

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.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

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'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie 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 Sponsele

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 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@nvdv.nl

INHOUD

WETENSCHAP

- 3** Voorwoord: Melanocide, een weekboek
- 4** Opleidingsgeschillen binnen de dermatologie
- 9** Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen en urticaria
- 13** Beperk het trauma van een ingreep
- 17** JAK remmers bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem
- 19** Atypische sarcoïde nodi in relatie met het coronavirus?
- 23** Osteopenie bij langdurig gebruik van methotrexaat
- 26** Allergeen hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA)
- 28** Allergeen geraniol
- 31** Proefschrift: Hidradenitis suppurativa – van pathogenese tot ziektelast
- 34** Proefschrift: Cutaan plaveiselcelcarcinoom in het hoofd/halsgebied
- 37** Pellagra: de vergeten groente onder de dermatosen

VERENIGING

- 43** Nationaal Constitutioneel Eczeem Project gestart
- 47** UPDATE trial: onderzoek naar lichttherapie bij constitutioneel eczeem – doe mee!
- 49** Patiëntinstructie en educatie: een essentiële stap in de behandeling van scabiës
- 50** NVDV-standpunt Nazorg bij dermato-oncologie
- 51** Protocol Hyason beschikbaar

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.



Melanocide: een weekboek

R.C. Beljaards

Het is kersvers *1 januari*, de vuurwerkshow in Rotterdam gaat wegens de storm niet door, maar op de Erasmusbrug staat ineens de tekst “White Life Matters”. Niet alleen de tekst is opvallend, maar ook het feit dat – in dit tijdperk waarin we zelfs naar de precieze locatie van de Oerknal zoeken – niemand weet wie of waar vandaan het wordt geprojecteerd.

Ik moet aan de tekst op de brug denken als op mijn eerste spreekuur van het jaar, het is *2 januari*, een patiënte op herhaalconsult komt. Zij heeft een uitgebreide vitiligo, waarbij bijna haar hele gelaat en handen zijn aangedaan. Alle pogingen om haar huid weer te laten bevolken door melanocyten waren vergeefs. Ze heeft overwogen of ze de laatste oorspronkelijk bruine gebieden opgebleekt wil hebben en de rest van het leven met een witte huid wil doorgaan. Haar conclusie is uiteindelijk duidelijk en resoluut; natuurlijk wil ze dat niet, ze is trots op haar afkomst en het pigment is dat van haar voorouders.

We hebben een woke beweging nodig en inclusiviteit lijkt niet vanzelfsprekend. Ontwerper Daniel Quasar vond het nodig om de pride vlag te voorzien van nieuwe banen, waaronder een zwarte voor aidsslachtoffers en een bruine voor lhbt-ers van kleur. Het symbool van regenboogkleuren was schijnbaar niet inclusief genoeg. Maar is dat benoemen van en indelen in steeds meer hokjes juist niet eerder bevestigend voor verschillen in identiteit tussen mensen in plaats van het benoemen van de overeenkomsten? Bij mijn patiënte doet in ieder geval haar (bijna) witte huid noch haar zwarte afkomst ertoe, ze voelt zich gewoon “mens” zegt ze. Een zwartwit geblokte vlag is helaas voorbehouden aan het circuit van Zandvoort.

3 januari. Er blijkt meer vuurwerk afgestoken te zijn dan voor de coronacrisis. Juist in steden met vuurwerkverboden ging het los. Ook in mijn eigen gemeente Bloemendaal vond de burgemeester een vuurwerkverbod zinvol, villa's met rieten daken moeten immers worden beschermd. Terwijl, alvorens verordeningen en richtlijnen op te stellen, de eerste vraag

had moeten zijn of er draagvlak voor bestaat en handhaving mogelijk en haalbaar is. Een parallel naar de bureaucratie in de zorg is snel gemaakt: de drang van beleidsmakers naar regelgeving, uniformering en richtlijnen is groot, maar draagvlak ontbreekt, het doel is onduidelijk en handhaving is onmogelijk. Elke nieuwe patiënt brengt ons welgeteld 34 muisklikken verder, om te registreren, te voldoen aan DBC's en een diagnosethesaurus in te vullen. Het contact met het scherm gaat onherroepelijk ten koste van het gesprek van mens tot mens.

Het is *4 januari*. Het eerste slachtoffer van de marketingcampagne van de verzekeraars meldt zich bij mij. Eind vorig jaar is zij begonnen met UVB-lichttherapie wegens psoriasis, dankzij Independer overgestapt naar een naturapolis van Ditzo. In de lopende DBC kan zij nog worden behandeld, maar met ingang van 20 januari moet de behandeling worden afgebroken, we hebben immers geen contract met Ditzo.

Het is een schande dat het merendeel van de ziekenhuizen en klinieken nog geen contract heeft kunnen afsluiten met de verzekeraars (met als uitschieter 85% niet met CZ). Wanneer gaan we met deze jaarlijks terugkerende idioterie stoppen en is niet elke inwoner van dit beschaafde land automatisch verzekerd? Scandinavië bewijst dat het prima kan werken zonder marktpartijen zoals verzekeraars. Hoeveel gedupeerde patiënten moeten nog ervaren niet naar hun ziekenhuis of arts van keuze te kunnen?

Het jaar is nog geen week oud. Ik voel een lichte misselijkheid opkomen en spoed mij naar ons genderneutraal toilet.

Ik wens u allen een gelukkig nieuw en inclusief jaar. Vooral ook inclusief nieuwe contracten.

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl



Opleidingsgeschillen binnen de dermatologie

S.A. Pronk¹, J.A. Godschalx², C.E. Vergunst³, I.F. Nagtzaam⁴, W.N.K.A. van Mook⁵

Artsen in opleiding tot dermatoloog (aios) die een geschil hebben met hun opleider kunnen de centrale opleidingscommissie (COC) vragen om bemiddeling. Wanneer dit onvoldoende blijkt, kan de geschillencommissie van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS) een uitspraak doen. Waarover gaan dergelijke opleidingsgeschillen bij deze geschillencommissie binnen de dermatologie? Wij onderzochten welke uitspraken de geschillencommissie tussen 2011 en 2021 deed om ervan te kunnen leren in de hedendaagse opleidingspraktijk.

