

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

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELEN

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 DERMATOCHIRURGIE

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

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

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2011 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELEN

Nitrofurantoïne en cutane vasculitis	222
Syfilis in Delftse wonderverhalen vanaf 1499	227

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Seniele gluteale dermatose veroorzaakt door frictie	231
Het vulvaire melanoom: volg het protocol	234
Een paar gouden handjes	239

TEST UW KENNIS

242

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?	243
Deel IV: Bilobedplastiek	243

REFERAAT

Inspanningsgerelateerde armvenetrombose: een beknopt klinisch overzicht	246
---	-----

VERENIGING

Financiering medisch specialistische zorg: terug bij af	252
---	-----

DERMATOLOGIE IN BEELD

Jeukende huid en blaren bij een oudere dame	254
---	-----

ERRATUM

256

HUID, SEKS EN CURIOSA

Labiacorrectie als verjongingskuur	259
------------------------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Katerina Belkina – “Hommage aan Malevich”,
fotografie, 120 x 84, oplage 8,
courtesy of Galerie Lilja Zakirova, Heusden a/d Maas.

Thema voor 2011: verfraaiing van de huid.

Collega: mocht u voor de cover een staande foto of afbeelding hebben over de verfraaiing van de huid, dan kunt u deze mailen naar redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

ARTIKELEN

Nitrofurantoïne en cutane vasculitis

J.L.M. Passier¹, E.P. van Puijenbroek²

¹ Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

² Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

Correspondentieadres:

Mevr. dr. J.L.M. Passier

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

E-mail: a.passier@lareb.nl

INLEIDING

Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kunnen zorgverleners en patiënten vermoedens van bijwerkingen melden. Op deze manier kunnen nieuwe of onverwachte bijwerkingen van geneesmiddelen worden opgespoord. Op basis van een mogelijk farmacologisch mechanisme, het aantal meldingen en eventuele ondersteuning vanuit de literatuur kan het vermoeden van een mogelijke bijwerking versterkt worden. Deze informatie over

nitrofurantoïne is daarvan een voorbeeld.

Nitrofurantoïne wordt vooral gebruikt bij behandeling van acute, ongecompliceerde urineweginfecties. Verschillende dermatologische bijwerkingen van allergische aard worden beschreven bij dit middel.¹ Vasculitis wordt niet beschouwd als een bekende bijwerking van nitrofurantoïne. De meldingen bij Lareb wijzen mogelijk in de richting van deze nog onbekende bijwerking van dit middel.

MELDINGEN BIJ LAREB

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb ontving vijf meldingen van vasculitis na gebruik van nitrofurantoïne (zie tevens tabel 1). In de Nederlandse Larebdatabank is dit aantal groter dan op grond van toeval verklaard kan worden gezien de waarde van de bijbehorende oddsratio: 5,2 (95%-BI 2,1-12,7). In alle vijf de casus trad herstel op na staken van het verdachte middel. Drie van deze vijf casus werden door de huisarts gemeld, één door de betrokken internist en één door een eerstehulparts.

Patient sekse, leeftijd	Geneesmiddel indicatie	Comedicatie	Bijwerking	Latentietijd afloop
A V, 60	nitrofurantoïne 2 dd 50 mg urineweginfectie	zopiclon	vasculitis beide onderbenen	>1 jaar hersteld na staken
B V, 77	nitrofurantoïne 4 dd 100 mg urineweginfectie	insuline acenocoumarol amitriptyline magnesium-oxide paracetamol codeïne, midazolam	vasculitis	7 dagen hersteld na staken
C V, 33	nitrofurantoïne 1 dd 100 mg urineweginfectie		petechiën vasculitis	1 uur hersteld na staken
D V, 81	nitrofurantoïne dosering? blaasontsteking acenocoumarol op geleide van INR	fentanyl, bisoprolol bume- tanide, perindopril, hydro- kinine nitroglycerine	vasculitis purpura vascular hematomen verhoogd INR geneesmiddelinteractie	5 dagen hersteld na staken
E V, 71	nitrofurantoïne 4 dd 50 mg urineweginfectie	sotalol	vasculitis koorts leverfunctie stoornissen	2 dagen 2 dagen 5 dagen hersteld na staken

Tabel 1. Overzicht van de bij Lareb gemelde casus van vasculitis na gebruik van nitrofurantoïne.

Patiënt A is een 60-jarige vrouw, die langdurig werd behandeld met nitrofurantoïne, 50 mg tweemaal daags (als profylaxe voor recidiverende urineweginfecties). Na gebruik gedurende ongeveer een jaar ontwikkelde ze een vasculitis van beide onderbenen. Acht maanden later werd het nitrofurantoïnegebruik gestaakt. De patiënte kreeg zwachtels en herstelde spontaan. Als comedicaatie gebruikte ze zopiclon 7,5 mg a.n.

De tweede casus betreft een 77-jarige vrouw. Zij gebruikte viermaal daags 100 mg nitrofurantoïne voor een recidiverende blaasontsteking. Nadat zij dit middel een week had gebruikt, werd ze in het ziekenhuis opgenomen met een koud, rood linkerbeen en daarnaast petechiën op het rechterbeen, de armen en thoraxwand. De diagnose vasculitis werd bevestigd door een dermatoloog. Er werd echter voor zover bekend geen biops genomen. Bij laboratoriumonderzoek werd een verhoogd BSE van 30 mm/uur, CRP 75 mg/l, trombocyten $212 \times 10^9/l$ en lichte eosinofilie $0,8 \times 10^9/l$ gevonden. Een X-thorax en ecg lieten geen afwijkingen zien. Het gebruik van nitrofurantoïne werd gestaakt, waarna zij volledig herstelde. De patiënte was bekend met diabetes mellitus, adipositas, trombosebeen met longembolie, heup- en knieprothese, hemiclectomie voor een adenocarcinoom van het colon zonder metastasen, TIA vanuit het stroomgebied van vertebro basilaris en – door recente wervelfractuur veroorzaakte – immobiliteit. Als comedicaatie werden insuline, acenocoumarol, amitriptyline, magnesiumoxide, paracetamol, codeïne en midazolam gebruikt en gecontinueerd.

De derde casus betreft een 33-jarige vrouw, die binnen een uur na gebruik van één tablet nitrofurantoïne 100 mg (voor UWI) petechiën op de voeten ontwikkelde. Ze werd op de spoedeisende hulp opgenomen en het middel werd direct gestaakt. In de week erna breidde het beeld zich uit naar benen, rug en armen, met hematomen. Vasculitis werd à vue gediagnosticeerd door de dermatoloog (er werd geen biops verricht). Er was geen sprake van trombopenie of eosinofilie; de BSE en CRP waren normaal. Behandeling met prednison was wel overwogen, maar in verband met de borstvoeding van haar 10 weken oude baby niet gegeven. Twee weken later trad herstel in en werd zij ontslagen uit het ziekenhuis.

Patiënt D is een 81-jarige vrouw. Na vijf dagen nitrofurantoïne gebruikt te hebben (voor cystitis) had zij een eruptie van talrijke verspreide miliaire en lenticulaire palpabele purpura op de onderbenen, uitbreidend naar de bovenbenen tot in de liezen, met hematoomvorming. Dit laatste was waarschijnlijk het gevolg van een geneesmiddelinteractie met de eveneens door haar gebruikte acenocoumarol hetgeen aanleiding had gegeven tot een verhoogde INR. Nitrofurantoïne werd gestaakt; de purpura verdwenen binnen enkele dagen. Ze herstelde volledig binnen twee weken. Ook de

INR normaliseerde. Andere gebruikte comedicaatie was: fentanyl, bisoprolol, bumetanide, perindopril, hydrokinine en nitroglycerine, welke gecontinueerd werden. Ze was bekend met nierfunctiestoornis, hartfalen, hypertensie, coxartrose, gonartrose en de ziekte van Graves.

Patiënt E is een 71-jarige vrouw. Zij gebruikte viermaal daags 50 mg nitrofurantoïne voor UWI. Twee dagen na start met de nitrofurantoïne kreeg zij koorts en vasculitis, na vijf dagen nitrofurantoïnegebruik ontwikkelde ze ook leverfunctiestoornissen. De patiënte werd opgenomen, het gebruik van nitrofurantoïne werd direct gestaakt. Op het tijdstip van melden, een week later, was de patiënte herstellende. Zij gebruikte op het moment van de klachten tevens sotalol; dit middel werd gecontinueerd. De patiënte was bekend met stille ischemie en uterus-extirpatie.

MELDINGEN WERELDWIJD

In de bijwerkingendatabase van de WHO (UMC, Uppsala, Zweden; circa honderd aangesloten landen) is vasculitis 42 keer gemeld in samenhang met nitrofurantoïne. Uit de statistische berekening van de oddsratio (2,0, 95%-BI 1,4 -2,7) kan geconcludeerd worden dat dit vaker is dan op grond van toeval verklaard kan worden. Dit ondersteunt een mogelijk verband.

ACHTERGROND

Cutane vasculitis

Vasculitis is een verzamelnaam voor een heterogene groep aandoeningen gekenmerkt door beschadiging van de vaatwand als gevolg van een inflammatoir proces. Er kan hierbij sprake zijn van een systemische, cutane of gemengd cutane/systemische aandoening, met ontstoken arteriolen, capillairen, en/of venulen. Het meest frequent is de huid aangedaan; vele andere organen kunnen erbij betrokken zijn. De acute uitslag gaat vaak gepaard met algemene malaise, myalgie en koorts. Vaak is er perifeer oedeem.^{2,3}

Cutane vasculitis heeft betrekking op de kleine vaten en is beperkt tot de huid. Cutane vasculitis manifesteert zich meestal door middel van palpabele purpura of geïnfiltrateerde erythemen hetgeen duidt op dermale oppervlakkige vasculitis van de kleine vaatjes.⁴ De afwezigheid van palpabele purpura maakt de diagnose vasculitis van de kleine huidvaten onwaarschijnlijk. De kans dat men met vasculitis te maken heeft neemt toe als deze afwijkingen gepaard gaan met nod(ul)i, erythematuze papels, ulcera, livedo, urticariële laesies en necrose van de huid. Bij verdenking op cutane vasculitis is een huidbiops nodig. Hierin wordt bij voorkeur de combinatie van neutrofiel infiltraat in en rond het bloedvat, met leukocytoclase gezien. Fibrinoïde necrose en/of erythrocytenextravasatie ondersteunen de diagnose vasculitis.⁵

Oorzaken

De etiologie van vasculitis is zeer breed en blijft in 45-55% van de gevallen onbekend. Tot de mogelijke oorzaken behoren zowel bacteriële, virale als schimmelinfecties. Er kan ook sprake zijn van een immunologische oorzaak; bij verscheidene bindweefselziekten zoals SLE kan vasculitis optreden door immuuncomplexen en autoantistoffen. In ongeveer 10-15% van de gevallen zijn geneesmiddelen de aanleiding voor deze aandoening. Bekende voorbeelden zijn ACE-remmers en NSAID's en verschillende soorten antibiotica.^{3,6} Maar omdat bacteriële en virale antigenen zelf ook tot vasculitis-reacties kunnen leiden, is een direct verband met het antibioticum soms moeilijk aan te tonen. Er is geen duidelijk mechanisme beschreven waarmee het ontstaan van vasculitis door geneesmiddelen kan worden verklaard. Wellicht is er sprake van een overgevoeligheidsreactie op het geneesmiddel of een metaboolt ervan. De latentietijd bij dit soort overgevoeligheidsreacties kan variëren van uren tot jaren. Door het immunologische karakter van de reactie is het te verwachten dat de bijwerking opnieuw optreedt bij hergebruik.

Kanttekeningen Larebcases

Bij de vijf beschreven patiënten kunnen ook andere factoren hebben bijgedragen aan het ontstaan van de klachten. Een bijdrage van de onderliggende infectie kan niet worden uitgesloten. Bij patiënt B kan het gebruik van acenocoumarol een rol hebben gespeeld.

De verbetering van het beeld na staken van het middel kan ook veroorzaakt zijn door spontane remissie van de vasculitis na infectie. Echter bij patiënt A werd nitrofurantoïne profylactisch gebruikt; daar was dus hoogstwaarschijnlijk geen sprake van een infectie. Bij patiënt C is de medicatie al na één uur gestaakt, dus nog voordat de infectie bestreden kon zijn. De snelle en heftige reactie bij patiënt C zou kunnen wijzen op eerdere sensitisatie bij deze patiënt.

Meldingen bij Lareb kunnen, afhankelijk van de achtergrond van de melder, meer of minder uitgebreide medische achtergrondinformatie/diagnostische testen bevatten. Wij zijn aangewezen op de gegevens en terminologie die de melder aanlevert. De hier gepresenteerde casuïstiek is suggestief, maar door het ontbreken van huidbioptgegevens is een eensluidende

diagnose niet mogelijk. Nadere analyse is dan ook gewenst. Aanvullende meldingen uit de praktijk zijn hiervoor onmisbaar: casus die de veronderstelde associatie ondersteunen of wellicht juist tegenspreken. Het moge duidelijk zijn dat het Lareb meldingen door medisch specialisten, voorzien van sluitende diagnostische testen, bijzonder op prijs stelt.

BOODSCHAP

Bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis is het raadzaam om de mogelijke rol van geneesmiddelen, waaronder ook nitrofurantoïne, in overweging te nemen.

LITERATUUR

1. Dutch SmPC Furadantine. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h05748.pdf>, 13-2-1997, 13-7-2010.
2. Vasculitis. <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/vtxt/Vasculitis.htm>, 31-12-2004, 30-9-2010.
3. Vasculitis. <http://www.huidarts.com/cgi-bin/pat-info.pl?cgifunction=form&fid=1073234899>, 5-7-2010, 5-7-2010.
4. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:71-92.
5. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijndiagnostiek kleinevatenvasculitis, 2009. Beschikbaar via: www.cb.nl.
6. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006;28:486-506.

SAMENVATTING

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb ontving vijf meldingen van vasculitis na gebruik van nitrofurantoïne. De gepresenteerde casuïstiek is suggestief ofschoon nadere analyse gewenst is. Bij patiënten die zich presenteren met cutane vasculitis is het raadzaam om de mogelijke rol van geneesmiddelen, waaronder ook nitrofurantoïne, in overweging te nemen.

TREFWOORDEN

nitrofurantoïne – cutane vasculitis – bijwerking

KEYWORDS

nitrofurantoin – cutaneous vasculitis – adverse drug reaction

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Syfilis in Delftse wonder- verhalen vanaf 1499

J.A.C. van den Broek

Arts-radioloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

Correspondentieadres:

J.A.C. (Hans) van den Broek
Elkerliek Ziekenhuis Helmond

Postbus 98

5700 AB Helmond

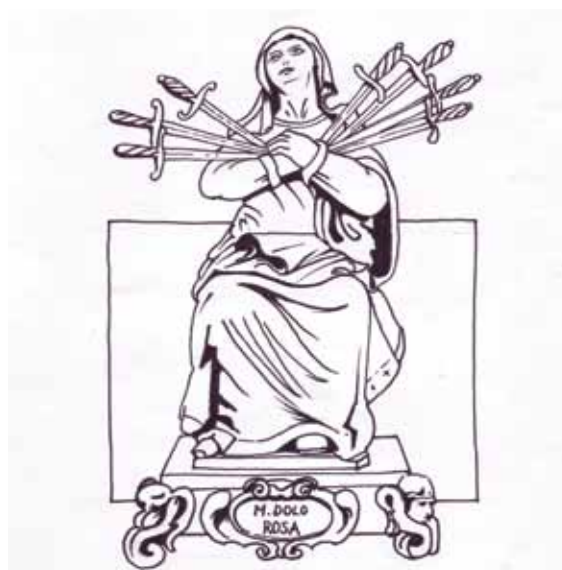
E-mail: hansveldtwee@hotmail.com

INLEIDING

Van een verzameling Nederlandse mirakelverhalen uit de periode 1380-1720 bleken er 2100 toegankelijk voor nadere bestudering. Het betreft mirakelen uit de toenmalige bedevaartsoorden Aerle, Amersfoort, Arnhem, Bolsward, Boxmeer, Dordrecht, Delft, Handel, 's-Hertogenbosch, Kevelaer, Maastricht, Niervaert, Ommel, Rhenen, Stiphout en Uden. Alleen in de wonderen vastgelegd te Delft in het heiligdom van Maria van Zeven Smarten zijn beschrijvingen te vinden die passen bij syfilis (figuur 1).¹ Deze nieuwe ziekte was voor de toenmalige geneesheren aanvankelijk moeilijk te onderscheiden van de endemisch voorkomende pokken. Het voornaamste criterium werd al snel het kenmerk dat de papels van de syfilis veel groter waren dan die van de pokken. De beoordeling van de aan de gewone pokken voorafgaande rode vlekken, de morbilli, stond geen onderscheid toe tussen pokken en syfilis. Al snel spraken dus van grote of 'Spaanse pokken', ofwel syfilis, als tegenhanger van de 'kleine' pokken.

