATUM

In het NTvDV nummer 4 staat op pagina 181 het artikel van dr. L.G. Visser 'Gepokt en gemazeld na een tropenreis'. Onderstaande tabel hoort bij dit artikel.

	Spotted-fever-groep ¹			Scrubtyfus-groep ²	Tyfusgroep	
	Afrikaanse tekenkoorts	Fièvre bouton-neuze	Rocky Mountain spotted fever	Scrubtyfus	Endemische vlektyfus ³	Epidemische vlektyfus ⁴
Verwekker	<i>R. africae</i>	<i>R. conorii</i>	<i>R. rickettsii</i>	<i>O. tsutsugamushi</i>	<i>R. typhi</i> / <i>R. felis</i>	<i>R. prowazekii</i>
Vector	<i>Amblyomma</i>	<i>Rhipicephalus</i>	<i>Dermacentor</i> en <i>Amblyomma</i>	Larven van de <i>Trombiculida</i>	<i>Xenopsylla cheopsis</i> of kattenvlo	<i>Pediculus corporis</i>
Anamnese beet – %	44	37	84	–	50	–
Koorts – %	88	100	99	98	98 - 100	100
Eschar – %	95 (vaak meerdere)	72	zelden	87	vlooiënbeten (13 - 39)	vlooiënbeten
Rrash – %	46	97	88	98	20 - 80	20 - 40 (Afrika)
- maculopapulair	51	90	39			
- vesiculair	45	0	0	0	0	0
- petechiën/purpura	4	10	49			

Tabel 1. Klachten en klinische tekens bij rickettsiose.

LITERATUUR

1. 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.
2. Ogawa M, Hagiwara T, Kishimoto T, et al. Scrub typhus in Japan: epidemiology and clinical features of cases reported in 1998. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:162-5.
3. Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis.* 2008;46:913-8.
4. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:417-26.