Jaarlijks starten ongeveer 25 artsen in Nederland met de vijf jaar durende medische vervolgopleiding tot dermatoloog. Tijdens deze opleiding worden de artsen in opleiding tot dermatoloog (aios) opgeleid aan de hand van Entrusted Professional Activities (EPAs) waar zeven CanMEDS-competenties onderdeel van uitmaken (medisch handelen, communicatie, samenwerking, professionaliteit, organisatie, maatschappelijk handelen en kennis en wetenschap). [1-2] Circa zes procent van de aios rondt de opleiding dermatologie niet af (5,9%). [3] Dat kan gebeuren vanwege veranderende persoonlijke omstandigheden of voorkeuren, maar ook omdat de aios onvoldoende functioneert.

Gedurende de medische vervolgopleiding wordt er op verschillende manieren feedback gegeven over het functioneren van de aios. Van informele feedback op de werkvloer tot het gebruik maken van formele instrumenten zoals Korte Praktijk Beoordelingen (KPB), 360 graden feedback, voortgangsgesprekken en geschiktheidsbeoordelingen. Veelal gaat het geven en ontvangen van feedback in harmonie tussen de aios en de opleidersgroep, maar bij persisterende problemen kan extra begeleiding worden gegeven, zoals door een geïntensiveerd begeleidingstraject (GBT). Tijdens dit minimaal drie en maximaal zes maanden durende GBT wordt de aios intensief begeleid en beoordeeld, om de benodigde competentie(s) te remediëren met als doel de opleiding succesvol te kunnen voortzetten. Onbekend is hoe vaak een GBT succesvol wordt afgerond. Mocht een GBT niet baten dan kan de opleiding worden beëindigd.

Het initiatief om te stoppen met de opleiding kan vanuit de aios zelf of vanuit de opleider komen. Opleiders vinden een dergelijke afweging, besluit en de daaropvolgende procedure doorgaans ingewikkeld en/of tijdrovend. [4] De aios kan een beëindigingsbesluit van de opleider aanvechten, primair via bemiddeling door de centrale opleidingscommissie (COC). Bij ontevredenheid over de uitkomst daarvan kan de aios zich nog wenden tot de Registratiecommissie Geneeskundige Specialismen (RGS) geschillencommissie (hierna: geschillencommissie). Hoewel de geschillencommissie voornamelijk uitspraken doet over het al dan niet beëindigen van de opleiding, kan zij zich ook buigen over verschillende opleidingsconflicten zoals inschrijving bij de RGS, vrijstellingsverzoeken voor delen van de opleiding of bezwaar van de aios tegen een gekregen beoordeling. De afgelopen jaren lijkt er een afnemende trend te zien qua aantal uitspraken. [5]

Wij bestudeerden uitspraken van de geschillencommissie specifiek voor de dermatologie, om te weten te komen hoeveel aios bezwaar hebben gemaakt en waartegen bezwaar werd ingediend. Wij wilden weten hoe vaak de geschillencommissie de aios in het gelijk stelde en met welke redenen. Tot slot zullen we de bevindingen bij de dermatologie vergelijken met die van andere specialisaties.

Geschillenprocedure

De geschillenprocedure bij het RGS is omkleed met diverse regels, zoals (bezwaar)termijnen en informatieverplichtingen. [6] De COC van de opleidingsinstelling moet eerst inventa-

¹ Arts-onderzoeker en jurist, Academie Medische Vervolgopleidingen Maastricht UMC+ en Centrum Seksuele Gezondheid GGD Limburg-Noord

² Ouderenpsychiater en jurist/mediator, specialist lid geschillencommissie RGS, teamleider psychiatrie en medische psychologie, Flevoziekenhuis Almere voor GGZ Centraal

³ Dermatoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep Den Helder en opleider deelstage venereologie Centrum Seksuele Gezondheid GGD Amsterdam

⁴ Dermatoloog, opleider dermatologie, Maastricht UMC+

⁵ Internist-intensivist, plaatsvervangend opleider intensive care en directeur Academie Medische Vervolgopleidingen, Maastricht UMC+

riseren of er bemiddeling mogelijk is en kan een bemiddelingspoging doen. De aios verzoekt de COC *binnen vier weken* schriftelijk om bemiddeling. De COC probeert het geschil in *maximaal zes weken* minnelijk te schikken. Zodra de bemiddelaar, of een van de partijen, het geschil onbemiddelbaar acht, volgt een schriftelijk bericht hiervan aan de betrokkenen. *Binnen twee weken* kan de aios dan een verzoek indienen bij de landelijke geschillencommissie. De opleiding eindigt dan pas nadat de geschillencommissie de aios in het ongelijk stelt of als de aios zich (eventueel na COC-bemiddeling) neerlegt bij het opleidingsbeëindigingsbesluit. Hetzelfde geldt voor de arbeidsovereenkomst van de aios. [7]

METHODE

Dataselectie

JG zocht in juli 2022 naar uitspraken van de geschillencommissie tussen 2011 en 2021 over de opleiding dermatologie. Deze uitspraken zijn openbaar en geanonimiseerd te vinden in de jaarverslagen van de geschillencommissie.

Datacodering

SP en JG lazen onafhankelijk van elkaar alle uitspraken en categoriseerden deze naar het type geschil, de geschilpartijen, het opleidingsjaar en het fulltime/parttime volgen van de opleiding. Uitspraken waarin zij over de scoring twijfelden werden bediscussieerd in het onderzoeksteam.

Als uitspraken gingen over opleidingsbeëindiging noteerden we het soort begeleiding dat de aios had gehad en de argumenten van de geschillencommissie om de opleiding van de aios toch voort te zetten. Onvoldoende CanMEDS-competenties werden meestal expliciet in de uitspraak genoemd. Indien onvoldoende competenties niet expliciet werden benoemd, werd aan de hand van het feitenrelaas met opleidingsbeloop, voortgangs- en beoordelingsgespreken en klinische praktijkbeoordelingen gededuceerd welke CanMEDS onvoldoende waren: bijvoorbeeld onvoldoende snijvaardigheid als onvoldoende medisch handelen, onvoldoende time-management als onvoldoende organisatie en problemen in de gespreksvoering als onvoldoende communicatie.

RESULTATEN

De geschillencommissie deed zeven uitspraken op verzoek van aios dermatologie in de periode 2011 tot en met 2021. Drie aios volgden de opleiding (deels) parttime. We verdeelden de uitspraken in twee groepen: vrijstellingsverzoek (één uitspraak) en het beëindigen van de opleiding (zes uitspraken), zie tabel.