Het moment dat de syfilis voet aan wal zet in Nederland is traceerbaar in de tekst van de kroniekschrijver Boxhorn: 'Dus kwamen er in het jaar 1496, met de Spaansche Princesse Johanna, Bruid van hertog Filips van Oostenrijk, op eenmaal honderdvijfendertig Schepen ter Reede van Arnemuiden.'² Deze Spaanse vloot, met 24.000 Spanjaarden aan boord, begeleidde de bruid van Filips de Schone aan wie zij was uitgehuwelijkt. Het bezoek van Filips de Schone in 1497 met zijn Spaans gevolg aan verschillende Hollandse steden was hierna aan de uitbraak van de syfilis te volgen.

Omwille van de leesbaarheid worden de teksten verkort weergegeven in hedendaags Nederlands. Tussen haakjes wordt de nummering van het betreffende



Figuur 1. Een Maria van Zeven Smarten.

wonder aangegeven zoals beschreven in het proefschrift van Verhoeven.¹

DE KARAKTERISTIEKEN VAN HET MIRAKEL- VERHAAL

Mirakelverhalen zijn in notariële aktes vastgelegde verslagen van wonderen die bij zieken zijn gebeurd in een bedevaartsplaats. Ze tonen een redelijk uniforme inhoud. In een korte omschrijving vermelden ze het jaar waarin het gebeurde zich afspeelt, de naam van de patiënt en diens plaats van herkomst. In enkele regels worden de klachten van de patiënt omschreven. Als genezing uitblijft en herstel niet te verwachten lijkt, wendt de zieke zich in zijn wanhoop tot de hogere macht van God of Maria. De zieke of diens familie belooft een bedevaart naar een heiligdom te ondernemen als hij geneest. Als genezing optreedt, wordt deze belofte nagekomen. Het wonder wordt door de betrokkene vastgelegd in een officiële, vaak notariële verklaring, met vooraanstaande personen als getuigen.

DE EERSTE SYFILIS IN NEDERLAND

Via de Delftse mirakelverhalen is een stukje van het pad van de eerste besmetting met syfilis te volgen. In het hiernavolgende wonder van vóór 1506 worden de

eerste slachtoffers in Nederland zichtbaar (wonder 13). Het zijn Beatrix en haar man, wonend in Delft. Beatrix is een vooraanstaande vrouw en is door haar man besmet met de Spaanse pokken. In het wonderverhaal staat dat zij door deze lelijke ziekte al zeven jaar lang last heeft van rottende zweren. De afgelopen drie jaar lag ze steeds op bed. Op meerdere plaatsen was haar lichaam uitgeteerd en opengescheurd, zodat het vlees er afviel. Er vielen ook stukken bot uit, zij kon handen, armen en andere leden niet bewegen. Ze was blind geworden en kon alleen voedsel tot zich nemen door te likken als een hond. Als ze wat voedsel en drank had genuttigd, kon zij dat niet goed doorslikken. De wonden en scheuren die in haar hals zaten, werden met linnen doeken bedekt. Aangespoord door haar man, die van deze ziekte na een belofte genezen was, beloofde zij de Broederschap van Maria van de Zeven Smarten te gaan onderhouden.

Vervolgens sprong zij na een slaap uit haar bed. Nadat men haar naar het beeld der zalige Maria gevoerd had, want zij kon nog niet zo ver lopen, is zij meteen alle pijn kwijtgeraakt. Ze begon te wandelen. En de wonden en de open spleten van haar lichaam, in de hals, de buik en elders, werden vanzelf schoon en genezen. Er groeide nieuw vlees in totdat zij geheel gezond en genezen was. In dit verhaal wordt fraai aangegeven dat Beatrix al zeven jaar ziek is. Hiermee kan met zekerheid gesteld worden dat haar man reeds in 1499, en vermoedelijk al eerder, besmet is met de syfilis (figuur 2).

Dezelfde Beatrix komen we daarna opnieuw tegen (wonder 143) in deze zelfde serie wonderverhalen rond 1517-1519. Het eerste dat opvalt is dat dan sprake is van de *weduwe* Beatrix. Hoewel haar man in het eerste wonder nog beschreven wordt als genezen, lijkt het erop dat hij is overleden ten gevolge van zijn niet behandelde syfilis. Beatrix blijkt in dit wonder overigens ook weer ziek te zijn. De verklaring staat er overigens direct bij: zij was uit onachtzaamheid haar beloftes niet nagekomen, toen zij van de pokken genezen was. Met andere woorden: ze was nalatig geweest jegens Maria. Vrijwel meteen toen zij, per ongeluk, die belofte verzuimd had, werd zij geslagen met veertien fistels, vermoedelijk dus gummata. Men noemt deze zweren de fistels van sinte Quirijn. Door het alsmaar druipen van deze wonden had zij zo veel kracht verloren dat zij het heilig oliesel der stervenden moest ontvangen. Opnieuw heeft ze de hulp van de heilige Maagd aangeroepen en alsnog haar belofte volbracht. Hierna is het vloeien der fistels opgehouden en zij is terstond genezen. Helaas weten we, omdat een wonderverhaal alleen het succes meldt, niet hoe het Beatrix verder vergaat.

ANDERE SLACHTOFFERS VAN DEZE ZIEKTE

De 18 jaar oude zoon van Jan Peetersen uit Delft was gruwelijk aangetast door de grote of Spaanse pokken, ondanks dat de doctores medecinae en chirurgijns alles in het werk gesteld hadden om hem te genezen. Hij had hier geen baat bij gevonden en



Figuur 2. Syfilis anno 1497, het malo Franzcos.

er was ook geen hoop op genezing meer. Vader Jan heeft daarop namens zijn zoon een belofte aan het heiligdom gedaan. En de zoon heeft zijn gezondheid verkregen (wonder 7).

Een andere Delftenaar, molenaar Hendrick, deed hetzelfde. Hij heeft voor zijn neef, bij wie door de grote pokken het gezicht was aangevreten, een belofte gedaan en terstond is de zieke gezond geworden (wonder 50).

En ook de moeder van Cornelis Cornelissen heeft beloften gedaan. Zij zou een wassen beeld en even zo veel tarwe offeren in de omvang van het gewicht van haar zoon. Cornelis was ook besmet met de grote pokken. Nadat haar zoon gewogen was, zijn alle pokken verdwenen en is hij genezen. Maar het gaat toch weer mis met Cornelis. De kroniekschrijver weet ook waarom: zodra hij de kerk was uitgegaan heeft hij de gunst die hem geschied was, niet openbaar verkondigd. Dus zijn de pokken begonnen terug te komen (wonder 144).

Een andere vooraanstaande vrouw, Celia genaamd en ook uit Delft afkomstig, was 30 jaar oud en moest bijna bevallen. Zij werd al bijna zes jaar door de grote pokken opgegeten. Zij kon geen hulp meer bij de mensen vinden. Haar moeder heeft een belofte gedaan aan het beeld der zeven smarten waardoor zij genezen is (wonder 44).

Ook weduwe Maria was al zeven jaar besmet met grote pokken in de flank en in haar knie. Verder had zij gezwellen zo groot als twee hoofden in de ene schouder en op haar voorhoofd, zodat zij dag noch nacht kon rusten vanwege de pijn (wonder 142).

In een ander wonder wordt kortweg vermeld dat Maria Cornelisdochter de grote pokken had (wonder III).

Dat de grote pokken besmettelijk zijn in niet-hygiënische omstandigheden, blijkt bij Clementia. Zij is de 12 jaar oude dochter van weduwe Barbara. Door

het omgaan met een vrouw die de grote pokken had, is ze er zelf mee besmet. Zij klaagde bij haar moeder dat ze veel pijn leed. Haar moeder die niet wist wat er aan de hand was, kreeg van de artsen te verstaan dat haar dochter met de schandaleuze kwaal aangetast was. De dokters boden haar geen verlichting. De moeder beloofde dat haar dochter mee zou lopen in de processie van de zeven smarten en ze genas prompt. Maar omdat de moeder zich niet precies aan haar gedane belofte hield, werd de dochter weer ziek in haar keel. De moeder herstelde hierop haar fout en haar dochter genas alsnog (wonder 125).

GROTE POKKEN BIJ VROUW

In een van de wonderen worden de symptomen zo nadrukkelijk beschreven dat het beeld van een vergevorderd stadium zichtbaar wordt. In 1514 was Peternel, uit een dorp nabij Haarlem, ziek van de grote pokken. Haar armen waren zo stijf geworden dat ze haar hand niet meer naar haar gezicht kon brengen. Soms kon ze alleen met hulp van stelten of krukken lopen. Toen de ziekte nog erger was geworden had ze wel een jaar op bed gelegen. Op een gegeven moment dacht ze niet lang meer te zullen leven. Zij had in zeven weken niet meer ingenomen dan een beetje water en leidde een leven vol smart en pijn. Drie weken lang was ze beroofd geweest van het gebruik van haar tong en men twijfelde of er nog verstand in haar was. Haar nicht liet haar een belofte doen en terstond is haar tong losgemaakt, en zij is gezond naar Delft gereisd (wonder 7).

BESPREKING

Er zijn meer dan 2100 wonderen beschikbaar vanuit heel Nederland uit de periode 1380-1720. Slechts in Delft wordt genezing beschreven bij de daar zo genoemde 'schandige quale' ofwel de grote dan wel 'Spaanse pokken', de syfilis. Hoewel in elk wonder beschreven wordt dat de aangetaste patiënt geneest,

zit er een addertje onder dit gras. Bij vier genezingen wordt later duidelijk dat de ziekte toch terugkomt. Hierbij wordt wel aangegeven dat dit de schuld van de patiënt zelf is. De oorzaak ligt volgens de schrijvers daarin dat de genezen persoon zich niet houdt aan de door hem/haar toegezegde beloftes aan het heiligdom.

Verder blijkt dat drie vrouwen die wonderbaarlijk genezen van hun syfilisbesmetting, reeds weduwe zijn. Het lijkt zeer wel mogelijk dat hun echtgenoten overleden zijn aan de syfilis indien deze mannen rond 1496-1498 besmet zijn geraakt. Mendes da Costa geeft in zijn *Leerboek* aan dat wie lues oploopt en niet wordt behandeld, na gemiddeld twintig jaar sterft.³ Daarmee zal een overlijden vóór 1516 bij niet-behandelde syfilis waarschijnlijk aan deze syfilis te wijten zijn geweest. Hiermee worden de eerste patiënten die in Nederland met syfilis besmet zijn via de onverwachte bron van de wonderverhalen, voor het voetlicht gebracht. Opvallend is verder dat na 1519 in Nederland geen wonderen bij syfilis meer beschreven worden. Dit suggereert dat men tot het inzicht gekomen was dat voor deze aandoening zelfs geen hemels kruid gewassen was.

DANKBETUIGING

Mijn dank gaat uit naar illustrator Kees Combee voor het vervaardigen van de twee pentekeningen.

LITERATUUR

1. Verhoeven G. *Devotie en negotie. Delft als bedevaartplaats in de late middeleeuwen [proefschrift]. Amsterdam: VU Boekhandel/Uitgeverij, 1992. Hieruit: Mirakelen van Maria van zeven smarten te Delft periode 1505-1519.*
2. Volmuller H. *Het oudste beroep. Utrecht: Oosthoek, 1966.*
3. Mendes da Costa S. *Leerboek der Venerische Ziekten. Haarlem: Erven Bohn, 1914.*

SAMENVATTING

In de afgelopen decennia zijn Nederlandse mirakelverhalen uit de periode 1380-1720 getranscribeerd en voor een groter publiek beschikbaar gekomen. In deze teksten blijken onverwachte medische en historische aspecten te zijn versholten. In een verzameling van 2100 wonderverhalen werden tien patiënten in Delft gevonden die in eerste aanleg allen wonderbaarlijk van syfilis genazen. Aan de orde komen de kenmerken van deze wonderverhalen, de ziektebeelden die beschreven worden en de uiteindelijk slechte afloop.

TREFWOORDEN

mirakels – wonderverhalen – bedevaart, infectieziekte – Spaanse pokken – grote pokken – syfilis – pokken

SUMMARY

Recently unexpected medical and historical information has become available from publications in archives and

from searching through a database with 2100 Dutch documents. For example miracles that occurred in the Netherlands between 1380-1720 have been documented. Ten patients from Delft with syphilis are described. They are the first recorded cases of syphilis in the Netherlands. They were cured after a promised pilgrimage to the Holy Mary. The relevant stories are being reported and discussed. Information is given on the background of the miracles and the relevant medical findings are described.

KEYWORDS

miracles – pilgrimage – infectious disease – Spanish Pocks – Great Pocks – syphilis, smallpox

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Seniele gluteale dermatose veroorzaakt door frictie

D.E.M van Wijk-Tiemes¹, J.E.M. Körver², W.H. Bos³, M.M.B. Seyger⁴

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda. Destijds aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

³ Rustend dermatoloog, voorheen afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

Correspondentieadres:

D.E.M van Wijk-Tiemes

E-mail: D.Tiemes@derma.umcn.nl

INLEIDING

Stuitdecubitus is de meest voorkomende gluteale dermatose bij ouderen en verminderd mobiele personen. Het weefselversterf wordt veroorzaakt door op het lichaam inwerkende druk-, schuif- en/of wrijfkraften.¹ Er is uitgebreide aandacht voor deze complicatie gezien de toenemende vergrijzing en de morbiditeit die met decubitus gepaard gaat, maar ook vanwege de registratie van decubitus als prestatie-indicator. Decubitus wordt volgens het European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) naar ernst ingedeeld in vier gradaties, welke zijn beschreven in de EPUAP *pressure ulcer classification* (tabel 1).¹ In 2005 werd door de EPUAP een andere gelijkende entiteit beschreven: het vochtigheidsletsel. Dit bestaat uit erytheem, maceratie en/of erosie van de huid door inwerking van vocht en irritantia, zoals urine en feces. Door de introductie van deze entiteit zou een mogelijk valse daling van

de prevalentiecijfers van decubitus zijn ontstaan met het risico op onderbehandeling.²

De volgende casus betreft een patiënt met een variant van decubitus die niet in de huidige *pressure ulcer classification* ondergebracht kan worden en ook niet als vochtigheidsletsel te typeren is.

CASUS

Anamnese

Een 64-jarige man werd verwezen met sinds zes jaar bestaande pijnlijke schilferende plekken op de nates zonder lokale jeuk. Patiënt was volledig mobiel, niet incontinent voor feces of urine en had een blanco dermatologische voorgeschiedenis. Voorafgaand aan de huidafwijkingen was patiënt 20 kg (BMI 25,6 kg/m² naar BMI 17,8 kg/m²) afgevallen wegens een pancreasinsufficiëntie e.c.i. De defecatiefrequentie was één keer per dag met een brijige consistentie.

