

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



#### HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards  
Centrum Oosterwal  
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede  
Sandstep Healthcare Invest  
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin  
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

#### THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

#### REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (Domeingroep pigmentstoornissen)  
Dr. A.M. van Coevorden (Domeingroep cosmetische dermatologie)  
P.K. Dikrama (Domeingroep haar & nagels)  
Dr. M.B.A. van Doorn (Domeingroep inflammatoire dermatosen)  
Dr. R. van Doorn  
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)  
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)  
Dr. S.M. Habib  
F.M. Homan  
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)  
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)  
Dr. N.A. Kukutsch  
Dr. T.M. Le  
Dr. A.J. Onderdijk  
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)  
M. Tebbe-Gholami (Domeingroep oncologie)  
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)  
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

#### WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen  
M.W.D. Brouwer  
Dr. F.M. Garritsen  
F.M. Homan  
Dr. M. Kroon  
J.G.M. Logger  
A.L. Nguyen  
J. Zweegers

#### BEELDREDACTIE

Lies Rijksen  
Virginia Hercules

#### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

#### UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)  
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

#### REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

#### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

#### VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

#### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

#### COPYRIGHT

©2021 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

#### ISSN 0925-8604

#### ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: redactiesecretariaat

# INHOUD

## 3 Voorwoord: Sardientjesjaar

### WETENSCHAP

## 4 Botox voor axillaire hyperhidrosis in de dagelijkse praktijk

## 9 Onzichtbaar lymfoom in de huid

## 12 Multipole plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthoom-type bij het Ferguson-Smith syndroom

## 16 Parry-Romberg syndroom

## 18 Chronische fissuur van de lip: behandeling met diltiazemcrème

## 22 Dosisvermindering van biologics voor psoriasis: enquêteresultaten

## 27 Papels in het gelaat

## 30 Leidraad Tropische infectieuze ulcera

## 33 Kennisquiz: Man met ulcererende tumor op de wang

## 35 Leukemia cutis aan de oorlellen: een voorkeurslocatie?

## 39 In opleiding tot dermatoloog: meer kans met onderzoekservaring en publicaties?

## 39 Contactallergisch eczeem bij kinderen door speelgoed

## 40 Lokale calcineurine-remmers en het risico op niet-melanoom huidkanker

## 40 (Hydroxy)chloroquine: cardiale bijwerkingen

## 41 Botulinum toxine bij hidradenitis suppurativa

## 41 Primaire preventie van constitutioneel eczeem bij kinderen door emolliëns of voeding?

## 42 Dermatologische bijwerkingen van hydroxychloroquine

## 43 De TUGSE-tumor, maligne of toch niet?

## 45 Kennisquiz: antwoord

### VERENIGING

## 47 In memoriam dr. Peter J.M.J. Bessems

## 48 NVDV-Standpunt voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

## 52 Richtlijnen NVDV: Waar staan we, waar gaan we heen?

## 54 Bernd Arents: van eczeempatiënt tot wetenschapper

## 56 Maak kennis met ... Nicole Kelleners-Smeets

### ILLUSTRATIE OMSLAG

Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 of producten van advertenties.

### SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



# Sardientjesjaar

R.C. Beljaards



Ik heb dezer dagen veel horen zeggen dat het jaar 2020 een ramp was en gelukkig voorbij is. Ik waag dat te betwijfelen. Het was een jaar dat ons heeft verstild en tot bezinning heeft gebracht. Het fileleed is opgelost. Andere manieren van economisch denken zijn ontsproten, zoals online winkelen en thuiswerken. Nederland is ontdekt als vakantieland, vooral door Nederlanders... Het lezen van een boek is herontdekt als zinvolle bezigheid.

Maar we kunnen de wappies, complotdenkers en corona-ontkenners het geweeeklaag niet kwalijk nemen. Uiteindelijk is het aan de verpleegkundigen en artsen, aan de wetenschappers en farmaceuten, om ons door deze fase heen te loodsen en een oplossing te creëren. En nu, aan de vooravond van de oplossing, is het toch bijna niet te bevatten dat de farmacie in acht maanden een buitengewoon hoog-effectief vaccin wist te ontwikkelen tegen een virus dat voor die periode nog nagenoeg onbekend was? Zou het dan zo zijn dat Pfizer nu, na Viagra, andermaal de wereld gaat redden?

Einstein zei dat wetenschap niets meer is dan een verfijning van het dagelijks denken. Dat appelleert aan het oplossen van vragen, voortkomend uit het alledaagse leven. Het is daarom mooi dat de NVDV twee jaar geleden het besluit nam gaten te dichten uit onze dagelijkse dermatologische praktijkvoering, de zogenaamde kennishiaten. We benoemden en prioriteerden met zijn allen een tiental van dergelijke kennishiaten. Voorbeelden hiervan zijn het definiëren van de meest effectieve behandeling van actinische keratosen en het vinden de optimale dosering van een biological bij psoriasis. De resultante van dit eerste hiaat heb ik in een eerder voorwoord reeds in het zonnetje gezet (zijnde de dissertatie van Maud Jansen uit Maastricht), het tweede genoemde hiaat is door de Radboudumc onderzoeksgroep verkennend, via een enquête, onderzocht en het antwoord daarop vindt u in deze editie (bladzijde 22). Ofschoon een vaccin tegen psoriasis nooit zal worden gevonden (dixit Fokke & Sukke, omslag), is de kwaliteit van leven van de patiënt met psoriasis door de introductie van biologicals aanzienlijk verbeterd. De studie uit Nijmegen zou ertoe kunnen leiden dat wij meer patiënten kunnen gaan behandelen met dezelfde financiële middelen.

Zelf zou ik nog een kennishiaat willen toevoegen, ingeleid met de volgende anekdote over professor Albert Schweitzer. Tezamen met zijn vrouw ging hij in 1913 als net afgestudeerd arts naar Frans Equatoriaal-Afrika (het hedendaagse Gabon). Aldaar bouwde hij in Lambarene zijn eerste ziekenhuis. Ondanks zijn bedenkingen over de doelmatigheid van ont-

wikkelingshulp, hield het echtpaar onbaatzuchtig en stug vol. In zijn boek over die ervaringen beschrijft hij een beproefd probaat, veilig en goedkoop middel tegen scabiës. Recept van die 'schurftzalf': "bloem van zwavel (sulfur depuratum), palmolie, olieresten uit sardineblikjes en zachte zeep. Na baden in de rivier helemaal insmeren, daarna nog tweemaal thuis. Op de tweede dag stopt de jeuk". [1] Ondanks de voortreffelijke werking ontstond er een praktisch knelpunt: het was lastig om telkens aan voldoende sardineblikjes uit Europa te komen. Momenteel worstel ik in mijn praktijk met een welhaast onuitroeibare epidemie van scabiës in een studentenhuys, waarbij de mannelijke bewoners van het pand inmiddels meerdere vrouwelijke studenten uit nabije huizen hebben besmet. Knelpunt in de behandeling is dat diverse armlastige studenten uit de besmette groep niet bij machte zijn om oraal ivermectine te kunnen bekostigen, het medicament is immers niet opgenomen in het vergoedingensysteem. Derhalve: kunnen wij als dermatologen gaan aantonen dat oraal ivermectine superieur is om dit soort uitbraken te voorkomen en het medicament dus voor vergoeding in aanmerking moet komen? Daarbij ben ik er overigens van overtuigd dat een 'smeersel van sardientjes' de besmetting tussen de verschillende huizen onderling zeker had voorkomen.

Terug naar corona: we zaten in het voorbije jaar opgesloten in ons blikje, maar staan aan de vooravond van een machtigmooie, grootschalige vaccinatie van de wereldbevolking. Ik verwacht dat wij ons in de loop van het aanbreekend jaar kunnen uitzwemmen. Laten we dit jaar benoemen tot het Sardientjesjaar.

Ik wens u een veelbelovend en wetenschappelijk hoogwaardig 2021.

## LITERATUUR

1. Schweitzer A. Aan de zoom van het oerwoud. Ervaringen en opmerkingen van een arts in aequatoriaal Afrika. Tjeenk Willink uitgeverij, Zwolle 1926.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV



## Retrospectieve studie naar de behandeling met botuline toxine A-injecties

# Botox voor axillaire hyperhidrosis in de dagelijkse praktijk

S. Bouwens<sup>1</sup>, S. de Mare<sup>2</sup>, M.B. Visch<sup>2</sup>

Er is weinig bekend over de hoeveelheid botuline toxine A (BTX)-injecties die dermatologen per jaar geven bij idiopathische axillaire hyperhidrosis, en evenmin van de totale duur van de behandeling. Dit was voor ons aanleiding te inventariseren hoe vaak en hoelang wij onze patiënten behandelen met BTX A-injecties, wat bekend is over de groep patiënten die langer onder behandeling blijft en in welke mate de geactualiseerde richtlijn aansluit op de dagelijkse praktijk. Met deze informatie valt mogelijk een betere afweging te maken tussen de verschillende behandelmogelijkheden voor axillaire hyperhidrosis.

Een BTX A-injectie in de oksel is een reguliere behandeling voor axillaire hyperhidrosis. Primaire hyperhidrosis wordt gekenmerkt door oncontroleerbaar, overmatig transpireren, optredend in rust en onafhankelijk van de omgevingstemperatuur. [1,2] BTX A remt de zweetproductie door inhibitie van de afgifte van acetylcholine in het presynaptische membraan van parasympatische neuronen. Recent verscheen een update van de richtlijn Idiopathische axillaire hyperhidrosis. [1] Voor de eerstelijnszorg geldt de applicatie van lokale aluminiumzouten als behandeling van eerste keus. [3] In de tweede lijn past men verschillende andere behandelingen toe, zoals injecties met BTX A, elektromagnetische ablatie (miraDry), iontoforese, chirurgische excisie van zweetklieren (curettage) en sympathectomie. Het meest gangbaar in de reguliere dermatologische praktijk is behandeling met BTX A.

BTX A wordt sinds 1981 gebruikt als therapie voor uiteenlopende aandoeningen als strabismus en focale dystonieën, waaronder torticollis en blefarospasme. Deze handeling gebeurt meermaals per jaar gelet op de tijdelijke werking van het neurotoxische. Momenteel is het inspuiten van 'botox', een merknaam van botulinetoxine, vooral bekend als cosmetische behandeling tegen rimpels. BTX A-injecties als behandeling van hyperhidrosis zijn voor het eerst beschreven in 1996. [4] Afhankelijk van de onderzoekspopulatie varieert de prevalentie van hyperhidrosis tussen 0,5 en 5,8%; van de mensen met klachten raadpleegde waarschijnlijk nog geen 40% een arts. [5,6] Een injectie met BTX A tegen hyperhidrosis is een eenvoudige behandeling, voor veel patiënten effectief, met een tijdelijke werking van gemiddeld drie tot negen maanden. [2,7,8] Weinig gegevens lijken bekend over de hoeveelheid injecties die men

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken

|                                   | N (%)      | Gemiddelde | Mediaan | Modus | SD   | Range      |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|-------|------|------------|
| Totaal                            | 683        |            |         |       |      |            |
| Geslacht                          |            |            |         |       |      |            |
| • Man                             | 240 (35,1) |            |         |       |      |            |
| • Vrouw                           | 443 (64,9) |            |         |       |      |            |
| Leeftijd                          |            | 30,4       | 28      |       | 10,7 | 12-70 jaar |
| Totaal aantal jaar in behandeling |            | 3,9        | 3       | 1     | 2,8  | 1-11       |
| Totaal aantal behandelingen       |            | 4,8        | 3       | 1     | 3,9  | 1-18       |
| Nog in behandeling na 2017        |            |            |         |       |      |            |
| • ja                              | 275 (40,3) |            |         |       |      |            |
| • nee                             | 408 (59,7) |            |         |       |      |            |
| Totaal aantal jaar in behandeling |            |            |         |       |      |            |
| • ≤ 5 jaar                        | 488 (71,5) |            |         |       |      |            |
| • > 5 jaar                        | 195 (28,6) |            |         |       |      |            |

<sup>1</sup> Coassistent, Radboud Universiteit Nijmegen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Tabel 2. Aantal behandelingen en totaal aantal jaar, uitgesplitst naar al dan niet nog onder behandeling zijnde na de onderzoeksperiode.

|                                   | Uit behandeling (n = 408) |         |      | Nog in behandeling (n = 275) |         |      |
|-----------------------------------|---------------------------|---------|------|------------------------------|---------|------|
|                                   | Gem                       | Mediaan | SD   | Gem                          | Mediaan | SD   |
| Totaal aantal jaar in behandeling | 3.02                      | 2       | 2.45 | 5.16                         | 5       | 2.74 |
| Totaal aantal behandelingen:      | 3.39                      | 2       | 2.96 | 6.88                         | 7       | 4.11 |

per jaar geeft en de totale duur van de behandeling. Dit was voor ons aanleiding te inventariseren hoe vaak en hoelang wij onze patiënten behandelen met BTX A-injecties, wat bekend is over de groep patiënten die langer onder behandeling blijft en in welke mate de geactualiseerde richtlijn aansluit op de dagelijkse praktijk. Met deze informatie valt mogelijk een betere afweging te maken tussen de verschillende behandelmogelijkheden voor axillaire hyperhidrosis.

## PATIËNTEN EN METHODEN

We voerden een beschrijvende, retrospectieve studie uit over een periode van 10 jaar (2008 t/m 2017), gebruikmakend van de gegevens van 695 patiënten bij ons behandeld met BTX A-injecties voor idiopathische axillaire hyperhidrosis. De gebruikte standaarddosering was 150 E Dysport per oksel. Patiëntkarakteristieken en het aantal behandelingen per patiënt staan in tabel 1. Een deel van hen is na 2017 nog onder behandeling.

Van de 695 patiënten werden er twaalf geëxcludeerd. Acht mensen bleken uiteindelijk geen BTX A-behandeling te hebben ondergaan, de andere vier patiënten zijn behandeld voor palmaire en plantaire hyperhidrosis. Om inzicht te krijgen in de effectiviteit van de BTX A-injecties benaderden wij telefonisch alle patiënten die slechts één behandeling ondergingen, met de vraag of de behandeling met BTX A voor hen in het verleden effectief was.

## RESULTATEN

In de onderzoeksperiode kregen 683 patiënten BTX A-injecties voor axillaire hyperhidrosis. Gemiddeld duurde de behandeling 3,9 jaar en betrof het 4,8 injecties (tabel 2). Patiënten werden

minimaal 1 en maximaal 18 keer behandeld (grafiek 1). Er is geen significant verschil tussen mannen en vrouwen wat betreft het aantal behandelingen (respectievelijk 3,8, en 3,9) en het aantal jaren (respectievelijk 4,5 en 4,9) dat ze onder behandeling zijn ( $p = 0.402$  versus  $p = 0.318$ ). Het totaal aantal behandelingen van de uitbehandelde groep bedroeg 3,4 en bij de nog steeds in behandeling zijnde groep ( $n = 275$ ; 40,3%) 6,9. Het aantal behandelingen per jaar wisselt per patiënt (grafiek 2). De groep patiënten die meerdere keren per jaar krijgt, blijft ook langer onder behandeling: 3:1 in het eerste jaar, aan het einde is deze verhouding nagenoeg 1:1.

159 van de 683 patiënten (23,3%) onderging slechts één behandeling in de onderzoeksperiode. Van deze groep konden wij 80 patiënten (50,3%) telefonisch bereiken. Hiervan gaf 85% ( $n = 68$ ) aan tevreden te zijn met het resultaat. Bij 15% van deze patiënten was de behandeling, in hun eigen ogen, niet effectief. Ervan uitgaande dat iedereen die terugkomt voor een tweede behandeling tevreden is, betekent dit dat - in combinatie met het gegeven dat 85% van de bereikte patiënten die eenmalig behandeld zijn - het totaal aantal tevreden patiënten boven de 95% ligt. Om beter inzicht te krijgen in de groep patiënten die langdurig onder behandeling is, splitsen wij onze onderzoekspopulatie uit in twee subgroepen (tabel 3):

Groep A:  $\leq 5$  jaar onder behandeling

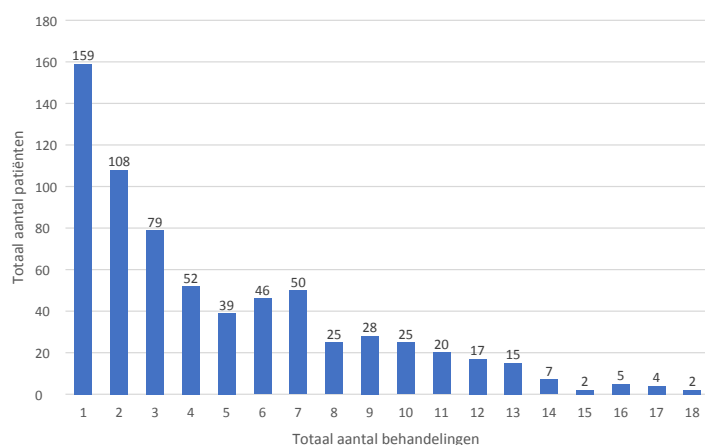
( $n = 488$ ; 70,9%, gemiddelde leeftijd 29,7 jaar) of

Groep B:  $> 5$  jaar onder behandeling

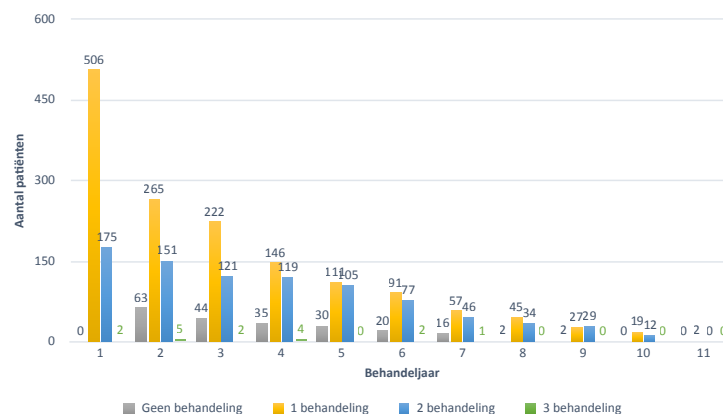
( $n = 195$ ; 28,6%, gemiddelde leeftijd 32,2 jaar).

Van groep A heeft 67,4% meer dan één behandeling ondergaan; gemiddeld vier behandelingen (SD 2,01). Van deze groep is 39,8% ( $n = 131$ ) nog onder behandeling na 2017.

Patiënten uit groep B kregen gemiddeld 9,3 behandelingen.



Grafiek 1: Totaal aantal behandelingen per patiënt gedurende de studieperiode.



Grafiek 2: Aantal behandelingen uitgesplitst per behandelaar. 'Geen behandeling' houdt in dat de patiënt dat jaar niet is geweest voor injecties.  $n$  totaal = 683.

Tabel 3 Populatie uitgesplitst in korte en langdurige behandeling.

|                                             | N (%)      | Gemiddeld | Mediaan | SD   | Spreiding |
|---------------------------------------------|------------|-----------|---------|------|-----------|
| <b>Groep A: 1 - 5 jr onder behandeling</b>  | 488 (71.4) |           |         |      |           |
| Totaal aantal jaar in behandeling           |            | 2.40      | 2       | 1.43 |           |
| Totaal aantal behandelingen                 |            | 3.01      | 2       | 2.20 | 1-13      |
| Na 2017 behandeld                           |            |           |         |      |           |
| • Ja                                        | 153 (31.4) |           |         |      |           |
| • Nee                                       | 335 (68.6) |           |         |      |           |
| <b>Groep B: 6 - 12 jr onder behandeling</b> | 195 (28.6) |           |         |      |           |
| Totaal aantal jaar in behandeling           |            | 7.59      | 7       | 1.53 |           |
| Totaal aantal behandelingen                 |            | 9.27      | 9       | 3.51 | 2-18      |
| Na 2017 behandeld                           |            |           |         |      |           |
| • Ja                                        | 122 (62.6) |           |         |      |           |
| • Nee                                       | 73 (37.4)  |           |         |      |           |

Ze komen gemiddeld net iets meer dan één keer per jaar voor behandeling: de gemiddelde behandelduur is 7,5 jaar (grafiek 3). Deze groepen verschillen onderling niet significant. Bij 13,5% van patiënten voerden we vooraf een jodiumzetmeeltest uit om hyperhidrose te objectiveren en het hyperhidrotisch gebied aan te tonen.

## CONCLUSIE EN BESPREKING

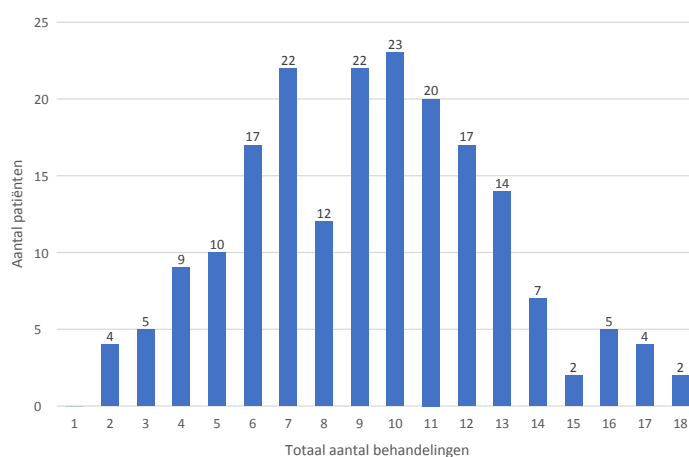
In deze studie werden 683 patiënten onderzocht, behandeld met BTX A-injecties voor axillaire hyperhidrosis. Axillaire hyperhidrosis is voor een deel van de bevolking een lastig probleem, zowel in de sociale omgeving als op de werkvloer. Het kan leiden tot verminderde kwaliteit van leven en verstoring van dagelijks functioneren. [2,6] Uit deze studie blijkt dat er een groep patiënten is die met grote regelmaat terugkomt voor BTX A-behandeling, wat het belang van deze behandeling voor patiënten ondersteunt. Een klein gedeelte van de patiënten wordt behandeld voor onderliggend lijden zoals Hailey-Hailey disease.

De groep patiënten is gemiddeld jong (30,6 jaar), en bestaat uit meer vrouwen dan mannen (2:1). Er is een grote spreiding in het totaal aantal behandelingen en de interval tussen de sessies. Circa driekwart van de patiënten komt meerdere keren terug. Dit is verklaarbaar gelet op het tijdelijk effect van de injecties, wat noopt tot herhaling na een aantal maanden. Soms lijkt de werking van BTX A echter langer dan negen maanden aan te houden: van de patiënten die onder behandeling blijft, komt 10% niet jaarlijks.

Het ligt voor de hand dat patiënten die terugkomen voor herhaalbehandeling, tevreden zijn met de behandeling. Ook van de groep die één behandeling onderging, blijkt 85% van de bereikte patiënten tevreden over de behandeling. Redenen om niet vaker behandeling te willen, liepen uiteen van een zeer effectieve behandeling (verdere behandeling niet nodig) tot de behandeling als te pijnlijk of als te duur ervaren. In onze praktijk nemen we niet standaard de HDSS (hyperhidrosis severity scale) af, verandering in patiënttevredenheid konden we daardoor niet meten. De aanname lijkt echter gerechtvaardigd dat vooral de groep patiënten die niet terugkwamen,

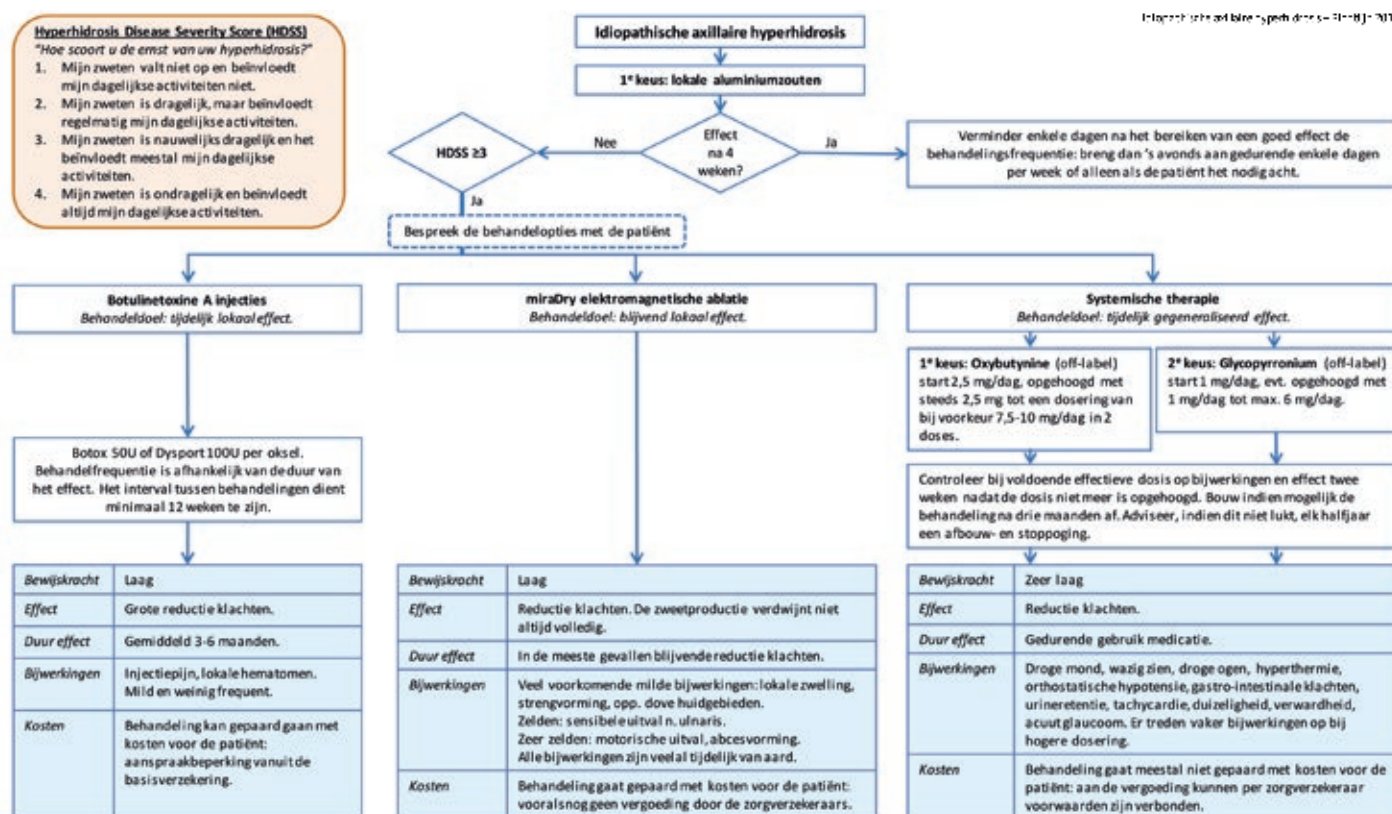
tevreden is over de behandeling. Ons onderzoek ondersteunt de rol van BTX A als de meest toegepaste en effectieve behandeling voor primaire axillaire hyperhidrosis. BTX A wordt niet alleen ingezet voor behandeling van hyperhidrosis, maar er is ook een groep patiënten bij wie onaangename geur bij transpireren op de voorgrond staat. Dit is niet opgenomen in ons onderzoek, maar het wordt wel regelmatig in de anamnese van onze patiënten vermeld.

BTX A-behandeling voor hyperhidrosis valt in Nederland onder zowel de verzekerde als niet-verzekerde zorg. Er is een groep patiënten die langdurig behandeld wordt: bijna 1/3e van de onderzochte populatie (29%) is langer dan vijf jaar onder behandeling, 2% kreeg zelfs 15 keer of meer een behandeling. Dit roept de vraag op: is dit gewenst? In de richtlijn dragen de auteurs twee alternatieve behandelingen aan, waarvan MiraDry veel invasiever is, en systemische therapie meer bijwerkingen geeft. Iontoforese is een behandeling waar slechts weinig patiënten met axillaire hyperhidrosis baat bij lijken te hebben. [9] De nieuwe richtlijn geeft een duidelijke beslisboom voor de te maken keuzes (figuur 1) maar zegt weinig over recidief behandelingen. [1] BTX A-behandeling is een veilige methode alsook zeer patiëntvriendelijk.



Grafiek 3: Totaal aantal behandelingen in groep B (> 5 jaar onder behandeling). N = 195.





Figuur 1. Stroomschema behandeling idiopathische axillaire hyperhidrosis (bron: NTVDV 2020;6:5).