De aios waren gemiddeld 1,8 jaar in opleiding ten tijde van de zitting bij de geschillencommissie. Wij zullen van ieder thema ter illustratie één uitspraak beknopt bespreken.

CASUS 1: VERZOEK TOT VRIJSTELLING

Een aios heeft promotieonderzoek bij de plastische chirurgie gedaan en dient tijdig, namelijk vóór de aanvang van de opleiding tot dermatoloog, een verzoek in tot vrijstelling van zes maanden in bij het Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC, thans RGS). Deze wijst het verzoek af.

Standpunt aios: Het verzoek is onterecht afgewezen aldaar de aios gelijkwaardige medische specialistische kennis heeft opgedaan die verband houden met de opleiding dermatologie (onder andere diensten bij de plastische chirurgie en microchirurgische- en hechttrainingen).

Standpunt MSRC: Het promotieonderzoek houdt geen verband met het vakgebied van de dermatologie, daarom is het verzoek terecht afgewezen.

Uitspraak: De aios komt in aanmerking voor een vrijstelling van zes maanden.

Deze uitspraak illustreert dat ook conflicten tussen het RGS en de aios voor kunnen komen bij de geschillencommissie. De vrijstelling werd gegeven nadat de commissie overtuigd was van de relevantie van de werkervaring. Conform de regelgeving zal de opleider aan het eind van het eerste jaar beoordelen of de daadwerkelijke effectuering van deze vrijstelling gerechtvaardigd is. (Zaaknummer 12-63188)

Tabel. Uitspraken van de geschillencommissie omtrent dermatologie van 2011 tot en met 2021

Jaar	Zaaknummer	Thema	Procespartijen	Aios in gelijk gesteld?
2012	12-63187	Einde opleiding	Opleider en aios	Nee
2012	12-63188	Vrijstelling	MSRC en aios	Ja
2012	12-63189	Einde opleiding	Opleider en aios	Nee
2016	63262	Einde opleiding	Opleider en aios	Ja
2017	63275	Einde opleiding	Opleider en aios	Nee
2017	63277	Einde opleiding	Opleider en aios	Ja
2021	2021-4	Einde opleiding	Opleider en aios	Nee

CASUS 2: BEÏNDIGEN VAN DE OPLEIDING

Na enkele jaren als anios dermatologie gewerkt te hebben, begon de aios in 2011 aan de opleiding tot dermatoloog. Drie maanden later is uitgebreid gesproken over de noodzaak tot verbetering van de communicatie met de patiënt. Tijdens het eerste voortgangsgesprek na negen maanden gaf de opleider aan dat de opleidergroep zich ernstig zorgen maakte over het functioneren van de aios. Er werd gestart met maandelijkse voortgangsgesprekken, een interne én externe coach en een GBT. Na anderhalf jaar wordt de opleiding beëindigd door de opleider wegens tekortkomingen in de competenties communicatie, organisatie, professionaliteit en medisch handelen.

Standpunt aios: Het eerste voortgangsgesprek was te laat, waardoor er te weinig tijd was om te verbeteren. Tijdens het GBT is positieve feedback niet vastgelegd en had de aios het gevoel van een onveilig leerklimaat.

Standpunt opleider: De verantwoordelijkheid voor het inplannen van voortgangsgesprekken lag bij de aios. Na het GBT is onvoldoende groei in de competenties gezien.

Uitspraak: De opleiding mag beëindigd worden.

De geschillencommissie benoemt dat het plannen van voortgangsgesprekken de verantwoordelijkheid is van de opleider, niet de aios. Deze formele gesprekken dienen ook schriftelijk te worden vastgelegd. In de eerste negen maanden zijn er te weinig gesprekken geweest, maar dit is nadien voldoende gecompenseerd. De commissie erkent dat een GBT voor de aios onveilig kan voelen, maar dat betreft een inherent gevolg van een GBT waarin er extra op een aios wordt gelet. (Zaaknummer 12-63189)

Alle zes de uitspraken omtrent het beëindigen van de opleiding bezien, wordt duidelijk dat de aios gemiddeld op een meerderheid van de zeven CanMEDS-competenties onvoldoende scoorden. De opleiders beoordeelden bij alle aios de competenties organisatie en medisch handelen als onvoldoende. Deficiënties op gebied van medisch handelen gingen gepaard met een te vlakke leercurve van de aios. Onvoldoende organisatie bleek onder andere uit problemen met time-management, zoals uitlopende spreekuren of ondermaatse statusvoering. Naast deficiënties op gebied van medisch handelen en organisatie was communicatie het vaakste onvoldoende (vijf keer), gevolgd door professionaliteit (vier keer) en samenwerken (één keer). Competenties als kennis en wetenschap en maatschappelijk handelen werden door de opleider niet genoemd als reden voor opleidingsbeëindiging.

Twee van deze zes aios meldden zich tijdens de opleiding enige tijd ziek, omdat zij last hadden van gezondheidsklachten of een burn-out. Een andere aios meldde zich ziek nadat de opleider besloot dat de aios voor de opleiding ongeschikt was.

Begeleiding en beëindiging

Primair vormen gesprekken en gespreksverslagen, met de verbeterpunten daarin, de basis voor de begeleiding van iedere aios. Deze gespreksverslagen behoren in het e-portfolio te staan, omdat de aios zich bewust moet zijn van aandachts- en verbeterpunten. Daarnaast zijn er verschillende manieren van begeleiding zoals coaching, mentorschap, teamcoaching, een ontwikkelassessment of videomomenten on the job. De opleider kan - in een voortgangsgesprek, geschiktheidsbeoordeling of eindbeoordeling - besluiten tot een GBT waarin het individuele opleidingsplan wordt aangepast. [8] Hierin staan de doelen, voorwaarden en de wijze van beoordelen. Een GBT wordt afgerond door een geschiktheidsbeoordeling. Na een positief oordeel hierover van de opleider mag de aios door met de opleiding, bij een negatief oordeel kan de opleider de opleiding beëindigen. Het beëindigen van de opleiding kan tijdens een geschiktheidsbeoordeling of eindbeoordeling, maar niet tijdens een voortgangsgesprek. Een uitzondering hierop is als er sprake is van zwaarwegende redenen zoals gevaar voor de patiëntenzorg, dan kan beëindiging van de opleiding op ieder moment plaatsvinden.