Eerder histopathologisch onderzoek toonde een specifieke dermatitis. Mycologisch onderzoek was meerdere malen negatief. De diagnose was niet geheel duidelijk. Eerdere lokale behandeling met (combinaties van) indifferente zalven, lokale corticosteroiden tot klasse IV, calcipotriolzalf, ciclopiroxcrème, zinkoxidezalf en 10% liquor carbonis detergens in vaselinlanettezalf hadden geen enkele verbetering gegeven.

De aanvullende voorgeschiedenis van patiënt vermeldt een myocardinfarct en colitis ulcerosa. Zijn medicatie bestond uit acetylsalicylzuur, atorvastatine, metoprolol, isosorbide-5-mononitraat en pancreatine. Deze waren allemaal gestart ná het optreden van de huidafwijkingen.

Graad 1	Niet wegdrukbaar erytheem van de intacte huid. Verkleuring van de huid, warmte, oedeem en verharding of induratie zijn andere mogelijke kenmerken.
Graad 2	Oppervlakkig huiddefect van de epidermis, al dan niet met aantasting van de dermis. Het defect manifesteert zich als een blaas of een oppervlakkige ontvelling.
Graad 3	Huiddefect met schade of necrose van huid en subcutis. De schade kan zich uitstrekken tot aan de onderliggende fascia.
Graad 4	Uitgebreide weefselbeschade of necrose van spieren, botweefsel of ondersteunende weefsels, met of zonder schade aan de epidermis en dermis.

Tabel 1. EPUAP *pressure ulcer classification*.



Figuur 1. Seniele gluteale dermatose.

Dermatologisch onderzoek

Lateraal van het craniale deel van de crena ani werden beiderzijds kinderhandpalmgrote, matig scherp begrensde, erythemateuze plaques met deels evenwijdige hyperkeratotische richels gezien (figuur 1). Bij in-toto-inspectie vielen behalve een mager postuur, geen andere huid- of nagelafwijkingen op.

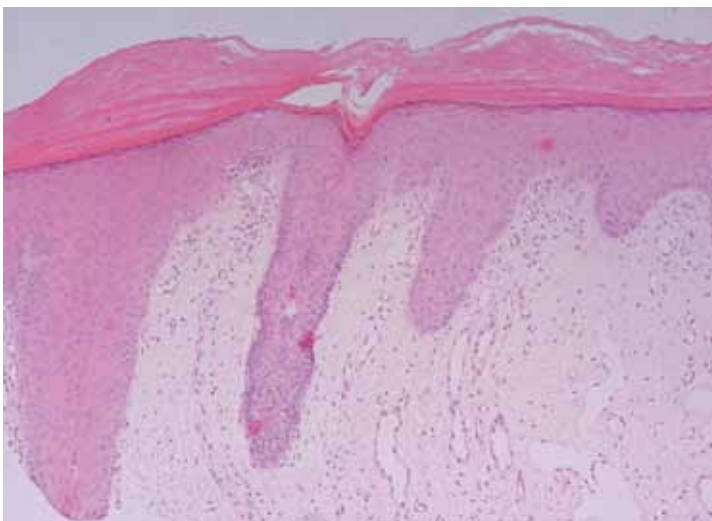
Histopathologisch onderzoek

De epidermis was onregelmatig acanthotisch verbreed met afwisselend hyperortho- en parakeratose. De papillaire dermis toonde uitgesproken oedeem met een toename van verwijde verticaal verloopende vaten zonder vasculopathie. Hoogdermaal werd een gering perivasculair lymfocytair infiltraat gezien (figuur 2).

De PAS-kleuring was negatief. Een giemsa-kleuring was negatief voor amyloïd. Een aanvullende elastica-van-gieson-kleuring liet in de papillaire dermis een afname van elastine zien.

Conclusie

Zowel de kliniek als de histologie passen bij een seniele gluteale dermatose veroorzaakt door frictie.



Figuur 2. Hematoxyline-eosinekleuring, vergroting 250 x.

BESPREKING

De seniele gluteale dermatose werd in 1992 door Bos et al. beschreven als een aparte entiteit binnen het totaalbeeld van de stuitdecubitus.³ Yamamoto et al. beschreven in 1979 voor het eerst een soortgelijke hyperkeratotische gelichenificeerde gluteale huidafwijking veroorzaakt door frictie.⁴

Seniele gluteale dermatose is beschreven bij magere of vermagerde oudere personen die bedlegerig zijn of in zittende houding de neiging hebben onderuit te zakken.

Het klinisch beeld is karakteristiek met uni- of bilateraal van het craniale deel van de crena ani onscherp begrensde erythemateuze plaques met doorgaans loodrecht op de crena ani verloopende evenwijdige hyperkeratotische richels. De tussenliggende huid is gemakkelijk tangentieel beweegbaar, xerotisch en gerimpeld. Naast deze karakteristieke efflorescentie is de lokalisatie buiten het gebied met de hoogste druk een belangrijk verschil met klassieke decubitus. Secundair kunnen oppervlakkige, snel bloedende ulcera ontstaan, die ondanks de geringe diepte zeer pijnlijk zijn en een slechte genezingsrendens hebben. Jeuk is zelden aanwezig.^{3,4}

Met het ouder worden neemt de weefseltolerantie af en het aantal zituren doorgaans toe. Tijdens het onderuitzakken, met name bij oudere en magere personen, ontstaan tractie en frictie op de gluteale huid. Deze frictie heeft, naast reactieve epidermale hyperplasie, voornamelijk effect op de relatief fragiele papillaire dermis, met oedeem, milde inflammatie en vasculaire veranderingen als gevolg.

Weefselischemie speelt geen primaire rol.^{3,4} Het histologisch beeld van een seniele gluteale dermatose bestaat uit hyperkeratose, psoriasisiforme hyperplasie, hoogdermaal oedeem met gefragmenteerd collageen, afname van elastine, een perivasculair lymfocytair infiltraat en verwijde vaten die kronkelend naar de oppervlakte lopen (meanderende vaten).^{3,4} De histologische afwijkingen – met name de epidermale afwijkingen – zijn geheel verschillend van de histologie bij klassieke decubitus. Decubitus kent verschillende histologische stadia afhankelijk van het klinisch beeld. Niet wegdrukbaar erytheem wordt histologisch gekenmerkt door gedilateerde capillairen en venen met opgehoopte erythrocyten. Decubitus dermatitis kan zich histologisch presenteren als diffuse eosinofilie, focale eosinofilie of subepidermale blaarvorming met of zonder epidermale atrofie. Bij het vroege ulcusstadium is de epidermis afwezig en wordt dermaal een perivasculair infiltraat met mononucleaire ontstekingscellen gezien. Bij chronische ulcera is de dermis doorgaans fibrotisch.⁵

Voor de differentiële diagnose kan naast een klassieke decubitus worden gedacht aan lichen simplex, vochtigheidsletsel, amyloïdose, psoriasis, eczeem of een dermatomycose. De belangrijkste differentiatie met lichen simplex is de afwezigheid van jeuk, chronisch krabgedrag en de lokalisatie. Ook vochtigheidsletsels zijn doorgaans in, en niet lateraal van de crena ani gelokaliseerd. De overige

dermatosen kunnen met behulp van histologisch of microbiologisch onderzoek doorgaans goed gedifferentieerd worden van een seniele gluteale dermatose.^{3,4}

Een seniele gluteale dermatose kan worden beschouwd als een aparte variant in het spectrum van stuitdecubitus. Vanwege de pathofysiologische verschillen met klassieke decubitus zijn er met betrekking tot preventie en behandeling enkele accentverschillen. De behandelfocus dient te liggen op het voorkomen van frictie in plaats van druk. Dit kan, naast de keuze voor een geschikte stoel, worden bewerkstelligd door houdingsadviezen, zoals het stabiliseren van de benen met een voetenbankje. Onderuitzakken dient te worden voorkomen. Drukverlagende matrassen zijn bij een seniele gluteale dermatose dus niet zinvol. Tevens is het optimaliseren van de voedingstoestand voor de vorming van extra subcutis van bijzonder belang.^{3,4} Vanwege een doorgaans matige compliance is het beloop vaak chronisch.

DECURSUS: TV-BILLEN

Bij navraag bleek patiënt inderdaad regelmatig halfliggend of onderuitgezakt televisie te kijken. Wij gaven houdingsadviezen ter vermindering van frictie op de huid, zoals stabilisatie met behulp van

een voetenbankje en het gebruik van een adequate stoel. Tevens werd patiënt naar de internist verwezen voor evaluatie van de pancreasinsufficiëntie en optimalisering van de behandeling. De diëtist werd in consult gevraagd voor adviezen over een energieverrijkt dieet. Enkele maanden later en nadat patiënt enkele kilo's was aangekomen was de dermatose wat betreft oppervlakte en hyperkeratose met ongeveer de helft verminderd.

LITERATUUR

1. *A policy statement on the prevention of pressure ulcers from the European Pressure Ulcer Advisory Panel. Br J Nurs* 1998;13:888-90.
2. *Houwing RH, Arends JW, Canninga-van Dijk MR, Koopman E, Haalboom JR. Is the distinction between superficial pressure ulcers and moisture lesions justifiable? A clinical-pathologic study. Skinmed* 2007;6:113-7.
3. *Bos WH, Koning J. A senile gluteal dermatosis caused by friction. Eur J Dermatol* 1992;2:157.
4. *Niiyama S, Sakurai S, Katsuoka K. Hyperkeratotic lichenified skin lesion of gluteal region. J Dermatol* 2006;33:779-82.
5. *Witkowski JA, Parish LC. Histopathology of the decubitus ulcer. J Am Acad Dermatol* 1982;6:1014-21.

SAMENVATTING

Oudere magere personen kunnen onscherp begrensde hyperkeratotische plaques ontwikkelen aan weerszijden van de crena ani ten gevolge van frictie. De kliniek verschilt van klassieke decubitus, zoals beschreven door de European Pressure Ulcer Advisory Panel. Het histologisch beeld bestaat uit hyperkeratose, acanthose en in de papillaire dermis verwijde kronkelende vaten. Wij presenteren een patiënt met een klinisch en histologisch beeld passend bij een seniele gluteale dermatose veroorzaakt door frictie.

TREFWOORDEN

gluteaal – hyperkeratotisch – frictie

SUMMARY

Elderly skinny people may develop poorly circumscribed hyperkeratotic patches on both sides of the anal cleft, caused by friction. The clinical picture differs from decubitus, as described by the European Pressure Ulcer Advisory Panel. The histopathology shows hyperkeratosis, acanthosis and dilated tortuous vessels in the papillary dermis.

We present a patient with clinical and histopathological features of senile gluteal dermatosis caused by friction.

KEYWORDS

gluteal – hyperkeratotic – friction

Het vulvaire melanoom: volg het protocol

Een casereport

G.A.G. van de Laar¹, A.M.W. van Marion^{2,3}, P.J.M. Berretty⁴

¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.
Destijds aios, afdeling Dermatologie, Catharina
ziekenhuis, Eindhoven

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universi-
tair Medisch Centrum

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Catharina ziekenhuis,
Eindhoven

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina zie-
kenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Drs. G.A.G. van de Laar

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Burg. s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: g.vandelaar@erasmusmc.nl

INTRODUCTIE

Hoewel een vulvaire melanoom zeldzaam is, wordt in 8-10% van alle vulvamaligniteiten deze diagnose gesteld.¹ Deze huidmaligniteit kan op alle leeftijden ontstaan, maar bijna 50% van de patiëntenpopulatie

is 70 jaar of ouder.² Vulvaire melanomen presenteren zich vaak in een groep met een slechte prognose, waarbij het late tijdstip van diagnosticeren een belangrijke rol speelt. Daarnaast staan zij bekend om het ontwikkelen van lokale recidieven³ en komen er metastasen op afstand voor door hematogene, dan wel lymfatische verspreiding. Ondanks de unieke pathogenese van het vulvaire melanoom, gedraagt deze zich biologisch gezien niet anders dan de cutane vorm.

In de praktijk blijkt de behandelingskeuze niet altijd eenduidig. Het inzicht hoe deze maligniteit moet worden behandeld is in de afgelopen jaren gewijzigd. In het verleden werd vaak gekozen voor een agressieve aanpak, bestaande uit radicale vulvectomie en uitgebreide inguïnofemorale lymfadenectomie. Op dit moment wordt geadviseerd dat ook voor het vulvaire melanoom dezelfde behandelingsprotocollen kunnen worden gevolgd als voor het cutane melanoom.⁴ Toch blijkt dat regelmatig van deze richtlijn wordt afgeweken. Het primair kiezen voor een agressieve behandeling berust voor een deel op het gegeven dat vulvaire melanomen zich vaak presenteren in een vergevorderd stadium met een grote breslowdikte.⁴ Met name voor deze groep patiënten is de prognose slechter. Dit historische gegeven blijkt bij de behandelend arts mee te kunnen wegen in de keuze van therapie. Hieronder volgt een casus die bovenstaande illustreert.

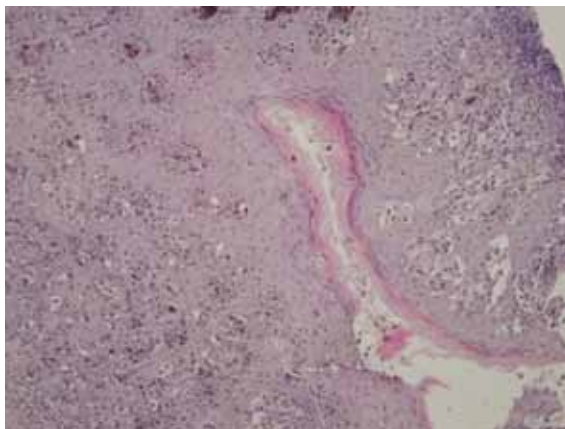
CASUS

Een 68-jarige vrouw bezocht de polikliniek dermatologie in verband met een donker verkleurde laesie ter hoogte van de clitoris met onbekende bestaansduur. Daarnaast had zij sinds enkele weken klachten van vaginale jeuk en toegenomen fluor. Lichamelijk onderzoek toonde supraclitoraal een donker gepigmenteerde maculaire laesie ($\pm 10 \times 4$ mm, figuur 1), zonder regionaal vergrote lymfeklieren. Bij dermatoscopie werd een onregelmatig, niet symmetrisch gevormde macula gezien met scherpe begrenzing en een pigmentnetwerk met kleine pigmentspots.

Voor de differentiële diagnose werd een melanoom overwogen. De fluorklachten konden niet worden

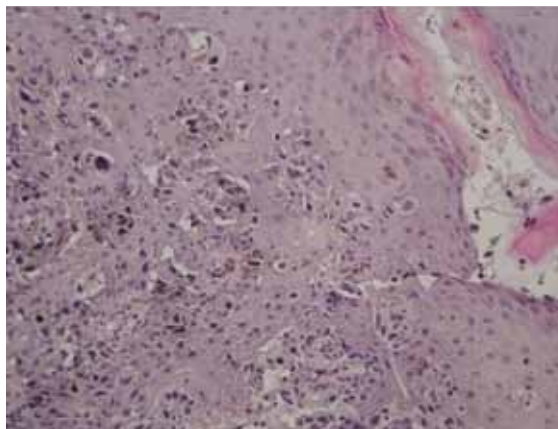


Figuur 1. Een gepigmenteerde laesie supraclitoraal.



Figuur 2.