Kijkend naar de kosten van de behandeling van axillaire hyperhidrosis, valt de relatief nieuwe behandelmethodes miraDry op. Een behandeling met BTX A kost gemiddeld 450 euro. Een miraDry behandeling kost, ervan uitgaande dat de maximale behandeling ingezet moet worden (tweemalige elektromagnetische ablatie), gemiddeld 2.500 euro. Op het eerste gezicht lijkt het dan dat voor iedere patiënt die zes of meer keer behandeld wordt met BTX A, een miraDry behandeling qua kosten een goed of op z'n minst een te overwegen alternatief is. Dit is echter wel een veel intensievere behandeling met meer bijwerkingen en complicaties. In onze onderzoekspopulatie onderging 36% meer dan vijf BTX A-behandelingen. Helaas bestaan er geen voorspellende testen ter inschatting van de noodzakelijke hoeveelheid BTX A behandelingen. Patiënten die meermaals per jaar worden behandeld, blijven langer onder behandeling dan patiënten met eenmalige behandeling per jaar; dit zou erop kunnen wijzen dat meerdere behandelingen per jaar een indicatie is voor langduriger behandeling.

BTX A is inzetbaar voor een scala van indicaties, maar over systemische bijwerkingen van BTX A valt in de diverse studies weinig te lezen. [10] De meest voorkomende bijwerkingen zijn directe effecten gerelateerd aan de injectieplek, zoals hematomen, bloedingen of pijn. [11,12] Overige in de literatuur genoemde klachten zijn jeuk (overigens ook optredend in placebogroepen), verhoogd niet-axillair zweten, pijn en milde constipatie. [1,13,14] Bij onze patiëntenpopulatie werden geen relevante bijwerkingen gemeld. Het Lareb registreerde in de afgelopen 20 jaar 46 keer bijwerkingen van BTX A, waarvan 14

keer ernstig. Welke bijwerkingen dat zijn, blijft onvermeld. BTX A gebruik in de cosmetiek lijkt nagenoeg ongelimiteerd; in de literatuur staat weinig vermeld over frequentie, aantal behandelingen en mogelijke bijwerkingen. Wel werd beschreven dat men in Nederland in 2016, op basis van vragenlijsten, circa 250.000 keer cosmetische behandelingen met botox uitvoerde; dit impliceert een veilige behandeling. [15]

Axillaire hyperhidrosis is een sociaal belastende aandoening. BTX A-injecties vormen een veilige, patiëntvriendelijke en effectieve behandeling en is dan ook vaak eerste keus van behandeling. De grootste behandelgroep betreft jongere vrouwen die regelmatig terugkomen. Voor patiënten meerdere keren per jaar behandeling behoeven, valt een alternatieve behandeling te overwegen zoals miraDry. Betere advisering hierover vereist meer studies die uitgebreider ingaan op de effecten van behandeling met BTX A en miraDry.

## LITERATUUR

- van der Schoot LS, Gaastra MTW. Samenvatting richtlijn idiopathische axillaire hyperhidrosis. *Ned Tijd Dermat Venereol.* 2020(30);6:4-7.
- Wade R, Llewellyn A, Jones-Diette J, et al. Interventional management of hyperhidrosis in secondary care: a systematic review. *BJD.* 2018;179:599-608. Doi: 10.1111/bjd.16558.
- De Jongh E, Verduijn MM. NHG-Behandelrichtlijn Hyperhidrose. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), 2017. Online beschikbaar op [www.nhg.org](http://www.nhg.org). Laatst geraadpleegd op 22-04-2020.
- Bushara KO, Park DM, Jones J. Botulinum toxin—a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. July 1996, *Clinical and experimental*

- dermatology. 1996;21:276-8. Doi: 10.1111/j.1365-2230.1996.tb00093.x.
5. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:241-8. Doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.040.
  6. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology*. 2006 30;212:343-53. Doi: 10.1159/000092285.
  7. Rosen, R, Stewart, T: Results of a 10-year follow-up study of botulinum toxin A therapy for primary axillary hyperhidrosis in Australia. *Int Med J*. 2018;48:343-7. Doi: 10.1111/imj.13727.
  8. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*. 2000; 320:161-5. Doi: 10.1136/bmj.320.7228.161.
  9. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:657-66. Doi: 10.1016/j.jqqe.2018.12.071.
  10. Naumann M, Jankovic J: Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20:981-90. Doi: 10.1185/030079904125003962.
  11. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: A 20-year follow-up. *Toxicon*. 2014;90:344-8. Doi: 10.1016/j.toxicon.2014.07.009.
  12. Dashtipour K, Pedouin F. Botulinum toxin: preparations for clinical use, immunogenicity, side effects, and safety profile. *Semin Neurol*. 2016;36:29-33. Doi: 10.1055/s-0035-1571213.
  13. Schnider P, Binder M, Kittler H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 677-680. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02769.x.
  14. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br J Dermatol*. 2001;323:596-9. Doi: 10.1136/bmj.323.7313.596.
  15. Decates T, de Wijs L, Nijsten T, Velthuis P. Number of injectable treatments in the Netherlands in 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32:e328-e330. Doi: 10.1111/jdv.14877.

#### LEERPUNTEN

- Er is grote spreiding in frequentie van behandelingen en totaal aantal behandelingen.
- Meeste patiënten zijn tevreden, twee derde van de patiënten komt terug voor BTX A-behandeling.
- Voor de groep die veelvuldig behandeling behoeft, kan miraDry een goed alternatief zijn.

#### TREFWOORDEN

Hyperhidrosis – botulinetoxine A – botox - behandeling

#### KEYWORDS

Hyperhidrosis – botulinum toxin type A - treatment

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Birgitte Visch

E-mail: birgitte.visch@gmail.com



# Onzichtbaar lymfoom in de huid

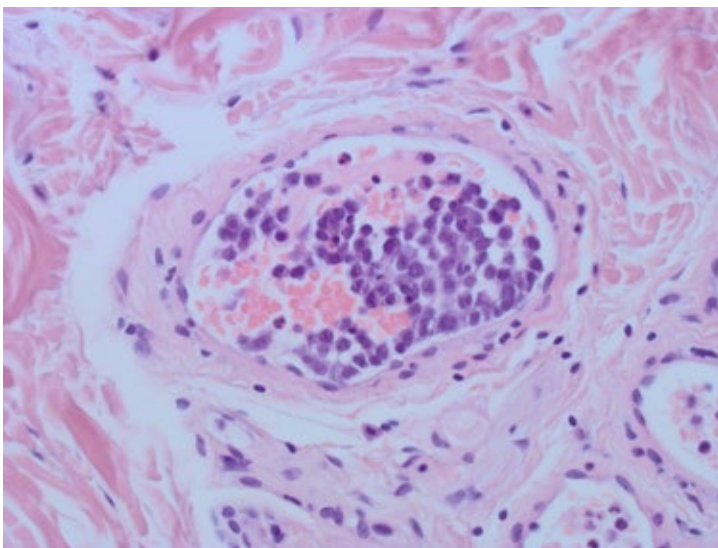
M.L. de Brouwer<sup>1</sup>, L.S.M. Alcalá<sup>2</sup>, R.B. Fiets<sup>3</sup> en L.C. Jacobs<sup>4</sup>

Intravasculair lymfoom (IVL) is een bijzondere vorm van non-Hodgkin lymfoom dat vrij onbekend is binnen de dermatologie. Het is ook wel bekend als intravasculair grootcellig B-cel lymfoom (IVLBCL), angiotropisch grootcellig lymfoom en maligne angioendothelioma. Kenmerkend voor dit lymfoom is de ongeremde, selectieve proliferatie van B-cellen in de lumina van kleine bloedvaten door het gehele lichaam. [1-3] Deze ziekte presenteert zich echter bij voorkeur in de hersenen en huid. [3,4] Wij presenteren hieronder twee casussen waarbij bipten van een seniel angioom diagnostisch waren in het stellen van de diagnose IVL.

## CASUÏSTIEK

### Casus 1

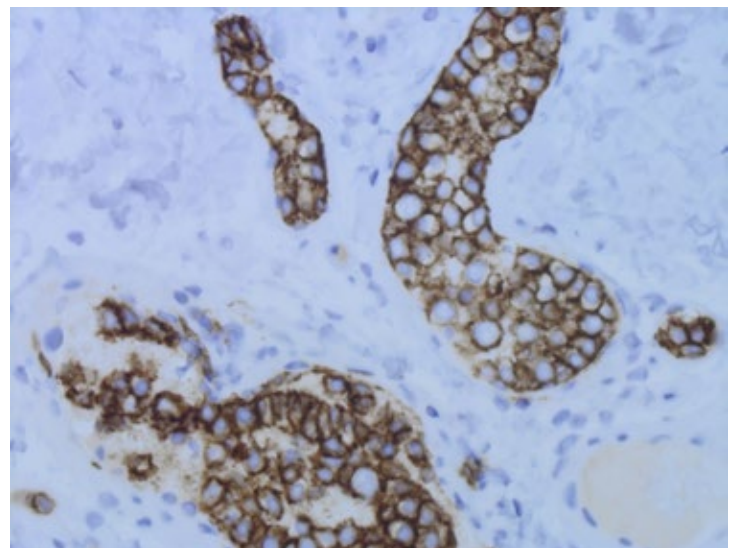
Patiënt A, een 80-jarige vrouw, presenteerde zich met krachtsverlies in beide benen, sensibiliteitsstoornissen in de voeten en urineretenties, passend bij een conus-cauda syndroom. Bij de PET-scan werd geen primaire tumor gezien. In de liquor werd lymfocytose aangetroffen, waarbij men differentiaal diagnostisch dacht aan een neuro-endocriene maligniteit, laaggraadig lymfoom en lobulair mammacarcinoom. Bij volledige huidinspectie waren geen afwijkingen zichtbaar. Na biopsie van een seniel angioom, stelde men de diagnose IVL gesteld. Gelet de WHO performance bij een dwarslaesie gecombineerd met de performance status volgde een palliatief beleid.



Figuur 1. Casus 1: HE, vergroting 400x

### Casus 2

Patiënt B, een 51-jarige vrouw, presenteerde zich met diffuse oedemen bij een nefrotisch syndroom. Bij een snel dalende nierfunctie werd een nierbiopsie genomen; zichtbaar was een diffuus endocapillair beschadigingspatroon ten gevolge van monoclonale B-cel proliferatie. Op grond van de diagnose IVL startte men chemotherapie met R-CHOP<sup>a</sup> en bereikte men een complete remissie. Enkele maanden later kreeg patiënte een recidief nefrotisch syndroom en het vermoeden rees van een recidief IVL. PET liet dubieuze nier- en darmafwijkingen zien, maar coloscopie toonde geen bijzonderheden. Bij volledige lichaamsinspectie vond men geen suspecte huidafwijkingen en er volgde biopsie van drie seniele angiomen. In twee van de drie bipten kon de diagnose histologisch worden bevestigd.



Figuur 2. Casus 2: CD79a, immunohistochemische kleuring, vergroting 400x. Cutaan haemangioom met IVLBCL: de grote tumorcellen met CD79a expressie vullen de capillairen van het haemangioom op.

<sup>1</sup> Anios, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Amphia ziekenhuis, Breda

<sup>3</sup> Internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Amphia ziekenhuis, Breda

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda



tigd. Behandeling met R-DHAP<sup>2</sup> afwisselend met hoge dosis methotrexaat toonde initieel een goede respons, echter patiënte ontwikkelde snel een recidief.

### Histopathologie

Bij microscopisch onderzoek van het intravasculaire grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom, ziet de patholoog in het lumen van gedilateerde kleine en intermediaire bloedvaten in diverse organen een neoplastische proliferatie van meestal grote, blastaire lymfoïde cellen met forse nucleoli en frequente mitosen. Met in de huid subcutane en dermale gedilateerde bloedvaten en de capillairen van een pre-existent haemangioom opgevuld door deze afwijkende celpopulatie. Ook een perivascuair infiltraat kan worden gezien. Vaak zijn er ook fibrine thrombi, bloedingen en necrose aanwezig. Bij immunofenotypering tonen de neoplastische B-cellen expressie van mature B-cel markers (CD20, CD79a); aberrante co-expressie van CD5 en CD10 kan ook worden gezien. Vrijwel alle CD10 negatieve gevallen zijn IRF4/MUM1 positief. Schrader et al. vonden ook MYD88 en CD79B als potentiële oncogenen bij patiënten met IVL. [5]

### DISCUSSIE

Intravasculair lymfoom is een zeldzame variant van een non-Hodgkin lymfoom. IVL presenteert zich meestal op oudere leeftijd en heeft een incidentie van 1:1.000.000 in Westerse landen. [3,4] Er is geen verschil in incidentie per geslacht. Omdat IVL zich in elk orgaan kan manifesteren, varieert de klinische presentatie. Door de snellere herkenning van IVL stelt men de diagnose tegenwoordig meestal in vivo (79%), waar in het verleden de diagnose in meer dan 50% van de gevallen post-mortem gebeurde. [6,7] Differentiaal diagnostisch moeten dermatologen aan IVL denken bij onder andere een combinatie van B-symptomen, hemofagocytair syndroom, neurologische verschijnselen, levertestafwijkingen, endocrinopathieën, pulmonale afwijkingen of achteruitgang in conditie.

Ondanks de frequente huidbetrokkenheid, is IVL bij de dermatoloog vrij onbekend. Toch zijn er in 24 tot 38% van de patiënten huidafwijkingen zichtbaar. Enkele huidafwijkingen kunnen ontstaan doordat intravasculaire lymfoïde celproliferatie ontwikkelt tot microthrombi, met mogelijke occlusie en ischemie tot gevolg. [1,4,8] De gevonden huidafwijkingen zijn meestal aspecifiek en worden daardoor vaak gemist of niet aan IVL gekoppeld. [2,3] Deze huidafwijkingen zijn: erytheem, maculopapuleuze erupties, noduli, teleangiëctasiën, hyperpigmentatie, purpura, ulceraties en *peau d'orange*. Vaak zijn er combinaties van deze huidafwijkingen aanwezig. [3] Aandoeningen die kunnen lijken op de IVL huidafwijkingen zijn onder andere thromboflebitis, erythema nodosum, erysipelas, polyarteritis nodosa, vasculitis, Kaposi sarcoom en livedo reticularis. [9]

Voor de diagnosestelling heeft een huidbiopt de voorkeur gezien de gemakkelijke toegang tot de huid en de frequente huidbetrokkenheid, ondanks het ontbreken van zichtbare huidafwijkingen. Wanneer er wel huidafwijkingen zijn, toont het

eerste biopt hiervan vrijwel altijd atypische lymfoïde cellen. [3] Ontbreken huidafwijkingen dan luidt het advies een seniel angioom te bioteren. [10] Doordat een seniel angioom rijk is aan capillairen, is de hypothese dat lymfoïde cellen hier sneller vastlopen en het lymfoom zich ter plaatse manifesteert. [6] Als er geen seniel angioom aanwezig is, volstaat een willekeurig huidbiopt. In een review beschreven Sakurai et al. [11] vijf patiënten waar gelijktijdig willekeurige huidbiopten en biopten van seniele angiomen zijn afgenomen met respectievelijk 25% en 70% sensitiviteit. Literatuur is echter schaars en bewijs beperkt. Wel is opvallend dat het aantal aangetroffen intracapillaire lymfoïde cellen van een seniel angioom veel groter is dan bij een willekeurig huidbiopt. [12]

Omdat IVL zich niet gelokaliseerd manifesteert, is intensieve chemotherapie de enige curatieve behandeling, waarbij R-CHOP de eerste keus is. [13] Doordat IVL vaak pas laat wordt gediagnosticeerd, er sprake kan zijn van meerdere orgaanproblematiek en de algehele conditie verslechterd is, is de levensverwachting ondanks behandeling slecht. [3] Ook is de performance status vaak slecht bij CZS betrokkenheid. Tegenwoordig is de geschatte 3-jaars overleving 43% tot 89% en associeert men neurologische betrokkenheid met een lagere overlevingskans. [7,14]

Gelet op de aspecifieke presentatie van IVL, het relatief eenvoudige en weinig belastende onderzoek van een huidbiopt en het grote voordeel van het snel ontdekken van IVL, zouden er altijd huidbiopten kunnen worden genomen als men denkt aan IVL. Bij afwezigheid van suspecte huidafwijkingen adviseren wij om 1 willekeurig huidbiopt te nemen en twee seniele angiomen te bioteren, om de sensitiviteit te verhogen.

1. R-CHOP: Rituximab, Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en Prednison
2. R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Hoge dosis cytarabine en cisplatin

### LEERPUNTEN

- Intravasculair lymfoom is een zeldzame vorm van B-cel non-Hodgkin lymfoom, vaak in cutane vaten gelokaliseerd, zonder dat er specifieke huidafwijkingen zichtbaar zijn.
- Bij afwezigheid van suspecte huidafwijkingen adviseren wij om 2 biopten van een seniel angioom en 1 willekeurig huidbiopt te nemen, om de sensitiviteit te verhogen.

### TREFWOORDEN

Intravasculair grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom - biopt - seniel angioom - IVL - cutaan

### KEYWORDS

Intravascular large B-cell non-Hodgkin lymphoma - biopsy - senile angioma - skin

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

## LITERATUUR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, editor. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Ponzone M, Ferreri AJM, Campo E, et al. Definition, Diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus definition. *J Clin Oncol*. 2007;25(21).
3. Zuckerman D, Seliem R, Hospital R, Hochberg EP. Intravascular lymphoma: the oncologist's 'Great Imitator'. *Oncologist*. 2014;11 (June 2006).
4. Ferreri A, Campo E, Seymour J. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 1. 2004;173–83.
5. Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, Al E. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(18):2086–9.
6. Satoh S, Yamazaki M, Yahikozawa H, et al. Intravascular large B cell lymphoma diagnosed by senile angioma biopsy. *Internal Medicine*. 2003;42(1):117–20.
7. Brunet V, Marouan S, Routy J et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5):1–8.
8. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis: a systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer*. 1993;3156–64.
9. Röglin, J, Böer A. Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):16–25.
10. Matsue K, Asada N, Takeuchi M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol*. 2007;80:236–44.
11. Sakurai T, Wakida K, Takahashi T. Usefulness of senile hemangioma biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma: A report of two cases and a literature review. *J Neurol Sci*. 2017;373:52–4.
12. Adachi Y, Kosami K, Mizuta N, et al. Benefits of skin biopsy of senile hemangioma in intravascular large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett [Internet]*. 2014;7(6):2003–6. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2017>
13. Ferreri JM, Calimeri T, Conte GM et al. R-CHOP preceded by blood-brain barrier permeabilization with engineered tumor necrosis factor -  $\alpha$  in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(3):252–62.
14. Ferreri A, Dognini G, Bairey O. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;143(2):253–7.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Jacobs

E-mail: [ljacobs3@amphia.nl](mailto:ljacobs3@amphia.nl)



# Multiple plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthoom-type bij het Ferguson-Smith syndroom

C. Hu<sup>1</sup>, T. van Meurs<sup>2</sup>, M.F. van Dooren<sup>3</sup>, A.L. Mooyaart<sup>4</sup>, K. Munte<sup>2</sup>

Het ontstaan van multiple plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthotische type (PCC/KA) is zeldzaam in de immunocompetente populatie. Wij volgden 12 jaar lang een patiënte die multiple primaire en recidiverende PCC/KA ontwikkelde, met name in eerder behandelde gebieden. Uiteindelijk konden we met DNA onderzoek van het *TGFB1*-gen de diagnose Ferguson-Smith syndroom (FSS) bevestigen. Behandeling met acitretine verminderde het ontstaan van recidiverende PCC/KA bij deze patiënte. Voorkom trauma en verwijst tijdig voor counselling naar een klinisch geneticus.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Twaalf jaar geleden werd een thans 54-jarige vrouw verwezen door een collega dermatoloog vanwege recidiverende plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthoomtype (PCC/KA) in het gelaat. Zij ontwikkelde op haar 34<sup>e</sup> levensjaar in de rechtermondhoek een eerste goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom van het keratoacanthoomtype. Een jaar later ontstond na eerdere radicale excisie een PCC/KA in het hetzelfde gebied.

Later ontwikkelde patiënte een PCC/KA in de nasolabiaalploo en na radicale excisie van deze laesie verscheen er nogmaals een recidief PCC/KA in dat gebied.

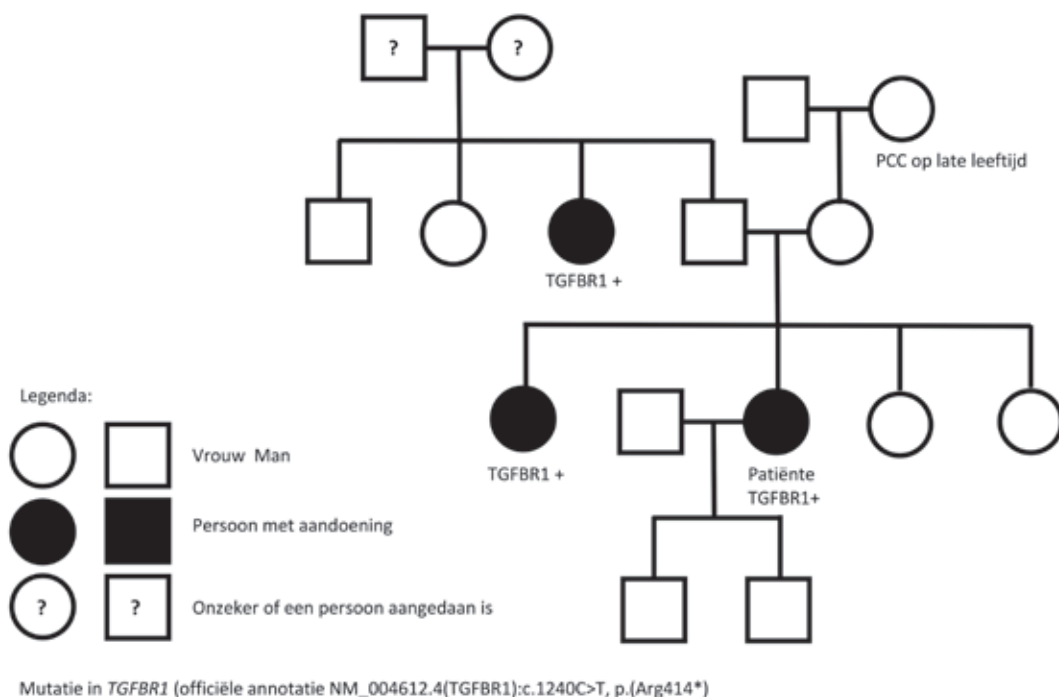
Patiënte had geen relevante ziekten en ze gebruikte geen immunosuppressiva. Ze rapporteerde matige zon-expositie bij huidtype 1 volgens Fitzpatrick. Ze rookte 10 sigaretten per dag en was verpleegkundige van beroep.

De familieanamnese was bij initiële navraag negatief voor huid-



Figuur 1. Foto van PCC/KA laesies.

- <sup>1</sup> PhD student, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, destijds coassistent afdeling Dermatologie Erasmus MC, Rotterdam.
- <sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.
- <sup>3</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam.
- <sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam.



Figuur 2. Stamboom patiënte.

maligniteiten behoudens PCC's bij overgrootmoeder op latere leeftijd. Na verder onderzoek via de klinisch geneticus, zijn bij meerdere familieleden van patiënte het FSS vastgesteld middels anamnese en genetisch onderzoek (figuur 1). Bij onze eerste algehele huidinspectie zagen we littekens van eerdere operaties in de peri-orale regio en multipale teleangiëctasieën in het gelaat, passend bij zonneshade en/of rosacea teleangiectatica. In de jaren erna ontwikkelde zij meerdere PCC/KA, met name in zon beschreven gebieden en in en rondom littekenweefsel.

#### Aanvullend onderzoek

Alle excisiepreparaten toonden een atypische plaveiselcellige proliferatie passend bij goed gedifferentieerd plaveiselcarcinoom, deels van het keratoacanthotische type (figuur 3A). Opvallend was ook in een van de laesies de vrij uitgesproken perineurale groei (figuur 3B). In een excisiepreparaat van een tumor werd geen microsatelliet instabiliteit (MSI) aangetoond of afwijkende expressie van MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2 gezien, hetgeen Muir-Torre/Lynch syndroom onwaarschijnlijk maakt. De diagnose van Ferguson-Smith syndroom is uiteindelijk gesteld in 2016 op basis van een mutatie in *TGFBR1* (officiële annotatie NM\_004612.4(*TGFBR1*):c.1240C>T, p.(Arg414\*)). [1]

#### Diagnose

Ferguson-Smith syndroom, ook wel multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE)

#### Therapie en beloop

Omdat patiënte meerdere goed gedifferentieerde PCC's ontwikkelde, startten we na informed consent met off-label acitretine 35 milligram per dag (0.6 mg/kg/dag, conform advies) en voor 16 weken imiquimod-crème 3 keer per week op het gehele gelaat, vanwege potentieel effect om ontwikkelingen van nieu-

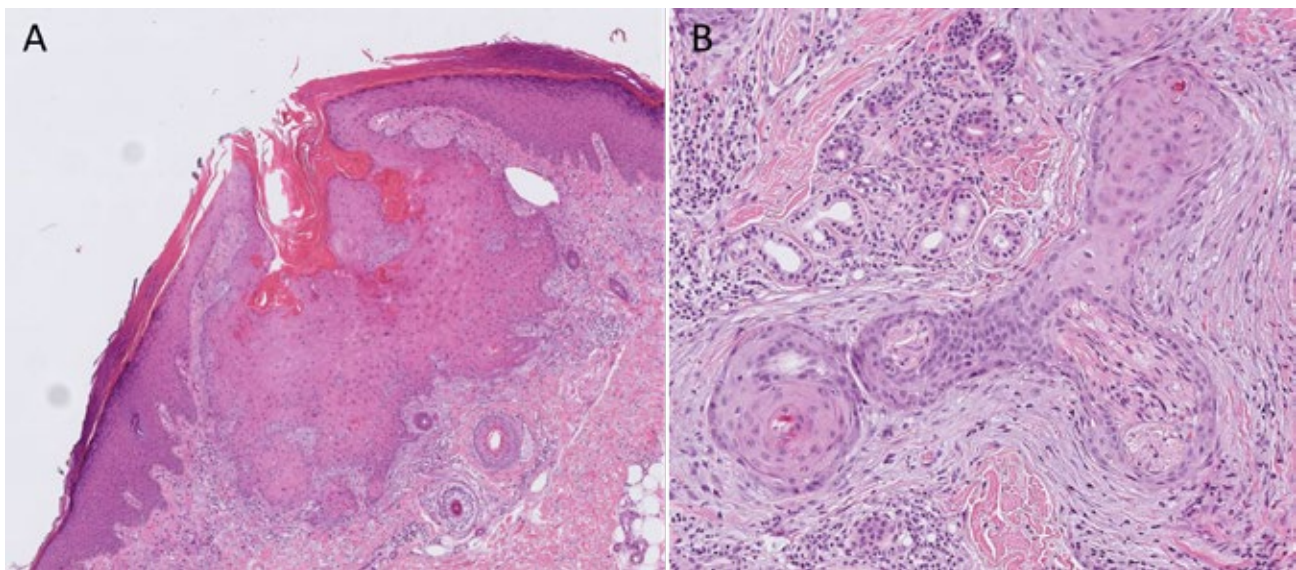
we PCC/KA te voorkomen. [2,3] Ze had toen vervolgens anderhalf jaar geen nieuwe cutane maligniteiten ontwikkeld. Er werd om cosmetische redenen re-excisie verricht van een litteken onder acitretine, maar dit leidde niet tot recidief PCC's. Daarna bouwden we in overleg met patiënte acitretine in eerste instantie af tot 25 mg en in een later stadium werd het helemaal gestaakt vanwege goed behandelresultaat en ter voorkoming van bijwerkingen op lange termijn. Omdat we meenden de actinische schade in het gelaat te moeten behandelen om nieuwe PCC's te voorkomen, werd zij behandeld met CO<sub>2</sub>-laser resurfacing. [4,5] Vier maanden na deze behandeling ontwikkelde patiënte echter multipale hyperkeratotische laesies in het gezicht vooral perioraal (Figuur 3) en ook preauriculair/slaap (niet op foto). Wederom werd gestart met acitretine, maar deze keer in verband met het aantal tumoren gelijk met 50 mg/dag. Hierna ontwikkelde zij nog steeds nieuwe laesies (8 nieuwe laesies gedurende 8 jaar), maar er leken minder recidieven na excisie op te treden, namelijk 8 recidieven na 23 chirurgisch ingrepen.