Vervolg van de opleiding

Twee aios mochten van de geschillencommissie alsnog de opleiding vervolgen in een andere opleidingsinstelling, bij de andere vier aios bleef de opleiding gestaakt nadat de opleider deze eerder had beëindigd.

In de eerste casus besloot de opleider na vier maanden GBT de opleiding te beëindigen, vanwege onvoldoende progressie en toenemende stress bij de aios toen de omvang van taken en verantwoordelijkheden gradueel werd opgebouwd. De geschillencommissie stond voortijdige beëindiging tijdens het GBT niet toe, want vanwege het deeltijdpercentage mocht de opleiding formeel en feitelijk pas na zeven maanden GBT worden beëindigd. Deze aios kreeg een GBT in een andere instelling. Dit illustreert dat men ook rekening moet houden met het deeltijdpercentage waarin de aios de opleiding doet, waardoor de toepasselijke termijnen verschuiven.

In de tweede casus had de opleider de gesprekken die met de aios werden gevoerd over de zorgen die er waren goed gedocumenteerd, maar deze gespreksaantekeningen werden niet gedeeld met de aios. Bovendien volgde het beëindigen van de opleiding tijdens een voortgangsgesprek, hetgeen niet mag. De geschillencommissie bepaalde dat deze aios naar een andere opleidingsinstelling mocht, waarna er na zes maanden een geschiktheidsbeoordeling zou volgen.

DISCUSSIE

Wij bestudeerden de zeven dermatologie uitspraken die in de periode van 2011 tot 2021 behandeld werden door de RGS-geschillencommissie. We bespreken hieronder eerst de kwantitatieve kenmerken van deze uitspraken, zoals wie in het gelijk gesteld werd en opleidingsduur. Hierna volgen de redenen waarom de geschillencommissie de aios in het gelijk stelde en de competenties die volgens de opleider bij de aios onvoldoende waren, gevolgd door overwegingen over de

generalisatie van onze uitkomsten. We spiegelen deze bevindingen aan de bestaande literatuur en vergelijken met de bevindingen bij andere specialisaties.

In de onderzochte periode behandelde de geschillencommissie zeven opleidingsgeschillen over dermatologie. Dit aantal betreft ongeveer 2% van de aios in opleiding in de onderzochte periode. In drie van de zeven zaken (43%) werd de aios in het gelijk gesteld. Zes van de zeven geschillen gingen over opleidingsbeëindigingsbesluiten, dit past in de algemene trend van de aard van de aangedragen zaken bij de geschillencommissie. [5] Verder waren de aios gemiddeld 1,8 jaar in opleiding ten tijde van het geschil met de opleider. Dit was significant korter dan bijvoorbeeld binnen de opleiding heelkunde (4,3 jaar), maar vergelijkbaar met anesthesiologie en andere opleidingen. [9-11]

De geschillencommissie gaf twee van de zes aios de gelegenheid om de opleiding alsnog te vervolgen in een andere opleidingsinstelling. Hierbij speelden procedurele fouten van opleiders(groep) een rol, zoals het te vroeg nemen van het opleidingsbeëindigingsbesluit en het onvoldoende delen van de documentatie over de tekortkomingen met de aios zelf. Dit onderstreept het belang van kennis bij de opleidingsgroep en aios over de geldende regelgeving.

De aios die volgens de opleider ongeschikt zijn voor dermatologie, scoren vooral onvoldoende op medisch handelen, organisatie, communicatie en professionaliteit. Bij disfunctionerende aios spelen de problemen vaker op meerdere competenties. Het remediëren van medisch handelen is veelal succesvol, terwijl dat bij professionaliteit het mist succesvol is. [12]

Professionaliteit

Onvoldoende professionaliteit werd genoemd bij vier aios, driemaal expliciet door de opleider en éénmaal door ons gededuceerd op basis van de in de uitspraak genoemde feiten. Onprofessioneel gedrag dat in de praktijk wordt opgemerkt kan worden ingedeeld in vier verschillende categorieën, namelijk gebrek aan inzet, gebrek aan integriteit, gebrek aan interactie en gebrek aan introspectie. [13] Deze indeling is primair tot stand gekomen door onderzoek in de basisopleiding geneeskunde en later ook gevalideerd in de medische vervolgopleidingen. [14] Deze indeling was ook goed toepasbaar op de geanalyseerde uitspraken en kwam onder andere tot uiting in: onvoldoende verantwoordelijkheid nemen voor patiënten en passiviteit in de opleiding (*inzet*), het (herhaald) niet nakomen van afspraken en inhoudelijk ernstige fouten in de correspondentie (*integriteit*), problemen in de communicatie met patiënten en collega's (*interactie*) en een gebrek aan zelfinzicht door te externaliseren of problemen te negeren (*introspectie*).

Organisatie

Het is opvallend dat de competentie organisatie bij *alle* aios dermatologie als onvoldoende werd beoordeeld bij het oplei-

dingsbeëindigingsbesluit. Dit is typisch voor dermatologie uitspraken, want in uitspraken over aios psychiatrie, radiologie, anesthesiologie werd ongeveer de helft van de aios hierop als onvoldoende beoordeeld, terwijl geen van de aios heelkunde hierop onvoldoende scoorden. [9-11] Van andere specialismen met een hoge poli-druk zoals KNO en oogheelkunde zijn echter onvoldoende uitspraken van de geschillencommissie beschikbaar, om een vergelijking te kunnen maken. Organisatie wordt overigens in alle zes klinische dermatologie EPAs als competentie genoemd, dat geldt tevens voor samenwerking, medisch handelen en op één na ook voor communicatie en op twee na voor professionaliteit. [1,15]

Generalisatie

Aios die procederen tegen het opleidingsbeëindigingsbesluit bij de RGS-geschillencommissie vormen een kleine groep. De resultaten zijn daarmee onvoldoende te generaliseren naar alle uitvallende aios, zoals aios die zonder opleidingsgeschil met de opleiding stoppen of aios die na mediation via de COC hun opleidingsgeschil weten te beslechten. De gegevens over deze aios zijn geanonimiseerd en om privacyredenen niet voor onderzoek te verkrijgen. Aan de andere kant is het voor de opleidingsgroep en aios interessant om kennis te hebben over aios die procederen bij de RGS-geschillencommissie. Enerzijds omdat het aios betreft die tot op zekere hoogte over hun opleidingsgeschiktheid onbewust onbekwaam zijn, anderzijds laat het zien dat aios soms gelijk hebben en krijgen van deze commissie. Uit deze uitspraken zijn dus lessen te trekken qua begeleiding van aios, zoals adequate timing en documentatie in het e-portofolio.