Histologisch onderzoek (figuur 2 en 3) toont een forse proliferatie van ten dele gepigmenteerde en atypische melanocyttaire cellen, voornamelijk gelokaliseerd in nesten en solitair in de basale lagen van de epidermis, met op meerdere plaatsen ascensie, zoals wordt gezien bij het maligne melanoom. Het betreft een melanoma in situ met focaal slechts enkele losse tumorcellen in de papillaire dermis. Breslowdikte minder dan 0,5 mm.



Figuur 3. Uitvergroting (10x).

geobjectiveerd. Met deze waarschijnlijkheidsdiagnose werd patiënte, in verband met de lokalisatie, voor verdere diagnostiek en behandeling verwezen naar de oncologisch chirurg. Aldaar werd primair besloten een partiële vulvectomie met een resectiemarge van 2 cm, gecombineerd met een sentinelnodeprocedure te verrichten. De 'normale' procedure om eerst een diagnostische excisie te verrichten werd niet gevolgd. Vijf sentinelnodeklieren werden succesvol gelokaliseerd en verwijderd: vier in de linkerlies en één sentinelnodeklier in de rechter. Er bleek geen infiltratie van tumor in een lymfklier te hebben plaatsgevonden. Microscopisch onderzoek toonde een maligne melanoom (figuur 2 en 3) met een breslowdikte van minder dan 0,5 mm en adequate vrije resectiemarges van > 10 mm. Bovenstaande ingreep werd gecompliceerd door toenemend subcutaan bloedverlies postoperatief. Bijgevolg wordt een revisie uitgevoerd, waarbij enkele bloedstolsels worden verwijderd zonder duidelijk bloedingsfocus. Patiënte herstelde voorspoedig en na herhaalde driemaandelijke controles blijkt zij na 1,5 jaar nog vrij te zijn van een manifest tumorrecidief.

ACHTERGROND

De vijfjaarsoverleving voor cutane melanomen, afhankelijk van de breslowdikte en ervan uitgaande dat er geen metastasering is, kan bij chirurgische verwijdering in een vroeg stadium oplopen tot 95%.⁵ Ter vergelijking: de vijfjaarsoverleving voor het vulvaire melanoom varieert van 8 tot 55%, met een gemiddelde van 36%.⁶ De 'traditionele' behandeling van het vulvaire melanoom bestond uit een radicale vulvectomie met bilaterale inguïnofemorale lymfadenectomie, ongeacht de grootte, dikte of diepte van invasie. Het inzicht in de wijze van therapie is sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw echter gewijzigd. De breslowdikte dient ook bij het vulvaire melanoom als leidraad voor de resectiemarge. Retrospectief onderzoek suggereerde dat radicale vulvectomie geen winst op overleving oplevert in vergelijking met een meer conservatieve benadering.⁷ Hieruit blijkt dat

een resectiemarge van 1 cm voldoende is bij invasieve vulvaire melanomen met een diktemeting van 1 mm of kleiner. Dit is in overeenstemming met het protocol voor cutane melanomen bij deze diktemeting (zie NVDV-richtlijn Het melanoom van de huid). Een ruimere marge levert geen hogere kans op overleving op.⁸ Bij een diktemeting van meer dan 1 mm wordt een resectiemarge van minimaal 2 cm geadviseerd.^{1,9} Een primair agressieve benadering met ruime resectiemarges geeft geen extra winst op overleving en daarentegen meer kans op comorbiditeit.^{10,11} Ook wordt geadviseerd om patiënten met melanomen met een dikte vanaf 1 mm een sentinelnodeprocedure aan te bieden.¹² Onderzoek heeft namelijk aangetoond dat ook voor het vulvaire melanoom regionale lymfkliermetastasering de meest belangrijke prognostische indicator is.¹³ Het mag duidelijk zijn dat hoewel de sentinelnodeprocedure belangrijke prognostische informatie verschaft, er ook voor het vulvamelanoom nog geen bewijs is dat een lymfekliertoilet bij micro-metastasen winst in overleving oplevert.

CONCLUSIE

De discussie over de meest effectieve behandelingsmethode van het vulvaire melanoom richt zich voornamelijk op twee aspecten van de chirurgische interventie: de uitgebreidheid van tumorresectie en de wijze van profylactische lymfklierdissectie. In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat het vulvaire melanoom geen aparte benadering behoeft en volgens de richtlijnen van het cutane melanoom behandeld dient te worden. In onze casus werd patiënte, ondanks een histologisch bevestigde diagnose van een melanoma van het superficiael spreidende type, behandeld door middel van een partiële vulvectomie met 2 cm resectiemarge gevolgd door een sentinelnodeprocedure. Waarschijnlijk heeft de vulvaire lokalisatie de doorslag gegeven om voor deze invasievere therapie te kiezen. De behandelend arts zal bedacht moeten zijn op het gegeven dat het vulvaire melanoom zich vaak presenteert in groepen met een hoge breslowdikte. Desondanks zal een

meer conservatievere benadering, juist bij kleinere breslowdiktes, opgevolgd dienen te worden. Voor de dermatoloog is een adviserende en sturende taak aangewezen indien ingrepen door andere disciplines worden uitgevoerd.

LITERATUUR

1. Irvin WP, Jr., Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT, Jr., Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;83:457-65.
2. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;188:670-5.
3. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakrapongkul W, et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:359-64.
4. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:554-62.
5. Karim-Kos HE, Vries E de, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.
6. Look KY, Roth LM, Sutton GP. Vulvar melanoma reconsidered. *Cancer* 1993;72:143-6.
7. Ragnarsson-Olding BK. Primary malignant melanoma of the vulva--an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncol* 2004;43:421-35.
8. Trimble EL. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:1017-23; discussion 124.
9. Urist MM, Balch CM, Soong S, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985;55:398-402.
10. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
11. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-78.
12. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
13. Raspagliesi F, Ditto A, Paladini D, et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2000;7:738-42.

SAMENVATTING

In het verleden bestond behandeling van vulvaire melanomen uit radicale vulvectomie en inguinofemorale lymfadenectomie, ongeacht de breslowdikte. Momenteel gelden dezelfde behandelingsprotocollen als voor cutane melanomen. Toch wordt regelmatig van deze richtlijn afgeweken. Dit berust op het gegeven dat vulvaire melanomen zich vaak presenteren met een grote breslowdikte en dus een slechte prognose hebben. Dat de therapiekeuze minder agressief hoeft te zijn bij een kleinere breslowdikte, conform de richtlijn, blijkt in de praktijk echter niet altijd gevolgd te worden.

TREFWOORDEN

vulvaire melanoom – recidieven

SUMMARY

Melanoma of the vulva has traditionally been treated with radical vulvectomy and bilateral inguinofemoral lymphadenectomy, regardless of the Breslow thickness. Currently the treatment protocol for vulva melanoma is the same as that for cutaneous melanomas generally. Nevertheless, this protocol is not always adhered to because vulvar melanomas often present with a high Breslow thickness and therefore a bad prognosis. According to the guidelines, with thinner melanomas a more conservative approach is advised. In practice however this does not always happen.

KEYWORDS

vulvar melanoma – recurrences

Een paar gouden handjes

J.M.J. Vermazeren-van Roij,¹ M.E.J.M. Verhaegh²

¹ Aios dermatologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

² Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Correspondentieadres:

Judith M.J. Vermazeren-van Roij

E-mail: judith.v.roij@catharina-ziekenhuis.nl

CASUS

Wij zagen op de poli dermatologie een 53-jarige dame voor een second opinion. Elders was patiënte al behandeld voor uitgebreide granuloma annulare op meerdere vingers. Sinds het jaar 2000 heeft zij veel pijn aan ontstekingen van de vingers, waardoor ze haar vingers nauwelijks meer kan buigen. De pijnklachten zijn volgens patiënte vooral het gevolg van huishoudelijke werkzaamheden, waarbij ze de aangedane huid telkens openhaalt.

Een eerder biopt in het andere ziekenhuis toonde collage bundels en een toegenomen hoeveelheid mucine. Het gebied werd omgeven door een toegenomen hoeveelheid histiocyten. Hierop werd de diagnose granuloma annulare gesteld.

Daarop werd patiënte behandeld met prednison, zowel oraal als intralesionaal met triamcinolonacetonide (Kenacort-A 10 en 40®). Dit had steeds effect voor korte tijd, waarna de klachten in volle hevigheid terugkeerden. Op haar eigen verzoek zagen wij haar voor een second opinion.



Figuur 1. Uitgebreide granuloma annulare, hier zichtbaar op dig IV en V van de rechterhand.

De verdere voorgeschiedenis is blanco en patiënte gebruikt geen medicatie. In de familie komen geen huidaandoeningen voor.

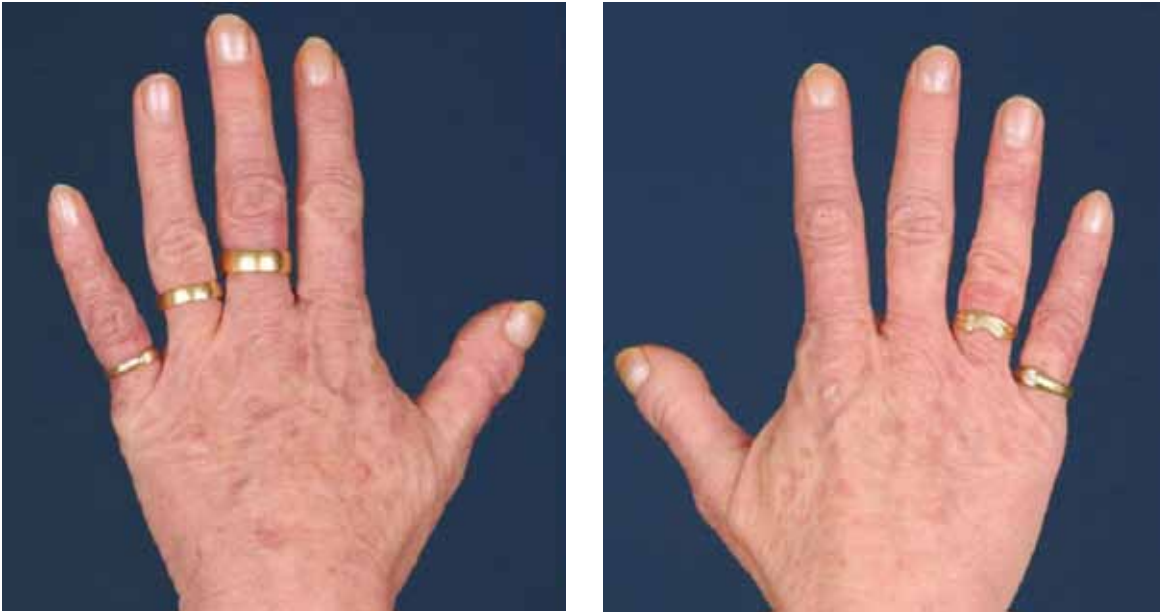
Bij lichamelijk onderzoek zagen we op alle vingers, met uitzondering van de linker ringvinger, uitgebreide, annulair gerangschikte, huidkleurige tot erythemateuze noduli met op een enkele plaats een erosief aspect (figuur 1). Mogelijk is dit erosieve aspect ontstaan door huishoudelijke werkzaamheden waarbij patiënte zich geregeld bezeerde.

Aanvullend histopathologisch onderzoek toonde in het stroma een onscherp begrensd gebied bestaande uit irregulair verlopende collage bundels met ontbreken van cellen en aanwezigheid van kernpuin, een enkele granulocyt en een toegenomen hoeveelheid mucine. Dit werd geheel omgeven door een vaag begrensd gebied met een toegenomen hoeveelheid histiocyten met reactieve veranderingen en tevens enige lymfocyten, passend bij granuloma annulare.

Wij zijn de behandeling gestart met clobetasolzalf onder occlusie. Hierop werden de klachten erger, waarbij patiënte nog steeds pijn aangaf. Vervolgens zijn we gestart met imiquimod 5%-crème gedurende enkele weken. Hierop toonde de huid zeer weinig reactie. Daarna zijn we begonnen met tacrolimus 0,1%-zalf. Hier leek de huid in positieve zin op te reageren. In eerste instantie leken de noduli kleiner te worden. Patiënte is ongeveer zes weken met de zalf doorgegaan, maar meldde zich toen weer op de polikliniek omdat de klachten opnieuw op kwamen zetten. Vervolgens hebben we twee laesies op proef met cryotherapie behandeld. Ook dit gaf geen resultaat. De noduli leken zich weer uit te breiden.

In de afgelopen maanden was het patiënte zelf opgevallen dat er maar één vinger was waar zij nog nooit huidafwijkingen en pijnklachten had gehad. Dit was de ringvinger van haar linkerhand, waar zij al ruim twintig jaar haar gouden trouwring droeg. Inderdaad waren op deze vinger bij lichamelijk onderzoek nog nooit eerder huidafwijkingen vastgesteld. Aan de andere vingers droeg zij nooit sieraden.

Patiënte is daarom zelf thuis met gouden ringen gaan experimenteren en merkte daarbij op dat aan de vingers waaraan ze een gouden ring droeg, de huidafwijkingen en daarmee ook de pijnklachten verminderden. Dit effect begon zich voor te doen nadat zij ongeveer twee weken ringen had gedragen. Wij zagen haar na drie maanden terug op de polikli-



Figuur 2-3. Klinische verbetering van granuloma annulare bij het dragen van gouden ringen aan beide handen.

niek en toen was er nog steeds sprake van een verbeterd huidbeeld. Klinisch zagen we dat de noduli op de vingers waaraan patiënte gouden ringen was gaan dragen veel kleiner en minder erythemateus waren (figuren 2 en 3).

BESPREKING

Deze casus roept een tweetal discussiepunten op: is hier sprake van spontane regressie van de granuloma annulare of heeft het dragen van goud een gunstig effect op de huidafwijking?

In de literatuur worden verschillende behandelingen voor lokale granuloma annulare beschreven. Daarbij is het van belang om te vermelden dat de laesies vaak asymptomatisch zijn en meestal spontaan in regressie gaan; bij 50% treedt er in ongeveer twee jaar regressie op.¹

De patiënte in deze casus had echter al tien jaar huidafwijkingen, die wel pijnlijk waren. Volgens haar werd de pijn met name verklaard door huis-houdelijke taken waarbij ze telkens de aangedane huid openhaalde. Hierdoor kreeg ze moeite met het buigen van de vingers. In de tien jaar dat ze klachten had, is er geen enkele keer spontane regressie opgetreden. De granuloma annulare bleek zeer therapieresistent.

Er zijn nog geen cases gerapporteerd waarin granuloma annulare werd behandeld met goud. Wel is er omgekeerd een geval gemeld waarbij granuloma annulare ontstond na goudinjecties bij een patiënt met reumatoïde artritis.²

Goud werd vroeger altijd gezien als een inert metaal, dat geen allergene componenten afscheidde. Tegenwoordig zijn er echter wel enkele studies waarin contactallergieën van de huid bij het dragen van gouden sieraden beschreven worden. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat er voldoende goudionen

in de huid terechtkomen, waardoor een type-IV-allergische reactie ontstaat.^{3,5}

Contactallergieën voor goud komen met name voor in mucosale membranen, maar ook de huid kan contactallergisch reageren. Uit recente literatuur blijkt dat er vaak pas na ongeveer zeven dagen een allergische reactie optreedt.⁶ Dit heeft te maken met de tragere ionisatie, afgifte en huidpenetratie van goudionen. Dit geeft aan dat goud dus niet zo inert is als vroeger werd gedacht en er wel degelijk goudionen in de huid terecht kunnen komen. Exacte cijfers over de concentratie en penetratie van goud in de huid worden in de literatuur niet beschreven. Dit is grotendeels afhankelijk van de legering (goud, koper en zilver).