#### BESPREKING

Het ontstaan van multipale PCC bij immunocompetente patiënten is zeldzaam en kan onder andere gezien worden bij genodermatosen zoals het Muir-Torre syndroom, xeroderma pigmentosum en het FSS. [2]

Het FSS is een autosomaal dominant overervende aandoening, in 1934 voor het eerst beschreven door Ferguson-Smith. [6] Bij het FSS worden geen interne maligniteiten gezien. Patiënten ontwikkelen laesies tussen 8 en 62 jaar oud, maar meestal ontstaan deze vanaf de adolescentie. Histologisch kunnen deze laesies lastig te onderscheiden zijn van goed gedifferentieerde PCC en kan dit leiden tot vertraging in de diagnosestelling van FSS. [7] Na een aanvankelijke groei van een laesie volgt er





Figuur 3. Histopathologie

A: goed gedifferentieerde plaveiselcellige proliferatie, passend bij goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (kerato-acanthotische type)

B: uitgebreide perineurale groei

langzame involutie in de loop van 6-12 maanden. Vaak resteert er een klein verzonken litteken. Het aantal laesies kan variëren van enkele tot honderden. [2,8,9]

FSS is een autosomaal dominante aandoening, in het merendeel van de patiënten veroorzaakt door een mutatie in het Transforming Growth Factor Beta Receptor 1 gen (*TGFBR1*) gelegen op de lange arm van chromosoom 9 (9q22.33). De *TGF-β* pathway speelt een rol bij veel cellulaire processen, waaronder een rol als tumor suppressor gen bij wondheling en bij celgroei. Door een second hit van het normale *TGFBR1*-allel bij patiënten met FSS kan er een neoplasie ontstaan. [1,7,10] Mogelijke oorzaken van deze *second hit* kunnen externe factoren zijn, zoals radiotherapie of UVB-blootstelling. [11]

In meerdere patiënten is beschreven dat nieuwe KA en PCC laesies kunnen ontstaan op plekken waar eerder trauma heeft plaatsgevonden [12-17] Er zijn echter weinig casus in de literatuur die de associatie tussen traumata en het ontstaan van PCC in genetische syndromen beschrijven. Vier artikelen suggereren dat radiotherapie huidtumoren kunnen induceren, omdat FSS patiënten na radiotherapie huidtumoren ontwikkelen in het bestraalde gebied. [18-21] Onze patiënte kreeg recidieven in huidgebieden, waarin eerder geopereerd is, laser resurfacing is toegepast of een liptatoeage is gezet. Dit ondersteunt de hypothese dat trauma huidtumoren kan uitlokken bij FSS-patiënten. Men veronderstelt dat elke epidermale beschadiging bij FSS-patiënten kan leiden tot hyperproliferatie van keratinocyten. Het mechanisme van traumata-geïnduceerde laesies is niet bekend. Wellicht is de huid direct na trauma meer kwetsbaar voor klassieke *second hits* zoals UVB-blootstelling. [11] Verder komen er tijdens de wondgenezing diverse groeifactoren vrij die proliferatie en angiogenese stimuleren. [22] Mogelijk speelt dit ook een rol.

In het algemeen luidt het advies om PCC bij FSS toch te verwijderen, omdat op voorhand niet uit te sluiten valt dat er agressieve groei ontstaat. [23,24] Histologisch zijn de tumoren bij FSS

niet goed te onderscheiden van 'normale' goed gedifferentieerde PCC's. [21]. Er zijn geen onderzoeken bekend die metastasering laten zien ten gevolge van PCC bij FSS. [25]

In de literatuur wordt gemeld dat orale retinoiden in de dosering van 0,5-1 mg/kg/dag gunstig effect kunnen hebben. [2,9,26] Ook het voorkomen van verdere solaire schade is belangrijk. [2] Gedurende de 12-jaar follow-up van onze patiënte lijkt het er op dat ze minder recidief PCC ontwikkelde tijdens gebruik van acitretine. Namelijk in de periode van drie jaar zonder gebruik van acitretine ontwikkelde ze 13 recidieven na 11 traumatische ingrepen, terwijl ze in de periode van acht jaar met gebruik van acitretine slechts 8 recidief PCC ontwikkelde na 23 traumatische ingrepen.

Bij het ontstaan van meerdere PCC in een patiënt die immuuncompetent en/of van jonge leeftijd is, moet men denken aan het FSS en moet tijdig verwijzing plaatsvinden naar een klinisch geneticus voor genetische counseling van patiënt(e) en zijn/haar familie. Bij FSS-patiënten dient men onnodig iatrogeen trauma van de huid te vermijden en het belang van goede zonprotectie benadrukken.

Hoeksteen is en blijft chirurgische excisie bij de behandeling nieuw ontstaande tumoren. Toch leert onze casus dat het beter is onnodige chirurgische trauma's te vermijden.

Bij verdenking op FSS is verwijzing naar de klinisch geneticus geïndiceerd. De familiegeschiedenis wordt dan uitgevraagd en gericht DNA-diagnostiek van het *TGFBR1*-gen kan worden ingezet (of afhankelijk van familieanamnese, eventueel nog andere genetische diagnostiek). Bij een bevestiging van FSS met een mutatie in het *TGFBR1*-gen, is de kans voor kinderen op overerving 50%. Er kan vervolgens familieonderzoek plaatsvinden. Bij dragerschap van deze *TGFBR1*-variant is controle door de dermatoloog aangewezen om beïnvloedbare risicofactoren voor het ontstaan van PCC, zoals zonlichtexpositie en onnodige traumata, te kunnen minimaliseren en zo nodig tijdig acitretine te starten.

## ABSTRACT

The development of multiple squamous cell carcinomas/keratoacanthoma (SCC/KA) is rare in the immunocompetent population. We present a patient who developed multiple primary and recurrent SCC/KA, more frequently at skin sites of previous trauma. The follow-up was 12 years. DNA analysis of the TGFBR1 gene has confirmed the diagnosis of Ferguson Smith syndrome (FSS) also known as multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) with an autosomal dominant inheritance pattern. Therefore, it is important to include genetic counselling by a clinical geneticist. Treatment with acitretin reduced the development of recur-

rent SCC/KA in this patient. Since each epithelial disruption could lead to over-active proliferation of keratinocytes in people with FSS trauma to the skin must be minimized. However, surgical excision is still a preferred treatment of tumors in MSSE-patients. Treatment with acitretin seems to reduce the risk of recurrences.

## TREFWOORDEN

Ferguson-Smith - plaveiselcelcarcinoom - acitretine

## KEYWORDS

Ferguson-Smith - squamous cell carcinoma - acitretin

## LITERATUUR

1. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, Lee H, Szevenyi I, Avery S, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet.* 2011;43(4):365-9.
2. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1220-33.
3. Jeon HC, Choi M, Paik SH, Ahn CH, Park HS, Cho KH. Treatment of keratoacanthoma with 5% imiquimod cream and review of the previous report. *Annals of Dermatology.* 2011;23(3):357-61.
4. Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med.* 2004;34(2):114-9.
5. Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehms WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Archives of Dermatology.* 2006;142(8):976-82.
6. Smith JF. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing\*. *British Journal of Dermatology.* 1934;46(6):267-72.
7. Ferguson-Smith MA, Goudie DR. Digenic/multilocus aetiology of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease): TGFBR1 and a second linked locus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:520-5.
8. Broesby-Olsen S, Bygum A, Gerdes AM, Brandrup F. Multiple self-healing squamous epithelioma of Ferguson-Smith: observations in a Danish family covering four generations. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):52-6.
9. Kato N, Ito K, Kimura K, Shibata M. Ferguson Smith type multiple keratoacanthomas and a keratoacanthoma centrifugum marginatum in a woman from Japan. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):741-6.
10. Kang HC, Quigley DA, Kim II, Wakabayashi Y, Ferguson-Smith MA, D'Alessandro M, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE): rare variants in an adjacent region of chromosome 9q22.3 to known TGFBR1 mutations suggest a digenic or multilocus etiology. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1907-10.
11. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular cell biology.* 4th edition ed: New York: W. H. Freeman; 2000.
12. Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2 Suppl):S35-8.
13. Janik JP, Bang RH. Traumatic keratoacanthoma arising in a 15-year-old boy following a motor vehicle accident. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(5):448-50.
14. Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, Peterson SR, Friedman PM, Alam M. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):753-8.
15. Ibrahim A, Moisis E. Case series: Rapidly growing squamous cell carcinoma after cutaneous surgical intervention. *JPRAS Open.* 2017;14:27-32.
16. Hadley JC, Tristani-Firouzi P, Florell SF, Bowen GM, Hadley ML. Case series of multiple recurrent reactive keratoacanthomas developing at surgical margins. *Dermatol Surg.* 2009;35(12):2019-24.
17. Juhász MLW, Marmur ES. A multiple recurrent keratoacanthoma of the lower leg after repeated wide-excision and mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surgery.* 2018;44(7):1029-30.
18. Feldmeyer L, Szevenyi I, Mandallaz M, Lane EB, Hohl D. Late-onset multiple self-healing squamous epithelioma Ferguson-Smith recurrence induced by radiotherapy. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(3):344-9.
19. Robertson SJ, Bashir SJ, Pichert G, Robson A, Whittaker S. Severe exacerbation of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease) with radiotherapy, which was successfully treated with acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):e100-2.
20. Debroy Kidambi A, Cook J, Messenger AG. A case of Ferguson-Smith disease. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(5):570-2.
21. D'Alessandro M, Coats SE, Morley SM, Mackintosh L, Tessari G, Turco A, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma in different ethnic groups: more than a founder mutation disorder? *J Invest Dermatol.* 2007;127(10):2336-44.
22. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
23. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. *J Dermatol.* 2017;44(3):304-14.
24. Ko CJ. Keratoacanthoma: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):254-61.
25. Saleh K, Gebre-Medhin S, Christensen G. Pancreatic cancer occurrence in Ferguson-Smith syndrome. *JAAD Case Rep.* 2018;4(6):565-7.
26. Aydin F, Senturk N, Sabanciler E, Canturk MT, Turanlı AY. A case of Ferguson-Smith type multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(6):683-6.

## CORRESPONDENTIEADRES

Kai Munte

E-mail: muntek@maasstadziekenhuis.nl



# Parry-Romberg syndroom

L. Lammers<sup>1</sup>, M.G.B. van Onna<sup>2</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>3</sup>

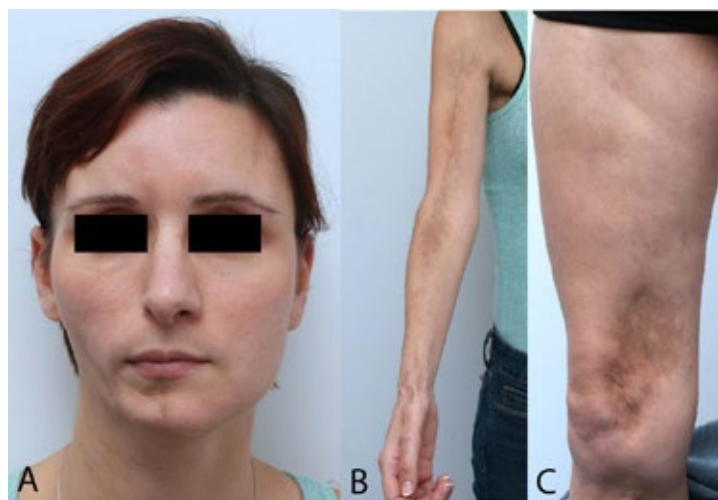
## CASUS

Een 37-jarige vrouw wordt naar de polikliniek dermatologie verwezen vanwege een progressieve asymmetrie in het gelaat. Daarnaast heeft ze sinds achtjarige leeftijd een donkere verkleuring op de rechter onderarm en rechter knie die reeds jaren stabiel is. De voorgeschiedenis vermeldt een progressieve elevatie- en abductiebeperking van het rechter oog met diplopie tot gevolg en een bilaterale uveïtis anterior waarvoor patiënte nog onder behandeling is bij de oogarts. Bij lichamelijk onderzoek zien we een hemifaciale atrofie rechts met uitgesproken verlies van subcutaan vet temporaal en ter plaatse van maxilla en mandibula (figuur 1A). Hierdoor is het kuiltje in de kin naar de rechter gelaatshelft verschoven. Verder is er sprake van een lineaire glanzende atrofische gehyperpigmenteerde plaque ventraal op de rechter arm (figuur 1B) en een soortgelijke handpalmgrote plaque bij de rechter knie (figuur 1C). Op basis van het klinisch beeld wordt de diagnose 'Parry-Romberg syndroom met betrokkenheid van de rechter lichaamshelft' gesteld. Neurologisch onderzoek en MRI van het hoofd tonen geen neurologische afwijkingen, in het bijzonder geen letsels die de oculomotorische stoornissen kunnen verklaren. Tandheelkundig zijn er geen bijzonderheden.

Er wordt gestart met prednisolon 1mg/kg/dag, methotrexaat in opbouwschema tot 20 mg/week en foliumzuur 10mg/week. Vanwege levertestafwijkingen wordt methotrexaat na 1 maand gestaakt en wordt gestart met azathioprine 2mg/kg/dag. Het klinisch beeld stabiliseert en de uveïtis anterior gaat in remissie. Azathioprine wordt na 9 maanden verlaagd naar 1mg/kg/dag. In de daaropvolgende maanden is er een steeds meer uitgesproken ptosis van het rechter bovenooglid die vervolgens stabiliseert. Anderhalf jaar na starten van de behandeling wordt door de plastisch chirurg lipofilling van de rechter gelaatshelft verricht. Ondanks dat op de kin en frontaal een verzonken gebied aanwezig blijft, is patiënte tevreden met het cosmetisch resultaat, met name ter plaatse van de kaaklijn (figuur 2 en 3)

## BESPREKING

Parry-Romberg syndroom (progressieve hemifaciale atrofie) is een zeldzame aandoening waarbij in één gelaatshelft verlies van subcutaan vetweefsel optreedt. Ook kan onderliggend spierweefsel, kraakbeen of bot betrokken raken of atrofie van de huid ontstaan. De meest frequent betrokken gebieden zijn



Figuur 1. Klinisch beeld bij eerste bezoek.

A hemifaciale atrofie rechts

B lineaire gehyperpigmenteerde mild verzonken atrofische plaque rechter arm

C gehyperpigmenteerde verzonken handpalmgrote plaque rechter knie

kaak, voorhoofd en lippen, maar de gehele gelaatshelft kan betrokken zijn. [1] Ten gevolge van de atrofie ontstaat deviatie van de neus en mond naar de aangedane zijde en er kan hyperpigmentatie zichtbaar zijn in de aangedane gebieden. Meestal ontstaan symptomen tijdens de eerste 20 levensjaren



Figuur 2. A vooraanzicht voor lipofilling; B 1.5 jaar na lipofilling

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>2</sup> Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>3</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht, Nederland en Dermadok Huidkliniek, Antwerpen,





Figuur 3. A zij aanzicht voor lipofilling; B 1.5 jaar na lipofilling

en zijn ze gedurende 2 tot 20 jaar progressief. [2,3] In sommige gevallen is er sprake van een ipsilaterale atrofie van andere lichaamsdelen, zoals in de beschreven casus de rechter arm en het rechter dijbeen betrokken zijn. [2,4] Circa 15% van de patiënten heeft neurologische manifestaties zoals epileptische insulten en migraine of cerebrale afwijkingen waaronder aneurysmata, vasculaire malformaties of hersenatrofie. [3,5] Daarom is bij Parry-Romberg syndroom een verwijzing naar de neuroloog geïndiceerd die desgewenst beeldvormend onderzoek kan inzetten. Zoals in de casus komen oogheelkundige klachten waaronder enophtalmie en uveitis frequent voor. Wanneer atrofie van de maxilla en mandibula tot kaakklachten en tandproblemen leidt, is opvolging door de mond-kaakchirurg vereist. [3,6]

Behandeling is gericht op het stabiliseren van de ziekte waarbij, afhankelijk van de progressie, wordt gestart met prednisolon tot 1mg/kg/dag in combinatie met een steroïd-sparend immuunsuppressivum. Hierbij gaat de voorkeur uit naar methotrexaat, vervolgens te continueren als onderhoudsbehandeling. Indien methotrexaat geen optie is, zijn onder andere mycofenolaatmofetil, azathioprine, ciclosporine, hydroxychloroquine en cyclofosfamide beschreven. [1,3] Het opvolgen van Parry-Romberg syndroom is lastig omdat de huid vaak niet zichtbaar betrokken is en door verlies van subcutaan weefsel vooral contourverschillen optreden. Omdat deze progressie zich pas in een later stadium als structurele afwijkingen laat zien, hebben we ook subjectieve gewaarwordingen zoals prikkeling of pijn ter plaatse van maxilla en mandibula die verbeteren onder immuunsuppressie, meegenomen in de opvolging. Driedimensionale fotografie, vaak ter beschikking bij plastische chirurgie, kan helpen bij follow-up en plannen van reconstructies. [7] De ziekte heeft een niet te

miskennen psychosociale impact. Reconstructieve opties om de contouren van het gelaat te verbeteren zoals lipofilling en hyaluronzuurfillers kunnen hierbij van meerwaarde zijn. Deze ingrepen worden idealiter verricht wanneer de ziekte een tot twee jaar stabiel is. [6,8,9]

## LITERATUUR

1. Kumar NG, Maurya BS, Sudeep CS. Parry Romberg Syndrome: literature review and report of three cases. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2019;18(2):210-6.
2. Tolkachjov SN, Patel NG, Tollefson MM. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:39.
3. El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry-Romberg syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(4):769-84.
4. Jain RS, Kumar S, Srivastava T. Lower limb onset Parry-Romberg syndrome: an unusual presentation of a rare disease. *Oxford medical case reports*. 2016;2016(8):omw031.
5. Wong M, Phillips CD, Hagiwara M, Shatzkes DR. Parry Romberg Syndrome: 7 Cases and Literature Review. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(7):1355-61.
6. Schultz KP, Dong E, Truong TA, Maricevich RS. Parry Romberg Syndrome. *Clinics in plastic surgery*. 2019;46(2):231-7.
7. Kim MJ, Jeong WS, Jeon DN, Choi JW, Kim DH. Comprehensive three-dimensional technology strategies for autologous free fat graft in Parry-Romberg Syndrome. *J Craniofac Surg*. 2020;31(1):64-7.
8. Denadai R, Buzzo CL, Raposo-Amaral CA, Raposo-Amaral CE. Facial contour symmetry outcomes after site-specific facial fat compartment augmentation with fat grafting in facial deformities. *Plastic and reconstructive surgery*. 2020 Jan;145(1):205e-206e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006347.
9. Kasielska-Trojan A, Zielinski T, Antoszewski B. Autologous fat transfer for facial recontouring in Parry-Romberg syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(3):585-9.

## LEERPUNTEN

- Parry-Romberg syndroom / progressieve hemifaciale atrofie is een zeldzame aandoening waarbij behalve het gelaat ook de ipsilaterale lichaamshelft betrokken kan zijn.
- Neurologische manifestaties komen frequent voor, evenals oog- en kaakklachten.
- Naast het remmen van progressie en het stabiliseren van de ziekte, dient er aandacht te zijn voor psychosociale impact en reconstructieve mogelijkheden.

## CORRESPONDENTIEADRES

Valerie Verstraeten

E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl



# Chronische fissuur van de lip: behandeling met diltiazemcrème

R.N.S. Juch<sup>1</sup>, I.C. Janse<sup>2</sup>, M.T. Bousema<sup>2</sup>

Een fissuur van de lip kan een pijnlijk en hardnekkig probleem zijn. Met een 'proctologische' bril op behandelden wij 3 patiënten met diltiazem 2% vaselinecrème, de eerste keuze lokale therapie bij anaal fissuren. De behandeling bleek effectief.

## CASUS

Een 30-jarige vrouw werd verwezen in verband met een sinds 5 jaar continu bestaande, zeer pijnlijke kloof in de onderlip (afbeelding 1). Patiënte paste meerdere lokale behandelingen toe, onder andere fucidinecrème en miconazolcrème voorgeschreven door haar huisarts, en crèmes en zalven die zij kocht bij de drogist. Overigens was het een gezonde vrouw, met name had zij geen symptomen van de ziekte van Crohn. Bij onderzoek zagen we een fissuur van de onderlip net links van het midden. Verder waren geen afwijkingen zichtbaar, met name geen tongafwijkingen en geen zwelling van de lip. Wij schreven diltiazem 2% vaselinecrème 3dd voor in juni 2019, dit bleek effectief na vier weken. Patiënte was zeer tevreden, zij was voor het eerst sinds 5 jaren pijnvrij (afbeelding 2). In

november 2020 vertelde patiënte dat zij geen kloof meer had gekregen; de crème gebruikte patiënte twee keer een aantal dagen.

## BESCHOUWING

Een chronische fissuur van de lip betreft een lineair defect dat vaak voorkomt in de middellijn van de onderlip of net iets lateraal van het midden van de bovenlip. [1,2] Het is een relatief zeldzame aandoening (prevalentie van 0,6%), vaker bij mannen dan bij vrouwen voorkomend (4:1). [1,2] Het mechanisme van ontstaan is onbekend. Mogelijk betreft het een uiting van weefselzwakte ten gevolge van een embryonaal sluitingsdefect ter plaatse van de eerste kieuwboog. [2] Beïnvloedende factoren kunnen zijn: koud weer, roken, vita-



Afbeelding 1. Lip met fissuur.

<sup>1</sup> Coassistent, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> Dermatoloog, Meander MC, Amersfoort





Afbeelding 2. Lip zonder fissuur.

minedeficiënties, ademen met de mond open en het bespelen van een blaasinstrument. [2]

Ten aanzien van een chronische fissuur van de lip zijn meerdere behandelingen beschreven in het zakboek op Huidziekten.nl. [1] In tekstboeken en tijdschriften werd hierover weinig gepubliceerd. Onder andere zijn beschreven: botulinetoxine, cryotherapie, CO<sub>2</sub>-laser en een operatieve techniek (excisie met een marge van 2mm, gevolgd door een Z-plastiek). [2,3,4,5]

Diltiazem is een calciumantagonist die bij lokale anale toediening de interne sfincterspanning verlaagt en een vasodilatator effect heeft, hetgeen de genezing van de anaal fissuur bevordert. [6,7] Op grond van deze effecten achten wij het plausibel dat diltiazem 2% vaselinecrème ook de genezing van een fissuur van de lip kan stimuleren. Voor zover wij weten, is toepassing van diltiazem 2% vetcrème bij een chronische fissuur van de lip niet eerder beschreven.

### KERNPUNTEN

- Een chronische fissuur van de lip is zeldzaam en soms erg pijnlijk.
- Diltiazem 2% vetcrème, bekend van de anale fissuur, kan hierbij effectief zijn.

### TREFWOORDEN

Chronische fissuur van de lip – diltiazem 2% vaselinecrème

### KEYWORDS

Chronic lip fissure – diltiazem 2% Vaseline cream

## CONCLUSIE

Een behandeling met diltiazem 2% vaselinecrème bleek effectief bij een klein aantal patiënten met een chronische fissuur van de lip. Nader onderzoek naar het effect van deze therapie is noodzakelijk; echter deze crème kan echter naar onze mening toepassing krijgen alvorens over te gaan op een volgende invasieve stap.

## LITERATUUR

1. Mekkes JR. Zakboek huidziekten. Chronische fissuur van de lip (chronic lip fissure): <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ftxt/fissuur-lip-chronic-lip-fissure.htm>, geraadpleegd op 25 november 2020.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Physical and chemical injuries. In: Color atlas of oral and maxillofacial diseases. Hfdst 8. Philadelphia, Elsevier; 2019:184-5.
3. Farrier JN, Beech AN. The use of botulinum toxin A to promote wound healing in a recurrent lip fissure. Oral Surgery. 2018;12:35-7.
4. Combes J, Mellor TM. Treatment of chronic lip fissures with carbon dioxide laser. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009;47:102-5.
5. Melikoglu C, Eren F, Kok D, Iskender S. Management of median lower lip fissures. Dermatol Surg. 2013;39:121-2.
6. Ned Ver voor Heelkunde (Bousema MT, medeauteur). Richtlijn Proctologie. Utrecht 2015.
7. Boeker EB, Kruijer MJP, Verbeek PCM. Behandeling van chronische anale fissuren. Ned Tijdsch Geneesk 2010;154:A2594.

## CORRESPONDENTIEADRES

Mente Bousema

E-mail: mt.bousema@meandermc.nl



# Dosisvermindering van biologics voor psoriasis

M.E. van Muijen<sup>1</sup>, L.S. van der Schoot<sup>1</sup>, H.J. Bovenschen<sup>2</sup>, S.R.P. Dodemont<sup>3,4</sup>, P.P.M. van Lümig<sup>4</sup>, W.A. van Enst<sup>5</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>6</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>7</sup>

Biologics zijn effectieve maar kostbare middelen voor de behandeling van psoriasis. Tot op heden schrijven dermatologen biologics volgens label voor in een vaste dosering. Een vraag van de kennisagenda van Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is of elke patiënt deze dosering nodig heeft. In oktober 2019 verspreidden wij een online enquête onder NVDV-leden, om te inventariseren of men dosisvermindering reeds toepast en wat de houding is ten opzichte van dosisvermindering.

## INTRODUCTIE

Biologics zijn effectieve maar kostbare middelen voor de behandeling van psoriasispatiënten. Tot op heden schrijven dermatologen biologics meestal volgens label voor in een vaste dosering. Wellicht heeft niet elke patiënt deze dosering nodig. Dosisvermindering lijkt een veelbelovende manier om biologics efficiënter en veiliger voor te schrijven. Het bereiken van de laagste effectieve dosering vermindert kosten en kan de blootstelling aan biologics verlagen. Recent voerden wij een prospectief, gerandomiseerd, multicenter onderzoek uit in zes Nederlandse ziekenhuizen naar dosisvermindering van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab. [1] Non-inferioriteit van dosisvermindering ten opzichte van de standaardbehandeling bleek niet aantoonbaar voor ziekteactiviteit, maar wel voor kwaliteit van leven. Zie voor een uitleg over 'non-inferiority' studies kader 1. [2] Dosisvermindering was succesvol bij 53% van de patiënten. De definitie van 'succesvol' was: 'gebruik van een lagere dosering met behouden van Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en Dermatology Life Quality Index (DLQI)  $\leq 5$  na één jaar'.

Voordat implementatie van dosisvermindering kan plaatsvinden, zijn er naast resultaten uit wetenschappelijk onderzoek inzichten nodig over toepassing van dosisvermindering in de dagelijkse, Nederlandse praktijk. [3] Het doel van deze enquête is het inventariseren van de houding en het gedrag van Nederlandse dermatologen op dat punt.

- In non-inferiority studies kan worden aangetoond dat een nieuwe behandeling niet slechter of minder effectief is dan een standaardbehandeling (non-inferieur). Er wordt dus niet aangetoond dat een nieuwe behandeling beter is.
- Redenen om voor een non-inferiority opzet te kiezen zijn:
  - Een nieuwe behandeling waar andere voordelen aan zitten, zoals kostenreductie of minder bijwerkingen;
  - Als er voor het aantonen van een klein verschil in effectiviteit erg veel patiënten nodig zijn;
  - Onderzoek naar zeldzame aandoeningen waarbij weinig patiënten kunnen worden geïncludeerd.
- Het nadeel van een non-inferiority opzet is dat de vermeende voordelen van een behandeling vaak niet goed onderzocht zijn. Een non-inferiority studie kan in dat geval behandelingen op de markt brengen die misschien geen voordeel hebben.

Kader 1. Uitleg 'non-inferiority' studies [2]

## METHODE

Op 15 oktober 2019 ging een anonieme, online enquête, via software van Qualtrics, naar 702 NVDV-leden. De doelgroep bestond uit dermatologen en arts-assistenten die biologics voorschrijven. Zij konden tot 26 november 2019 reageren. Wij vroegen naar het wel/niet toepassen van dosisverminde-

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Máxima MC, Eindhoven

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>5</sup> Klinisch epidemioloog (PhD), Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

<sup>6</sup> Arts-onderzoeker (Postdoc), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>7</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

ring, redenen hiervoor, manier van toepassen en voorwaarden voor de toepassing van dosisvermindering. Onder dosisvermindering werd zowel intervalverlening verstaan als het verlagen van de dosering in aantal milligram (mg). Tevens werd geïnventariseerd of er behoefte was aan een handleiding of richtlijn over dosisvermindering. De enquête behelsde zowel open als gesloten vragen, met voorgeprogrammeerde antwoordopties en mogelijkheid tot invoer van vrije tekst. Alleen volledig ingevulde enquêtes namen we mee in de analyse. Analyse van de uitkomsten gebeurde via descriptieve statistiek met behulp van IBM SPSS Statistics 25.

## RESULTATEN

In totaal ging de enquête naar 570 niet-gepensioneerde dermatologen en 132 arts-assistenten; 114 van de 702 (16,2%) artsen vulden die volledig in. Onder de respondenten waren 108 dermatologen en 6 arts-assistenten. In totaal waren er 14 respondenten (12,3%) werkzaam in academische ziekenhuizen. 89 respondenten (78,1%) pasten dosisvermindering reeds toe.