CONCLUSIE

De RGS-geschillencommissie houdt zich binnen de dermatologie voornamelijk bezig met opleidingsbeëindigingsbesluiten. De opleider beoordeelde vooral de competenties medisch handelen en organisatie, gevolgd door communicatie en professionaliteit als onvoldoende bij de aios die bij de geschillencommissie procedeerden, welke volgens de opleider dermatologie ongeschikt waren om de opleiding te vervolgen. In één derde van deze uitspraken kan de aios van geschillencommissie toch de opleiding vervolgen in een andere instelling, meestal met een nieuwe geschiktheidsbeoordeling na zes maanden. Opleiders dienen bij onvoldoende functionerende aios de formele vereisten (waaronder de geldende termijnen) in acht te nemen door tijdig en concreet de verbeterpunten te (laten) beschrijven in het e-portofolio, zodat de aios de optimale gelegenheid heeft om het functioneren te verbeteren. Daarnaast kan de opleiding in beginsel enkel tijdens een geschiktheidsbeoordeling of eindbeoordeling worden beëindigd en niet tijdens een voortgangsgesprek.

LITERATUUR

1. Landelijk opleidingsplan Dermatologie en Venerologie, deel 1, versie juni 2018.
2. CanMEDS 2000 project. Skills for the new millennium: report of the societal needs working group Ottawa: September 1996.

LEERPUNTEN

- De meeste opleidingsgeschillen bij de RGS-geschillencommissie (zes van de zeven) gingen binnen de dermatologie over het beëindigen van de opleiding van aios die gemiddeld 1,8 jaar in opleiding waren.
- Gemiddeld beoordeelde de opleider meer dan de helft van de CanMEDS-competenties als onvoldoende, medisch handelen en organisatie werd bij iedere aios als onvoldoende bestempeld. Vaak beoordeelde de opleider ook communicatie en professionaliteit als onvoldoende.
- Opleiders dienen aandachtspunten in het functioneren tijdig met de aios te bespreken en te documenteren, zodat de aios weet wat er van hen wordt verwacht.
- Het beëindigen van de opleiding is gebonden aan specifieke gespreksmomenten en termijnen, waarin ook rekening moet worden gehouden met deeltijdpercentages qua opleidingsaanstelling.

TREFWOORDEN

gezondheidsrecht - opleiding – competenties - professionaliteit – dermatologie

KEY POINTS

- Most disputes in dermatology (six out of seven) involved dismissal from training of residents who had been in training for an average of 1.8 years.
- On average more than half of the CanMEDS competencies were considered deficient by the programme director, medical expertise and organization were regarded as deficient in all these residents. Often, the programme director also considered communication and professionalism deficient.
- Programme directors should timely discuss and document points for performance improvement, so the resident knows what is expected.
- Dismissal from residency training is permitted at specific terms and moments in which part-time percentages of residency should be taken into account.

KEYWORDS

medical law – education – competencies - professionalism – dermatology

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

3. Capaciteitsorgaan. Capaciteitsplan 2024 tot 2027 medische en klinisch technologisch specialismen, Deel II: details en infographics per specialisme. Utrecht, oktober 2022, p.4
4. Dudek N, Marks M, Regehr G. Failure to fail: the perspectives of clinical supervisors. *Acad Med.* 2015;80(suppl): 84-7.
5. Godschalx-Dekker J, Gerritse F, Luykx J. Vijftien jaar uitspraken geschillencommissie geanalyseerd. Uit de opleiding gezet: aios delft vaker het onderspit. *Medisch Contact.* 2021;76(48):24-26.
6. Reglement van Orde van de geschillencommissie 2021.
7. Godschalx-Dekker JA. Beëindiging van de opleiding tot medisch specialist: rechtspositieverschillen tussen Nederland en België. *Nederlands Tijdschrift voor Onderwijsrecht en Onderwijsbeleid.* 2022;33(1):34-43.
8. Kaderbesluit CGS, 2021:35-37.
9. Godschalx-Dekker JA. Geschillen tussen AIOS en opleider over de beëindiging van de opleiding tot anesthesioloog. *Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie.* 2021;34(4):5.
10. Godschalx JA. Voortijdige beëindiging van de opleiding tot psychiater in Nederland. *Tijdschrift voor Psychiatrie.* 2021;63(11):789-795.
11. Godschalx J, Spilt A. Opleidingsbeëindiging bij aios ongeschikt voor radiologie. *MeMoRad.* 2021;26(3):24-25.
12. Dupras DM, Edson RS, Halvorsen AJ, Hopkins RH Jr, McDonald FS. "Problem residents": prevalence, problems and remediation in the era of core competencies. *Am J Med.* 2012;125(4):421-425.
13. Mak-van der Vossen M, Teherani A, van Mook W, Croiset G, Kusurkar RA. How to identify, address and report student's unprofessional behaviour in medical school. *Med Teach.* 2020;42(4):372-379.
14. Barnhoorn PC, Nierkens V, Mak-van der Vossen MC, Numans ME, van Mook WNKA, Kramer AWM. Unprofessional behaviour of GP residents and its remediation: a qualitative study among supervisors and faculty. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):249.
15. Sigurdsson V, ten Cate ThJ. Bekwaam verklaard voor een EPA tijdens de opleiding: wat betekent het voor de zelfstandigheid? *Ned Tijd Dermat Venereol.* 2022;32(1):45-48.