Als men ervan uitgaat dat er in deze casus ook voldoende goudionen in de huid zijn gepenetreerd, is het mogelijk dat er daardoor een anti-inflammatoir effect is opgetreden. Het anti-inflammatoire mechanisme daarachter is dan hoogstwaarschijnlijk hetzelfde als van goudtherapie bij reumatoïde artritis. Goud wordt opgenomen door macrofagen en opgeslagen in lysosomen (aureosomen). Daarnaast remt goud de bindingsmogelijkheid van NF-kappa B en de activiteit van I-kappa B-kinase. Dit heeft een vermindering van inflammatoire cytokines, met name TNF-alfa, interleukine-1 en interleukine-6, tot gevolg.⁷ Patiënte merkte na twee weken gouden ringen dragen al een verbetering op. Dat zou kunnen passen bij de vertraagde afgifte en penetratie van goudionen in de huid, waardoor er een therapeutisch effect van goud zou zijn opgetreden.

Echter, natuurlijk mag in deze casus de mogelijkheid van spontane regressie niet uitgesloten worden.

N.B. Patiënte draagt tot op de dag van vandaag aan alle vingers gouden ringen...

LITERATUUR

1. Cyr PR. *Diagnosis and management of granuloma annulare. Am Fam Physician* 2006;74:1729-34.
2. Martín N, Belinchón I, Fuente C, Vélez A, Sánchez-Yus E. *Granuloma annulare and gold therapy. Arch Dermatol* 1990;126:1370-1.
3. Björkner B, Bruze M, Möller H. *High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? Contact Dermatitis* 1994;30:144-51.
4. Möller H, Larsson A, Björkner B, Bruze M. *The histological and immunohistochemical pattern of positive patch test reactions to gold sodium thiosulfate. Acta Derm Venereol* 1994;74:417-23.
5. Lee AY, Eun HC, Kim HO, Moon KC, Lee CH, Kim GJ, et al. *Multicenter study of the frequency of contact allergy to gold. Contact Dermatitis* 2001;45:214-6.
6. Möller H. *Contact allergy told as a model for clinical-experimental research. Contact Dermatitis* 2010;62:193-200.
7. Burmester GR. *Molecular mechanisms of action of gold in treatment of rheumatoid arthritis - an update. Z Rheumatol* 2001;60:167-73.

SAMENVATTING

Wij zagen op de polikliniek dermatologie een 53-jarige vrouw met uitgebreide, pijnlijke, annulair gerangschikte noduli op meerdere vingers. Elders was dit gediagnosticeerd als granuloma annulare. Ze is daarvoor behandeld met intralesionale injecties met triamcinolonacetonide (Kenacort-A 10 en 40[®]), prednison oraal, lokale corticosteroiden, imiquimod 5%-crème, tacrolimus 0,1%-crème en cryotherapie. Dit heeft niet geleid tot langdurig wegblijven van de klachten. Uiteindelijk bleek het huidbeeld te verbeteren nadat mevrouw gouden ringen ging dragen. Dit zou een therapeutisch effect van goudionen op de granulomen kunnen suggereren.

TREFWOORDEN

granuloma annulare – vingers – goud

SUMMARY

A 53 year old woman was seen at our outpatient clinic with painful nodules on several fingers. Elsewhere a diagnosis of granuloma annulare was made and confirmed. For several years she was treated with intralesional and oral glucocorticoids, corticosteroid creams, imiquimod 5% cream, tacrolimus 0.1% cream en cryosurgery. None of these therapies had a long lasting effect. Her complaints diminished after wearing gold rings. This could suggest a therapeutic effect of gold on granuloma annulare.

KEYWORDS

granuloma annulare – fingers – gold

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

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



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

U ziet hier drie nagelafwijkingen gekenmerkt door witte verkleuring: leukonychie (leuconychia). Leukonychie is de meest voorkomende kleurverandering van de nagels. Afhankelijk van de lokalisatie van de witte verkleuring en de ontstaanswijze er van wordt onderscheid gemaakt tussen echte leukonychie, schijnbare leukonychie en pseudoleukonychie.

VRAGEN

1. Wat betekenen de termen echte leukonychie, schijnbare leukonychie en pseudoleukonychie?
2. Bij figuur 1 is er sprake van een echte leukonychie.
 - 2a. Welke diagnose stelt u?
 - 2b. Wat zijn mogelijke oorzaken wanneer slechts één of twee nagels afwijkend zijn?
 - 2c. Waar denkt u aan wanneer (bijna) alle nagels in het proces meedoen?
3. Figuur 2 laat een karakteristiek beeld zien, dat meestal aan alle nagels is gelokaliseerd. Deze patiënt is naar u verwezen door de maag-darm-leverarts.
 - 3a. Is dit een schijnbare leukonychie of een pseudoleukonychie?
 - 3b. Welke eigenaam is aan deze nagelafwijking verbonden en wat is de meest voorkomende oorzaak?
4. Welke diagnose stelt u à vue op figuur 3 en wat is de oorzaak?

De antwoorden vindt u op pagina 256.

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?

Deel IV: Bilobedplastiek

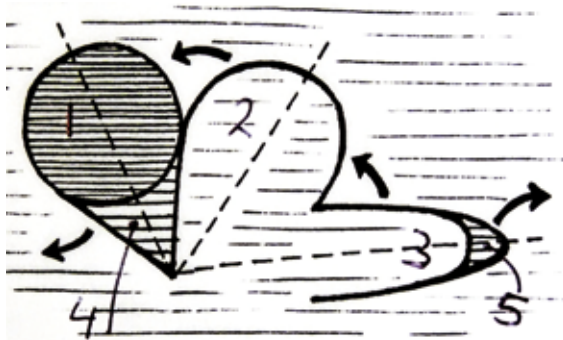
J.V. Smit¹, R.I.F. van der Waal², A. van Rengen³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate, Arnhem/Velp/Zevenaer
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht
- ³ Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

Correspondentieadres:
 Dr. J.V. Smit
 Rijnstate
 Poli dermatologie
 Pres. Kennedylaan 100
 6883 AZ Velp
 E-mail: jvsmit@rijnstate.nl



Figuur 1.



Figuur 2.

In de reguliere dermatologische praktijk zien we dagelijks patiënten met epitheliale tumoren. Dermatochirurgie is intussen een standaardonderdeel van het behandelrepertoire van de moderne dermatoloog. In deze serie worden beknopt diverse mogelijkheden gepresenteerd hoe een huiddefect te sluiten.

Primair doel hierbij is een illustratie te geven van dermatochirurgie in de praktijk en het denkproces te beschrijven dat leidt tot de keuze voor een sluitingstechniek.

Bij onderstaande patiënte bleek er sprake van een nodulair basaalcelcarcinoom op de linker neusvleugel (figuur 1). Er werd geëxicideerd met een marge van 3 mm. Het defect had nadien een diameter van 13 mm. Hoe dit nu te sluiten?

Op deze locatie is een fusiforme sluiting geen optie, omdat dan de contour van de neusvleugel zal devieëren naar craniaal, hetgeen cosmetisch zeer storend is. Een optie is natuurlijk een vrij huidtransplantaat van elders uit het hoofd-halsgebied, maar dat geeft doorgaans toch kleurverschil. Bovendien is de huid van de neus erg talg- en poriënrijk in tegenstelling tot een vrij huidtransplantaat van elders, hetgeen zichtbaar blijft. We wilden het defect dus reconstrueren met huid van het gebied van de neus zelf, waarbij de cosmetische unit intact bleef zonder tractie op de neusvleugel. Het gebied van de neuspunt en -vleugels is vrij moeilijk te ondermijnen en hier is relatief weinig vrije huid te oogsten om dit defect te sluiten. De huid op de neusrug en lateraal hiervan is daarentegen veel



Figuur 3.

soepeler en gemakkelijk te ondermijnen. De bilobedplastiek maakt hier gebruik van en was voor dit defect de plastiek van voorkeur (figuur 2).

De bilobedplastiek werd geprojecteerd op de neus van de patiënte (figuur 3). Er werd geëxcedeerd volgens de lijnen, gevolgd door ruime ondermijning. Daarna werd er geroteerd, waarbij lobje 2 over het defect (1) kwam te liggen en lobje 3 over het ontstane defect van lobje 2. De overtollige stukjes huid (4 en 5) werden verwijderd. Het ontstane defect van lobje 3 werd direct gesloten. Subcutaan werd gehecht met Vicryl Rapide® 5x0; transcutaan met Ethilon® 5x0. Figuur 4 toont het resultaat direct postoperatief.



Figuur 4.

De bilobedplastiek is een plastiek die uitstekend geschikt is om kleine tot middelgrote defecten (tot 15 mm) te sluiten op de neuspunt en neusvleugels. Een risico dat evenwel naderhand kan optreden bij deze plastiek is het zogeheten 'trapdoor'-fenomeen. De lobjes gaan daarbij in de loop van de tijd iets uitpuilen, hetgeen waarschijnlijk veroorzaakt wordt door littekenvorming en/of lymfatische afvoedbeperking. Correctie kan in dat geval geschieden door triamcinolon intralaesionaal en opnieuw insnijden, waarna het flapje wordt opengeklapt en uitgedund, gevolgd door opnieuw inhechten, of met kleine Z-plastiekjes.

REFERAAT

Inspanningsgerelateerde armvenetrombose: een beknopt klinisch overzicht

P.M. van den Heuvel¹, R.I.F. van der Waal², D. Boersma³, J. Wille³, J.-A. Vos⁴,

M.J. van Strijen⁴, H.R. Koene¹

¹ Afdeling Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein (thans: Klinische Geriatrie, UMCU)

² Afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

³ Afdeling Heelkunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

⁴ Afdeling Radiologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM NIEUWEGEIN

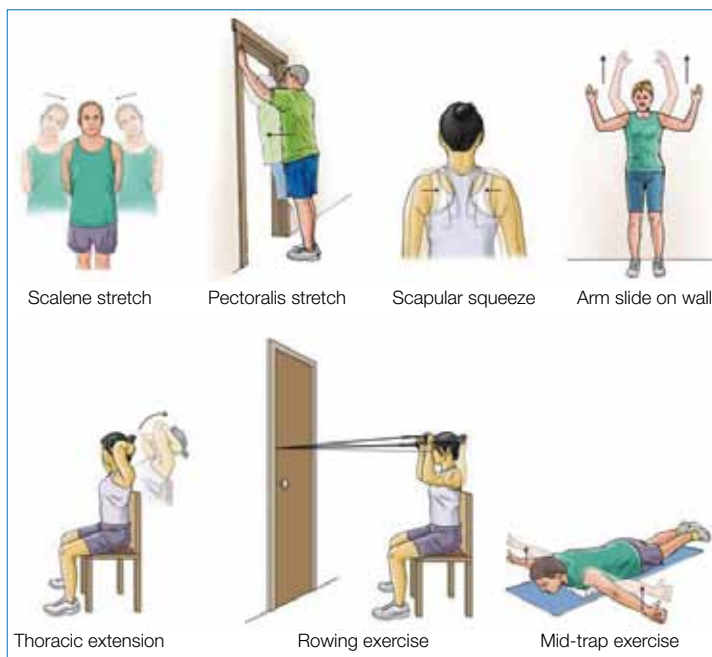
ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 26-jarige man, werd naar ons ziekenhuis verwezen in verband met een eenzijdige zwelling en stijfheid van de rechterarm. Patiënt had geen andere klachten. Zijn medische voorgeschiedenis was blanco. Patiënt was loodgieter waarbij hij meerdere uren per dag werkzaamheden met geheven armen moest verrichten. Er was geen sprake van immobilisatie of voorafgaand trauma. De familieanamnese was negatief voor trombose.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-acuut zieke man met een lichaamstemperatuur van 36,5 °C, een bloeddruk van 101/63 mmHg en een polsfrequentie van 61/min. De rechterarm was licht erythemateus en oedemateus met toegenomen veneuze vaattekening. Provocatietesten voor het thoracic-outletsyndroom waren negatief (figuur 1).

Het laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd D-dimeer van 736 µg/l (normaal < 500 µg/l). Overige laboratoriumwaarden waren niet afwijkend. Echografisch onderzoek van de bovenste extremiteit toonde een trombose van de vena subclavia rechts. Trombofilieonderzoek leverde geen afwijkingen op. Er werd gestart met een therapeutische dosering tinzaparine en acenocoumarol. Drie maanden na starten van de therapie had patiënt bij poliklinische controle geen klachten meer. Echter, zijn (tijdelijke) contract als loodgieter was niet verlengd in verband met de mogelijke relatie tussen de trombose en zijn werkzaamheden. Bij echografisch onderzoek bleek sprake van volledige rekanalisatie van de vene. De antistolling werd gestaakt.

Patiënt B had op 18-jarige leeftijd een trombose van de vena subclavia rechts doorgemaakt waarvoor trombolysie met urokinase was toegepast. Er bleef destijds sprake van een distale occlusie na trombolysie. Patiënt werd behandeld met vita-



Figuur 1. Provocatietesten voor thoracic-outletsyndroom.
Copyright © 2010 RelayHealth and/or its affiliates. All rights reserved.

mine-K-antagonisten gedurende drie maanden. Trombofilie-screening was negatief. Nog geen jaar later presenteerde hij zich op onze afdeling Spoedeisende hulp wegens voor hem herkenbare pijnklachten in zijn linkerarm. Patiënt deed in zijn vrije tijd aan gewichtheffen. Er was geen sprake van immobilisatie, trauma of een positieve familie-anamnese voor trombose.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-acuut zieke man met een lichaamstemperatuur van 36,6 °C, een bloeddruk van 124/62 mmHg en een polsfrequentie van 60/min. De linkerarm was licht drukgevoelig zonder verdere zichtbare afwijkingen. Echografisch onderzoek toonde een trombose van de vena subclavia links. Gezien de recidieftrombose van de bovenste extremiteit werd aanvullende diagnostiek verricht naar een mogelijk onderliggende mechanische oorzaak. CT-thorax toonde een korte afstand tussen de clavicula en de eerste rib beiderzijds, passend bij het thoracic-outletsyndroom. Met MRA van de halsvaten werd dit bevestigd. Bij geheven armen was er sprake van een occlusie van het centrale deel van de vena subclavia rechts. Links werden geen duidelijke verschillen gezien in verschillende armposities. Patiënt werd vooralsnog gewichtheffen ontraden, waarna herbeoordeling zou volgen. Geadviseerd werd de antistolling te handhaven om met de patiënt de mogelijkheden van een meer definitieve oplossing te onderzoeken.