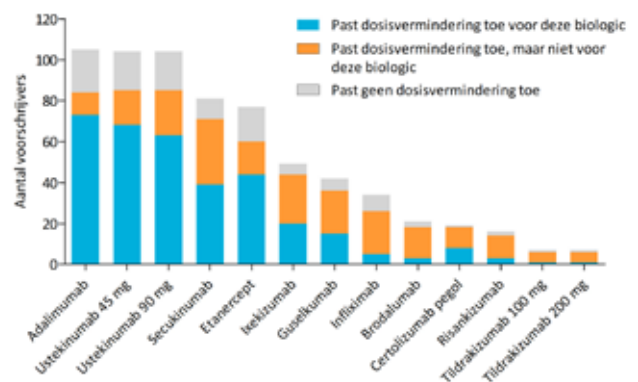
### Voorschrijfgedrag biologics en monitoring uitgebreidheid psoriasis (n=114)

We vroegen naar welke biologics men momenteel voorschrijft en of men gebruik maakt van een klinische score om de uitgebreidheid van psoriasis te meten. Het totaal aantal voorschrijvers was het hoogst voor de biologics adalimumab, ustekinumab, secukinumab en etanercept (resp. 106 [93,0%], 104 [91,2%], 81 [71,1%] en 77 [67,5%] van de 114 ondervraagden schreven dit voor). Infliximab en de relatief nieuwere biologics (certolizumab pegol, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) werden minder frequent voor-

Tabel 1. Inschattingen van het deel patiënten bij wie dosisvermindering wordt overwogen, bereidheid van patiënten voor starten dosisvermindering, en succespercentages (N=89)

| Vraag                                                                                          | N (%)     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Bij hoeveel procent van uw patiënten overweegt u dosisvermindering?</b>                     |           |
| <5%                                                                                            | 11 (12,4) |
| 5-25%                                                                                          | 44 (49,4) |
| 25-50%                                                                                         | 21 (23,6) |
| 50-75%                                                                                         | 5 (5,6)   |
| >75%                                                                                           | 8 (9,0)   |
| <b>Hoe vaak gaan patiënten akkoord met het voorstel tot dosisvermindering?</b>                 |           |
| Zelden                                                                                         | 3 (3,4)   |
| Soms                                                                                           | 20 (22,5) |
| Vaak                                                                                           | 54 (60,7) |
| Altijd                                                                                         | 12 (13,5) |
| <b>Bij welk deel van de patiënten schat u de ingezette dosisvermindering in als succesvol?</b> |           |
| <20%                                                                                           | 5 (5,6)   |
| 20-40%                                                                                         | 20 (22,5) |
| 40-60%                                                                                         | 24 (27,0) |
| 60-80%                                                                                         | 20 (22,5) |
| >80%                                                                                           | 6 (6,7)   |
| Weet ik niet                                                                                   | 14 (15,7) |

Resultaten weergegeven als N (%) van het aantal respondenten dat dosisvermindering toepast.



Figuur 1. Dosisvermindering toegepast per biologic.

Absolute aantal voorschrijvers per biologic, onderverdeeld in aantal voorschrijvers dat wel of geen dosisvermindering toepast.

geschreven. Het meest gebruikte instrument om de uitgebreidheid van de psoriasis in kaart te brengen was de PASI score (n=88, 77,2%), gevolgd door de Body Surface Area (BSA) (n=15, 13,2%) en Physician Global Assessment (PGA) (n=11, 9,6%). Zestien (14%) respondenten gebruikten meerdere scores. Tweeëntwintig respondenten (19,3%) gebruikten geen klinische score.

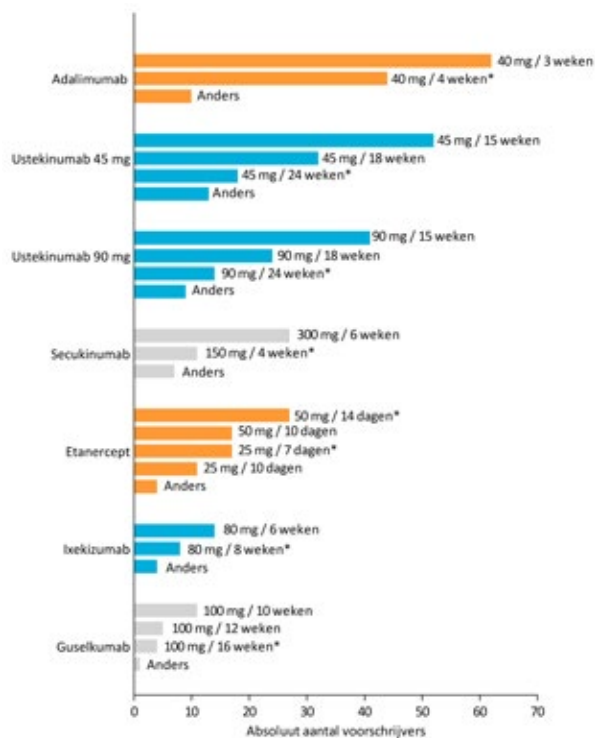
### Wat waren redenen om dosisvermindering toe te passen?(n=89)

Onder respondenten die dosisvermindering toepasten, was de meest genoemde reden kostenbesparing (n=84, 94,4%). Veiligheid/minder bijwerkingen noemde 53,9% (n=48), waar 41,6% (n=37) dosisvermindering toepaste op verzoek van de patiënt. Men kon meerdere antwoorden selecteren. Vervolg vragen betroffen een inschatting te maken bij hoeveel procent van de eigen patiëntenpopulatie men dosisvermindering zou overwegen, hoe vaak patiënten bereid zijn te starten met afbouwen, alsook een inschatting te maken van succespercentages van ingezette dosisvermindering (zie tabel 1).

### Dosisvermindering: hoe doet men dat? (n=89)

In figuur 1 is weergegeven hoeveel respondenten dosisvermindering toepasten per soort biologic. Het grootste absolute aantal respondenten noemde dosisvermindering van adalimumab (n=73), ustekinumab (n=68 en n=63 bij een dosis van 45 respectievelijk 90 mg) en etanercept (n=44). De wijze waarop dit gebeurde, staat weergegeven in figuur 2. De middelen infliximab, certolizumab pegol, brodalumab, risankizumab en tildrakizumab werden door een klein aantal respondenten afgebouwd naar een lagere onderhoudsdosering (n=6 voor infliximab, n=8 voor certolizumab pegol, n=4 voor brodalumab, n=8 voor risankizumab, n=1 voor tildrakizumab), en hebben we derhalve niet meegenomen in figuur 2. Bij infliximab gebeurde afbouw van de standaarddosering door 4 respondenten van 5 mg/kg per 8 weken naar 3 mg/kg per 8 weken, en 2 respondenten gaven aan 'eens per meer weken' of 'in combinatie met methotrexaat' af te bouwen. Intervalverlening wordt echter voor infliximab niet aanbevolen in verband met mogelijk verhoogd risico op infusiereacties. [4] Bij de midde-

len met een lang doseringsinterval, zoals ustekinumab, werd vaker conservatiever afgebouwd, bijvoorbeeld tot 80% van de normale dosis, terwijl dat voor middelen met een korter dosisinterval zoals adalimumab en etanercept vaker gebeurde tot 50% van de normale dosis (figuur 2). Voor secukinumab en etanercept werd naast intervalverlenging ook de dosering in mg gehalveerd. Bij patiënten met een gewicht >100 kg die als standaarddosis 90 mg ustekinumab gebruiken, kan men eventueel afbouwen naar injecties van 45 mg (toegepast door 1 respondent). Secukinumab, etanercept, en ustekinumab (90 mg dosering) zijn de enige middelen waarbij het op dit moment mogelijk is om injecties in een lagere dosis dan de standaarddosis per gift voor te schrijven. Bij antwoordoptie 'Anders' werd regelmatig dosisverlenging met steeds één week aangegeven. Een aantal respondenten noemde bij ustekinumab een interval van 16 weken. Daarnaast gaven respondenten bij de nieuwere biologics frequent aan nog te weinig ervaring met deze biologics te hebben om de dosis te verminderen.



Figuur 2. Manier van dosisvermindering per biologic  
Aantallen weergegeven als N absoluut aantal voorschrijvers.  
\*50% van de normale, geregistreerde dosis.

#### 'Do's and Don'ts' van dosisvermindering (n=89)

De criteria voor toepassing of stoppen met dosisvermindering wisselden sterk, zie tabel 2. De meeste artsen (n=64, 71,9%) gaven aan patiënten voor dosisvermindering te selecteren op basis van een goede klinische respons. Voor zes respondenten (6,7%) was een langdurige stabiele lage ziekteactiviteit geen vereiste voor dosisvermindering. Het betrekken van de mening van de patiënt in de besluitvorming noemden 16 respondenten (18,0%) bij de vrije tekst.

Dosisvermindering zou kunnen leiden tot het aanpassen van poliklinische controles. Uit antwoorden van respondenten bleek dat 47,2% (n=42) van de respondenten niets aanpasten na dosisvermindering. Anderzijds maakten 29 respondenten (32,6%) de tijd tussen policonroles langer, terwijl 11 (12,4%) een extra telefonische controle en 10 (11,2%) een extra policonrole inplanden. Niemand gaf aan de serumspiegel van de biologic te bepalen en/of meten van antistofvorming uit te voeren.

De meest genoemde reden voor het weer ophogen van de verlaagde dosering luidde 'op verzoek van de patiënt' (n=65, 73,0%). Respondenten konden meerdere antwoorden selecteren. Andere redenen voor het weer ophogen van de verlaagde dosis waren een inschatting van de ziekte-ernst als matig ernstig (n=33, 37,1%), een PASI>3 (n=14, 15,7%) of een PASI>5 (n=15, 16,9%). Acht respondenten (9,0%) gaven aan andere redenen te hebben voor stoppen met dosisvermindering, zoals een combinatie van factoren, of onvoldoende respons op lokale therapie.

#### Dosisvermindering: doen of niet?

Van de 89 respondenten die dosisvermindering toepassen, zou 60,7% (n=54) dit nog vaker willen doen. Redenen voor het niet vaker bespreken en inzetten van dosisvermindering waren: overtuiging dat patiënten het niet willen (n=14, 25,9%), onvoldoende ervaring met nieuwere middelen (n=13, 24,1%), het vergeten te bespreken (n=12, 22,2%), onvoldoende tijd hebben om dosisvermindering te bespreken of te begeleiden (n=11, 20,4%), onvoldoende ervaring met afbouwen (n=9, 16,7%), onvoldoende beschikbare ondersteuning (n=5, 9,3%) en/of angst om gekort te worden op het budget (n=1, 1,9%) (gegevens niet opgenomen in tabellen).

#### Redenen om geen dosisvermindering toe te passen (n=25)

Van alle respondenten (n=114) past 21,9% (n=25) geen dosisvermindering toe. De meest genoemde redenen: niet weten op welke manier af te bouwen (n=12, 48,0%), te weinig ervaring met biologics (n=8, 32,0%) en angst voor antistofvorming (n=5, 20,0%). Andere redenen waren: 'er nog niet eerder over nagedacht hebben', 'in de veronderstelling zijn dat patiënten het niet willen uit angst voor een exacerbatie', 'het ontbreken van wetenschappelijk bewijs', 'slechte ervaringen met afbouwen in het verleden' en 'van mening zijn dat de farmaceut iets moet doen aan de prijs van de medicatie' (gegevens niet opgenomen in tabellen).

#### Is er behoefte aan een richtlijn?

In totaal rapporteerden 89 (78,1%) van de 114 respondenten behoefte te hebben aan een richtlijn/handleiding over dosisvermindering met wetenschappelijke achtergrond en praktische adviezen. Onder deze 89 respondenten waren 66 artsen (74,2%) die reeds dosisvermindering toepasten en 23 (25,8%) die dat niet deden.

## DISCUSSIE

De resultaten van een online enquête in oktober 2019 onder Nederlandse dermatologen en arts-assistenten, naar hun houding en gedrag ten aanzien van dosisvermindering laten zien



Tabel 2. Criteria voor starten en stoppen van dosisvermindering (N=89)

| Vraag                                               | N (%)     |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>Criteria voor start*</b>                         |           |
| Inschatting op basis van klinische blik             | 64 (71,9) |
| PASI≤1                                              | 16 (18,0) |
| PASI≤3                                              | 12 (13,5) |
| PASI≤5                                              | 8 (9,0)   |
| BSA≤10%                                             | 1 (1,1)   |
| Bijwerkingen                                        | 22 (24,7) |
| Anders                                              | 16 (18,0) |
| <b>Minimale behandelduur</b>                        |           |
| Onafhankelijk van behandelduur                      | 15 (16,9) |
| Minimaal 1 jaar                                     | 27 (30,3) |
| Minimaal 9 maanden                                  | 4 (4,5)   |
| Minimaal 6 maanden                                  | 28 (31,5) |
| Minimaal 3 maanden                                  | 11 (12,4) |
| Anders                                              | 4 (4,5)   |
| <b>Minimale duur stabiele lage ziekteactiviteit</b> |           |
| Duur niet van belang                                | 6 (6,7)   |
| Minimaal 1 jaar                                     | 10 (11,2) |
| Minimaal 9 maanden                                  | 1 (1,1)   |
| Minimaal 6 maanden                                  | 39 (43,8) |
| Minimaal 3 maanden                                  | 27 (30,3) |
| Minimaal 6 weken                                    | 4 (4,5)   |
| <b>Aanpassen policonroles*</b>                      |           |
| Langere tijd tussen controles                       | 29 (32,6) |
| Extra policonrole                                   | 10 (11,2) |
| Extra telefonische controle                         | 11 (12,4) |
| Geen aanpassing                                     | 42 (47,2) |
| <b>Redenen stoppen dosisvermindering*</b>           |           |
| Op verzoek van patiënt                              | 65 (73,0) |
| Inschatting ernst als 'matige' psoriasis            | 33 (37,1) |
| PASI>3                                              | 14 (15,7) |
| PASI>5                                              | 15 (16,9) |
| BSA>10                                              | 1 (1,1)   |
| Anders                                              | 8 (9,0)   |

Resultaten weergegeven als N (%) van het aantal respondenten dat dosisvermindering toepast. \*Meerdere antwoorden mogelijk. Afkortingen: PASI, psoriasis area and severity index; BSA, body surface area.

dat men binnen de groep respondenten dosisvermindering al op vrij grote schaal toepast. In totaal pasten 89 (78%) van de 114 respondenten dit al toe in de dagelijkse praktijk. Het meest frequent gebeurde dat voor de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab. De motivatie voor toepassen van dosisvermindering bestond uit kostenbesparing, veiligheid en op verzoek van de patiënt. De respons op de enquête was laag (16%). Mogelijk zijn niet-respondenten met name artsen die weinig of niet werken met biologics of arts-assistenten die niet zelfstandig beleid bepalen. Het is echter ook denkbaar dat de enquête minder is ingevuld door artsen die weinig dosisvermindering toepassen, wat selectiebias kan hebben veroorzaakt.

De nieuwere biologics (IL17 en IL23 remmers) werden minder vaak voorgeschreven dan al langer geregistreerde biologics (TNFα remmers en ustekinumab), maar werden in verhouding ook minder vaak afgebouwd. Dit valt mede te verklaren doordat er wel literatuur over het afbouwen van de langer beschikbare biologics is, terwijl er nog nauwelijks literatuur

is over de nieuwere generatie biologics. Tevens zal er minder ervaring zijn met het voorschrijven van de nieuwere biologics in het algemeen. Momenteel wordt er een nieuw gerandomiseerd, multicenter onderzoek uitgevoerd naar dosisvermindering van de IL17 en IL23 remmers, uit te voeren in 17 Belgische en Nederlandse ziekenhuizen. [NCT04340076]

Opvallend was dat de manier van dosisvermindering sterk uiteen liep. Tot op heden laten enkele studies zien dat dosisvermindering van biologics mogelijk en veilig is bij een deel van de patiënten met lage ziekteactiviteit en een goede kwaliteit van leven. [1, 5, 6] Door deze groep te behandelen met een lagere dosis, kan men biologics op een efficiënte manier inzetten, en blootstelling aan deze medicatie verlagen. Er is echter meer onderzoek nodig naar lange termijn effecten van dosisvermindering, welke patiënten geschikt zijn voor dosisvermindering, en hoe dosisvermindering het beste kan plaatsvinden. Samen met een duidelijk behandelgoal kan dit leiden tot een heldere richtlijn. Momenteel adviseert zowel de Nederlandse als Europese richtlijn (2015) om te streven naar een PASI75, gebaseerd op een consensusdocument uit 2011. [7] Recentere richtlijnen uit verschillende landen beschrijven echter strengere behandelgoals waarbij men naast ziekteactiviteit meerdere criteria moet meewegen. [8-10] Onder 78% van de respondenten van deze enquête was er behoefte aan een richtlijn over dosisvermindering, met wetenschappelijke achtergrond en praktische adviezen.

De belangrijkste redenen voor het niet toekomen aan dosisvermindering waren de overtuiging dat patiënten het niet willen, vergeten om dosisvermindering te bespreken, of onvoldoende tijd hebben om dosisvermindering in te zetten. De redenen voor het überhaupt niet toepassen van dosisvermindering waren niet weten op welke manier af te bouwen of te weinig ervaring met biologics in het algemeen hebben. Voor verdere implementatie van dosisvermindering moeten deze bezwaren worden meegenomen. Verder benadrukken deze redenen het belang van een praktische richtlijn voor dosisvermindering.

Naast het lage responspercentage (16%) is een andere beperking van dit onderzoek het risico dat voorgeprogrammeerde antwoorden niet geheel aansloten bij de dagelijkse praktijk. Om dit risico te beperken kregen respondenten bij iedere vraag de optie aangeboden vrije tekst in te voeren. Hoewel de resultaten van deze enquête verzameld zijn voorafgaand aan de COVID-19 pandemie, leverde de pandemie wel veel vragen op over hoe men verantwoord dosisvermindering kan toepassen en bij welke biologics. Het is daarom des te belangrijker dit onderwerp verder te onderzoeken. Het is denkbaar dat sommige dermatologen meer dosisvermindering tijdens de pandemie zijn gaan toepassen.

De vraag naar het afbouwen van biologics is door dermatologen en patiënten benoemd als zeer relevant en prioriteerde de NVDV uit uit 1034 kennishiaten voor de NVDV-Kennisagenda. [11] In deze Kennisagenda zijn de tien belangrijkste vragen over zorg uit de dagelijkse praktijk opgenomen. De resultaten

van de enquête dragen bij aan het beantwoorden van een van deze vragen, en zijn bruikbaar voor verdere kennisimplementatie.

Kortom, veel Nederlandse dermatologen passen reeds dosisvermindering toe in de praktijk, echter de manier van aanpak loopt uiteen. Er is behoefte aan een duidelijke leidraad met wetenschappelijke onderbouwing. Een richtlijn over dosisvermindering zou kunnen leiden tot een meer uniform beleid en kan handvatten bieden aan dermatologen die overwegen dosisvermindering toe te passen. Het toepassen van dosisvermindering kan leiden tot efficiënter en veiliger gebruik van biologics.

De volledige enquête is op te vragen bij de auteurs.

## LITERATUUR

1. Atalay S, van den Reek J, den Broeder AA, van Vugt LJ, Otero ME, Nijoo MD, et al. Comparison of Tightly Controlled Dose Reduction of Biologics With Usual Care for Patients With Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020.
2. Soonawala D, Dekkers OM. [‘Non-inferiority’ trials. Tips for the critical reader. *Research methodology* 3]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(19):A4665.
3. Flottorp SA, Oxman AD, Krause J, Musila NR, Wensing M, Godycki-Cwirko M, et al. A checklist for identifying determinants of practice: a systematic review and synthesis of frameworks and taxonomies of factors that prevent or enable improvements in healthcare professional practice. *Implement Sci.* 2013;8:35.
4. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1325-34.
5. Taniguchi T, Noda S, Takahashi N, Yoshimura H, Mizuno K, Adachi M. An observational, prospective study of monthly adalimumab therapy for disease maintenance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(11):1444-7.
6. van Bezooijen JS, van Doorn MBA, Schreurs MWJ, Koch BCP, Te Velthuis H, Prens EP, et al. Prolongation of Biologic Dosing Intervals in Patients With Stable Psoriasis: A Feasibility Study. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):379-86.
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
8. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):290-8.
9. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1158-66.
10. Grine L, de la Brassinne M, Ghislain PD, Hillary T, Lambert J, Segaut S, et al. A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):676-84.
11. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Kennisagenda dermatologie 2019. Utrecht, maart 2019. Beschikbaar via [www.nvdl.nl](http://www.nvdl.nl). Laatst geraadpleegd op 12-10-2020.

## LEERPUNTEN

- Dosisvermindering van biologics voor psoriasis wordt reeds toegepast in de dagelijkse praktijk.
- De manieren waarop men dosisvermindering toepast lopen sterk uiteen.
- Er is behoefte aan een richtlijn met wetenschappelijke achtergrond en praktische adviezen.

## TREFWOORDEN

Psoriasis, biologics, dosisvermindering, enquête, dermatologen

## KEYWORDS

Psoriasis, biologics, dose reduction, survey, dermatologists

## Gemelde (financiële) belangenverstrengeling:

Het idee voor deze enquête is voortgekomen uit overleg van de Janssen adviesraad d.d. 28 mei 2019, met dank aan E.J.G.M. Crombag en J.S. van Bezooijen. De firma Janssen heeft geen invloed gehad op de inhoud van de enquête, de resultaten en dit manuscript.

## CORRESPONDENTIEADRES

Marloes van Muijen

E-mail: [marloes.vanmuijen@radboudumc.nl](mailto:marloes.vanmuijen@radboudumc.nl)



# Papels in het gelaat

N. Rbia<sup>1</sup>, J. Damman<sup>2</sup>, M.B.A. van Doorn<sup>3</sup>

**Molluscum contagiosum (MC) is een virale huidinfectie die vaak bij kinderen voorkomt. Het wordt veroorzaakt door het Molluscipox virus en geneest meestal spontaan. Bij immuungecompromitteerde patiënten kan MC zich echter ontwikkelen tot een ernstige infectie. In dit artikel beschrijven wij een casus van MC bij een patiënt behandeld met methotrexaat (MTX) wegens pulmonale sarcoïdose.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 49-jarige vrouw kwam voor een second opinion naar de polikliniek dermatologie in verband met sinds 10 maanden bestaande asymptomatische papels in het gelaat. Patiënte vond de huidafwijkingen cosmetisch storend en bij manipulatie bleek er een witte vloeistof uit te komen. Zij had een blanco dermatologische voorgeschiedenis en in de familie kwamen geen huidziekten voor. De algemene voorgeschiedenis vermeldde pulmonale sarcoïdose (zonder cutane manifestaties), waarvoor zij sinds 2 jaar werd behandeld met MTX in een dosering van 12,5mg per week met daarnaast foliumzuur

5mg per week. Het biopt van een papel peri-oraal rechts was niet conclusief en toonde geringe aspecifieke reactieve veranderingen. Behandeling met tretinoïne 0.05% crème, pimecrolimuscrème, metronidazolcrème, clindamycinelotion, doxycycline en isotretinoïne oraal, gaf geen verbetering van de huidafwijkingen.

Bij dermatologisch onderzoek zagen we een patiënt met huidtype 5 volgens Fitzpatrick, met in het gelaat perioraal en periorbitaal multipiele, lenticulaire huidkleurige papels (figuur 1). Differentiaal diagnostisch werd nu gedacht aan: periorale/



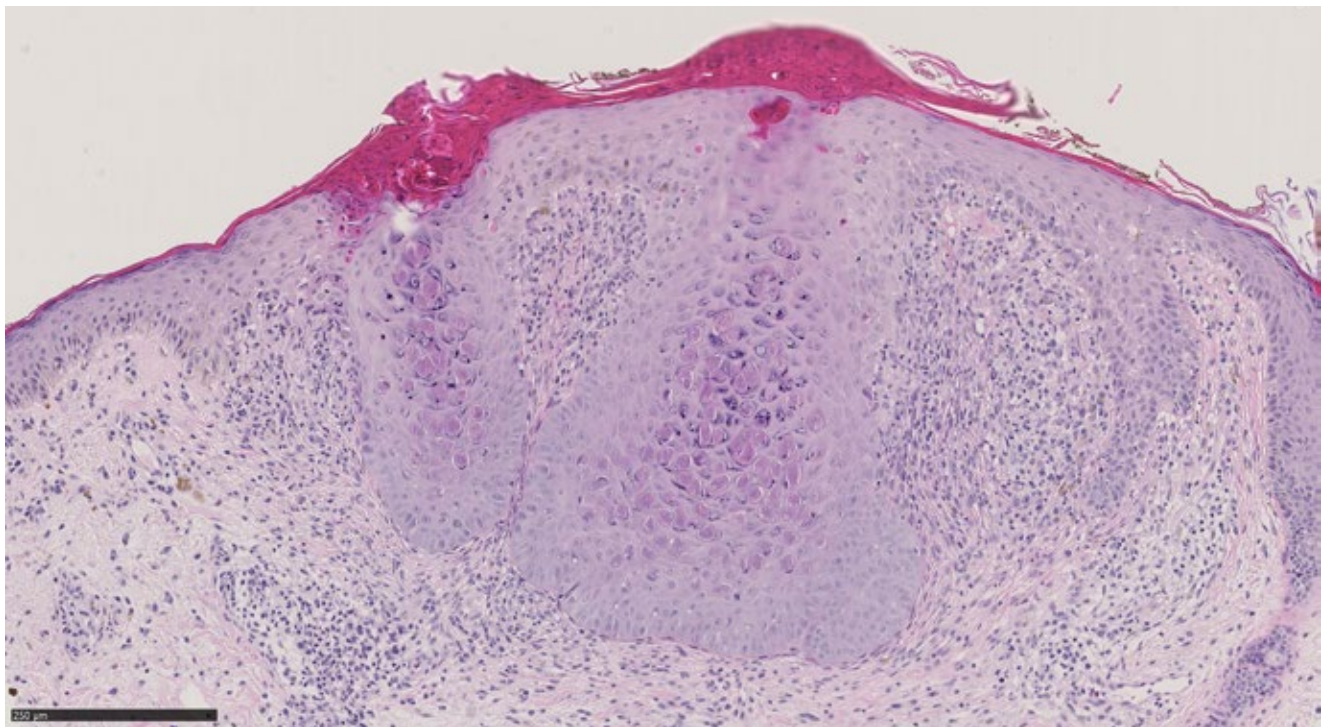
*Figuur 1. Multipiele lenticulaire huidkleurige papels perioraal en periorbitaal.*

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog / klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam





Figuur 2. Histopathologisch onderzoek.

peri-oculaire dermatitis, cutane sarcoïdose, lupus miliaris disseminatus faciei, verrucae planae/vulgaris, syringomen en een gedissemineerde MC infectie.

Histopathologisch onderzoek van een papel links temporaal toonde geringe hyperkeratose en plaatselijk parakeratose. In de dermis werd een lymfohistiocytair interfolliculair ontstekingsinfiltraat gezien met in de diepere doorsnijdingen ook een perifolliculair ontstekingsinfiltraat en evidente molluscum bodies in het epitheel (figuur 2). Revisie van het histopathologisch onderzoek van elders toonde na diepere doorsnijdingen eveneens molluscum bodies.

Bij volwassenen met meerdere mollusca moet men bedacht zijn op een HIV-infectie. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde bij deze patiënte geen HIV-antistoffen.

Na clinicopathologische correlatie werd de diagnose MC gesteld en werden de therapeutische opties besproken. Behandeling werd gestart met imiquimodcrème 3x per week gedurende 12 weken in combinatie met zinkolie. In overleg met de longarts werd de MTX gedurende enkele weken gestaakt vanuit de gedachte dat patiënte hierdoor immuungecompromiteerd was en derhalve vatbaar geworden voor de infectie. Na 9 weken waren de mollusca grotendeels in regressie gegaan. Vanwege een recidief van de sarcoïdose werd de MTX uiteindelijk weer herstart.