CORRESPONDENTIEADRES

Sebastiaan Pronk

E-mail: sebastiaan.pronk@mumc.nl



Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen en urticaria

V. Lucidarme¹, S. Vanderschueren², F. Staels³, P. De Haes⁴

Urticaria zijn een alomtegenwoordige pathologie, maar zijn niet altijd banaal. Met deze ziektegeschiedenis en bijhorend literatuurnazicht nodigen we de lezers uit mee te reflecteren over de brede differentiële diagnose van chronische urticaria en het diagnostisch dilemma die zij kunnen stellen bij therapieresistentie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A is een 62-jarige dame die meer dan twintig jaar gekend is met urticariële letsels. Op verwijzing van de perifeer dermatoloog kwam zij in ons universitair centrum terecht op 40-jarige leeftijd. Zij vertelde van sinds 3 jaar bestaande rode, verheven, vluchtige en matig jeukende letsels, suggestief voor urticaria. In de voorgeschiedenis weerhouden we een stabiele ziekte van Crohn. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ter hoogte van de décolleté, rug en ledematen multipale lenticulaire tot nummulaire, deels confluerende urticariële letsels (zie figuur 1, 2 en 3). Er werden destijds al enkele antihistaminica geprobeerd zonder beterschap.

Laboratoriumonderzoek toonde gestegen inflammatoire parameters (sedimentatie 30 mm/uur, CRP 26.2 mg/L). Dit werd initieel geweten aan de gekende Morbus Crohn. Er werd besloten tot de werkdiagnose van chronische spontane urticaria. Zij verdween een tiental jaar uit opvolging, maar

werd opnieuw verwezen naar de dienst dermatologie van het UZ Leuven gezien blijvende urticariële opstoten ondanks behandeling met antihistaminica en bovendien een evolutie naar meer persisterende, niet-vluchtige letsels. Het bloedbeeld bleef inflammatoir zonder reactivatie van de ziekte van Crohn en aldus zonder verklaring. Specifiek immuunglobuline E (IgE) voor courante allergenen bleek negatief en het serumtryp-tase was normaal. PET-CT toonde geen foci van infectie noch maligniteit.

Klinisch pasten de letsels op dat moment best bij urticariële vasculitis gezien sommige letsels meer dan 24 uur persisterden, het rood-paarsig aspect en het branderig eerder dan jeukend gevoel. Er werd een biopsie genomen dewelke oedeem



Figuur 1. Erythemateuze kwaddels.



Figuur 2. Meer confluerende urticaria-like letsels ter hoogte van de rug.

¹ Aios Dermatologie, UZ Leuven

² Hoogleraar en kliniekhoofd Interne geneeskunde, UZ Leuven

³ Aios Interne geneeskunde, UZ Leuven

⁴ Hoogleraar Dermatologie, UZ Leuven



Figuur 3. Symmetrische urticariële letsels ter hoogte van de benen.

van de papillaire dermis alsook een perivascuair ontstekingscelinfiltraat opgebouwd uit lymfocyten en eosinofielen aantoonde: een beeld passend bij urticaria of urticariële vasculitis. Optimalisatie van de behandeling met antihistaminica en lokaal betamethasonedipropionaat werd ingesteld. Hieronder meerdere jaren stabiele situatie met uiteindelijk toch nood aan proefbehandeling met hydroxychloroquine. Deze laatste had geen effect en werd stopgezet. Ook behandeling met dapson tot een dosis van 100 mg/dag kon de urticariële opstoten niet voorkomen. Colchicine en doxycycline, twee andere anti-neutrofiële middelen, werden niet verdragen omwille van diarree. We lieten de patiënte haar Urticaria Activiteit Score (UAS-7) bijhouden. Dit is een instrument waarbij de patiënt dagelijks een cijfer geeft voor aantal urticaria (score van 0 tot 3) en mate van jeuk (score van 0 tot 3). Zo krijgt men aan het einde van een week een totaalscore van 0 tot 42. Bij onze patiënte kwamen we uit op een score van 34. We opteerden ervoor omalizumab te associëren, een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen het Fc-domein van IgE, in een dosis van 300 mg per 4 weken. Omalizumab onderdrukt de mestceldegranulatie door competitieve inhibitie van IgE. Deze therapie werd 3 maanden verdergezet teneinde het maximaal therapeutisch effect te kunnen beoordelen. Bij controle echter weinig verbetering getuige ook de UAS-7 scores van 13-20. Zelfs opdrijven van de gebruikelijke dosis naar 450 mg om de 4 weken, op basis van literatuurgegevens voor hardnekkige chronische spontane urticaria, gaf geen afdoende verbetering. Omalizumab werd stopgezet en ciclosporine werd opgestart, eveneens zonder verbetering. Een nieuwe biopsie toonde een neutrofiele, urticariële dermatose zonder argumenten voor vasculitis. Dit kon passen bij het syndroom van Schnitzler, maar zowel clinico-anamnestic alsook biochemisch (herhaalde negatieve paraproteïnedetectie) waren hier onvoldoende argumenten voor.

Bij hernieuwde grondige anamnese, bleek dat patiënte intermitterende koortsoptosten ervoer tot 38°C. Zij had ook af en toe gewrichtsklachten en ooglast passend bij conjunctivitis. Gezien de beperkte respons op de multipale behandelingen, het chronisch inflammatoir labo en de koortsoptosten bleef er een vermoeden bestaan van een onderliggende auto-inflammatoire aandoening. Ondanks het pas ontstaan van de klach-

ten op middelbare leeftijd, werd toch genetisch onderzoek voor periodieke koortssyndromen ingezet. Deze toonde een pathogene mutatie aan in het NLRP3 (NOD-, LRR- en pyrine domein-bevattend proteïne) gen, zodat we de diagnose van een Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS) konden stellen. Er zijn geen personen met gelijkaardige klachten in de familie, mevrouw zelf heeft geen kinderen.

Er werd gestart met een interleukine- β inhibitor: canakinumab, die via subcutane injecties van 150 mg eenmaal om de 4 weken werd toegediend. De dag na haar eerste injectie waren de urticaria spoorloos verdwenen en tot op heden zijn de huidletsels evenals de koortsoptosten en gewrichtsklachten weggebleven.