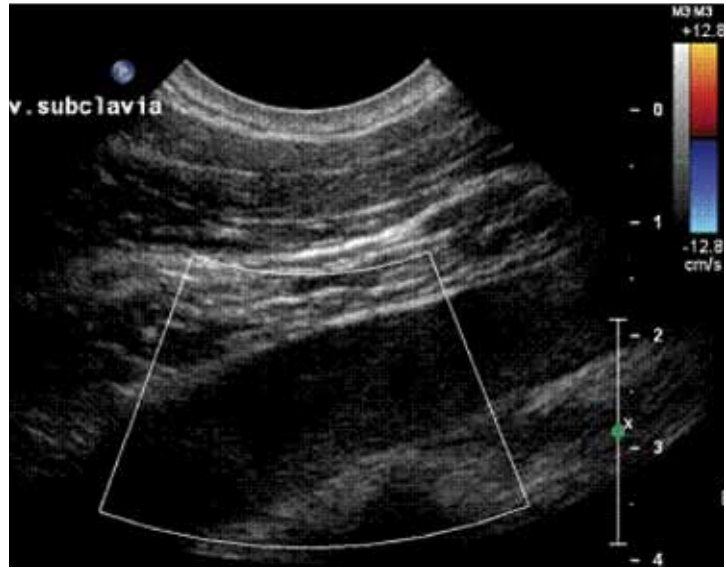
BESCHOUWING

Sir James Paget uit Londen omschreef in 1858 voor het eerst een syndroom bestaande uit pijn en zwelling van de bovenste extremiteit in associatie met veneuze trombose.¹ Later herkende Leopold von Schrötter uit Wenen een frequente associatie tussen diepe veneuze trombose (DVT) van de vena axillaris/subclavia met anatomische compressie van de thoracic outlet met repetitieve oefening of inspanning.¹ Het paget-von schröttersyndroom, ook wel *effort thrombosis* genoemd en in Nederland bekend onder de term inspanningsgerelateerde armvenetrombose, komt voor bij jonge, actieve volwassenen die deelnemen aan sportactiviteiten of door hun professie repetitieve armbewegingen verrichten waarbij compressie en/of trauma van de venen leidt tot DVT.^{1,2}

Circa 4-10% van alle trombosen treedt op in de bovenste extremiteit.³ De incidentie van trombose van de bovenste extremiteit is 2 per 100.000 per jaar.^{3,5}

Een armvenetrombose is in 70% van de gevallen secundair, dat wil zeggen dat het optreedt bij een centraalveneuze katheter (perifere katheter, pacemaker of centrale lijn), maligniteit, stollingsstoornissen, genetische risicofactoren, orale anticonceptie, (immobilisatie na) operatie, obesitas, hormoonvervangende therapie en zwangerschap.³

Minder frequent (30%) is er sprake van een primaire armvenetrombose.³ Mogelijke primaire oorzaken zijn: idiopathische trombose, trombose geassocieerd met het thoracic-outletsyndroom



Figuur 2.

of inspanningsgerelateerde trombose (paget-von schröttersyndroom).^{3,6} Van de primaire trombosen van de bovenste extremiteit heeft ongeveer 60% een thoracic-outletsyndroom en is bij 15-25% sprake van inspanningsgerelateerde trombose.^{1,3} Deze inspanningsgerelateerde armvenetrombose ontwikkelt zich na herhaalde lichamelijke bewegingen van de bovenste extremiteit.^{7,8} Compressie tussen de clavicula en de eerste rib, meestal veroorzaakt door trauma of toegenomen spiermassa van de schoudergordel, induceert veneuze stase en stollingsactivatie.³ De lichamelijke inspanning veroorzaakt vasculair microtrauma door repeterende compressie op de vaatwand.⁸

DIAGNOSTIEK

Anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen primaire of secundaire oorzaken veelal reeds onderscheiden. Meer dan 90% van de patiënten met een thoracic-outletsyndroom heeft neurologische verschijnselen bij provocatietesten. Routineonderzoek dient daarnaast te bestaan uit laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, PT, APTT, elektrolyten, D-dimeer), X-thorax en urineonderzoek (inclusief HCG). Hoewel de D-dimeer een prominente plaats inneemt bij de diagnostiek naar DVT van de onderste extremiteit, zijn er geen onderzoeken verricht naar de waarde van deze bepaling bij patiënten met een armvenetrombose.⁹ De diagnose armvenetrombose wordt gesteld met duplexechografie (figuur 2). Dit onderzoek heeft bij een trombus die doorloopt tot in de vena axillaris (figuur 3) een goede sensitiviteit en specificiteit (respectievelijk 78-100% en 88-100%).¹ Bij een negatieve echo en hoge klinische verdenking op armvenetrombose moet echter altijd als vervolgdagnostiek venografie verricht worden. Contrastvenografie dient daarbij verricht te worden in verschillende armposities. Compressie of stenose kan zo optimaal gedetecteerd en gediagnosticeerd worden.¹

BEHANDELING

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht naar de optimale behandeling van een trombose van de bovenste extremiteit. Het ligt voor de hand om de ziekte hetzelfde te behandelen als een DVT van de onderste extremiteit. Behandeling op korte termijn kan onderverdeeld worden in antistolling, trombolysen of katheterinterventie/operatieve technieken. Behandeling op lange termijn (of secundaire profylaxe) dient te bestaan uit anticoagulantia en/of elastische bandages als compressietherapie.⁹ Dit laatste ter reductie van de kans op het ontwikkelen van posttrombotisch syndroom (PTS) in de betreffende arm.

Het starten van antistolling is de meest voorkomende behandelstrategie, waarbij wordt geprobeerd verdere trombusdepositie en -aangroei te voorkomen, trombosestabilisatie kan plaatsvinden en endogene lysis waarmee afname van het recidiefrisico wordt nagestreefd.^{3,8} Trombolysen, operatief ingrepen en percutane transluminale angioplastiek (PTA, ofwel ballondilatatie, al dan niet met stentplaatsing) komen minder frequent voor. Deze invasievere vormen van behandeling kunnen ernstige bijwerkingen hebben.³ Slechts bij geselecteerde patiënten, namelijk degenen met een laag bloedingrisico (patiënten jonger dan 40 jaar met een paget-von schröttersyndroom) en recent ontstaan van klachten (minder dan vijf dagen), valt trombolysen als initiële behandeling te overwegen.^{9,10} Indicaties voor chirurgische resectie van de eerste rib zijn: persisterende symptomen en/of een positief venogram met extrinsieke compressie.¹ Multidisciplinaire behandeling lijkt aangewezen, inclusief trombolytische en eventuele chirurgische interventie, indien patiënten niet goed reageren op conventionele therapie binnen zes weken.⁸

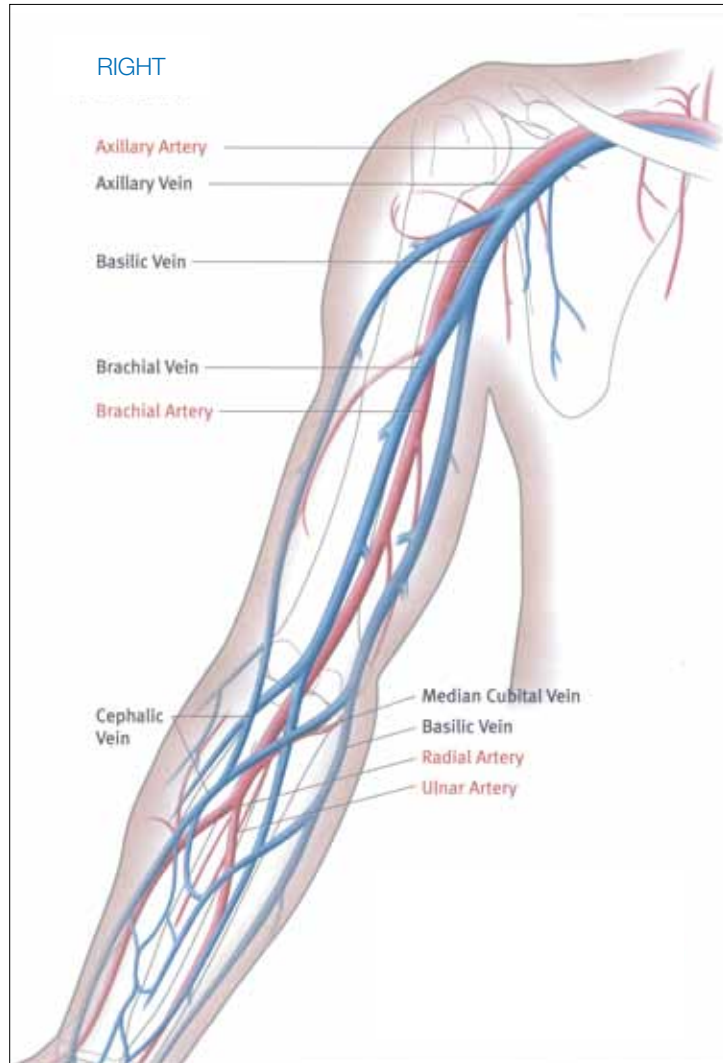
COMPLICATIES

Bij 70-80% van de patiënten die een conservatieve behandeling hebben ondergaan (rust, armelevatie en anticoagulantia) treden persisterende verschijnselen op en functieverlies.¹

Posttrombotisch syndroom (PTS) komt voor bij 8-48% van patiënten met een primaire trombose van de bovenste extremiteit.^{6,9} Het is dan ook van groot belang direct compressietherapie te starten, zoals ook bij DVT van de onderste extremiteiten steeds geïndiceerd is, om de kans op het ontstaan van PTS te reduceren.

CONCLUSIE EN AANBEVELING

Bij een armvenetrombose moet onderscheid gemaakt worden tussen primaire en secundaire oorzaken. Een van de primaire oorzaken is inspanningsgerelateerde trombose, die zich ontwikkelt na herhaalde lichamelijke bewegingen. Diagnostiek vindt bij voorkeur primair plaats met duplexechografie. Gezien het risico op complicaties dient antistolling gestart te worden volgens de aanbevelingen



Figuur 3.

voor DVT van de onderste extremiteit.⁹ Verder onderzoek dient te worden verricht naar de plaats en waarde van meer invasieve behandelmodaliteiten.

LITERATUUR

1. Shebel ND. Effort thrombosis (Paget-Schroetter syndrome) in active young adults: current concepts in diagnosis and treatment. *J Vasc Nurs* 2006;24:116-26.
2. Youssef MYZ, et al. Effort-induced venous thrombosis of the upper limbs. *Med Princ Pract* 2006;15:299-302.
3. Flinterman LE, et al. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost* 2008;6:1262-6.
4. Har-Noy O, Meltzer E. Upper-extremity deep vein thrombosis in an elderly man. *CMAJ* 2007;176:1078-9.
5. Vijaysadan V, et al. Paget-Schroetter syndrome in the young and active. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:314-9.
6. Arnhjort T, et al. Primary deep vein thrombosis in the upper limb: a retrospective study with emphasis on pathogenesis and late sequela. *Eur J Intern Med* 2007;18:304-8.

7. *Toya N, et al. Push-up exercise induced thrombosis of the subclavian vein in a young woman: report of a case. Surg Today 2007;37:1093-5.*
8. *Liang HW, et al. Effort thrombosis of the upper extremities related to an arm stretching exercise. J Formos Med Assoc 2006;105:182-6.*
9. *Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO.*

Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose, 2009.

10. *Yo LSF, et al. Inspanningsgerelateerde trombose van de vena subclavia. Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:A2197.*

SAMENVATTING

Bij twee patiënten werd in ons ziekenhuis recent een veneuze trombose van de bovenste extremiteit vastgesteld die een anatomisch substraat leek te hebben. De eerste patiënt betrof een tevoren gezonde 26-jarige man die zich presenteerde met een eenzijdig stijve en gezwollen arm na langdurig verrichten van werkzaamheden boven het hoofd. Echografisch onderzoek toonde een trombose van de vena subclavia. De tweede patiënt was een 19-jarige man met trombose van de vena subclavia links, die een jaar eerder reeds een trombose van de vena subclavia rechts had doorgemaakt waarvoor destijds trombolysen had plaatsgevonden. Aanvullend onderzoek liet bij hem zien dat er een vernauwing was van de vena subclavia ter hoogte van de eerste rib. Bij beide patiënten was sprake van het paget-von schröttersyndroom, dat tegenwoordig bekend staat als inspanningsgerelateerde armvenetrombose. Een van deze patiënten had tevens het thoracic-outlet-syndroom.

Wij geven een beschrijving van deze twee casus alsmede een beknopt overzicht van de beschikbare literatuur.

TREFWOORDEN

inspanningsgerelateerde armvene trombose – effort trombose – paget-von schröttersyndroom – thoracic outletsyndroom – overzicht

SUMMARY

We recently diagnosed two patients with effort thrombosis, also known as Paget-von Schroetter syndrome. One of these patients also suffered from thoracic outlet syndrome. We present both patient cases as well as provide a concise review of the literature.

KEYWORDS

effort thrombosis – Paget-von Schroetter syndrome – thoracic outlet syndrome – review

Verkorte productinformatie Humira® (maart 2011). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. **Indicaties:** Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken en voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis** Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. **Artritis psoriatica** Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangetoond dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijke functioneren verbetert. **Spondylitis ankylopoetica** Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. **Ziekte van Crohn** Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. **Psoriasis** Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). **Waarschuwingen:** Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira® omdat patiënten die TNF-antagonisten gebruiken vatbaarder zijn voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. De behandeling met Humira® mag niet worden geïntroduceerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen dienen het risico en de voordelen van de behandeling met Humira® te worden afgewogen voordat de therapie wordt gestart. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie of sepsis tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet en een geschikte therapie te worden geïntroduceerd tot de infectie onder controle is. Bij patiënten die werden behandeld met Humira® zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, pneumonie, pyelonefritis en septische artritis. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten voordelen en risico's van de behandeling met Humira® zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij latente tuberculose dient antituberculeuze therapie te worden gestart vóór de start van de Humirabehandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Maligniteiten, waarvan sommige fataal, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-blokkerende middelen en bij wie de start van de behandeling bij een leeftijd \leq 18 jaar was. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-celmyeloom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alle patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedsyrasie. Stopzetten van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bezwezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt specifiek worden voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira met anakinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (\approx 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijzondere aandacht voor het risico op infecties is geboden bij ouderen omdat de frequentie van ernstige infecties, waarvan enkele fataal, bij patiënten ouder dan 65 jaar hoger is. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (\geq 1/10) komen voor: luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie), leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie, verhoogde lipiden, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, verhoogde leverenzymen, uitslag (waaronder schillerende uitslag), skeletpijn, reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats). Vaak (\geq 1/100, $<$ 1/10) komen voor: systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastroenteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder urogenitale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, benigne neoplasma, huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheloidcarcinoom), trombotocytopenie, leukocytose, hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts), hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrum, hypocalciëmie, hyperglycëmie, verhoogde fosfatemie, verhoogd bloedkalium, stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid, parasthesiën (waaronder hypoesthesie), migraine, ischias, visusstoornis, conjunctivitis, draaiduizeligheid, tachycardie, hypertensie, blozen, hematoom, hoesten, astma, dyspnoe, maagdarmlaeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom, pruritus, urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, spierspasmen (waaronder verhoging van de gevoeligheid creatinifosfokinase in het bloed), hematurie, nierfunctiestoornissen, pijn op de borst, oedeem, stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlenge geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, vertraagd herstel. Soms (\geq 1/1000, $<$ 1/100) komen voor: opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioidomycose, histoplasmosis en MAC-infectie (mycobacterium avium complex)), neurologische infecties (waaronder virale meningitis), ooginfecties, bacteriële infecties, gewrichtsinfecties, lymfoom, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom, idiopathische trombotocytopenische purpura, dehydratie, tremor, blefaritis, zwelling van het oog, dubbel zien, doofheid, tinnitus, aritmieën, congestief hartfalen, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), interstitiële longaandoeningen, pneumonitis, pancreatitis, slijkdachten, zwelling van het gezicht, cholecystitis, cholelithiasis, verhoogd bilirubine, hepatische steatose, nachtzweeten, litteken, rhabdomyolyse, myurie, erectiestoornissen, ontsteking. Zelden (\geq 1/10.000, $<$ 1/1000) komen voor: pancytopenie, multipale sclerose, hartstilstand, bloedvatafsluiting, tromboflebitis, aneurysma aortae, systemische lupus erythematosus. **Registratie:** U.R. **Registratienummers:** EU/1/03/256/001-10 **Vergoeding:** Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica, plaque psoriasis en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. **Registratiehouder:** Abbott Laboratories Ltd. Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.



VERENIGING

BESTUUR

Financiering medisch specialistische zorg: terug bij af

Dick van Gerwen

De financiering van de gezondheidszorg in Nederland, en die van medische specialisten in het bijzonder, is zeer gecompliceerd.