## BESCHOUWING

MC is een cutane virale infectie die vaak bij kinderen voorkomt. De infectie wordt veroorzaakt door het Molluscipox virus (MCV), een pokkenvirus. Het wordt overgebracht door direct mens-op-mens contact of via voorwerpen en opper-

vlakten. Het klinisch beeld bestaat uit solitaire tot meerdere kleine glanzende, parelwitte tot huidkleurige, bolvormige papels met doorgaans een centrale delle. Soms zijn er gelijkenissen met een acneiforme eruptie, met name wanneer er ook inflammatie is of wanneer manipulatie heeft plaatsgevonden. De papels variëren in grootte (1-10 mm) en zijn meestal asymptomatisch maar er kan ook sprake zijn van jeuk of pijn door ontsteking. De papels zijn meestal gelokaliseerd op de romp, maar ze kunnen ook voorkomen aan de extremiteiten en in het gelaat. [1] Immune competente patiënten klaren het virus over het algemeen spontaan binnen 18 maanden zonder littekens. [2] Bij immuungecompromiteerde patiënten (bijvoorbeeld bij een HIV-infectie of bij gebruik van immuunsuppressiva) kan een infectie fulminant verlopen met daarbij gegeneraliseerd, meerdere laesies op ongebruikelijke locaties die bovendien langer persisteren. Kinderen met atopisch eczeem zijn vatbaarder voor de infectie, mogelijk door een verstoorde huid barrière. [1,3]

In de meeste gevallen is MC een klinische diagnose. Histopathologische analyse toont epidermale hyperplasie die een krater vormt gevuld met karakteristieke 'molluscum bodies' in de cellen van het stratum spinosum (ook bekend als Henderson-Paterson-bodies). Naarmate de infectie voortschrijdt, worden de molluscum-bodies groter, waardoor de cellen vanuit het stratum spinosum naar boven migreren, terwijl hyperplasie van de basale laag tegelijkertijd de migrerende cellen van het stratum spinosum vervangt. De structuur van de basale laag blijft intact. De hypertrofische epidermale cellen steken boven de huid uit en vormen de karakteristieke papels. Het vinden van typische molluscum-bodies is doorslaggevend voor de histopathologische diagnose maar dit kan



soms moeilijk zijn. Intacte laesies vertonen weinig ontsteking, terwijl beschadigde laesies een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat tonen. [4]

In de literatuur zijn enkele vergelijkbare casus beschreven van volwassenen met MC tijdens behandeling met MTX met wisselende doseringen van 7,5mg tot 22,5mg per week. [1,2,5,6] MTX remt de desoxyribonucleïnezuursynthese door te binden aan dihydrofolaatreductase in immunologisch competente cellen en onderdrukt de serumspiegels van inflammatoire cytokinen zoals tumornecrosefactor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) door de afgifte van adenosine en het onderdrukken van TNF- $\alpha$ -geïnduceerde nucleaire factor  $\kappa$ B-activering. [1,7] Daarnaast remt MTX de productie van interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) door geactiveerde T-lymfocyten. Kortom, door remming van belangrijke inflammatoire cytokinen (TNF- $\alpha$  en INF- $\gamma$ ) wordt de virale mRNA-transcriptie niet goed geremd, waardoor een infectie makkelijker kan optreden. [8]

De behandeling van MC staat ter discussie, omdat er weinig wetenschappelijk bewijs is dat therapieën effectief zijn en een expectatief beleid in de meeste gevallen volstaat. Redenen om wel te behandelen zijn 1) om (jeuk)klachten te verminderen, 2) cosmetische redenen, 3) bij multipale zichtbare laesies wanneer dit voor sociaal stigma zorgt, 4) om de verspreiding naar andere delen/personen te verminderen, 5) om littekenvorming of secundaire infectie te voorkomen en 6) om trauma en bloeden van laesies te voorkomen. [10] Desalniettemin zijn curettage en cryotherapie populair bij individuele laesies. Verder zijn imiquimod, sinecatechinszalf, podophylline, kalium hydroxide, salicylzuur, lokale retinoiden, oraal cimetidine en zilvernitraat beschreven. Bij immuungecompromitteerde patiënten wordt door sommige experts behandeling met imiquimodcrème 3 keer per week gedurende maximum 16 weken geadviseerd. [11] In een later gepubliceerde Cochranereview gepubliceerd werd echter geconcludeerd dat behandeling met imiquimod niet effectiever is dan placebo. [10] Daarnaast wordt tijdelijk staken van de immunosuppressiva geadviseerd, in de meeste cases was staken van de immuunsuppressiva voldoende en werd spontane genezing na 6 maanden gezien.

## LITERATUUR

1. Fotiadou C, Lazaridou E, Lekkas D, Kourouklidou A, Demetrios I. Disseminated, eruptive molluscum contagiosum lesions in a psoriasis patient under treatment with methotrexate and cyclosporine. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):147-8.
2. Beutler BD, Cohen PR. Molluscum contagiosum of the eyelid: case report in a man receiving methotrexate and literature review of molluscum contagiosum in patients who are immunosuppressed secondary to methotrexate or HIV infection. *Dermatol Online J*. 2016;22(3).
3. Rogers M BRDotsIMN, Helms P, Smyth R, et al [eds]. *Forfar and Arneil's textbook of pediatrics*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2008.
4. Shelley WB, Burmeister V. Demonstration of a unique viral structure: the molluscum viral colony sac. *Br J Dermatol*. 1986;115(5):557-62.
5. Bansal S, Relhan V, Roy E, Garg VK, Khurana N. Disseminated molluscum contagiosum in a patient on methotrexate therapy for psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(2):179-180.
6. Lim KS, Foo CC. Disseminated molluscum contagiosum in a patient with chronic plaque psoriasis taking methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(5):591-3.
7. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res*. 2002;4(4):266-73.
8. Yang CH, Lee WI, Hsu TS. Disseminated white papules. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):775-80.
9. Hu S, Vincenz C, Buller M, Dixit VM. A novel family of viral death effector domain-containing molecules that inhibit both CD-95- and tumor necrosis factor receptor-1-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 1997;272(15):9621-4.
10. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, Sollie A, van Suijlekom-Smit LW, Koning S. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD004767.
11. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg*. 2000;4(2):76-82.

## CORRESPONDENTIEADRES

Nadia Rbia

E-mail: n.rbia@erasmusmc.nl

### CONCLUSIE/LEERDOEL

Overweeg de diagnose MC bij patiënten die (multipale) papels ontwikkelen tijdens de behandeling met MTX.

### KERNPUNTEN

- Onderdrukte activiteit of verminderde productie van TNF $\alpha$  en INF- $\gamma$  door MTX, maakt patiënten gevoeliger voor een MC-infectie.
- De diagnose molluscum contagiosum zou moeten worden overwogen bij patiënten die (multipale) papels ontwikkelen tijdens de behandeling met MTX.

### TREFWOORDEN

Molluscum contagiosum – immuungecompromiteerd - methotrexaat

### KEYWORDS

Molluscum contagiosum – immunocompromised - methotrexate



# Leidraad Tropische infectieuze ulcera

E. de Boij<sup>1</sup>, J.E. Zeegelaar<sup>2</sup>  
namens de werkgroep Tropische ulcera

## INLEIDING

Huidziekten staan in de top drie van meest voorkomende ziekten bij reizigers. [1,2] In veel gevallen gaat het om huidinfecties of infestaties die jeuken of ulcereren [3] en zijn het ulcera die moeizaam genezen. Vaak wordt gedacht aan exotische aandoeningen, maar meestal gaat het om bacteriën die ook in Nederland voorkomen, zoals stafylokokken en streptokokken. De differentiële diagnose van import ulcera is omvangrijk. Deze leidraad geeft, om praktische redenen, alleen een overzicht van de meest voorkomende ulcera bij reizigers uit de tropen, te weten cutane leishmaniasis, pyoderma, diepe mycosen, buruli- of difterie-ulcus en cutane anthrax. De teksten zijn door de werkgroepleden opgesteld op basis van expert opinion. Werkgroepleden droegen de gebruikte literatuur aan. Het doel van de leidraad is het bieden van een praktische handleiding die behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek en behandeling van ulcera uit de (sub)tropen, en is bedoeld voor dermatologen, huisartsen, internist/infectiologen, pathologen en microbiologen.

## PYODERMA

Men gebruikt de term pyodermie voor een groep huidinfecties, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes* (β-hemolytische streptokokken groep A). Het is een veel voorkomende oorzaak van ulcera bij reizigers uit de tropen. Pre-existente huidlaesies kunnen gekoloniseerd worden door *S. aureus* waarna een infectie kan optreden. Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) is wereldwijd een toenemend probleem, waarbij men ook rekening moet houden met 'community-acquired' methicilline resistente *S. aureus* (CA-MRSA). B-hemolytische streptokokken groep A verspreiden zich via druppels met name vanuit de keel via de lucht, en daarnaast ook via (in)direct contact, vooral vanuit geïnfecteerde wonden aan de handen.

Het klinisch beeld van pyodermieën kan variëren van folliculitiden tot ulcera. Men stelt de diagnose meestal op grond van het klinisch beeld; vaak gaat het om persisterende pijnlijke ulcera aan de onderbenen. Het is belangrijk om een uitstrijk voor een bacteriële kweek af te nemen. Een bipt kan geïndiceerd zijn voor eventueel differentiaal diagnostische overwegingen. In een chronisch ulcus kan op termijn een plaveiselcelcarcinoom ontstaan. Behandeling bestaat bij voorkeur uit antibiotica op geleide van de uitslag van de kweek en het resistentiepatroon. Bij een mild klinisch beeld komt men veelal uit met topicaal fusidinezuur crème. Bij een

uitgebreider beeld of bij persisterende ulcera luidt het advies flucloxacilline.

## LEISHMANIASIS

Leishmaniasis is een veelvoorkomende infectieziekte, veroorzaakt door eencellige parasieten behorend tot het geslacht *Leishmania*. Het is in de meeste gevallen een zoönose, die wordt overdragen van geïnfecteerde zoogdieren naar de mens via de beet van een besmette vrouwelijke zandvlieg. Na besmetting kunnen diverse ziektebeelden ontstaan, variërend van huidafwijkingen (cutane leishmaniasis), slijmvliesafwijkingen (mucocutane leishmaniasis) tot systemische orgaanbetrokkenheid (viscerale leishmaniasis). [4]

Cutane leishmaniasis komt het vaakst voor. Het klinisch beeld van cutane leishmaniasis hangt onder andere af van de betrokken *Leishmania*-species en varieert per endemische regio. Huidafwijkingen ontstaan ter plaatse van de steek van de zandvlieg. Er ontstaat een erythematosquameuze papel of nodus die vervolgens binnen enkele weken in grootte toeneemt ('droge vorm') of centrale verweking met vorming van exsudaat en een crusta, waarna een ulcus ontstaat met een opgeworpen rand ('natte vorm'). De huidafwijkingen zijn typisch pijnloos, tenzij secundaire infectie optreedt. Binnen enkele maanden heelt het ulcus met achterlating van een litteken. Een mogelijk bijkomend verschijnsel is een nodulaire lymfangitis, gekarakteriseerd door subcutane noduli. Mucocutane leishmaniasis ontstaat wanneer de parasiet zich via de huid verspreid naar de slijmvliezen van de neus, mond of keel. Door ulceratie en destructie kunnen ernstige misvormingen ontstaan. Mucocutane leishmaniasis lopen mensen voornamelijk op in Brazilië, Peru en Bolivia. De diagnose leishmaniasis stelt men door het aantonen van de parasiet. Er is geen gouden standaard diagnostische test, daarom wordt een combinatie van lichamelijk onderzoek, microscopisch onderzoek, PCR-onderzoek en een kweek aanbevolen.

Er zijn verschillende behandelopties voor cutane leishmaniasis. De keuze is onder andere afhankelijk van de *Leishmania*-species, de geografische regio waar de ziekte is opgelopen, de aard en uitgebreidheid van de klinische manifestaties en de risico's op mogelijke orgaantoxiciteit van vooral systemische therapieën. [5] Bij indicatie voor systemische therapie is overleg met een expertisecentrum voor Tropische geneeskunde aangewezen.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, Flevoziekenhuis, Almere

## BURULI ULCUS

Buruli ulcus (BU), is een indolent necrotiserende ziekte van huid, subcutaan weefsel en bot. De veroorzaker is een zogenaamde atypische, in de natuur voorkomende mycobacterie, *Mycobacterium ulcerans*. De voor deze aandoening typerende necrose is het gevolg van het door de bacterie uitgescheiden toxine mycolacton. Daar het gerelateerd is aan omgevingsfactoren beschouwt men dit als een niet-besmettelijke ziekte. De exacte transmissiewijze vanuit de omgeving en de uiteindelijke natuurlijke infectiebron(nen) zijn niet opgehelderd; mogelijk spelen insecten een rol als vector.

De infectie kan zich presenteren met een spectrum aan verschillende klinische verschijnselen, afhankelijk van onder andere de immuunstatus van de gastheer. Karakteristieke ulcera zijn diepe, subcutane ulcera met necrotische bodem en ondermijnde randen. Vroege laesies zijn vaak niet-ulceratieve papels, noduli of plaques, met soms (uitgebreid) oedeem. De volgende vier laboratoriumtesten zijn beschikbaar om de diagnose BU te bevestigen: de Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring voor het aantonen van zuurvaste bacteriën, een in vitro kweek, PCR amplificatie en een weefselbiopt voor histopathologisch onderzoek. De WHO adviseert dat  $\geq 2$  verschillende laboratoriumtesten positief moeten zijn om de diagnose BU te bevestigen. Gezien de zeldzaamheid van BU, valt aan te raden om contact op te nemen met een expertise-/tropencentrum. Systemische behandeling met rifampicine en claritromycine wordt aanbevolen. Met name bij uitgebreide laesies, is aanvullende chirurgische behandeling noodzakelijk.

## CUTANE DIFTERIE

Difterie is een infectieziekte veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*, een gram-positieve stafvormige bacterie. *Corynebacterium ulcerans* en *Corynebacterium pseudotuberculosis* zijn zeldzamere, zoönotische stammen die een soortgelijke huidinfectie kunnen geven. De bacterie kan een toxine produceren dat de weefsels kan beschadigen. De mens is het enige reservoir voor *C. diphtheriae*. Besmetting vindt plaats via aerogene verspreiding van druppels, door rechtstreeks contact met respiratoire secreties of wondvocht van besmette huidlaesies. Dieren zijn het reservoir voor *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*. Infectie met deze stammen bij de mens is het gevolg van consumptie van rauwe melkproducten en contact met vee en huisdieren; mens op mens transmissie is vooralsnog niet aangetoond. De incidentie van difterie in West-Europa en de VS daalde sinds vaccinatie dramatisch. Cutane difterie start met een vesikel of pustel gevuld met gelig vocht. Na doorbreken hiervan resteert een solitair (soms multipel) uitgeponst ulcus, in het begin pijnlijk en later pijnloos. Typisch voor cutane difterie is dat hierbij een grijzige membraan (bestaande uit necrotisch weefsel) aanwezig is, maar dit is zeker niet altijd het geval. Naast cutane difterie bestaat er een respiratoire en een systemische variant, waarbij hematogene verspreiding van het toxine orgaanschade kan veroorzaken. Microbiologische diagnostiek vindt plaats door middel van een kweek. Als verdachte corynebacteriën zijn geïsoleerd, is het van belang vast te stellen of deze toxine produceren. Artsen kunnen isolaten naar het RIVM sturen voor PCR op

het toxine-gen en voor een immunoprecipitatie-test op toxine (de zogenaamde Elek-test). Difterie is een meldingsplichtige infectieziekte (groep B1). [6] Cutane infecties worden behandeld door middel van reiniging met zeep en water en erythromycine als eerste keus antibioticum. Controlekweken moeten tweemaal negatief zijn; zo niet, dan moet opnieuw behandeling plaatsvinden. Bij cutane difterie is ook een kweek van de nasofarynx geïndiceerd om keeldragerschap uit te sluiten. De patiënt moet in contact-druppelisolatie blijven totdat keeldragerschap is uitgesloten of tot 48 uur na start van de antimicrobiële therapie.

## ANTHRAX

Anthrax (miltvuur) is een zoönose veroorzaakt door *Bacillus anthracis*. De sporen van de *Bacillus anthracis* zijn zeer resistent tegen omgevingsfactoren en kunnen daardoor tientallen jaren overleven in bijvoorbeeld de bodem en in dierlijke materialen zoals wol, huiden en botten. Besmetting met deze sporen naar de mens kan plaatsvinden via drie routes: direct huidcontact met geïnfecteerde dieren, kadavers of dierproducten (cutane anthrax), consumptie van onvoldoende verhit besmet vlees (intestinale anthrax), of via inhalatie van sporen (respiratoire anthrax). [7] De *Bacillus anthracis* produceert twee typen exotoxinen ('edema toxin' en 'lethal toxin') die leiden tot oedeem rondom de porte d'entrée en weefselnecrose. In latere fasen van de ziekte veroorzaken de toxinen necrose van het endotheel van bloedvaten, waardoor potentieel fatale inwendige bloedingen kunnen ontstaan. De respiratoire en intestinale vormen van anthrax zijn geassocieerd met mortaliteitscijfers tussen de 28 en 45%. De mortaliteit van onbehandelde cutane anthrax is 20%, maar ligt bij behandelde ongecompliceerde gevallen lager dan 2%. [7]

Cutane anthrax ontstaat na besmetting via huidbeschadigingen. De klassieke presentatie is die van een pijnloze, jeukende erythemateuze solitaire macula waarin na enkele dagen een hemorragische vesikel ontstaat. Vervolgens breidt de laesie zich uit en ontstaat er een diep pijnloos necrotisch ulcus met een zwarte korst ter plaatse van de porte d'entrée, die omgeven kan worden door een ring van vesikels, erytheem en een uitgebreid non-pitting oedeem. Na 2-6 weken heelt het ulcus. Regionale lymfklierzwellen zijn een frequent bijkomend verschijnsel. Diagnostiek naar cutane anthrax gebeurt met afname van materiaal voor een direct grampreparaat (wonduitstrijk, vesikel-inhoud) en kweken (wonduitstrijk, vers huidbiopt). *B. anthracis* is een risicoklasse 3-organisme en een potentiële verwekker van laboratoriuminfecties. Bij vermoeden van anthrax moet de behandelend arts vooraf overleggen met de arts-microbioloog. Bij verdenking op *Bacillus anthracis*, stuurt men de stam naar het RIVM voor een PCR-onderzoek op specifieke *Bacillus anthracis*-markers. Afname van een 4mm huidbiopt voor histopathologisch onderzoek wordt ook aanbevolen. Anthrax is een groep C meldingsplichtige infectieziekte. [8] Behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax versnelt genezing van de huidlaesie niet, maar is gericht op voorkoming van systemische uitbreiding. De aanbevolen 1<sup>e</sup> keuze behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax is amoxicilline of fenitacilline.

## SUBCUTANE MYCOSEN

Subcutane of diepe mycosen komen niet vaak voor en vormen een heterogene groep infecties, vaak veroorzaakt door penetratie van schimmels in de dermis en subcutaan weefsel. De meest voorkomende subcutane mycosen die ulceratie kunnen veroorzaken zijn sporotrichose, chromo(blasto)mycose en mycetoma. Alleen sporotrichose heeft een specifieke ziekteverwekker, namelijk *Sporothrix schenckii*. Dit is een dimorphe schimmel die in de natuur voorkomt in rottend plantaardig materiaal en op het oppervlak van verschillende planten. Chromo(blasto)mycose en mycetoma zijn klinische syndromen die kunnen worden veroorzaakt door verschillende schimmels en/of (in het geval van mycetoma) bacteriën.

De primaire cutane laesie bij sporotrichose is een papel, nodus of pustel waaruit een oppervlakkig ulcus of verruceuze plaque ontstaat. Hieruit ontwikkelen langs lokaal drainerende lymfbanen multiële subcutane nodi (sporotrichoïde verspreiding). De gelokaliseerde vorm toont geen lymfatische verspreiding en kenmerkt zich door geïndureerde of verruceuze plaques en soms ulcera. De gouden standaard voor bevestiging van de klinische diagnose is een kweek van de schimmel uit pus of weefsel. Gewoonlijk geeft men itraconazol gedurende 3 tot 6 maanden. Ernstige infecties behandelt men met liposomaal amphotericine B.

Chromoblastomycose is een chronische diepe schimmelinfectie veroorzaakt door verschillende donker gepigmenteerde schimmels. *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* en *Cladophialophora carrionii* zijn de belangrijkste species. De schimmels treft men aan in de bodem en in hout. Het is een moeilijk behandelbare mycose met lage genezingskansen en er treden vaak recidieven op. Chromoblastomycose ontstaat meestal op een voet of onderbeen. Na inoculatie in de huid ontstaat een langzaam groeiende, schilferende, wratachtige nodus; ulceratie kan optreden. Deze kan klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van verruceuze cutane tuberculose en gelokaliseerde sporotrichose. De laesie groeit langzaam, is pijnloos en lymfatische verspreiding wordt sporadisch gezien. Regelmatig meldt men enige jeuk. Chromoblastomycose blijft meestal beperkt tot het subcutaan weefsel. Het is een invaliderende maar niet levensbedreigende aandoening. De diagnose stelt men via histologisch onderzoek. De behandeling is een combinatie van chirurgie en antimycotica. De resultaten, met name bij verder gevorderde gevallen, zijn teleurstellend. Mycetoma, ook wel genaamd *Madura foot*, is een chronische granulomateuze infectie van de huid en subcutaan weefsel, waarbij zwelling van het subcutaan weefsel optreedt en bij verdere uitbreiding resulteert in destructie van onderliggende structuren. De oorzaak zijn echte schimmels (eumycetoma) of bacteriën (actinomycetoma). Actinomycetoma komt het meest voor en zijn het gevolg van aerobe bacteriën uit de *Actinomycetes* groep en de *Streptomyces* groep. Eumycetoma wordt veroorzaakt door verschillende schimmels zoals *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea* of *Pseudallescheria boydii*. Mycetoma ziet men het meest aan de voeten (65-70%). Kenmerkend is de langzaam progressieve zwelling en vorming van nodi en fistels waaruit een exsudaat komt met kenmer-

kende korreltjes (zogenaamde grains). Deze korreltjes zijn een aggregatie van hyfen van verschillende schimmels of bacteriën van aerobe actinomyceten. De diagnose stelt men via histopathologisch onderzoek. De keuze van behandeling is afhankelijk van het betrokken micro-organisme. Eumycetoma is erg moeilijk te behandelen, meestal is de behandeling chirurgisch. Actinomycetoma veroorzaakt door *Nocardia spp* behandelt men met een combinatie van dapsone en sulfamethoxazol-trimethoprim gedurende 2 tot 3 jaar. De therapiekeuze wordt aangepast op geleide van het antibiogram van de gekweekte *Nocardia spp*.

### SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP:

dr. J.E. Zeegelara, dermatoloog (voorzitter); dr. D.M.W. Balak, dermatoloog; prof. dr. W.R. Faber, dermatoloog n.p.; dr. A. Goorhuis, internist/infectioloog; C.J. Hodiament, microbioloog; M.F. Hofhuis, aios dermatologie (secretaris); M.V. Starink, dermatoloog; prof. dr. A.C. van der Wal, patholoog.

## LITERATUUR

1. Vasievich MP, Villarreal JD, Tomecki KJ Got the travel bug? A review of common infections, Infestations, Bites, and Stings Among Returning Travelers *J Clin Dermatol*. 2016 Oct;17(5):451-62.
2. Wilson ME, Chen LH. Dermatologic infectious diseases in international travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:54-62.
3. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-30.
4. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Leishmaniasis, versie september 2010, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. [https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity\\_print\\_pdf/617/Leishmaniasis.pdf](https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/617/Leishmaniasis.pdf)
5. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. Therapierichtlijn parasitaire infecties 2020. [https://adult.swabid.nl/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020\\_11.pdf](https://adult.swabid.nl/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf)
6. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Difterie, versie november 2013, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity\\_print\\_pdf/561/Difterie.pdf](https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/561/Difterie.pdf)
7. Swartz MN, Solomon IH, Milner DA Jr. Histopathology of vaccine-preventable diseases. *Histopathology*. 2017 Jan;70(1):109-122. Recognition and management of anthrax - an update. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1621-6.
8. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Anthrax, versie juni 2002, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity\\_print\\_pdf/572/Anthrax.pdf](https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/572/Anthrax.pdf)

## CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: e.debooi@nvdv.nl





# Man met een ulcererende tumor op de wang

S.G. Plug<sup>1</sup>, M.P.J. van der Horst<sup>2</sup>, K. Munte<sup>3</sup>



Afbeelding 1.

Een 68-jarige patiënt met blanco dermatologische voorgeschiedenis werd op de polikliniek dermatologie gezien met een enkele maanden bestaande tumor op de linkerwang (afbeelding 1). Het betrof een 15mm grote ronde, hard aanvoelende, deels glanzende, erythematuze nodus met centrale ulceratie. De tumor lag los van de onderlaag. Er volgde meteen excisie van de leasie en histopathologisch onderzoek (afbeelding 2 en 3).

## Wat is uw diagnose?

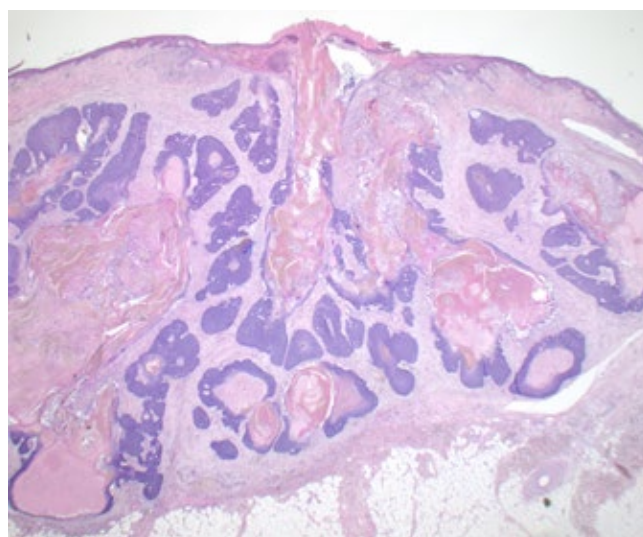
- Plaveiselcelcarcinoom
- Pilomatrixoom
- Basaalcelcarcinoom
- Merkelcelcarcinoom

Het antwoord vindt u op pagina 45

## CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Plug

E-mail: s.plug@outlook.com



Afbeelding 2.

<sup>1</sup> Anios dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam  
<sup>2</sup> Patholoog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam  
<sup>3</sup> Dermatoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam



# Leukemia cutis aan de oorlellen: een voorkeurslocatie?

L.G.J.M. Zwerink<sup>1</sup>, N. Aboosy<sup>2</sup>, J.W. Leeuwis<sup>3</sup>, C.W. van Haselen<sup>4</sup>

**Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende vorm van leukemie. [1-4] Het ontstaan van een zogenaamd leukemisch infiltraat in de huid, oftewel leukemia cutis (LC), komt voor bij 0,3-20% van de CLL-patiënten. [2,5,6] Cutane manifestaties bevinden zich bij voorkeur in het hoofd-halsgebied en kennen vele efflorescenties, zoals papels en ulceraties. [1-5,7] Gotay rapporteerde voor het eerst een CLL-patiënt met bilaterale LC aan de oorlellen. [8] Er volgden soortgelijke rapportages. [1-4,6,7,9-11] De vraag rijst: zijn de oorlellen een voorkeurslocatie voor LC?**

Dit artikel beschrijft een casus over een patiënte met CLL en bilaterale symmetrische livide induratie van beide oorlellen. Een 70-jarige vrouw presenteert zich op de polikliniek plastische chirurgie met sinds een half jaar bestaande klachten van zwelling van de oorlobuli beiderzijds. De lobuli worden groter in omvang en zijn gevoelig. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt hypertensie, depressie, multinodulair struma en CLL waarvoor een expectatief beleid. Patiënte gebruikt metoprolol, temazepam en sertraline. Patiënte is zich niet bewust van een tekenbeet in de voorgeschiedenis en heeft geen B-symptomen. Bij het laatste bezoek aan de hematoloog in november 2018 werd een langzaam progressief beeld gezien van de CLL. Patiënte werd bij verdenking op een relatie tussen haar huidafwijkingen en CLL verwezen naar de afdeling dermatologie voor nadere analyse en onderzoek.

## Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie werd een symmetrisch livide verkleuring en induratie van beide oorlellen gezien (afbeelding 1).

## Laboratoriumonderzoek

Algemeen laboratorium onderzoek toont een leukocytose ( $43,8 \times 10^9/L$ ); uit eerdere analyse is gebleken dat het gaat om B-lymfocytose met expressie van CD19, CD5, CD20, CD22, CD23, FMC-7, Kappa en zonder expressie van CD10. Verder toont *Borrelia*-serologie aanwijzingen voor een (doorgemaakte) *Borrelia*-infectie met een verhoogd IgG (142 U/mL) en een negatieve IgM (0,8 U/mL).