BESCHOUWING

Definitie

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) behoren tot de groep van auto-inflammatoire aandoeningen. Zij worden ook cryopyrinopathieën en meer recentelijk NLRP3-geassocieerde auto-inflammatoire ziekte (NLRP3-AID) genoemd. [1]

Het syndroom omvat zelf drie entiteiten, van mild naar ernstig: familiaal koude urticaria syndroom (FCAS), Muckle-Wells syndroom (MWS) en neonatale-onset multisysteem inflammatoire ziekte (NOMID). Het zijn autosomaal dominante aandoeningen waarbij er een mutatie opgetreden is in het NLRP3 gen. Dit gen codeert voor een eiwit genaamd cryopyrine dat een essentiële rol heeft in het inflammasoom. Het zorgt voor de omzetting van pro-interleukine-1 naar de mature vorm door activatie van caspase-1. Er zijn verschillende mutaties beschreven, dewelke er allen toe leiden dat er een overproductie is van interleukine-1, wat er op zijn beurt toe leidt dat er een ongecontroleerde vrijzetting van cytokines en chemokines plaatsvindt. [2]

Symptomen

De voornaamste kenmerken zijn (1) recidiverende aanvallen van koorts met een inflammatoir bloedbeeld zonder dat er echter infectie of auto-immuunziekte aanwezig is, (2) oftalmologische klachten zoals conjunctivitis of uveïtis en (3) huidafwijkingen die typisch urticariële letsels betreffen. [3] De ziekte opstoten worden vaak uitgelokt door blootstelling aan koude.

Differentieel diagnose

In de differentiële diagnose dient het onderscheid gemaakt te worden met chronische spontane urticaria waarbij typisch jeuk op de voorgrond staat en urticariële vasculitis (UV) waarbij de letsels langer dan 24 uur persisteren en er histopathologisch kenmerken zijn van leucocytoclastische vasculitis. [3] Bij UV dient steeds gezocht te worden naar complementverbruik door op een bloedname C3, C4 en C1q te bepalen. Dit laat toe het onderscheid te maken tussen enerzijds de normocomplementemische urticariële vasculitis dewelke in de regel milder verloopt met lage kans op onderliggende pathologie en anderzijds de hypocomplementemisch vorm waarbij er meer frequent een onderliggend lijden kan worden gediagnosticeerd. Een ander syndroom dat met urticariële huidafwijkingen gepaard kan gaan, is het hypereosinofiel syndroom. Dit is een

hematologische aandoening waarbij er een ongecontroleerde toename is van afwijkende eosinofielen. Die verhoogde aanwezigheid van eosinofielen kan weefselschade geven. De diagnose dient overwogen te worden bij een hoge mate van eosinofilie ($> 1500/\mu\text{L}$) die persisterend is (langer dan 6 maanden aanwezig) en waarbij geen andere verklaring voor de eosinofilie (bijvoorbeeld parasitaire infectie, allergie, medicatie) gevonden kan worden.

Zoals bij onze casuspatiënte, moet er bij persisterende urticaria ook gedacht worden aan het syndroom van Schnitzler, zeker als er histopathologisch argumenten (aanwezigheid van neutrofielen) voor zijn. Urticaria zijn vaak de eerste klacht waarmee patiënten met Schnitzler syndroom zich presenteren en dit kan de andere symptomen met verscheidene jaren voorafgaan. Dit syndroom heeft als belangrijkste (en volgens de Strasbourg classificatiecriteria tevens verplichte) kenmerken de aanwezigheid van chronische urticaria en een monoclonale immuunglobuline M (IgM) gammopathie. Verder dienen er minstens twee van volgende mineure criteria aanwezig te zijn: (1) koorts, (2) artralgie of artritis, (3) botpijn, (4) lymfadenopathie, (5) hepato- en/of splenomegalie, (6) verhoogde sedimentatiewaarde, (7) leukocytose en/of (8) abnormale botmorfologie op radiografische onderzoeken. [4] Graag vermelden we ook dat persisterende urticariële erupties beschreven zijn bij andere auto-inflammatoire syndromen. Een voorbeeld hiervan is Adult-onset Still's disease (AOSD), een polygenetische aandoening waarbij de patiënt last heeft van aanvallen van hoge koorts, huidafwijkingen zoals urticaria en klassiek een zalmroze huiduitslag, keelpijn en artralgieën. [5] Een ander voorbeeld is het recent beschreven VEXAS (Vacuolen, E1 enzym, X-gebonden, Auto-inflammatoir Syndroom), een aandoening veroorzaakt door somatische mutaties in het UBA1 gen, dewelke codeert voor het ubiquitine-activerend enzym 1. Deze patiënten komen met klachten zoals koorts, algemene malaise, chondritis en huidafwijkingen, die ook hier persisterende urticariële letsels kunnen betreffen. [5]

Om de diagnose van een CAPS te bevestigen is er genetisch onderzoek nodig. Hiermee zal men een mutatie kunnen aantonen in het NLRP3 gen, meestal in exon 3. [3]

Behandeling

Op basis van de pathofysiologie is het logisch dat we de overproductie van interleukine-1 dienen tegen te gaan. Beschikbare producten hiertoe zijn anakinra, een IL-1 receptor antagonist die een dagelijkse subcutane injectie vereist, en canakinumab, een humaan anti-IL-1 bèta monoklonaal antilichaam dat gezien zijn langere halfwaardetijd minder frequent geïnjecteerd dient te worden. [6] Paracetamol en niet-steroidale inflammatoire middelen kunnen als adjuvante therapie ingezet worden, maar zijn niet de primaire behandeling. [2]

CONCLUSIE

Urticaria zijn meestal vlot te behandelen met antihistaminica. Echter, urticaria zijn niet altijd louter urticaria, zij kunnen deel uitmaken van een breder syndroom. Deze casus illustreert dat ook aan dergelijke syndromen gedacht dient te worden op

latere leeftijd. Bij atypische urticaria dient steeds een uitgebreide systeemanamnese te gebeuren om tijdig aanknopingspunten te verzamelen voor een auto-inflammatoir syndroom.

LEERPUNTEN

- Urticaria zijn fors jeukende, welbegrensde, erythemateuze of witte oedemateuze laesies die per definitie niet langer dan 24 uur aanwezig zijn (vluchtig).
- Zo de individuele letsels na aftekenen langer dan 24 uur ter plekke blijven, dient een biopsie genomen te worden om urticariële vasculitis uit te sluiten.
- Bij de work-up van elke patiënt met verdenking op chronische spontane urticaria dient een uitgebreide systeemanamnese te gebeuren teneinde argumenten voor een auto-inflammatoir syndroom te verzamelen.
- Bij cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) zijn de klachten te verklaren door een mutatie opgetreden in het NLRP3 gen.