Het lijkt simpel: je gaat naar een dokter voor advies en/of behandeling en je betaalt de dokter daar een redelijke prijs voor. Omdat die kosten nogal op kunnen lopen is iedereen in Nederland daarvoor verplicht verzekerd. De rekening kan dan doorgestuurd worden naar de zorgverzekeraar, die de dokter netjes op tijd betaalt. Voorwaarde daarbij is wel dat landelijk wordt afgesproken wat een redelijke en aanvaardbare prijs is voor een consult of handeling. En daar zit het probleem. De overheid slaagt er al meer dan twintig jaar niet in redelijke en aanvaardbare prijzen voor medisch specialistische consulten en handelingen vast te stellen.

Tot 1994 werden door het Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg (COTG, later ongedoopt tot College Tarieven Gezondheidszorg: CTG) per specialisme de honorariumtarieven per consult en per handeling vastgesteld. In de loop der jaren werden sommige behandelingen sneller en efficiënter verricht. De tarieven werden echter niet aangepast, vanuit de gedachte dat de scheefgroei die aan de ene kant was ontstaan wel door tegenovergestelde scheefgroei werd gecompenseerd. Hierdoor begon in de loop van de jaren tachtig van de vorige eeuw het systeem in zijn voegen te kraken en ontstonden er onaanvaardbaar grote verschillen tussen specialisten. Specialist die op grond van de aard van hun vak efficiënter konden gaan werken gingen in verhouding veel meer verdienen dan specialisten met relatief weinig handelingen.

Doordat het CTG geen correcties doorvoerde, ontstonden er ook overschrijdingen op de budgetten die door de overheid werden vastgesteld. Om budgetoverschrijdingen tegen te gaan werden in het begin van de jaren negentig ieder jaar steeds generieke kortingen geheven op de specialistentarieven. Het was blijkbaar niet mogelijk voor het COTG om de verouderde tarieven te updaten naar redelijke tarieven die recht zouden doen aan de inspanning van de medisch specialist. Er ontstond zo een feitelijk onwerkbaar situatie en in 1995 werden in een

viertal ziekenhuizen experimenten opgezet om de financiering van de honoraria van medisch specialisten op een andere manier te regelen. Men werd bij deze experimenten niet meer betaald op grond van de verouderde COTG-tarieven maar iedere specialist kreeg een jaarlijks budget toebedeeld. Om dit budget te realiseren moest een aantal parameters worden gehaald, zoals aantal eerste consulten, dagbehandelingen en opnames. Doordat de specialist niet meer betaald werd per consult of behandeling, werd gedacht dat het aantal onnodige handelingen en onderzoeken zou dalen. Deze experimenten zouden drie jaar duren, maar de resultaten van het onderzoek werden niet afgewacht: na één jaar gingen bijna alle ziekenhuizen met toestemming van VWS al over op een soortgelijk budgetsysteem, waarbij uiteindelijk bijna ieder ziekenhuis werkte met dezelfde parameters: eerste polikliniekbezoek (EPB), dagbehandeling en opnames. De eerste budgetjaren tot 2000 werd door VWS geen groei boven het budget toegestaan. Dat wil zeggen, specialisten mochten wel meer patiënten zien en behandelen, maar dit leidde niet tot een hoger budget. Hierdoor ontstonden, zoals verwacht kon worden, onaanvaardbare lange wachttijden voor patiënten. Dit was natuurlijk ook weer niet de bedoeling en vanaf 2000 werden mondjesmaat meer behandelingen toegestaan, waarbij ieder jaar de regels van het budgetsysteem veranderden. Eerst mochten alleen de orthoeped (heupen/knieën) en oogarts (staar) meer operaties doen, daarna werd een beperkte groei per ziekenhuis toegestaan en uiteindelijk mocht het budget min of meer onbeperkt groeien per specialist. Bijna jaarlijks werden de spelregels voor de budgettering door VWS en CTG veranderd, vaak al terwijl het jaar al enkele maanden onderweg was. Als medisch specialist om gek van te worden.

Inmiddels werd vanaf eind vorige eeuw gewerkt aan een nieuw financieringssysteem voor medisch specialistische zorg, dat zou moeten leiden tot rechtvaardige tarieven voor medische consulten en behandelingen: het DBC-systeem. In 2006 werd het, na enkele jaren proefdraaien, voor een beperkt aantal

behandelingen (in het B-segment) ingevoerd, en vanaf 2008 voor alle medisch specialistische consulten en behandelingen. Maar zie: wederom heeft het CTG, inmiddels omgedoopt tot NZA, haar werk niet goed gedaan. Hoewel er bijna 1 miljard aan de ontwikkeling van het DBC-systeem is uitgegeven, is het niet gelukt correcte tarieven vast te stellen die recht deden aan de inspanningen van de specialist. In 2008 ontstonden hierdoor opnieuw grote verschillen in specialistenhonoraria tussen de verschillende specialismen. Dit leidde tot een overschrijding van het door de overheid vastgestelde budgettaire kader zorg 2008. De reactie van de overheid was weer dezelfde als in begin jaren negentig van de vorige eeuw: de medisch specialisten kregen de schuld van alles en in plaats van de tarieven per behandeling te herberekenen en te corrigeren werd in 2010 en

2011 een generieke korting op tarieven ingevoerd. En wederom ziet men tegelijkertijd in dat dit tot onwerkbaar situaties leidt en wederom wordt, na veel onderhandelen, het budgetsysteem ingevoerd in 2012. En opnieuw zijn de regels voor de budgettering voor iedereen nog volstrekt onduidelijk. Terug naar af, terug naar 1995. En net als in de vorige eeuw, waar de hoop werd gevestigd op het nieuwe DBC-systeem, wordt door iedereen nu de hoop gevestigd op DOT (Dbc Op weg naar Transparantie). Dit moet in 2012 ingevoerd worden en in 2015 het budgetsysteem gaan vervangen. De NZA heeft dus opnieuw drie jaar de tijd om te doen wat een van haar belangrijkste taken is: redelijke en aanvaardbare tarieven voor medische consulten en behandelingen vaststellen. Het zal tijd worden na meer dan twintig jaar.

Stelara verkorte productinformatie

Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulteerde 90 mg in grotere werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Infecties STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelingsduur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet te worden toegediend totdat de infectie is verdwenen. **Maligniteiten:** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. **Overgevoelheidsreacties** Ernstige allergische reacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die STELARA krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Immunotherapie** STELARA is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie bij allergie kregen. Het is niet bekend of STELARA deze immunotherapie kan beïnvloeden. **Speciale populaties** **Ouderen** (≥ 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥ 1/10) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren (≥ 1/100 tot < 1/10): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoelheidsreacties (waaronder huiduitslag, urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erythem op de injectieplaats. Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100): reacties op de injectieplaats. **Infecties** In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemiddelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. **Maligniteiten** In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34]). **Overgevoelheidsreacties** In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. **Registratiehouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum:** Augustus 2010. Voor de laatste beschikbare, volledige SPC tekst verwijzen we naar de website www.janssen-cilag.nl.

REFERENTIES: **Advertentie:** 1. SPC Stelara
2. Gordon K, et al. The Ustekinumab Safety Experience in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis: Results from Pooled Analyses of Phase 2 and Phase 3 Clinical Trial Data. Poster presented at EADV, Oct 7-11, 2009, Berlin. P1170.
Internet: www.janssen-cilag.nl, E-mail: janssen@jacni.pj.com, Telefoon: 0800-242 42 42

DERMATOLOGIE IN BEELD

Jeukende huid en blaren bij een oudere dame

E.G.H. Peypers¹, R.I.F. van der Waal²

¹ Haio, via UMC Utrecht, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis. Thans huisartsenpraktijk Koolhoven, Tilburg

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

Correspondentieadres:
Dr. R.I.F. van der Waal
Afdeling Dermatologie
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein



Figuur 1. Jeukende erythemateuze maculae en blaarvorming op de rughuid.

Een 82-jarige vrouw bezocht het spreekuur wegens klachten van een initieel jeukende romphuid zonder zichtbare afwijkingen, waarbij de aangegeven huidgebieden echter in enkele dagen tijd van rode maculae spontaan overgingen in blaren (figuur 1). Deze waren in het begin pral gespannen en pijnlijk, om vervolgens te knappen met erosieve laesies en later crustae tot gevolg (figuur 2).

Biopten werden afgenomen ten behoeve van pathologisch en immunofluorescentieonderzoek. Tevens werd serumonderzoek gestart op basaalembraanantistoffen. Op basis van het klinisch beeld werd onder de diagnose bulleus pemfigoid (BP) direct systemische behandeling gestart met prednisolon in dosering van 1 mg per kg lichaamsgewicht (onder maagprotectie met omeprazol). Snelle afname van nieuwe blaarvorming maakte daarop afbouwen van de prednisolon in enkele maanden tijd tot stop mogelijk. Nadien heeft patiënte op een enkele opkomende jeukende laesie direct clobetasolzalf geapplied, waarmee zij intussen een halfjaar gespaard is gebleven van nieuwe blaren. Aanvullend onderzoek bevestigde de diagnose bulleus pemfigoid door subepidermale blaarvorming in de H&E-kleuringen gecombineerd met een positieve directe immunofluorescentie (IF) langs de basaalembraanzone (BMZ). Ook de indirecte IF was positief (BP 180). Bulleus pemfigoid is een auto-immuun bulleuze



Figuur 2. Detail van een verse en oude blaar mediaan lumbaal.

dermatose, waarbij IgG-antilichamen onderdelen van de BMZ aanvallen, met name het BP180-antigeen (type XVII-collageen), die geassocieerd zijn met de hemidesmosomen. Door deze reactie vindt loslating plaats van de epidermale keratinocyten enerzijds en de dermis anderzijds. Blaarvorming is het gevolg. Uitgebreide vormen van BP behoeven meestal enkele weken behandeling met systemische corticosteroiden met aanpassing van de dosering totdat geen nieuwe blaren optreden. Daarna worden de cortico-

steroiden geleidelijk afgebouwd, veelal in maanden tot jaren. Om de bijwerkingen van systemische steroiden te reduceren, wordt veelal clobetasol lokaal of azathioprine als systemisch steroidsparend medicament toegevoegd om de steroiddosis zo laag mogelijk te houden. Uiteindelijk neemt meestal de BP-activiteit af, zodat de behandeling kan worden gestaakt.

Diagnose
Bulleus pemfigoid

Dovobet 50 microgram/0,5 mg/g gel

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling. Eén gram gel bevat 50 microgram calcipotriol (als monohydraat) en 0,5 mg betamethason (als dipropionaat). Hulpstof: 160 microgram butylhydroxytolueen/g gel
Farmaceutische vorm. Gel. Een vrijwel transparante, kleurloze tot licht crèmekleurige gel.
Klinische gegevens. Therapeutische indicaties. Lokale behandeling van psoriasis op de hoofdhuid bij volwassenen. Lokale behandeling van milde tot matig ernstige psoriasis vulgaris elders op het lichaam bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening. Dosering.** Dovobet gel dient éénmaal per dag te worden aangebracht op de aangedane plekken. De aanbevolen behandelingsperiode is 4 weken voor behandeling van de hoofdhuid en 8 weken voor behandeling van psoriasis elders op het lichaam. Als het nodig is om de behandeling voort te zetten of opnieuw te starten na deze periode, dan kan de behandeling worden voortgezet na medische evaluatie en onder regelmatig medisch toezicht. Bij het gebruik van calcipotriol bevattende producten, moet de maximale dosis per dag niet hoger zijn dan 15 g. Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld met calcipotriol bevattende producten mag niet groter zijn dan 30 %. **Bij gebruik op de hoofdhuid.** Alle aangedane plekken op de hoofdhuid mogen behandeld worden met Dovobet gel. Een hoeveelheid van 1 g tot 4 g per dag is meestal voldoende voor de behandeling van de hoofdhuid (4 g komt overeen met een theelepeltje). **Speciale populaties Nier- en leverinsufficiëntie.** De veiligheid en effectiviteit van Dovobet gel bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening.** Het flesje moet worden geschild voor gebruik en Dovobet gel moet worden aangebracht op het aangedane oppervlak. Dovobet gel mag niet rechtstreeks in het gezicht of in de ogen worden aangebracht. De handen moeten gewassen worden na gebruik. Om een optimaal effect te bereiken, is het niet aanbevolen direct na het aanbrengen van Dovobet gel te douchen, te baden of om het haar te wassen in het geval van behandeling van de hoofdhuid. Dovobet gel dient gedurende de nacht of de dag op de huid te blijven. **Contra-indicaties.** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen. Dovobet gel is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa. Door de aanwezigheid van calcipotriol is Dovobet gel gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Dovobet gel gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes: virale (b.v. herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose of syfilis, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera, wonden, peri-anale en genitale jeuk. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. Effecten op het endocriene systeem.** Dovobet gel bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden moet worden vermeden. Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusieve verbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken of op slijmvlieszen of in huidplooiën moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. In een studie met patiënten met zowel uitgebreide psoriasis op de hoofdhuid als op het lichaam, die een combinatie gebruikte van hoge doses Dovobet gel (voor toepassing op de hoofdhuid) en hoge doses Dovobet zalf (voor toepassing op het lichaam), vertoonden 5 van 32 patiënten een lichte afname van de cortisol respons op de adrenocorticotropisch hormoon (ACTH) challenge na 4 weken behandeling. **Effecten op het calciummetabolisme.** Omdat de gel calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden als de maximale dagelijkse dosis (15 g) wordt overschreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert snel wanneer met de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men het advies met betrekking tot calcipotriol opvolgt. Behandeling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak moet worden vermeden. **Lokale bijwerkingen.** De huid van het gezicht en de genitaliën zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit middel moet niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen. Soms voorkomende lokale bijwerkingen (zoals irritatie van het oog of de gezichtshuid) werden bemerkt nadat het middel onbedoeld was aangebracht in het gezicht, in de ogen of op de conjunctiva. De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van dit middel, om toepassing en onbedoelde overbrenging op het gezicht, de mond en de ogen te vermijden. De handen moeten na elke gebruik worden gewassen om onbedoelde overbrenging naar deze lichaamsdelen te voorkomen. **Gelijktijdige huidinfecties.** Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Echter, wanneer de infectie vererget, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet. **Stoppen met de behandeling.** Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden bestaat er een kans op gegeneraliseerde psoriasis pustulosa of op rebound effecten wanneer de behandeling gestaakt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling. **Langdurig gebruik.** Bij langdurig gebruik bestaat een verhoogd risico op lokale en systemische corticosteroid bijwerkingen. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid. **Niet onderzocht gebruik.** Er is geen ervaring met het gebruik van Dovobet gel bij de behandeling van psoriasis guttata. **Blootstelling aan UV-licht tijdens de behandeling.** Dovobet zalf voor psoriasisplekken op het lichaam is gebruikt in combinatie met Dovobet gel voor psoriasisplekken op de hoofdhuid, maar er is geen ervaring met het combineren van Dovobet met andere lokale anti-psoriasis middelen op hetzelfde behandeloppervlak, met andere systemisch toegepaste medicijnen tegen psoriasis of met fototherapie. Gedurende de behandeling met Dovobet gel is het aangeraden dat artsen patiënten adviseren om overvloedige blootstelling aan natuurlijk of artificieel zonlicht te beperken of te vermijden. Topisch calcipotriol dient uitsluitend samen met UV-straling gebruikt te worden indien de arts en de patiënt van mening zijn dat de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's. **Bijwerkingen vanwege hulpstoffen.** Dovobet gel bevat butylhydroxytolueen (E321). Dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv. contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvlieszen. **Bijwerkingen.** Tot nu toe hebben meer dan 4700 patiënten aan het klinische studieprogramma voor Dovobet gel deelgenomen, van wie er meer dan 2100 zijn behandeld met Dovobet gel. Ongeveer 8% van de patiënten behandeld met Dovobet gel ondervond een niet-ernstige bijwerking. Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild en omvatten vooral diverse huidreacties waarvan pruritus het vaakst voorkomt. Gebaseerd op gegevens uit klinische studies en het gebruik na de commercialisering zijn de volgende bijwerkingen gevonden voor Dovobet gel. De bijwerkingen zijn naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt. In elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt. De volgende termen worden gebruikt om de frequenties van bijwerkingen te classificeren: Zeer vaak $\geq 1/10$ Vaak $\geq 1/100$, $< 1/100$ Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/1.000$ Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/10.000$ Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) **Oogaandoeningen. Soms Irritatie van het oog Huid- en onderhuidaandoeningen. Vaak: Pruritus Soms: Verergering van psoriasis, Brandend gevoel van de huid, Pijn of irritatie van de huid, Folliculitis Dermatitis, Erytheem, Acne, Droge huid, Huiduitslag, Pustulaire huiduitslag. De volgende bijwerkingen worden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische klassen van respectievelijk calcipotriol en betamethason: **Calcipotriol:** Bijwerkingen zijn onder meer toedieningsplaatsreacties, pruritus, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, huiduitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, fotosensitiviteit en overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angioedeem en gezichtsoedeem. Systemische effecten na lokale toediening kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen en hypercalciëmie of hypercalciëmie veroorzaken. **Betamethason (als dipropionaat).** Lokale reacties kunnen voorkomen na topisch gebruik, vooral tijdens langdurige behandeling, zoals huidatrofie, telangiectasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, peri-orale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloid milia. Bij behandeling van psoriasis kan er een verhoogd risico zijn tot het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa. Systemische effecten door lokaal gebruik van corticosteroiden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Vooral na langdurige behandeling kunnen onderdrukking van de bijnierschors, cataract, infecties, effect op de metabolische controle van diabetes mellitus en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische effecten komen meer voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooiën), toepassing op grote oppervlakken en bij langdurige behandeling. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.** LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) Industrieparken 55 2750 Ballerup Denemarken **Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen.** RVG 100401 **Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning.** Datum van eerste verlening: 16 september 2008 **Datum van herziening van de tekst.** 4 februari 2011. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen.**

Referenties:

- Hol K, Abstract presented at the EADV congress, 6-10 October 2010, Gothenburg, Sweden.
- Fleming C, et al. Eur J Dermatol 2010;20(4):1-7.
- Langley RG, et al. Dermatology. 2011 Feb 3; [Epub ahead of print].