## Histopathologisch onderzoek

In het huidbiopt van de oorlel rechts werd in de diepe dermis een diffuus infiltraat van kleine lymfocyten gezien (afbeelding 2). Immunohistochemische kleuringen tonen uitgebreide

aankleuring voor CD20 (B-cel marker) met slechts een beperkt aantal T-cellen (CD3-kleuring). CD5 toont aberrante aankleuring in de B-cellen, tevens zijn deze cellen positief voor LEF1. Bij CLL is meestal ook CD23 positief, dat was in deze casus niet het geval. Markers voor andere kleincellige B-cel lymfomen, waaronder cycline-D1, zijn negatief. Immunohistochemisch zijn er geen aanwijzingen voor spirocheten. Ondanks de negatieve CD23 past het beeld goed bij lokalisatie van de bij patiënte bekende CLL.



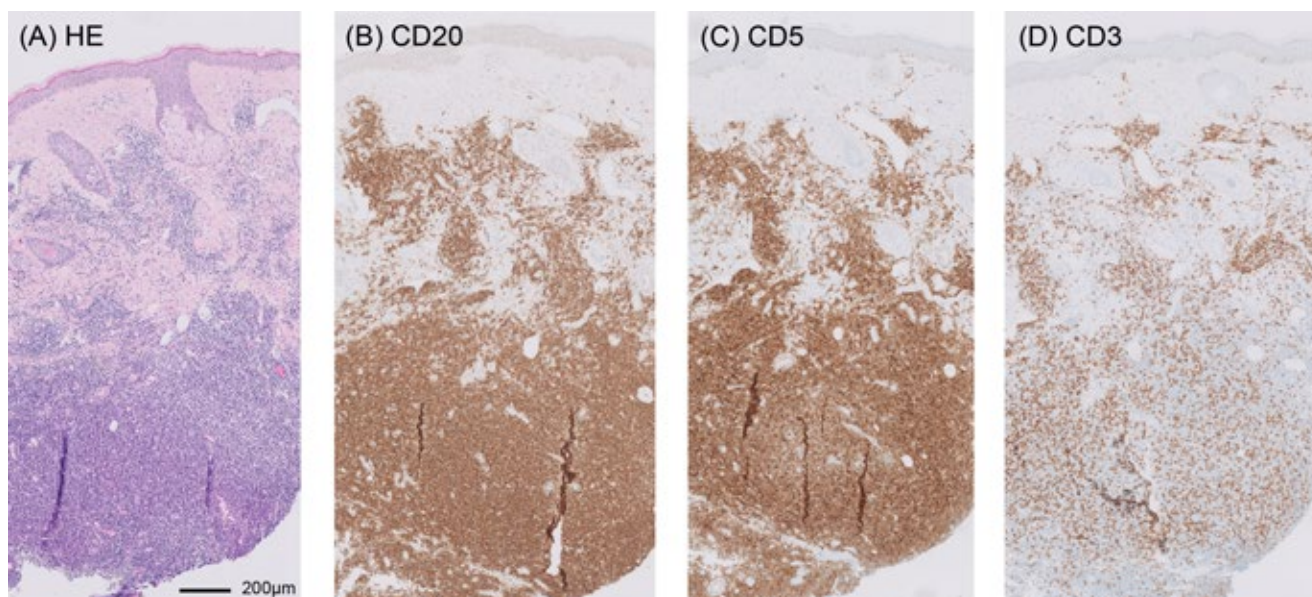
Afbeelding 1. Rechter lobulus met livide verkleuring en induratie.

<sup>1</sup> Anios Huisartsgeneeskunde, Huisartsenpraktijk Den Papendiek, Groenlo

<sup>2</sup> Internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

<sup>3</sup> Patholoog, Pathologie-DNA locatie Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem



Afbeelding 2. (A) HE kleuring van het huidbiopt van de oorlel, waarbij er met name in de diepere dermis een dens kleincellig lymfoid infiltraat zichtbaar. Dit infiltraat is diffuus positief voor CD20 (B) met aberrante aankleuring voor CD5 (C), en slechts beperkte aanwezigheid van CD3-positieve T-cellen (D).

Na de diagnose LC werd het typische infiltraat ook teruggevonden in een preparaat van een geëxcideerd basaalcelcarcinoom, zonder de klinische manifestaties van CLL. Dit in combinatie met de afwijkingen aan de oorlellen maakt LC op basis van B-CLL waarschijnlijk.

### Diagnose

- LC bij het bekende B-CLL.
- Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een pseudolymfoom als uiting van de ziekte van Lyme, amyloidose of sarcoidose. Andere differentiaal diagnoses (tabel 1) waren minder waarschijnlijk.
- Gespeculeerd werd over een triggering van de locatie in de oorlellen door een voorgaande infectie met *Borrelia burgdorferi*.

### Therapie en beloop

In verband met de positieve *Borrelia*-serologie en op basis van de eerste histologische uitslag, konden we een pseudolymfoom als uiting van Lyme niet geheel uitsluiten. Daarom werd gestart met doxycycline tweemaal daags 100mg gedurende één maand. Een eventueel effect hiervan zou immers diagnostische en therapeutische waarde kunnen hebben. Effect bleef echter uit. Bij revisie van het histologisch preparaat en aanvullende kleuringen bleek er toch sprake van lokalisatie van het bekende B-CLL. Vervolgens kreeg patiënte lokale radiotherapie van beide oorlellen, 8 Gy in twee fracties van 4 Gy, met goed resultaat.

### BESPREKING

Bij deze 70-jarige vrouw met een pre-existente B-CLL en aanwijzing voor een *Borrelia* infectie in het verleden, was er sprake van een bilaterale symmetrische livide verkleuring en induratie van beide oorlellen. De diagnose LC werd histologisch bevestigd. Ondanks het feit dat LC een ongewone manifesta-

tie is, lijkt de oorlel toch een mogelijke voorkeurslocatie te zijn, mede gelet op meerdere gevallen beschreven in de literatuur. [1-4,6,7,9-11] De vraag is: zijn de oorlellen een voorkeurslocatie van LC? En zo ja, wat is hiervan de oorzaak?

Dat de oorlellen, samen met de tepel en het scrotum een zeldzame doch typische locatie zijn voor LC, is eerder gerapporteerd. [12] Er lijkt dus een voorkeur te zijn voor onder andere de oorlellen, maar wat is hiervan de oorzaak? Opvallend is dat de voorkeurslocaties van LC bij B-CLL overeenkomen met de typische locatie voor *Borrelia burgdorferi*-geassocieerde ziektes, zoals een pseudolymfoom. Het gaat bij een pseudolym-

Tabel 1. Lijst met differentiaal diagnoses van LC aan het oor.

| Differentiaal diagnoses van auriculaire leukemia cutis [1-4,6,7,10]                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Infectieus</p> <p><i>Leishmaniasis</i><br/> <i>Lepra</i><br/> <i>Lupus vulgaris (tuberculose)</i></p>                                                                                                        |
| <p>Inflammatoir</p> <p><i>Lupus pernio (sarcoïdosis)</i><br/> <i>Perniosis</i><br/> <i>Polychondritis recidivans</i><br/> <i>Pseudocyste van de oorschelp/cystische chondromalacie</i><br/> <i>Otophyma</i></p> |
| <p>Neoplastisch</p> <p><i>Primair lymfoom</i><br/> <i>Pseudolymfoom (bijv. Borrelia-pseudolymfoom)</i><br/> <i>Multicentrische reticulohistiocytose</i><br/> <i>Ziekte van Rosai-Dorfman</i></p>                |
| <p>Overig</p> <p><i>Trauma/hematoom</i></p>                                                                                                                                                                     |



foom dan meestal niet om een dubbelzijdige presentatie. Cerroni, et al. beschrijven dat een infectie met *Borrelia burgdorferi* het ontstaan van LC bij B-CLL-patiënten kan triggeren op deze typische locaties. [12]

Een *Borrelia*-pseudolymfoom is de meest voorkomende vorm van een pseudolymfoom. [13] De voorkeurslocaties voor *Borrelia*-pseudolymfomen zijn bij kinderen de oren en bij volwassenen de tepel en het scrotum. Uit Zweeds onderzoek blijkt dat kinderen meestal een tekenbeet hebben in het hoofd-halsgebied, bij volwassenen worden hier weinig tekenbeten gedocumenteerd. [14] Verder blijkt ook dat vrouwen meer werden gebeten bij de borsten en mannen in de genitale regio. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het frequenter voorkomen van *Borrelia*-pseudolymfomen op voorgenoemde locaties.

In het algemeen heeft LC de voorkeur voor locaties waar eerder een inflammatoir of infectieus proces aanwezig was, zoals reeds genoemd, *Borrelia burgdorferi*, maar ook herpes zoster, waterpokken, herpes simplex of huidmaligniteiten (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom). [3,5,12,15] Dit suggereert dat chemotaxis hierbij een mogelijke rol speelt, waarbij er sprake is van een maligne lymfocyten influx als aspecifieke reactie op de inflammatie, infectie of tumor.

In de meerderheid van de gevallen lijkt het ontstaan van LC geen gevolgen te hebben voor de prognose. [9] Waar LC bij andere vormen van leukemie geassocieerd is met een slechtere prognose, is dat voor CLL niet het geval. Echter, als LC voorkomt in het kader van Richters syndroom (transformatie naar diffuus grootcellig B-cellymfoom), dan is het wel geassocieerd met een slechte prognose.

Aangezien LC niet geassocieerd is met een slechtere prognose kan men kiezen voor lokale therapie. Bij systemische symptomen zal de behandeling verlopen via de hematoloog. De lokale therapeutische opties zijn: radiotherapie, excisie, intralesionale corticosteroiden, UV-B lichttherapie en electrochemotherapie met bleomycine. [6,7] Onze patiënt werd succesvol behandeld met radiotherapie.

## CONCLUSIE

De oorlellen zijn, samen met de tepel en het scrotum, een typische locatie voor het ontstaan van zowel LC als een *Borrelia*-pseudolymfoom. De voorkeurslocatie van een *Borrelia*-pseudolymfoom vertoont samenhang met de voorkeurslocatie van een tekenbeet. Er wordt gespeculeerd dat LC kan worden getriggerd door een voorgaande infectie, zoals bijvoorbeeld met *Borrelia burgdorferi*. De vraag is of bij afwezigheid van dergelijke triggers ter plaatse ook een reactieve CLL-infiltratie zou zijn opgetreden.

## LEERPUNTEN

- Leukemia cutis (LC) is relatief zeldzaam en komt voor bij 0,3% van de chronische lymfatische leukemie (CLL)-patiënten.
- Een *Borrelia*-pseudolymfoom is de meest voorkomende vorm van een pseudolymfoom.
- De voorkeurslocatie van LC bij CLL komt overeen met voorkeurslocatie van *Borrelia*-pseudolymfomen.
- De voorkeurslocatie voor *Borrelia*-pseudolymfomen zijn geassocieerd met locatie waar een teek frequent steekt: oor bij kinderen en tepel/scrotum bij volwassenen.
- Een infectie met *Borrelia burgdorferi* kan het ontstaan van LC bij CLL-patiënten triggeren.
- LC ontstaat waarschijnlijk door een maligne lymfocyten respons op een (voorgaande) inflammatie, infectie of tumor.

## TREFWOORDEN

Chronische lymfatische leukemie - leukemia cutis - lyme - pseudolymfoom

## KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukemia - leukemia cutis - Lyme - pseudolymphoma

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling:  
Geen.

## LITERATUUR

1. Kindem S, Traves V, Requena C, et al. Bilateral cauliflower ear as the presenting sign of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol*. 2014;41(2):73-7. doi:10.1111/cup.12290
2. Jasim ZF, Cooke N, Somerville JE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia skin infiltrates affecting prominent parts of the face and the scalp. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):981-982. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07129.x
3. Koletsis T, Patsatsi A, Kostopoulos I, et al. Ear lobe involvement in chronic lymphocytic leukemia. *J Ger Soc Dermatology*. 2013;11(1):80-82. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.08054.x
4. Kim PS, and Sheth PB. Asymptomatic Cauliflower Ears in a 73-Year-Old Man. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1443-1448.
5. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky R, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1129-1135. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05982.x
6. Raufi A, Alsharedi M, Khelfa Y, et al. Leukemia cutis in a patient with chronic lymphocytic leukemia presenting as bilateral helical nodules. *SAGE Open Med Case Reports*. 2016;4:2050313X1668362. doi:10.1177/2050313X16683624
7. Walker JL, Cohen LM, Kroumpouzos G. Bilateral auricular involve-



ment: a rare presenting sign of chronic lymphocytic leukemia, and successful treatment with electron beam therapy. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):616-617. doi:10.2340/00015555-2012

8. Gotay V. Unusual otologic manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Laryngoscope.* 1976;86(12):1856-1863. doi:10.1002/lary.5540861211
9. Colburn DE, Welch MA and Giles FJ. Skin infiltration with chronic lymphocytic leukemia is consistent with a good prognosis. *Hematology.* 2002;7(3):187-8. doi:10.1080/1024533021000008164
10. Tram Do B, Charpentier AM, Bourré-Tessier J, et al. Unusual presentation for small lymphocytic lymphoma: Case report of a man with bilateral ear involvement and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(3):S45-S47. doi:10.1016/j.anorl.2018.10.017
11. Mittal A, Gogia A, Mallick S, et al. Leukemia Cutis: A Rare Initial Presentation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;35(2):367-368. doi:10.1007/s12288-018-1057-3
12. Cerroni L, Höfler G, Bäck B, et al. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) at sites typical for *Borrelia burgdorferi* infection. *J Cutan Pathol.* 2002;29:142-147.
13. Keh S, Vestey J, Ho-Yen D, et al. Ear presentation of Lyme borreliosis in a child. *J Laryngol Otol.* 2012;126(August):1176-1178. doi:10.1017/S0022215112001582
14. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1319-1324. doi:10.1056/NEJM199511163332004
15. Cho-vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, et al. Leukemia Cutis. *Am Soc Clin Pathol.* 2008;129:130-142. doi:10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Christian W. van Haselen

E-mail: c.van.haselen@slingeland.nl



## In opleiding tot dermatoloog: meer kans met onderzoekservaring en publicaties?

J.G.M. Logger | Aios Dermatologie MUMC+ | Jade Logger: jade.logger@mumc.nl

Voor degenen die een opleidingsplek dermatologie nastreven, is het belangrijk zich te onderscheiden, bijvoorbeeld met onderzoekservaring. Deze onzichtbare standaarden gaan mogelijk gepaard met ethische dilemma's, zoals CV-building en criteria bij de sollicitatieprocedure. In deze observationele studie brachten onderzoekers de onderzoekservaring en publicaties per sollicitant in kaart.

Basismateriaal voor de review over de jaren tussen 2007 en 2019 was een Amerikaanse database met uitgebreide cijfers over toelating tot medische vervolgopleidingen (*Charting Outcomes in the Match*). Data werden geëxtraheerd betreffende het gemiddeld aantal publicaties en het aantal onderzoekservaringen bij sollicitanten. Onder publicaties vielen ook abstracts, presentaties, en nog niet geaccepteerde artikelen. Het criterium 'onderzoekservaringen' lichten de auteurs helaas niet verder toe. Wat was het verschil in het aantal publicaties/onderzoekservaringen bij sollicitanten die wel en niet werden aangenomen?

Bij aangenomen sollicitanten steeg het aantal publicaties tussen 2007 en 2018 van 5,7 naar 14,5 per persoon, en het aantal onderzoekservaringen van 3,4 naar 5,1. Bij afgewezen sollici-

tanten steeg het aantal publicaties in dezelfde periode van 3,3 naar 8,6, en het aantal onderzoekservaringen met 2,7 naar 4,4. Die aantallen waren significant groter bij de eerste groep, vergeleken met de tweede groep ( $p=0.005$ ).

### CONCLUSIE

Deze studie laat zien dat méér publicaties mogelijk méér kans geeft om aangenomen te worden voor een opleidingsplaats (althans, in de VS). Bovendien neemt het aantal publicaties per kandidaat over de jaren heen toe, al werden ook ongepubliceerde artikelen meegenomen. Ook kijkt men in dit artikel niet naar andere factoren zoals werkervaring en competenties. Desondanks pleiten de auteurs voor een verschuiving van een kwantitatieve naar een meer kwalitatieve selectieprocedure. Dit zou de aios-populatie diverser maken en zo krijgen potentieel uitstekende dermatologen die 'maar één artikel gepubliceerd hebben' een eerlijker kans.

Ezekor M, Pona A, Cline A, et al. Safety. An Increasing trend in the number of publications and research projects among dermatology residency applicants. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:214-6.



## Contactallergisch eczeem bij kinderen door speelgoed

J. Zweegers | Aios Dermatologie Radboudumc | Jeffrey Zweegers: jeffrey.zweegers@hotmail.com

Kinderspeelgoed kan een contactallergisch eczeem veroorzaken. Voor deze systematische review includeerden Fenner, et al. artikelen ( $n=25$ ) over contactallergisch eczeem bij kinderen (leeftijd 3-18 jaar) waarbij speelgoed een oorzaak zou kunnen zijn. Bij verschillende soorten speelgoed werd een contactallergisch eczeem beschreven en alsook een positieve plaktest gevonden. Het vaakst beschreven: een contactallergie voor mobiele telefoons ( $n=14$  kinderen) en kinderspeelgoed slijm ( $n=9$  kinderen). Bij een contactallergie voor mobiele telefoons was de plaktest positief voor nikkel of chromaat, en bij de Xbox controller, iPad en de MacBook Pro laptop voor nikkel. Sensibilisatie voor methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) vond men bij kinderspeelgoed slijm (zoals Noise putty). Positieve plaktesten bij ander speelgoed betroffen Play-Doh klei (MCI/MI, parabenen of E124/E129 kleurstoffen),

kostuumjuwelen (nikkel, goud en thiuram), gegoten modelauto's (koper), een fiets (zwart rubber; Nisopropyl-No-phenyl-p-phenylenediamine), en plasticine modelleerklei (MCI/MI, 2-chloro-N-methyl-chloroacetamide).

### CONCLUSIE

Contactallergisch eczeem kan op kinderleeftijd in relatie staan met uiteenlopende soorten speelgoed, onder andere mobiele telefoons en kinderspeelgoed slijm. De auteurs geven het advies bij verdenking op een contactallergie het kind zijn of haar favoriete speelgoed te laten meenemen.

Fenner J, Hadi A, Yeh L, Silverberg N. Hidden risks in toys: A systematic review of pediatric toy contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2020 Feb 22. doi: 10.1111/cod.13500. [Epub ahead of print] Review.



## Lokale calcineurine-remmers en het risico op niet-melanoom huidkanker

A.L. Nguyen | Aios Dermatologie, LUMC, Leiden | Ly Nguyen: a.l.nguyen@lumc.nl

In de literatuur rapporteert men tegenstrijdige resultaten over lokale calcineurine-remmers en het risico op huidkanker. Asgari, et al. onderzochten in een retrospectieve cohortstudie in Noord-Californië het risico op het ontwikkelen van niet-melanoom huidkanker (BCC en PCC) onder 93.746 volwassenen ( $\geq 40$  jaar) met constitutioneel eczeem. Men analyseerde de medicatie-uitgifte door apotheken waarbij men patiënten in tijd-variërende subgroepen includeerde: pimecrolimuscrème en tacrolimuszalf ( $n = 7.033$ ), lokale corticosteroiden ( $n = 73.674$ ) en geen van beiden ( $n = 46.141$ ). Exclusie criteria waren onder andere lichttherapie in afgelopen 2 jaren, orgaantransplantatie en eerder oraal tacrolimusgebruik. De gemiddelde follow-up was 7,7 jaren.

Er was geen associatie tussen blootstelling aan lokale calcineurine-remmers en het risico op niet-melanoom huidkanker, vergeleken met blootstelling aan lokale corticosteroiden (gecorrigeerde hazard ratio [HR] 1.02; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0.93-1.13) of geen behandeling (HR 1.03; 95% BI 0.92-1.14). Er waren ook geen associaties tussen dosering

(0,03% versus 0,1% tacrolimuszalf), frequentie ( $\leq 1$ dd versus  $\geq 2$ dd) en duur van gebruik ( $\leq 2$  jaar, 2-4 jaar of  $\geq 4$  jaar) van lokale calcineurine-remmers en het risico op niet-melanoom huidkanker inclusief subtypes.

### CONCLUSIE

Blootstelling aan lokale calcineurine-remmers lijkt niet geassocieerd met een verhoogd risico op niet-melanoom huidkanker. Echter individuele patiënten werden in  $\geq 1$  tijd-variërende subgroepen geanalyseerd, ondanks de relatief korte follow-up duur en lange latentieperiode voor het ontwikkelen van niet-melanoom huidkanker. Ook gebruikte men door apotheken verstrekte medicatie als proxy voor de toegepaste hoeveelheid lokale calcineurine-remmers en corticosteroiden.

Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, Sokil M, Quesenberry CP Jr. Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020 aug; doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2240.



## (Hydroxy)chloroquine: cardiale bijwerkingen

A.L. Nguyen | Aios Dermatologie, LUMC, Leiden | Ly Nguyen: a.l.nguyen@lumc.nl

Hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) kunnen hartritmestoornissen veroorzaken en in ernstige gevallen zelfs een hartstilstand. Bij de tijdelijke inzet van HCQ en CQ in het voorjaar als behandeling voor COVID-19 ontstond meer aandacht voor deze zeldzame complicaties. In een longitudinaal prospectief bevolkingsonderzoek onderzocht men de associatie tussen het gebruik van HCQ /CQ en QT-tijd verlenging en acute hartstilstand. De follow-up periode betrof 1 januari 1991 tot 1 januari 2014. Patiënten met een bundeltakblok of die QT-tijd verlengende medicamenten gebruiken, werden geëxcludeerd. Correcties in de statische analyses: voor leeftijd, geslacht, *body mass index*, diabetes mellitus type 2, hartfalen, myocardinfarct, hypertensie, roken, cholesterolverlagingsmiddelen en het aantal medicatievoorschriften.

De studiepopulatie bestond uit 14.594 individuen (58,8% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar; hiervan gebruikten 346 patiënten HCQ of CQ tijdens follow-up. Zeven patiënten (9,1%) hadden een verlengde QT-tijd tijdens behandeling met HCQ of CQ. Bij vier patiënten trad ten tijde van behandeling met HCQ een acute hartstilstand op. Huidig gebruik van HCQ of CQ was geassocieerd met een significante gemiddelde QT-tijd verlenging van 8,1 msec vergeleken met niet-gebruikers. Deze QT-tijd verlenging was ongeveer drie keer hoger bij hoge-

re doseringen vergeleken met lagere doseringen. Het risico op acute hartstilstand was significant hoger tijdens behandeling met HCQ in vergelijking met niet-gebruikers.

### CONCLUSIE

Behandeling met HCQ of CQ is geassocieerd met een significante dosisafhankelijke QT-tijd verlenging en HCQ geeft een verhoogd risico op acute hartstilstand. Kanttekeningen zijn de relatief hoge leeftijd van patiënten, het absolute lage aantal events, gebrek aan onderscheid tussen HCQ en CQ (CQ is toxischer) en gebrek aan informatie wat betreft indicatie, exacte dosering en behandelduur van HCQ en CQ. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van HCQ of CQ bij patiënten met aangeboren of verworven verlengde QT-tijd of risicofactoren voor verlenging van de QT-tijd zoals cardiaal belaste voorgeschiedenis en gelijktijdig gebruik van andere QT-tijd verlengende medicamenten.

Ahmadizar F, et al. QTc-interval prolongation and increased risk of sudden cardiac death associated with hydroxychloroquine. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020 Oct; <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa118>.



## Botulinum toxine bij hidradenitis suppurativa

J.G.M. Logger | Aios Dermatologie MUMC+ | Jade Logger: jade.logger@mumc.nl

Botulinum toxine (BTX) is een neurotoxine dat men veilig en effectief gebruikt bij neurologische aandoeningen, alsook bij dermatosen zoals hyperhidrosis. In deze studie onderzocht men het effect van BTX-B (NeuroBloc®, met zwak effect op spieren, maar sterk effect op zweetklieren) bij hidradenitis suppurativa (HS).

Twintig HS-patiënten (17 vrouw; Hurley 1-2: n=19, Hurley 3: n=1) namen deel aan deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde trial in Noorwegen. Na 1:1 randomisatie ontvingen zij op baseline een intradermale injectie met BTX-B of placebo in laesionale en peri-laesionale huid van de oksel, lies, of perianaal/peri-genitaal, maximaal 4000 units per behandeling. Na 3 maanden kregen beide groepen BTX-B geïnjecteerd. Exclusiecriteria waren spoed/chirurgische HS-behandeling, zwanger/lactatie, en neuromusculaire aandoeningen. Gelijktijdig gebruik van andere HS-medicatie was niet toegestaan. Evaluatie vond plaats 3 en 6 maanden na baseline. Primaire uitkomstmaat was kwaliteit van leven (DLQI), en secundair pijn (VAS-scale), HS-gerelateerde algehele gezondheidsbeperking (VAS-scale), aantal laesies (noduli, abcessen, fistels), en bijwerkingen.

In de BTX-groep verbeterde de DLQI significant meer ten

opzichte van placebo na 3 maanden (17 naar 8, vs. 13.5 naar 11;  $P < 0.05$ ). Ook nam de algehele gezondheidsbeperking significant meer af in de BTX-groep vergeleken met placebo (VAS 8 naar 3.5 na 3 maanden, versus 6 naar 5.5). In de groep die tweemaal een BTX-injectie ontving, zag men een significante reductie in totaal aantal laesies na zowel 3 en 6 maanden; in de groep die eerst placebo kreeg, was na 3 maanden geen reductie in aantal laesies, maar wel nadat ze 3 maanden later alsnog een BTX-injectie kregen. Men rapporteerde geen bijwerkingen.

### CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat BTX-B de kwaliteit van leven, subjectieve symptomen, en het aantal HS-laesies verbetert. Ook suggereren zij een associatie tussen HS en hyperhidrosis. Beperkingen: kleine populatie, zelf-gerapporteerde karakter van klachten en het verschil hierin bij baseline tussen de groepen, behandelen van vooraf geselecteerde locaties, meting van hyperhidrosis alleen op baseline.

Grimstad Ø, Kvammen ØB, Swartling C. Botulinum Toxin type B for hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Oct;21(5):741-8.



## Primaire preventie van constitutioneel eczeem bij kinderen door emolliens of voeding?

J. Zweegers | Aios Dermatologie Radboudumc | Jeffrey Zweegers: jeffrey.zweegers@hotmail.com

Preventie van CE door emolliens zou een doorbraak kunnen betekenen in het verlagen van de incidentie van CE. Chalmers, et al. voerden de gerandomiseerde 'BEEP' studie uit onder 1394 kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van eczeem (positieve familieanamnese voor atopie) en verdeelden de kinderen in twee groepen: [1] dagelijks emolliens gedurende het 1<sup>e</sup> levensjaar in combinatie met huidverzorging (n=693) en [2] alleen huidverzorging (n=701). Op 2-jarige leeftijd was er geen significant verschil in het ontstaan van CE bij kinderen in de twee groepen. Wel zag men gedurende het 1<sup>e</sup> levensjaar een verhoogd risico op het ontstaan van huidinfecties in de emolliensgroep versus de controlegroep. Skjerven, et al. voerden de gerandomiseerde 'PreventADALL' studie. Moeders uit de algemene bevolking werden samen met hun baby 1:1:1 gerandomiseerd in de volgende groepen: [1] controlegroep: zonder advies over huidverzorging en kindervoeding conform de nationale richtlijnen; [2] huidinterventiegroep: met huidemolliens (badolie en gezichtcrème); [3] voedselinterventiegroep: met vroegtijdig aanvullende voeding bestaande uit pinda, koemelk, tarwe en ei; [4] gecombineerde interventiegroep: zowel

huidinterventie als voedselinterventie. Op de leeftijd van 12 maanden was er geen significant verschil in het ontstaan van CE bij de baby's tussen de vier verschillende groepen. Evenmin waren er verschillen in bijwerkingen tussen de vier groepen.

### CONCLUSIE

Het ontstaan van CE bij kinderen van ouders met of zonder atopie lijkt niet te voorkómen door de kinderen (1) regelmatig in te laten smeren met emolliens of (2) vroegtijdige toevoeging van aanvullende voeding. Of er een synergie bestaat tussen de twee interventies in de primaire preventie van CE is onbekend.

Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Feb 19. pii: S0140-6736(19)32984-8. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8. [Epub ahead of print].

Skjerven HO, Rehder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2020 Feb 19. pii: S0140-6736(19)32983-6. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32983-6. [Epub ahead of print].





## To Plaquenil or not to Plaquenil: dermatologische bijwerkingen van hydroxychloroquine

D. Appelen | Aios Dermatologie Radboudumc Nijmegen | Diebrecht Appelen: diebrecht.appelen@radboudumc.nl

Hydroxychloroquine (Plaquenil) schrijft men in de dermatologische praktijk frequent voor, mede omdat het bijwerkingenprofiel ten opzicht van andere (systemische) behandelingen relatief gunstig is en omdat hydroxychloroquine niet immuunsuppressief werkt.

In de systematische review keken Sharma, et al. naar de meest voorkomende dermatologische bijwerkingen bij het gebruik van hydroxychloroquine binnen dermatologie en reumatologie. Zij includeerden 94 artikelen (9 RCT's, 20 retrospectieve studies, 2 prospectieve of cross-sectionele studies, en 63 case studies/series) met in totaal 3578 patiënten, van wie 83% vrouwen ouder dan 50 jaar. De meest voorkomende indicaties waren in aflopende volgorde: lupus (72%), reumatoïde artritis (14%), andere reumatologische aandoeningen (6%), dermatomyositis (5%) en ongespecificeerd (3%).

In totaal werden 689 cutane bijwerkingen gerapporteerd. Meest voorkomend waren geneesmiddelenreacties zoals maculopapulauze rash, erytheem of urticaria (358 cases), blauwgrijze hyperpigmentatie (116), pruritus (62), SJS/TEN (26), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (27), haaruitval (12) en stomatitis (11). Slechts enkele gevallen deden zich voor van fotosensitiviteit, urticaria, psoriasis (inversa, pustulosa of erythroderme variant), drug reaction with eosinophilia

and systemic symptoms (DRESS), erythrodermie, blaarvorming, erythema multiforme, porfyrie, M. Sweet en erythema annulare centrifugum.

Daarnaast keken de onderzoekers bij iedere studie naar de cumulatieve dosis waarbij de bijwerkingen optraden. Hierin was sterke variatie tussen de studies, al was een trend zichtbaar. SJS/TEN, pruritus, drug eruption, hyperpigmentatie van de huid, melanonychia, fotosensitiviteit, stomatitis en haaruitval traden vooral op bij een hoge cumulatieve doses (>100g). Bij een lage cumulatieve dosis (<100g) waren dat vooral AGEF, urticaria, psoriasis, DRESS, erythrodermie, blaarvorming, erythema multiforme, porfyrie en hyperpigmentatie van de haren.

### CONCLUSIE

Bij het optreden van huidbeelden die doen vermoeden op een geneesmiddelreactie, blijft het altijd een uitdaging om het uitlokkend medicijn te vinden. Denk bij een geneesmiddelenreactie ook aan Plaquenil als mogelijk uitlokkend medicament.

*Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;83:563-78.*



# De TUGSE tumor, maligne of toch niet?

S.K. van der Velden<sup>1</sup>, J.Damman<sup>2</sup>, E.R.M. de Haas<sup>3</sup>

Een 16-jarige vrouw bezoekt de polikliniek Dermatologie voor een niet-pijnlijke tumor op de lip die langzaam groter wordt. Onder de werkdiagnose pseudolymfoom, na bevestiging via histopathologisch onderzoek elders, start de dermatoloog met betametason zalf, waarna de tumor volledig verdwijnt. Na enkele weken recidiveert de tumor waarop de dermatoloog aanvullend tacrolimus 0.1% zalf 1x per dag voorschrijft, met goed effect en wegblijven van de tumor. Ongeveer 1 jaar later presenteert patiënte zich echter met een pijnlijk ulcus in de mondholte dat sinds enkele weken bestaat.

In de medische voorgeschiedenis heeft patiënte recidiverende urineweginfecties bij vesico-urethrale reflux graad III links en een dubbel urinewegsysteem links. Vanwege een vastzittende hoest gebruikt zij ventolin zo nodig. Patiënte is zelf niet atopisch maar haar moeder heeft wel hooikoorts.

## ONDERZOEK

### Lichamelijk onderzoek

Initieel wordt er deels op het lippenrood en deels op de cutane zijde van de onderlip een +/-2cm grote erythemateuze, gering vast-elastische tumor met centraal een hemorrhagische crusta gezien (foto 1). Een jaar later is op de mucosale zijde van de onderlip en deels mondbodem een ulcus zichtbaar met wit

tot groengeel beslag (foto 2). Differentiaal diagnostisch denkt men aan een pseudolymfoom, lymfoom, erythema exsudativum multiforme, herpes simplex of dermatitis artefacta.

### Aanvullend onderzoek

Er wordt een 3mm stansbiopsie afgenomen van het cutane gedeelte van de tumor. Histopathologisch onderzoek toont een dicht diffuus en diepreikend lymfocytair ontstekingsinfiltraat, reikend van de epidermis tot in het diepe spierweefsel met overgrijpen op de epidermis en het adnexepitheel. De epidermis toont uitgebreide hyperplasie maar geen bijkomende apoptose. Diep in het biopsie is er bijmenging van eosinofiele granulocyten. De lymfocyten



Foto 1. Initiële presentatie: niet-pijnlijke tumor op de lip



Foto 2. Presentatie 1 jaar later: pijnlijk ulcus op de mucosale zijde van de lip en mondbodem

<sup>1</sup> Destijds Aios Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam. Inmiddels dermatoloog Elkerliek ziekenhuis  
<sup>2</sup> Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam  
<sup>3</sup> Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

tonen kleine niet atypische kernen. Tussen het infiltraat ook enkele losgelegen atypische mononucleaire cellen met grote soms irregulaire kernen met een open chromatine en soms prominente nucleoli. Bij immunohistochemisch onderzoek zijn de lymfocytair cellen positief voor CD3 met behoud van expressie voor CD5 en CD2. CD4 is eveneens sterk positief op de lymfocytair cellen, welke negatief zijn voor CD8. PD-1 is sterk positief op de T-celpopulatie en er is ook bijmenging van talrijke CD68 positieve histiocyten. CD30 is negatief, ook op de losgelegen vergrote atypische mononucleaire cellen. Aanvullend T-cel receptor (TCR) herschikkingsonderzoek toont een clonale T-cel populatie.

HSV type 1 en 2 PCR van het ulcus is negatief. Banale kweken toont geen bacteriën, schimmels en gisten.

## BEHANDELING

Het ulcus wordt behandeld met triamcinolonacetonide 0.1% mond pasta 2dd en 1x lokale kenacort A10 injectie. Enkele weken na deze combinatiebehandeling is het ulcus restloos genezen.

## BESPREKING

Het traumatisch ulceratief granuloom met stromale eosinofilie (TUGSE) is een zeldzame self-limiting benigne tumor. Riga beschreef in 1881 de eerste casus van een sublinguaal granuloom bij een kind, jaren later publiceerde Fede de bijpassende histologie. [1] Jarenlang beschouwde men de ziekte van Riga-Fede als een aparte entiteit van het volwassen traumatisch eosinofiel granuloom (TEG). [2] Totdat in de jaren '80 van de vorige eeuw Elzay het voorstel deed om zowel het TEG als de ziekte van Riga-Fede onder één entiteit te laten vallen en het voortaan de naam TUGSE te geven. [3]

Er zijn verschillende theorieën over de oorzaak van een TUGSE waarbij trauma of chronische irritatie de meest geaccepteerde theorie is. [4]

Klinisch ziet men meestal een solitair ulcus met een opgeworpen of geïndureerde rand. De meest voorkomende locaties zijn de tong, de gingiva en buccale mucosa. Submucosale massa's en multifocale laesies worden ook gemeld. [5,6] In de literatuur staat één casus beschreven van een TUGSE op een lip. [7] Differentiaal diagnostisch kan men denken aan een plaveiselcelcarcinoom, syfilis, granulomateuze ziekten (tuberculose, histoplasmose, granulomateuze met polyangiitis en sarcoidose), necrotiserende bacteriële infectie, discoïde lupus erythematosus, Langerhanscel histiocytose en orale lymfomatoïde papulose. De differentiatie met een orale lymfomatoïde papulose is zowel klinisch als histopathologisch erg lastig.

De histopathologie van een TUGSE toont een ulcus met daaronder een diep reikende dichte lymfocytair ontsteking met bijmenging van eosinofiele granulocyten, plasmacellen en vaak met betrokkenheid van de weke delen. Soms zijn er grote tussengelegen atypische mononucleaire cellen aanwezig die vaak CD30 positief zijn (circa 70%). Een clonale T-cel populatie mag gevonden worden bij een TUGSE, zoals in onze casus, en betekent niet direct dat er sprake is van een lymfoom. [8] Onze patiënte heeft weliswaar recidiverend tumoren, maar met een lange tussenpoos, en niet het typisch beloop van een

orale lymfomatoïde papulose (komen en gaan en genezen met littekens). Het TUGSE behoeft geen behandeling maar soms kan symptoombestrijding met lidocaïne mondgel of pijnstilling nodig zijn. Follow-up wordt niet aanbevolen.

Concluderend: ondanks dat een TUGSE er alarmerend uit kan zien, is er geen reden voor paniek.

## LITERATUUR

1. Fede F. Della produzione sottolinguale, o malattia del Riga. Atto Congresso italiano di pediatria. Atto Congresso italiano di pediatria 1890. Napoli 1891: 251-60.
2. Popoff S. Documents Iconographiques, fig. 450. Annales Dermatologie et Syphilographie; 1956: 83.
3. Elzay RP. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede's disease and traumatic eosinophilic granuloma). Oral Surg. 1983;55:497-506.
4. Aizic A, Raiser V, Solar I, Aharon Z, Shlomi B, Kaplan I. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: CD30 analysis and clonality for T cell receptor gene re-arrangement. Acta Histochem. 2019;121(8):151450
5. Velez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. Clin Exp Dermatol. 1997;22(3):154-6.
6. Sklavonou A, Laskaris G. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;58(4):431-6.
7. Segura S, Romero D, Mascaró JM Jr, Colomo L, Ferrando J, Estrach T. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: another histological simulator of CD30+ lymphoproliferative disorders. Br J Dermatol. 2006;155(2):460-3.
8. Salisbury CL, Budnick SD, Li S. T-cell receptor gene rearrangement and CD30 immunoreactivity in traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. Am J Clin Pathol. 1992;95(5):722-7

## KERNPUNTEN

- Het traumatisch ulceratief granuloom met stromale eosinofilie (TUGSE) is een zeldzame tumor van de mondholte.
- De kliniek en histopathologie kunnen initieel alarmbellen doen luiden maar het betreft een benigne self-limiting tumor.

## TREFWOORDEN

Traumatisch ulceratief granuloom met stromale eosinofilie - benigne tumor mondholte - Riga-Fede ziekte - traumatisch eosinofiel granuloom

## KEYWORDS

Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia - benign tumor of the oral cavity - Riga-Fede disease - traumatic eosinophilic granuloma

## CORRESPONDENTIEADRES

Simone van der Velden

E-mail: simonevandervelden@hotmail.com



## Man met een ulcererende tumor op de wang

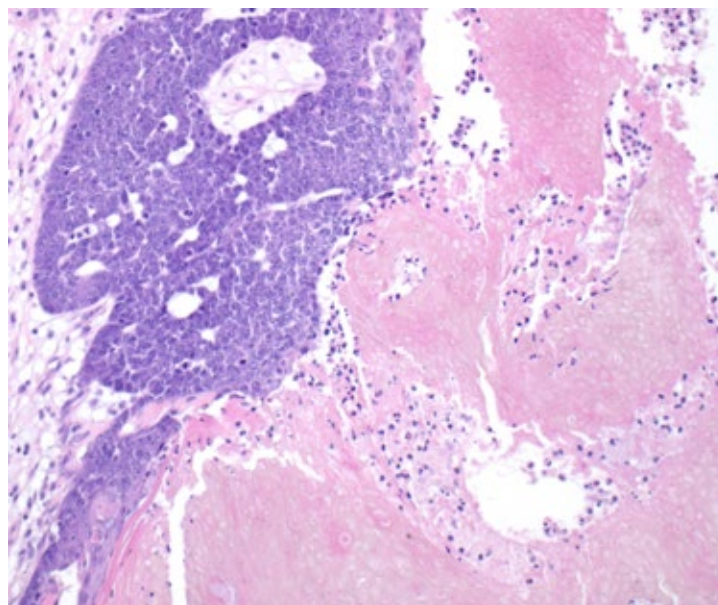
Zie pagina 33 voor de vraag.

### BESPREKING

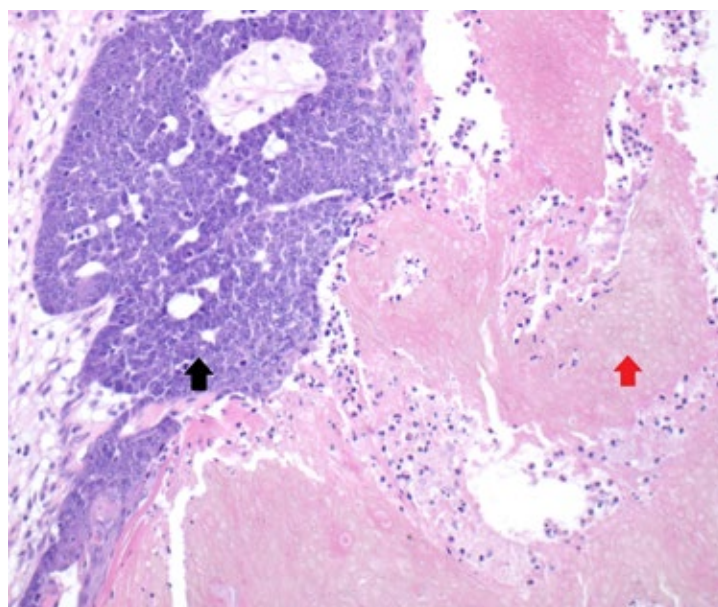
Histologie toonde een dermaal gelegen, multinodulaire en niet-omkapselde tumor, opgebouwd uit basaloïde cellen en de typerende 'ghost-cells' (afbeelding 1). Focaal was een connectie met de epidermis zichtbaar (afbeelding 2). Hierop stelden we de diagnose perforerend pilomatrixoom. Dit is een zeldzame variant van het klassieke pilomatrixoom. Het betreft een benigne crusteuze of ulcererende tumor uitgaand van de haarfollikel, waarbij de tumorcellen door de epidermis perforeren. [1,2] Of dit proces transepitheliale eliminatie betreft, blijft een onderwerp van discussie. [3,4] Een excisie wordt aanbevolen omdat de laesie kan blijven groeien. Tot op heden zijn +/- 130 pilomatrix carcinomen beschreven. [5] Het is nog onbekend of deze carcinomen een maligne transformatie van het pilomatrixoom betreffen of de novo ontstaan. Het carcinoom kent een agressieve groeiwijze, waarbij metastasering (met name naar de longen) is beschreven. [6]

### LITERATUUR

1. Zulaica A, Peteiro C, Quintas C, Pereiro M, Toribio J. Perforating pilomatricoma. *J Cutan Pathol.* 1988;15:409–11.
2. Arnold M, McGuire LJ. Perforating pilomatricoma—difficulty in diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:754–5.
3. Uchiyama N, Shindo Y, Saida T. Perforating pilomatricoma. *J Cutan Pathol.* 1986;13:312–8.
4. Honda Y, Oh-i T, Koga M, Tokuda Y. Perforating pilomatricoma: transepithelial elimination or not. *J Dermatol.* 2002;29:100–3.
5. Papadakis, M, de Bree, E, Floros, N, Giannikaki, E, Xekalou, A, & Manios, A. Pilomatrix carcinoma: more malignant biological behavior than was considered in the past. *Molecular and clinical oncology.* 2017;6(3):415–8.
6. Jones C, Tsoon M, Ho W, Portelli M, Robertson B, et al. Pilomatrix carcinoma: a 10 year review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2018;45:33–8.



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.





# In memoriam dr. Peter J.M.J. Bessems (1955-2020)

R.L.M.A. Prevoo

**Peter Bessems overleed op 7 oktober 2020 nadat hij 3,5 jaar met volle overtuiging had gevochten tegen een pancreascarcinoom. Peter was 30 jaar lang een zeer betrokken, betrouwbare, goedlachse en kundige collega in het ziekenhuis van Sittard-Geleen.**

Na het behalen van zijn artsdiploma (Utrecht, 1982) werd zijn enthousiasme voor de dermatologie gewekt door Hans van Gasselt, destijds dermatoloog in Maastricht. Over de tijd bij Van Gasselt kon hij vol enthousiasme en trots vertellen. Zijn opleiding tot dermatoloog kreeg hij van prof. W. van der Staak in, wat destijds nog heette, het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

In die jaren voltooide hij ook zijn proefschrift *The cryosurgical open-cone-spray method*. Dit alles - opleiding, het schrijven van een proefschrift en later ook de opbouw van zijn carrière in de periferie - ging in volledige harmonie en met alle steun van het thuisfront.

Vanaf 1990 bouwden wij samen de praktijk op in Sittard-Geleen en door de kansen die wij samen zagen én aanpakten, werd onze tijd onvergetelijk. Peter was van ons tweeën degene die op moeilijke momenten achterover kon leunen en mij ervan wist te overtuigen dat veel zaken door de tijd opgelost zouden worden en dat niet meteen op alles gereageerd hoefde te worden ...

Peter genoot van zijn werk als dermatoloog en had grote affiniteit met de behandeling van varices en het begeleiden van co-assistenten. "Ga niet boven de patiënt staan maar zie hem als een discussiepartner en kom samen tot het juiste beleid", luidde zijn motto en hij gaf dit ook mee aan de jonge dokters.

De laatste jaren had hij wel zijn twijfels bij allerlei nieuwe ontwikkelingen waarbij hij het verlies van het directe contact met zijn patiënten door de digitalisering moeilijk te accepteren vond.

Helaas heeft hij het moment van afscheid nemen van zijn geliefde dermatologie niet echt zelf kunnen kiezen en trad hij vanwege zijn voortschrijdende ziekte op 1 januari 2019 uit de vakgroep.

Geweldig vond hij het om in de hem resterende tijd tweemaal opa te worden en zijn tijd met zijn geliefden door te kunnen brengen, vergezeld van goede muziek. Muziek was van jongs af aan zijn andere grote passie. Die uitte zich onder andere in zijn betrokkenheid zijn bij de zieken-



huisomroep van het voormalige ziekenhuis St. Annadal in Maastricht tot het uitbouwen van zijn expertise op het gebied van geluidsinstallaties.

Peter, velen, met name je geliefden en ik, je oud-maat, missen je nu al en zullen dat de rest van hun leven blijven doen.

## CORRESPONDENTIEADRES:

Ruud Prevoo

E-mail: [r.prevoo@zuyderland.nl](mailto:r.prevoo@zuyderland.nl)

Dermatoloog, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard-Geleen



# NVDV-Standpunt voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

Domeingroep: Allergie en eczeem, mede namens Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE).

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem.

## ACHTERGROND

Janus kinase (JAK) remmers vormen een nieuwe klasse van zogenaamde 'small molecules' die aangrijpen op verschillende cytokine cascades die betrokken zijn bij diverse inflammatoire aandoeningen. De JAK familie bestaat uit 4 enzymen (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2); remming van één of meer van deze enzymen leidt tot remming van de JAK-STAT-signaleringsroute. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van constitutioneel eczeem (CE), zoals IL-4, IL-13, IL-31, TSLP en IL-22 maken gebruik van de JAK1 signaleringsroute.

Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STAT's verminderd wordt. Het effect van *baricitinib* bij CE is onderzocht in 2 identieke monotherapie fase 3 studies (BREEZE 1 en BREEZE 2; in totaal >1200 volwassen CE patiënten). De baricitinib-groepen toonden een dosis-afhankelijk significant effect op de daling van EASI score ten opzichte van de placebogroep na 16 weken behandeling (59,4% in de 4 mg groep; 51,9% in de 2 mg groep; 48,2% in de 1 mg groep ten opzichte van 34,8% in de placebogroep). Significant meer patiënten haalden de eindpunten EASI75 (75% reductie) en daling van 4 punten of meer in NRS jeuk in de baricitinib-groepen vergeleken met de placebogroep. Al na 1 week was er een significante daling van de jeukscore in de hoogste dosis groep ten opzichte van de placebogroep. [1] Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen mild; de meest voorkomende bijwerkingen waren nasopharyngitis en hoofdpijn. In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde fase 3 studie met 329 volwassen CE patiënten onderzocht men het effect van baricitinib (2 mg en 4 mg) in combinatie met lokale corticosteroïden (TCS) (BREEZE 7). [2] Het percentage dat EASI75 behaalde op week 16 was significant hoger in beide baricitinib-groepen ten opzichte van de placebogroep: 48% in de baricitinib 4 mg +TCS groep, 43% in de baricitinib 2 mg +TCS

groep en 23% in de placebo+TCS groep. Ook behaalde een significant hoger percentage patiënten in beide baricitinib-groepen een daling van 4 punten of meer in de NRS jeuk (44% in de baricitinib 4 mg+TCS groep, 38% in de baricitinib 2 mg+TCS groep, 20% in de placebo+TCS groep). Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen mild. Er was 1 patiënt met een longembolie in de 4 mg groep (10 weken na start baricitinib).

In een recent gepubliceerd artikel werd de veiligheid van baricitinib onderzocht in gepoolde data van acht studies (2531 patiënten en 2247 patiënt-jaren ervaring). [3] Deze analyse bevestigde het bekende veiligheidsprofiel van baricitinib.

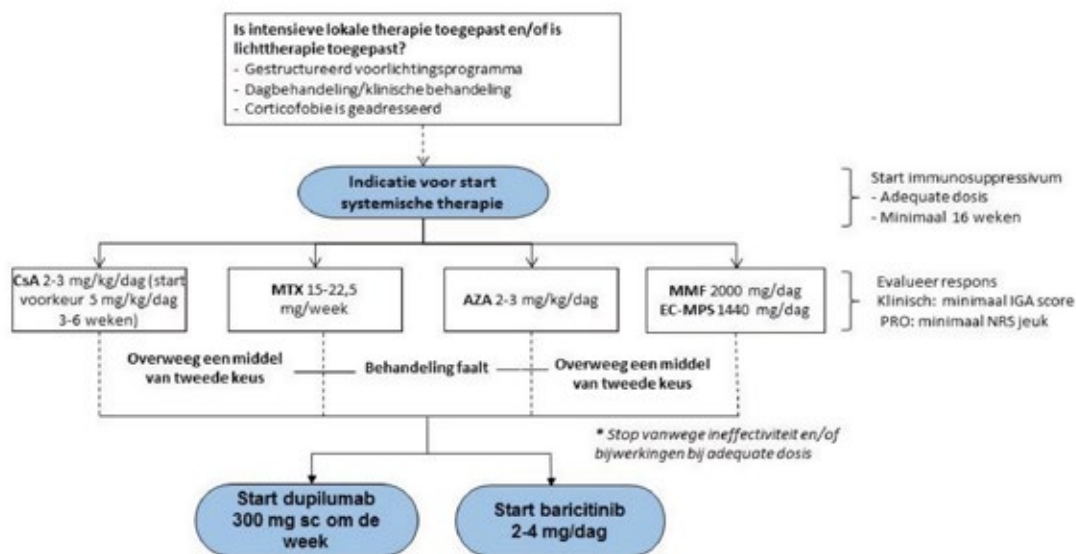
Baricitinib is al enige jaren op de markt voor de behandeling van reumatoïde artritis. Langetermijn van veiligheid van baricitinib werd bevestigd in 10 RA studies in 3770 patiënten met een mediane behandelduur van 4,2 jaar. [4]

Momenteel loopt een long-term extensiestudie met baricitinib in CE (BREEZE-AD3): de data van een interim-analyse zijn in 2020 gepresenteerd op de virtuele EADV en liet geen nieuwe veiligheidssignalen zien. Ook loopt er een studie met baricitinib in combinatie met TCS bij CE patiënten die gefaald hebben op ciclosporine-A (BREEZE-AD4).

## Meest voorkomende bijwerkingen: samenvatting

- Zeer vaak (>10%): verhoogd LDL-cholesterol, bovenste luchtweginfecties.
- Vaak (1-10%): herpes zoster, herpes simplex. Urineweginfecties. Pneumonie. Misselijkheid, gastro-enteritis. Huiduitslag. Trombocytose. Verhoogd ALAT.
- Soms (0,1-1%): opzwellen van gezicht, urticaria. Longembolie. Diepe veneuze trombose. Neutropenie. Hypertriglyceridemie. Acne. Gewichtstoename. Verhoogde waarden van ASAT of creatinekinase.

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/baricitinib>



Figuur 1. Aangepast behandel-algoritme systemische therapie bij CE.

Het navolgende standpunt is opgesteld door de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib.

## AANBEVELINGEN

### Label/indicatie conform EMA

Baricitinib is per 1 december 2020 beschikbaar als add-on geneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, die in aanmerking komen voor systemische therapie.

### Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van JAK remmers binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2021/2022. Gezien de vergelijkbare positie van dupilumab (add-on geneesmiddel) adviseert de domeingroep voor baricitinib dezelfde voorwaarden te hanteren (figuur 1).

De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om baricitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten tijdens aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA) en dupilumab.
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en ligt dit vast in het dossier.
4. Het eczeem is niet goed genoeg onder controle ondanks optimale zalftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij

er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

### Registratie in landelijk register

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de CE patiënten die starten met baricitinib zoveel mogelijk op te nemen in één van de twee landelijke registers, te weten BioDay ([www.bioday.nl](http://www.bioday.nl)) of TREAT NL ([www.treatregister.nl](http://www.treatregister.nl)).

### Dosering

Baricitinib is verkrijgbaar is 2 mg en 4 mg.

De standaard dosis van baricitinib is 4 mg 1x daags. De werkzaamheid van baricitinib kan worden versterkt als het gegeven wordt in combinatie met lokale corticosteroiden.

Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 8 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien.

Dosisaanpassing naar 2 mg wordt aanbevolen bij:

- leeftijd  $\geq 75$  jaar;
- patiënten met chronische of recidiverende infecties;
- creatinineklaring 30-60 ml/minuten. Het gebruik bij een creatinineklaring  $< 30$  ml/min wordt niet aanbevolen.

Een dosis van 2 mg eenmaal daags valt tevens te overwegen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor het afbouwen van de dosering.

### Contra-indicaties

- Maligniteiten in de voorgeschiedenis (met uitzondering van NMSC).
- Ernstige en/of chronische infecties.
- Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen.
- Zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.

- Verhoogd risico voor DVT of longembolie (= relatieve contra-indicatie, denk aan hogere leeftijd, immobilisatie bij voorbeeld ten gevolge van operatie, obesitas, voorgeschiedenis DVT of longembolie).

### Monitoring

Omdat de JAK remmers nog niet opgenomen zijn in de landelijke richtlijn CE, is er nog geen specifiek monitor-protocol voor patiënten met CE. Op basis van de veiligheidsformatie uit studies bij CE en monitor-protocollen bij RA heeft de domeingroep het volgende monitor-protocol opgesteld voor baricitinib:

### Opmerkingen bij laboratorium monitoring:

- De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan  $0,5 \times 10^9$  cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan  $1 \times 10^9$  cellen/l of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/l. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- *Creatinefosfokinase (CK)*: In gecontroleerde onderzoeken bij CE die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van CK vaak voor en traden op bij 3,3%, 2,5% en 1,9% van de patiënten behandeld met respectievelijk 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Bij alle indicaties waren de meeste gevallen van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt.
- *Trombocytose* In gecontroleerde studies bij CE die tot 16 weken duurden, traden stijgingen van de aantallen trombocyten tot boven  $600 \times 10^9$  cellen/l op bij 0,6% van de patiënten behandeld met baricitinib 4 mg en 0% van de patiënten behandeld met placebo. Er werd geen verband waargeno-

men tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard.

### Advies vaccinaties

Tijdens behandeling geen vaccins met levend-verzwakte virussen toedienen. Voor start behandeling reisanamnese afnemen.

### Actieve infectie

Als een infectie optreedt: behandeling tijdelijk staken als standaardbehandeling van de infectie niet effectief is. Behandeling pas hervatten nadat de infectie verdwenen is.

### Operatie

Waarschijnlijk verhoogd infectierisico na operatie, behandelbaar dient te overwegen eventueel in overleg met operateur om tijdelijk te stoppen (minimaal 1 week).