LEO Pharma bv E-mail: leo-pharma.nl@leo-pharma.com www.leo-pharma.nl



TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. Er is sprake van een *echte* leukonychie, wanneer de witte verkleuring wordt veroorzaakt door een structuurverandering van de nagel, die ontstaat in de nagelmatrix. De vlekken of lijnen zijn het gevolg van beschadiging van de matrix, waardoor de nagel plaatselijk niet goed uitrijpt met onvolledige keratinisatie. Op die plekken wordt het licht anders gebroken, waardoor de witte vlekjes ontstaan. Afhankelijk van de oorzaak kan de witte verkleuring tijdelijk of permanent zijn. De vlekjes en lijntjes groeien met de nagel uit.

Bij de *schijnbare* leukonychie is de nagel zelf normaal, maar die lijkt wit door een afwijking van het nagelbed onder de nagel; de verkleuring groeit daarom niet met de nagels mee uit. Bij bloedarmoede en bij ziekten die gepaard gaan met afwijkingen aan de arteriën kan bleekheid van het nagelbed tot schijnbare leukonychie leiden met vermindering of zelfs afwezigheid van de lunula. Ook behandeling met cytostatica, colitis ulcerosa en maagzweren kunnen schijnbare leukonychie veroorzaken, evenals aids, levercirrose, sarcoïdose en hemochromatose.

Bij de *pseudoleukonychie* is de nagelplaat wel structureel veranderd (waardoor de nagel wit wordt), maar deze verandering ontstaat niet in de nagelmatrix.

- 2a. Hier is sprake van een leuconychia transversa. Deze onychopathie wordt gekenmerkt door één of meer dwarsverlopende witte banden van 1-2 mm breedte in de nagel(s).
- 2b. Witte banden in één of enkele nagels kunnen ontstaan als reactie op een trauma van de nagelmatrix, bijvoorbeeld door te agressieve manicure of herhaalde microtraumatisering, zoals door (te) lange nagels die tegen de binnenkant van de schoenen drukken, of door microtrauma's in beroepsomstandigheden.
- 2c. Wanneer (bijna) alle nagels meedoen, moet gedacht worden aan een endogene oorzaak van matrixbeschadiging. Hiertoe behoren menstruatie, stress, acute ziektes, shock, operaties, infecties, vormen van kanker en behandeling met cytostatica of retinoïden. Door deze acute 'stress'-situaties rijpen de nagels tijdelijk niet goed uit, waardoor een onvolledige keratinisatie optreedt. Hoe langer de stress op de matrix aanhoudt, hoe breder de witte lijnen worden. Er zijn ook erfelijke vormen van leuconychia transversa. Vroeger werd dit beeld nog wel eens gezien bij mensen die vergiftigd waren met arsenicum (lijnen van Mees) en het komt ook voor bij intoxicaties met thallium, fluoride en lood. Deze patiënt werd behandeld met cytostaticakuren, wat resulteerde in multiële witte banden.
- 3a. De kleurverandering is gelegen in afwijkingen in het nagelbed, dus er is sprake van een schijnbare leukonychie.
- 3b. Dit zijn Terry's nagels (Engels: Terry's nails). Bij dit kenmerkende beeld houdt de witte verkleuring enkele millimeters vóór de nagelrand op. Distaal daarvan is de kleur roze of meer bruin. Doorgaans zijn alle nagels aangedaan. De bekendste oorzaak van Terry's nagels is levercirrose; ook komt het voor in samenhang met chronisch hartfalen, diabetes mellitus type II, hyperthyreoïdie, reuma en kwaadaardige tumoren. Daarnaast komt de aandoening fysiologisch voor op oudere leeftijd en incidenteel bij jonge kinderen.
4. U stelt de diagnose oppervlakkige witte onychomycose. Deze infectie van de nagels wordt in meer dan 90% van de gevallen veroorzaakt door *Trichophyton mentagrophytes*.

LITERATUUR

- Toonstra J, Groot AC de. Nagelaandoeningen. Handboek voor pedicures, podotherapeuten en andere voetspecialisten. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.

ERRATUM

Naar aanleiding van de rubriek Huid, seks en curiosa (Louter vet. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2011;21:218-20) merkte collega Tjerk van Dijk op dat de huidafwijkingen van Joseph Merrick (de Elephant Man) vroeger werden geduid als een vorm van neurofibromatose, maar tegenwoordig gewoonlijk aan het proteussyndroom worden toegeschreven (zie Arch Dermatol 1989;125:1109-14).

HUID, SEKS EN CURIOSA

Dit is het vierde deel in een vierluik over de mannelijke en vrouwelijke geslachtsdelen, met als thema labiaverkorting.

Labiacorrectie als verjongingskuur

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:
E-mail: jannesev@planet.nl

DOTJES HAAR

In 2005 kon het Nederlandse publiek nog eenmaal genieten van het werk van de toen 80-jarige Jan Wolkers. Ter gelegenheid van de Nederlandse Boekenweek gingen 750.000 exemplaren van zijn korte roman *Zomerhitte* (Bezige Bij, 2005) over de toonbank. De hoofdpersoon, een oudere fotograaf die op het naaktstrand een jonge vrouw (Kathleen) ontmoet met geschoren schaamhaar en dotjes haar onder haar oksels (!), heeft veel weg van Wolkers. Dat beeld wordt versterkt door de afbeelding van zijn echtgenote (Karina) op de voorkant: een wulpse vrouw met haar rug en blote billen naar de lezer gekeerd. Wie op de achterkant haar voorkant vermoedde, kwam bedrogen uit.



Wolkers' levenspartner Karina in naakte pose op het punt dat zij in zee rent. Wolkers en zijn vrouw staan ook op de omslag van Dagboek 1974. Karina is weer naakt, maar nu zien wij haar voorkant met de pronte borsten. Wolkers staat naast haar als een Griekse god, behaard en stoer, een Odysseus die met louter wier zonder het ver(s)trekken van een spier Nausikaä tegemoet treedt.

LAST VAN LUIFELS

Voor de Nederlandse vrouw die vroeger de schone was vooral uit de bovenramen liet wapperen, is tegenwoordig ook de onderkant in trek, mits geschoren. Een probleem bij het kaalscheren is dat daardoor zichtbaar ruimte vrijkomt die voorheen niet was te zien, in casu de schaamlippen. Alles ligt daar nu opeens open en bloot. Dan ontstaat een nieuw probleem, want schaamlippen zijn er in allerlei soorten en maten. En, zoals dat met uitwassen gaat, alleen het gemiddelde wordt mooi gevonden. Lippen die erbij bungelen zijn uit den boze. En een vrouw die zich dat nog niet bewust was, wordt het anders wel aangepraat door haar omgeving. Ook de labia moeten lippendienst bewijzen aan de gangbare mode. Zo zijn er tegenwoordig steeds meer vrouwen die labiaverkleining ondergaan om esthetische redenen. Er zijn ook vrouwen die kleinere schaamlippen simpelweg mooier vinden en ze daarom laten verkleinen of zelfs volledig laten verwijderen. Een schaamlipverkleining begint al net zo gewoon te worden als een botoxbehandeling. Er moet gestyled worden omdat dat beter oog(s)t.

Technisch gezien valt cosmetische schaamlipverkleining – evenals clitorisverkleining – onder de noemer 'vrouwenbesnijdenis'. Dit is sinds 1996 – vorm van (kinder)mishandeling – in Nederland wettelijk verboden. Bij een clitoridectomie worden soms ook de labia minora nagenoeg volledig dichtgenaaid, waardoor enkel urineren mogelijk is, maar seksuele gemeenschap en masturbatie onmogelijk is gemaakt.

DUBBELE MORAAAL

Dit roept de vraag op of er sprake is van een dubbele moraal wanneer genitale plastische chirurgie wordt toegestaan bij jonge meisjes, terwijl dit vanuit culturele overweging, zoals in het geval van meisjesbesnijdenis, verboden is. Deed men de ingreep vroeger vooral om ongerief weg te nemen, tegenwoordig is een nieuw schoonheidsideaal de belang-

STUKJE ANATOMIE

Bij meisjes die nog niet in de puberteit zijn, zijn de buitenste (grote) schaamlippen (labia majora), groter dan de binnenste (kleine) schaamlippen (labia minora). In de puberteit groeien de kleintjes en gaan ze meestal de grote schaamlippen voorbij. De term 'kleine schaamlippen' is dan ook misleidend, want bij veel vrouwen zijn ze groter dan hun grote zusjes. Soms komen de kleine schaamlippen zover naar buiten dat ze lichamelijk ongemak veroorzaken. Dat is bijvoorbeeld het geval bij fietsen of paardrijden; dan schuurt dat tussen je benen. Als het erg uitpuilt, kan een chirurgische schaamlipcorrectie uitkomst bieden.

rijkste drijfveer. Aan dit idee werken de aanbieders van de ingreep stevig mee. Zo wordt er gesproken over afwijken van de norm wanneer de binnenste schaamlippen twee tot zes centimeter buiten de grote schaamlippen uitsteken. Op de website van de Parkkliniek in Rotterdam staat het als volgt omschreven: 'Vaak begrijp je pas bij de confrontatie met andere mensen dat er iets mis is en zie je dat het bij jou anders is.' (bron: website Parkkliniek Rotterdam). De website van de privékliniek van Diana Gabriëls maakt het doel van de ingreep nog wat intiemer: 'Het verbeteren van de vaginale eigenwaarde.' Door enkele plastische chirurgen wordt naast deze ingreep ook de mogelijkheid geboden tot het verkleinen van het clitkapje of het vernauwen van de vagina-ingang. 'Vaginaverjonging', aldus de website Diana Gabriëls.

Het behoeft weinig uitleg dat de associatie met vrouwelijke genitale verminking dan snel gemaakt is. In de Nederlandse wetgeving rond cosmetische chirurgie is een beslissruimte opengelaten voor kinderen vanaf zestien jaar. Deze kinderen mogen zelf bepalen of ze een cosmetische operatie willen ondergaan; bij kinderen tussen de twaalf en zestien jaar dienen de ouders geïnformeerd te zijn over de ingreep en bij kinderen jonger dan twaalf moeten de ouders een machtiging afgeven voordat de operatie plaatsvindt.

VAGINAVERHALEN

Internet is een verzamelpunt voor verhalen, ook over de vulva. Op BasicPublishing.nl schrijft Isis Nedloni: 'Toen ik met veel spot en uitgewrongen humor gisteren een krakkemikkige, maar wel plezierig ogende column ergens in elkaar flanst, stuitte mijn Socratische brein op het fenomeen 'SCHAAMLIPPENCORRECTIE.' Verbaasd pakte ik het woord op, schudde het goed door elkaar en liet het, nadat het was uitgekrijst, voor mijn voeten vallen. Daar lag ze dan geheel nakend, 'mijn schaamlippencorrectie.' Ze trappelde en spartelde nog het rode van haar lippen en bedaarde weldra. Ik keek haar aan en dacht: 'Wie bepaalt er nu eigenlijk hoe een schaamlip er uit moet zien?' Mijn Socratische brein peinsde en peinsde en kwam



uit nood in een brainstorm terecht die bedacht: 'Kijken de meestal vrouwelijke deelnemers van deze correctie torture dan naar pornofilms waar *now a days* alleen maar gecorrigeerde schaamlippen aan meedoen? Is dat hun referentie?' De schaamlip op de grond schudde ernstig haar hoofd. En ik dacht hetzelfde.

Toen volgde de volgende onderzoeksvraag: 'Waar halen 'ze' de informatie dan wel vandaan? Wordt dat in soaps rond geroddeld hoe je schaamlippen behoren te zijn? Of staat het geheim in de glossy's, waardoor de trend als een olievlek, ahum... als een schaamlippenvlek zich over de onzekere vrouwelijke bevolking verspreidt? Vertel het me. Want ik begrijp het niet...'

Isis Nedloni – een pseudoniem – is een Nederlands kunstenaar. Haar blogs en korte verhalen zijn spits, poëtisch en vol verbeeldingskracht. Zo geeft zij – in het zojuist aangehaalde fragment – stem aan de schaamlippen. Deze zijn, in haar verbeeldingsmacht, niet louter lichaamsdelen die je vergroot, verkleint of met rust laat. Nee, de schaamlippen trappelen en spartelen van levenslust. Ze kunnen zelfs denkwerk verrichten. De boodschap daarmee voor de vrouwelijke lezer die twijfelt over de schoonheid van haar eigen vulva: ga bij de eigen schaamlippen te rade, dan komt het altijd goed.

LIPPENLEED

Julia, de hoofdpersoon van de roman *De ontsnapping* van Heleen van Royen verslond in haar jeugd Leni Saris, en geloofde in het daarin vertolkte ideaal (zorgen voor een man en kinderen). Gelukkig heeft ze zichzelf, wijs geworden door onder meer de echtscheiding van haar ouders, voor één ding behoed: afhankelijkheid. Julia's probleem is dat ze zich kapot verveelt, gek wordt van haar aandacht opeisende kinderen en seksueel geen bevrediging vindt bij haar klein geschapen man. Haar redding is dat ze - buiten hem om - een kapitaal heeft vergaard dat haar in staat stelt de benen te nemen. Ze laat haar 37-jarige lijf en hoofd door een plastisch chirurg onder handen nemen. Vrolijk maakt ze melding van een dr. v. (droge vagina) en trakteert de lezer ook op een wij. v. (wijde vagina) waarvan vooral vrouwen die veel gebaard hebben last kunnen krijgen, maar waaraan - geen nood - operatief iets te doen is.