### Zwangerschap

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. **Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling.** Als een patiënte tijdens het gebruik van baricitinib zwanger wordt, moeten zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en baricitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Tabel 1.

| Parameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Bij intake | Periode in weken |       |           | Tijdens onderhouds- dosering (elke 3-6 mnd) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|-------|-----------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            | 4 wkn            | 8 wkn | 12-16 wkn |                                             |
| IGA en NRS <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| <b>Bloedonderzoek:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                  |       |           |                                             |
| • Hb, leukocyten, trombocyten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| • leukocyten differentiatie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| • ALAT, γ-GT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| • serum creatinine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| • CK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | x          | x                | x     | x         | x                                           |
| • Cholesterol en triglyceriden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | x          |                  |       | x         | jaarlijks                                   |
| HIV <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | x          |                  |       |           |                                             |
| HBV/HCV <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | x          |                  |       |           |                                             |
| Zwangerschap <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | x          |                  |       |           |                                             |
| TBC screening <sup>**</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | x          |                  |       |           |                                             |
| X-thorax (tenzij <6mnd geleden)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | x          |                  |       |           |                                             |
| Grenswaarden: Leukocyten $<3,0 \times 10^9/L$ ; Trombocyten $<100 \times 10^9/L$ ; ALAT en/of γ-GT $>2 \times$ de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL-arts; Bij stijging van serum creatinine $>130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient men de frequentie van controles te intensiveren en eventueel de dosering aan te passen. |            |                  |       |           |                                             |

\* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen)

\*\* zie FMS richtlijn Tuberculosescreening voorafgaande aan immunosuppressieve medicatie.



## Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen; bij mannen was geen effect op de spermatogenese.

## ONDERBOUWING

CE is een veel voorkomende chronische, inflammatoire huid-aandoening en treft 15–20% van de kinderen en 1–3% van de volwassenen. Het grootste deel van de patiënten is goed te behandelen met lokale therapie eventueel in combinatie met lichttherapie. Er is een klein percentage CE patiënten waarbij het eczeem niet goed te controleren is met veilige hoeveelheden lokale therapie. Voor deze patiënten is systemische therapie een goede optie. De overwegingen om te starten met systemische therapie zijn uitgebreid beschreven in een artikel van de IEC (International Eczema Council). [5]

In de herziene richtlijn constitutioneel eczeem (2019) is in het hoofdstuk over systemische therapie een algoritme opgenomen voor starten van systemische therapie, waarbij alle conventionele immunosuppressiva en dupilumab zijn opgenomen.

Baricitinib is de eerste JAK remmer die geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van baricitinib bij volwassen CE patiënten is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever bleek dan placebobehandeling. Het klinisch effect wordt duidelijk versterkt door toevoegen van lokale corticosteroiden. Baricitinib is al enkele jaren op de markt voor reumatoïde artritis; de studies bij CE laten geen nieuwe veiligheidssignalen zien. Systemische immunosuppressiva in het algemeen kunnen op lange termijn (huid) maligniteiten ontwikkelen. De follow-up van de beschreven studies is te kort om dat theoretische risico te kunnen detecteren. Dit risico dient meegenomen te worden in de afwegingen bij de keuze voor baricitinib. Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor CE.

Gezien de nog beperkte systemische behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig CE is baricitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab (add-on geneesmiddel) adviseren de NVDV (domeingroep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) baricitinib nevensgeschikt te positioneren

naast dupilumab in het behandel-algoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab.

## Samen beslissen

Voor het eerst ontstaat er bij CE de situatie dat wanneer lokale therapie inadequaat blijkt te zijn én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF) faalt, er nu keuze is tussen twee nieuwe middelen die vooralsnog nevensgeschikt zijn: dupilumab en baricitinib. In de afweging voor de keuze is het van belang om in het proces van ‘samen beslissen’ de voor- en nadelen (benefits/harms) van beide duidelijk te benoemen, te bezien vanuit de persoonlijke context en voorkeuren van de patiënt en eventuele co-morbiditeiten. Over die voor- en nadelen per middel moet in de praktijk bij diverse patiëntengroepen nog meer duidelijkheid ontstaan, liefst gemonitord in BioDay of TREAT.

*Datum bestuurlijke vaststelling: 18 december 2020*

*Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2021*

## LITERATUUR

1. Simpson EL, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020 Aug;183(2):242-255.
2. Reich K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* Published online September 30, 2020.
3. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep 14.
4. Genovese M. Safety profile of baricitinib in RA up to 8.4 years. Poster presentation EULAR 2020.
5. Simpson EL, de Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):623-633.

---

## CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



# Richtlijnen NVDV – Waar staan we, waar gaan we heen?

W.A. van Enst<sup>1</sup>, K. Geelen<sup>2</sup>

**'Hoe ervaart u het gebruik van de richtlijnen?' 'Waar is behoefte aan?'** Dit zijn vragen die we in een enquête voorlegden aan de leden. In dit artikel gaan we in op de antwoorden en de voorgestelde verbeterpunten. Dit alles mondt uit in een voorstel voor aanpassing van het huidige format van de richtlijnen. Tevens schetsen we de toekomstvisie op richtlijnen van de FMS, aangezien de NVDV ook betrokken is bij richtlijntrajecten van andere wetenschappelijke verenigingen.

## AANLEIDING

Sinds de inrichting van de richtlijncommissie van de NVDV in 1997 groeide het aantal richtlijnen in de dermatologie gestaag. Zo zijn er momenteel bijna 30 dermatologische richtlijnen. Binnen de NVDV verschoof het zwaartepunt daarbij van 'het opstellen van een nieuwe richtlijn' naar 'het onderhoud van een bestaande richtlijn'. Tevens maakte de vereniging in die periode een enorme professionaliseringsslag die continu doorgaat. Doordat men aan richtlijnen steeds meer eisen stelt, is het opstellen van een richtlijn complexer, de verantwoording uitgebreider en daarmee de uiteindelijke richtlijn langer (en langer). Dat richtlijnen daarnaast steeds vaker multidisciplinair worden ontwikkeld, is daaraan mede debet. Bij het opstellen van een richtlijn betreft de NVDV naast andere medisch-specialistische verenigingen ook vaak het NHG, patiëntenverenigingen en paramedici. Via een enquête wilden we inzichtelijk krijgen hoe dermatologen de richtlijnen ervaren en waar zij tegen aanlopen bij het gebruik ervan in de praktijk.

## ENQUÊTE UITKOMSTEN

De leden van de NVDV zijn via de nieuwsbrieven (mei en juni 2020) en een separate mailing in juni geattendeerd op de enquête. De enquête is door 211 leden ingevuld.

Er zijn drie belangrijke uitkomsten van de enquête:

- In de huidige vorm, worden richtlijn zelden tot nagenoeg nooit gebruikt (64%)

De richtlijn in zijn huidige vorm (volledige richtlijn) lezen of gebruiken respondenten zelden (52%) tot nagenoeg nooit (12%). Slecht 34% geeft aan de volledige richtlijn regelmatig te gebruiken (figuur 1).

- Het huidige format is niet ideaal (88%)

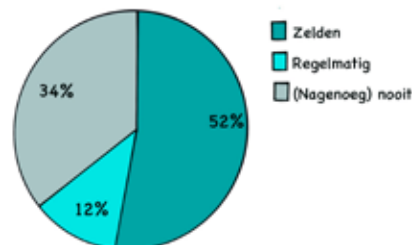
Ook kunnen we concluderen dat we momenteel niet het ideale format van de richtlijn gebruiken (figuur 2). Slechts 7% van de geënquêteerden ziet het huidige format, de volledige richtlijn, als ideaal. Het overgrote deel van de ondervraag-

den ziet meer in een samenvatting; dan wel met de volledige onderbouwing elders (32%), een beperkte onderbouwing (18%) of onderbouwing via een notenapparaat (10%).

- De richtlijn wordt gebruikt op meerdere platformen

Een groot deel van de respondenten gebruikt de website van de NVDV (88%) om de richtlijn of de samenvatting te raadplegen (figuur 3). Tevens maakt 37% gebruik van de samenvatting in het tijdschrift. Een beslisboom via een app zegt 50% van de respondenten te gaan gebruiken.

Hoe vaak gebruikt/leest u de complete richtlijn?



Figuur 1: Gebruik volledige richtlijn

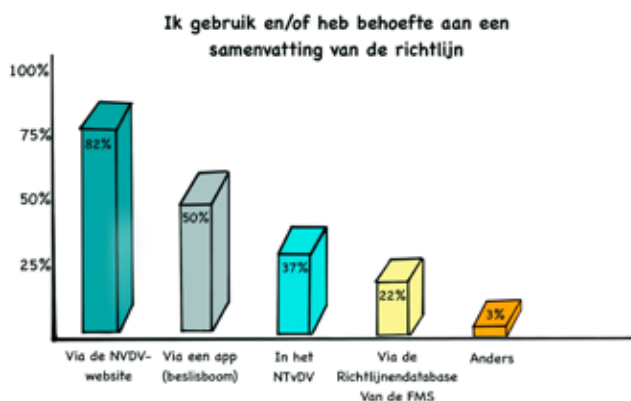
Wat is het ideale format?



Figuur 2: Ideale format richtlijn

<sup>1</sup> Klinisch epidemioloog NVDV

<sup>2</sup> Coördinator kwaliteit en beleid NVDV



Figuur 3: Gebruik/behoefte platform

Welke belemmeringen ervoeren dermatologen bij het gebruik van richtlijnen in de praktijk? Met name de lengte van de richtlijnen en daarmee de uitgebreidheid van de richtlijnen benoemt men als hét heikele punt. De omvang maakt het lastig om snel een antwoord te kunnen vinden op een vraag en beperkt de toepasbaarheid in de spreekkamer. Andere punten die naar voren kwamen, zijn de vindbaarheid en zoekfunctie op de website. Tevens heeft men suggesties aangedragen om de implementatie van richtlijnen te bevorderen.

## EN NU?

Er lijkt dus veel winst te behalen als de NVDV erin slaagt het gebruik van de richtlijnen in de praktijk te verbeteren. Hiertoe willen we de komende tijd het navolgende voorstel kritisch gaan wegen:

- Een (uitgebreide) samenvatting zal als primaire document gaan dienen.
- De huidige (volledige) richtlijn zal als achtergronddocument gaan fungeren.

- Deze (uitgebreide) samenvatting van de richtlijn zal digitaal via de website van de NVDV te benaderen zijn.
- In de samenvatting van de richtlijn wordt met diverse hyperlinks naar het achtergrond document verwezen waar de verdere onderbouwing te vinden is alsmede de verantwoording.
- Bij de ontwikkeling van nieuwe richtlijnen en het herzien van een eerder verschenen richtlijn wordt, waar mogelijk, een beslisboom toegevoegd.

Ook de suggesties ter bevordering van de implementatie uit de enquêteresultaten nemen we mee in dat proces. Tot slot: de samenvatting van de richtlijnen blijven verschijnen in het NTvDV en de richtlijn zal vindbaar zijn in de richtlijndatabase van de FMS.

## TOEKOMST VAN RICHTLIJNEN VOLGENS DE FMS

De Federatie maakt overkoepelend beleid voor richtlijnen voor alle wetenschappelijke verenigingen. Op de website van de Federatie, [www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl), staan meer dan 650 medisch-specialistische richtlijnen. De richtlijnen waarvoor de NVDV momenteel verantwoordelijk is, horen hier ook bij. De Federatie onderzoekt momenteel in diverse projecten hoe het onderhoud van richtlijnen te verbeteren is op een zo efficiënt en doelmatig mogelijke wijze. Dit kan in de toekomst een wijziging van onze richtlijnenorganisatie betekenen. Als NVDV denken we actief mee over dit onderwerp en zullen we participeren in de pilots om te onderzoeken wat dit betekent voor de dermatologische richtlijnen.

## CORRESPONDENTIEADRES:

Kim Geelen

E-mail: [k.geelen@nvdv.nl](mailto:k.geelen@nvdv.nl)



## Over hoofd en hart van Bernd Arents

# Van eczeempatiënt tot wetenschapper

**Bernd Arents heeft al sinds zijn geboorte (1964) ernstig constitutioneel eczeem. Hij werkte jarenlang als ICT-manager bij beursgenoteerde bedrijven en overheidsinstellingen, tot hij daar in 2003 om andere gezondheidsredenen mee moest stoppen. Sinds 1996 is hij vrijwilliger bij de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), onder andere zeven jaar als bestuursvoorzitter. Vanaf 2003 heeft hij zich toegelegd op patiëntenparticipatie en wetenschappelijke raakvlakken daarmee. Hij is erelid van de NVDV en sinds eind 2019 ook editor bij het *British Journal of Dermatology* (BJD): aanleiding voor het NTvDV om daar eens dieper op in te gaan met deze "avonturier vanuit huis", met "het hart bij de patiënt en het hoofd bij de methodologie".**

*U maakte een zeldzame carrière: van patiënt (met alle respect) tot aan wetenschapper. Hoe is dat zo gekomen? Wat waren de beslissende momenten?*

"De NVDV speelde hierin een heel grote rol. Voor de eerste NVDV-eczeemrichtlijn in 2003 vroeg Carla Bruijnzeel-Koomen de VMCE om deel te nemen aan de werkgroep. Ik voelde daar wel voor. Daar leerde ik ook Jannes van Everdingen kennen. Hij opende mij de ogen. Heel naïef – niets menselijks is mij vreemd – dacht ik toen nog dat alles wat in een wetenschappelijk tijdschrift staat ook echt 'helemaal waar' is. Nou, daar valt wel wat op af te dingen! Ik maakte kennis met de systematiek van evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO), die destijds gangbaar was voor het maken van richtlijnen." Het was een eerste les in relativering, al waren de docenten zeker niet mild. "Carla en Jannes waren heel streng in de leer, en op een of andere manier klikte dat wel met mijn geprogrammeerde ICT-brein. Een ander kantelmoment deed zich voor toen de NVDV me in 2013 benaderde met de vraag of ik namens de huidpatiënten zitting wilde nemen in de Autorisatiecommissie Richtlijnen. Oorspronkelijk bekeek ik al die richtlijnen als patiënt, maar gaandeweg raakte ik steeds meer vertrouwd met de methodologie van artikelen beoordelen, althans binnen de context van richtlijnontwikkeling. Ook de GRADE-systematiek kreeg ik zo onder de knie."

### ESTHETISCHE BELEVING

Een leerschool die verliep via de wetten der geleidelijkheid. "Ik was zo brutaal om kritische opmerkingen te maken", Arents stelt het met een mengeling van ironie en enige schroom, "en dat werd duidelijk gewaardeerd. Zeker door dermatoloog en methodoloog Esther van Zuuren, ook lid van de autorisatiecommissie. Zij benaderde mij of ik trek had om met haar een systematische review naar indifferente middelen bij eczeem uit te werken." De stilte die volgt, zegt alles over het belang van dit voor Arents beslissende moment: "Dat was een geweldige ervaring, en leidde tot mijn eerste publicatie. Een eerste wetenschappelijke publicatie is als een eerste liefde: die laat een onuitwisbare indruk achter. Esther en ik werken nog steeds samen, en ze is zelfs uitgegroeid tot mijn dierbaarste vriendin."

"Een andere weg was via de UMC's, via mensen als Marjolein de Bruin, Marie-Louise Schuttelaar, Suzanne Pasmans en Phyllis Spuls en vele anderen. Zo heeft Phyllis mij via de VMCE betrokken bij het TREAT-register, en daardoor nu ook in het internationale COVID-19-eczeemregister (SECURE-AD). Het klinkt als een cliché, maar van het een komt het ander. En voor je het weet ben je 17 jaar verder." Een spontane lach ontsnapt aan zijn altijd vrij serieuze gezicht.

*Wetenschappelijk onderzoek heeft de reputatie saai te zijn. Wat maakt het beoordelen van onderzoek voor u zo spannend?*

"Saai? Wie zegt dat? Ik heb dat helemaal niet. Ja, onderdelen ervan zijn soms ongelofelijk taai. Zoals het screenen van 2500 abstracts voor een review. Maar dat is gewoon werk wat erbij hoort. Misschien heeft het te maken met mijn ICT-achtergrond. Als iets helemaal volgens de regels verloopt en vervolgens klopt, dan vind ik dat gewoon mooi. 'Mooi' in de zin van een esthetische beleving. Daarom was de rosacea-richtlijn van de NVDV zo geweldig. Esther en ik hadden met de al evenzeer geweldige Mireille van der Linden al een systematische review gedaan voor het BJD. Alles netjes volgens Cochrane en GRADE. Heerlijk."

### ZIEKTELAST GEMETEN

Dat bleek een goede basis voor de volgende stap: "Daarna meteen de richtlijn opgebouwd, vanaf een blanco pagina, helemaal volgens AGREE en GRADE. Met als sluitstuk een behandelalgoritme. Niet alleen handig voor artsen, maar ook voor patiënten, want de patiëntenfolder hebben we ook herzien. Echt een geweldige ervaring."

"Bij eigen onderzoek is het weer anders. Ik heb onderzoek gedaan naar de ziektelast van mensen met ernstiger eczeem in negen Europese landen. Als hoofdonderzoeker, samen met hoogleraar Johannes Ring, leidde dat tot drie publicaties, vier conference abstracts en posters, en twee EADV-presentaties. Toen ik de eerste data zag, sprongen de tranen in mijn ogen: zoveel mensen met zoveel eczeemlast. Net zoals ik. Maar dan komt het uitwerken, en dat is een



moeizaam proces. Je doet alles voor het resultaat. En daar ben ik erg trots op. Dus saai? Daar herken ik me totaal niet in.”

*Zijn er binnen die beoordelingen terreinen waar u zelf speciale belangstelling voor hebt? Waar let u speciaal op?*

“Het zal geen verrassing zijn dat mijn hart ligt bij de patiënt en mijn hoofd draait om methodologie. Geen patiënt heeft baat bij onderzoek of een richtlijn die methodologisch niet helemaal klopt. Mijn ‘held’ professor Hywel Williams noemt het *waste of research*. En ik heb op een of andere manier een neus voor dingen die niet helemaal kloppen. Daarom vind ik peer review ook zo leuk. Inmiddels heb ik er pakweg 130 gedaan. Als je eenmaal auteur bent, dan weten ze je blijkbaar ook te vinden voor review!”

*Waarom is het toch zo moeilijk om patiënten actief te betrekken bij onderzoek, anders dan in de rol van proefpersoon? In welke onderzoeksfase – van idee via opzet tot analyse – ziet u vooral een rol van patiënten en hun organisaties weggelegd? Zijn patiënten voldoende geschoold om dat werk te verrichten? En wat kunnen ‘we’ doen om dat te verbeteren?*

“Alles is een kwestie van wennen, en alles valt te leren. De patiëntenparticipatie begon pas echt met het aids-activisme. *ACT-UP!* is zo’n sprekend voorbeeld. Patiënten hebben in alle fases een rol. Bij het prioriteren van onderzoeksvragen, bij het ondersteunen van subsidieaanvragen zoals bij ZonMw, bij het beoordelen van uitkomstmaten die belangrijk zijn voor patiënten. Ook belangrijk is de beoordeling van protocollen van fase 3-onderzoek uit het oogpunt van patiënten: is het te doen, is het ethisch, voegt het iets toe, wordt er gemeten wat voor de patiënt van waarde is? Bij richtlijnen is de NVDV zelf een voorloper met patiëntenparticipatie.”

Arents draait de rollen even om, en stelt zichzelf een vraag: “Is het moeilijk om hiervoor patiënten te vinden? Ja. Je hebt patiënten nodig die verder willen kijken dan hun persoonlijk belang. Die dus kunnen spreken in het belang van een groep en met kennis van zaken. Verder is het echt nodig dat je de taal spreekt en begrijpt. Het jargon. Dus je moet als patiënt wel academische belangstelling hebben, maar dat is niet genoeg. Degenen die dat hebben, moet je ook opleiden, en dat gebeurt ook.” Dan spreekt de pragmaticus in hem: “En verder is mijn advies: gewoon doen.”

## TAKENPAKKET

*Vorig najaar bent u benoemd tot Patient Associate Editor van het British Journal of Dermatology. Hoe zijn ze bij u terechtgekomen?*

“BJD-hoofdredacteur Alex Anstey vroeg mij op basis van een peer review om een begeleidend commentaar. Dat vond hij een goed stuk. Toen de vacature patient editor verscheen, heb ik meteen gesolliciteerd.”

*Wat is specifiek uw taak binnen de redactie?*

“Het komt op twee dingen neer. Als eerste zorgen dat er van belangrijke artikelen samenvattingen zijn die begrijpelijk zijn voor patiënten. Ten tweede de stem van de patiënt laten horen in het *BJD*. Dat kan door een artikel in de sectie *Perspectives*. Die sectie staat open voor artsen én patiënten. Of

samen, kan ook. Het doel is de lezer aan het denken te zetten of een discussie aan te wakkeren. ‘Thought provoking’, is de term.”

*Wat ziet u zelf als uw eigen doel in die functie? Wat streeft u na?*

“Dat is precies hetzelfde als in al die andere dingen die ik doe: zorgen dat de patiënt gezien en gehoord wordt.” Arents wordt emotioneel, en herpakt zich. “Ja, ik word daar oprecht emotioneel van. Ik heb me als kind met ernstig eczeem zo kwetsbaar en afhankelijk gevoeld. En er werd letterlijk over je hoofd heen gepraat. Ik heb inmiddels wel geleerd hoe het is patiënt te zijn in een behandelrelatie en je dus uit te spreken. Dat kan niet alleen, dat moet!”

*Het benoemen van een Patient Associate Editor is iets nieuws, in onze ogen. Zijn er andere wetenschappelijke tijdschriften die deze constructie hebben ingevoerd, voor zover u weet?*

“Zeker. De bekendste is denk ik wel Amy Price, bij het *BMJ*. Zij schrijft ook geweldige blogs op de opiniepagina van het *BMJ*.”

## AVONTURIER VANUIT HUIS

*Het NTVG noch het NTVDV kent deze constructie. Overtuig ons dat we dit zouden moeten doen!*

“Ik hoop dat ik de toegevoegde waarde al duidelijk heb gemaakt. Helaas ontbreekt een standaard aanpak. Doe het vooral stapsgewijs. Initieer bijvoorbeeld een patient review in aanvulling op peer review bij artikelen die daarvoor geschikt zijn. Vraag auteurs ook een lekensamenvatting. Bij het *BJD* vraagt men tegenwoordig een patiëntensamenvatting bij ieder manuscript, al is dat nog geen verplichting. Maak dus een *NTVDV*-plekje vrij voor die samenvattingen voor patiënten. En bouw het langzaam uit.”

*Betekent de nieuwe functie dat u voortaan per eerste klas naar Londen reist of, in post-coronatijden, businessclass naar Londen vliegt?*

“Een glorieuze inval, was dat maar waar! Nee, ik reis liever niet. Ik voel me wel thuis in Zoom. Vorige maand hadden we bij het *BJD* een bijzonder goed geslaagde, jaarlijkse editorsbijeenkomst, met meer virtuele aanwezigen dan ooit. En het was een eer en genoeg om in dit selecte gezelschap te mogen verkeren en mijn aandeel plenair te presenteren. Ik kan je zeggen: het is en blijft een enorm avontuur.”



# Nicole Kelleners-Smeets

Fotografie: Max Smeets | Halssieraad: Tizia Jewels and Art



Nuchter met, mits gedoseerd, een enkel uitbundig trekje. Zou dat een typering kunnen zijn van Nicole Smeets (Tegelen, 1973)? Met uitzondering van een uitstapje naar Brabant, als anios in het Franciscus Ziekenhuis in Roosendaal, kregen haar leven en werk gestalte in Maastricht. Vanaf de studiegeneskunde, via onderzoeks-anios, opleiding tot dermatoloog en promotie tot aan stafid dermatologie (vanaf 2006), universitair hoofddocent (sinds 2012) en momenteel al weer vijf jaar waarnemend afdelingshoofd. Wie is deze ambassadeur van de Mohs chirurgie?

**Wat was als jonge meisje uw grote toekomstfantasie?**

"Ik ben over het algemeen vrij nuchter en geniet van de dag. Ik kon wel heerlijk wegdromen bij de aloude Sisi-films, met de jonge Romy Schneider in een romantische glansrol, en als meisje zag ik mezelf wel in zo'n jurk."

**Was dermatologie een jeugdliefde of een latere liefde? Welk ander specialisme zou u achteraf ook mooi hebben gevonden?**

"Dermatologie was een latere liefde. De combinatie van poliklinische korte contacten, chronische patiëntenzorg en het chirurgische deel van ons vak zou ik eventueel ook bij KNO en bij huisartsgeneeskunde kunnen vinden."

In 2014 promoveerde Kelleners op het proefschrift *Refining indications for Mohs micrographic surgery in treatment of facial basal cell carcinoma*, met als promotores Martino Neumann en Gertrud Krekels. Dit onderwerp, dit proefschrift, zou een richtingwijzer blijken voor de uitbouw van haar professionele leven. "Ik ben sinds de oprichting voorzitter van de werkgroep Mohs chirurgie van de NVDV. We hebben de afgelopen jaren hard gewerkt aan de eerste leidraad Mohs chirurgie, zetten de registratie op van dermatologen en centra, voerden gesprekken met zorgverzekeraars, publiceerden een eerste update van de leidraad en werken nu, samen met enkele bestuursleden, aan een *position paper* Mohs chirurgie. Die *position paper* is gepresenteerd in de Algemene Ledenvergadering van de NVDV en bevindt zich momenteel – het is eind november 2020 – in de commentaarfase onder leden."

**U neemt begin 2021 afscheid van de werkgroep. Waarom?**

"Ik ben van mening dat een werkgroep gebaat is bij doorstroming van leden opdat er een goede mix blijft van ervaren werkgroepleden en nieuwe, frisse leden. Vandaar dat ik nu het klassieke stokje wens over te dragen." Wat niet onbelangrijk is: "Met veel voldoening kijk ik terug op wat we, met de hele werkgroep, hebben bereikt. Al hebben we, met momenten persoonlijk gericht, heel wat commentaar te verwerken gekregen."

**Is Mohs chirurgie een game-changer, voor dermatologie en/of mensen met hoog-risico keratinocyt carcinomen in het gelaat?**

Zonder aarzeling: "Mohs chirurgie heeft er mede voor gezorgd dat de dermatoloog handvaardiger werd. De combinatie van chirurgie,

pathologie en het reconstrueren van een defect maakt dat je een compleet pakket kunt aanbieden aan de patiënt."

**Wat maakt het boeiend om werkgroepid te zijn?**

"Het is mooi iets te kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van de dermatologie in Nederland, in dit geval specifiek de dermato-oncologie. Als academisch specialist was ik eerder vooral met wetenschap bezig. In de projectgroep moest ik veel meer mijn managementvaardigheden aanspreken. Deze projectgroep bestaat uit een heel goede mix van dermatologen in een algemeen ziekenhuis, in een ZBC en in de academie. We kunnen behoorlijk van mening verschillen maar er is veel onderling respect en zo komen we er altijd wel uit. Het is een fijne groep."

**Hoe ziet u de toekomst van de dermatologie in het algemeen?**

"Onze kansen liggen in het focussen op kwaliteit en samenwerking. Er zullen meer interdisciplinaire samenwerkingen ontstaan. Van de ene kant is het een kans; een mogelijke bedreiging zie ik in digitale dermatologie. Bij consulten op afstand kunnen we makkelijker relevante details over het hoofd zien en een groot deel van de patiënten (plus dokters) zal daarnaast het menselijk contact missen."

**Wat maakt dermatologie in een umc bijzonder?**

"De nauwe en altijd dynamische samenwerking met collega's en arts-assistenten die graag willen leren maar ook kritisch zijn. Voor mij is daarnaast nog steeds de oncologie aantrekkelijk die we op hoog niveau kunnen uitvoeren dankzij intensieve samenwerkingen met andere specialisten. Werken in het MUMC+ is extra bijzonder omdat we zorg aanbieden van anderhalve tot derde lijn. En natuurlijk de wetenschap; er zijn nu eenmaal van die oude liefdes die niet roesten."

**Wat heeft Maastricht wel en niet te bieden?**

"Maastricht is een prachtige stad met een evenzeer prachtig centrum, een mooi theater, pleinen vol terrassen in de zomer en gelegen in een uniek heuvelland. Het is echter geen grote stad, dus soms is de keuze wat beperkt." Over haar geheimtip: "Een wandeling op de Pietersberg inclusief de ENCI-groeve, waar decennialang mergel is gewonnen, om vervolgens de stad in te wandelen en te genieten van bourgondisch Maastricht bij Café Sjik in de Sint Pieterstraat."

**Wat doet u graag in uw vrije tijd?**

Kelleners ontpopt zich als een gezelligheidsmens: "Spelletjes spelen met de kinderen, borrelen met vrienden, lekker eten, wandelen en hardlopen met vriendinnen, skiën en op 'avontuur' gaan met de kinderen."

**Waarvoor mogen ze u 's nachts wakker maken?**

"Een dansfeest, bij voorkeur op jaren negentig gabbermuziek."

**Wat is uw guilty pleasure?**

"De vrijmibo met een La Chouffe! Voor wie het niet weet: dat is een ongefilterd blond bier dat hergist op de fles. Aangenaam fruitig, gekruid met koriander en een lichte hopsmaak."