TREFWOORDEN

cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen – CAPS – urticaria – NLRP3

KEYWORDS

cryopyrin-associated periodic syndromes – CAPS – urticaria – NLRP3

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Awad F, Assrawi E, Jumeau C, Odent S, Despert V, Cam G, et al. The NLRP3 p.A441V mutation in NLRP3-AID pathogenesis: functional consequences, phenotype-genotype correlations and evidence for a recurrent mutational event. *ACR Open Rheumatol*. [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jan 11];1(4):267–76.
2. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers [Internet]. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2017 [cited 2021 Nov 17]:1–10.
3. Marzano A V, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 17];36:S32–8.
4. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman J, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up [Internet]. Vol. 68, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 Nov 24]:562–8.
5. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults [Internet]. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. 2021 [cited 2021 Nov 24].
6. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];65:223–44.

CORRESPONDENTIEADRES

Virginie Lucidarme

E-mail: lucidarmevirginie@gmail.com



Beperk het trauma van een ingreep

A.S.H.J. Lokin¹, C. van Montfrans²

Dermatologische invasieve ingrepen zoals bipten en excisies worden doorgaans onder lokale anesthesie verricht. Ondanks de vele voordelen hiervan, kleven er ook nadelen aan: hoe om te gaan met een gespannen patiënt? Wat kan men doen om de lokale verdoving minder onaangenaam te maken? En wat adviseert de dermatoloog postoperatief qua pijnstilling? Pijnvrije invasieve procedures lijken nog een utopie, desalniettemin zullen wij concrete handvatten aanreiken om het comfort voor zowel patiënt als dermatoloog te vergroten.

INTRODUCTIE

Invasieve procedures zoals huidbipten, excisies, (endoneuze) laserbehandelingen en cosmetische behandelingen behoren tot onze dagelijkse activiteiten. Deze handelingen kunnen stressvol zijn wanneer wij een gespannen, moeilijk te verdoven patiënt treffen. Hoe om te gaan met angst, pijn en verzet tijdens (kleine) verrichtingen, het zogenaamde 'procedurele leed' en hoe dit te verminderen? Onlangs schreef Elodie Mendels in dit tijdschrift een helder artikel over de route naar traumavrije medische zorg voor kinderen. [1] Ze pleitte hierbij voor een multimodale aanpak, beschreven door Piet Leroy (www.PROSANetwork.com). In dit artikel breken wij een lans voor dezelfde aanpak bij volwassenen door toepassing van 'softe' communicatie skills in combinatie met 'harde' skills en reiken we hiervoor praktische handvatten aan.

SOFT SKILLS: COMMUNICATIE

Preoperatief

Waarschijnlijk is elke dermatoloog reeds gewend een zorgvuldige preoperatieve uitleg te geven: hoe is het verloop van de procedure, waaruit bestaat de postoperatieve zorg en wat is het verwachte cosmetische resultaat. Met deze uitleg kan een eventuele angstsensatie verminderd worden. [2] Vandaag de dag wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van de conventionele mondelinge en schriftelijke uitleg. Enkele studies laten zien dat toepassen van 3D-modellen tijdens mondelinge uitleg of animatiefilmpjes een beter angstverlagend effect hebben in vergelijking met onze conventionele uitleg. [3,4] Lokale initiatieven met voorlichtingsvideo's en animatiefilmpjes bestaan al. Uit onze eigen praktijk blijkt dat het vragen naar eerdere ervaringen met vergelijkbare ingrepen al geruuststellend kan zijn voor een patiënt. Hiermee toont de behandelaar dat hij oog heeft voor de persoon vóór hem en biedt zo de mogelijkheid een eerdere (traumatische) ervaring te bespreken.

Perioperatief

Woordkeuze

Met duidelijke en vriendelijke communicatie tijdens een ingreep kan het behandelteam een aangename sfeer creëren.

Dit start met het voorstellen van het behandelteam aan de patiënt. Voorts is het van belang zich te realiseren dat negatieve bewoordingen kunnen leiden tot het nocebo-effect (negatief verwachtingseffect) en hogere pijnscores. [5] Een systematische review met drie geïncludeerde studies van weliswaar lage kwaliteit, laat zien dat het toepassen van eenvoudige psychologische interventies met neutrale bewoording onder andere de pijnsensatie vermindert. [5] Een geïncludeerde studie laat zien dat VAS-pijnscores significant lager zijn tijdens venapunctie, inbrengen van infuus of vaccinaties wanneer 'opgepast' of 'klaar?' (VAS=1.9) werd gezegd vergeleken met 'steek' of 'komt de scherpe naald' (VAS=2.7; $p=0.001$). [6] Een andere studie waarin ook niet-naald-invasieve interventies zijn onderzocht, rapporteerden patiënten een significant hogere VAS-pijnscore en meer gevoelens van angst wanneer de vooraankondiging een negatieve bewoording bevatte. [7] Voorbeelden zijn 'komt een prik, daarna gaat het wat branden' en 'als het te pijnlijk is, moet u het aangeven'. [7] Goedbedoeld 'sympathiseren' met negatieve bewoording gaf geen verschil in VAS-pijnscore, maar wel significant meer angstgevoelens vergeleken met positief 'sympathiseren' of het achterwege laten hiervan. Voorbeelden van negatief sympathiseren zijn: 'brandt de verdoving erg?' en 'hopelijk heb ik u niet teveel pijn gedaan'. [7] Patiënten dienen uiteraard op de hoogte te zijn van de procedure en mogelijke sensaties. Lang *et al.* pleiten ervoor om voorafgaand aan de procedure de patiënt in te lichten over het mogelijke ongemak van de lokale verdoving. [7] Tevens pleiten ze ervoor om *tijdens* de procedure de focus te verleggen op een concurrerende sensatie (zoals koude spray), afleiding (zoals patiënt tweemaal te laten hoesten waarbij gelijktijdig met de tweede hoest de verdovingsnaald wordt ingebracht), of het bespreken van het gewenste resultaat. In plaats van 'komt de naald' kan de procedure worden aangekondigd met 'we gaan beginnen'. Sympathiseren kan via een neutrale vraag zoals 'hoe gaat het?' [7]

Afleiding

Angstige en gespannen patiënten rapporteren hogere pijnscores postoperatief, bovendien verhoogt dit ook de drempel voor

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medische Centra en Huid Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

nieuwe ingrepen in de toekomst. [9] Afleiding van de patiënt door te praten, zogenaamde ‘*talkesthesia*’, kan angstreducerend werken. Het laten kijken naar een afleidende video of luisteren naar muziek zijn tevens mogelijke methoden. Twee systematic reviews lieten een trend zien dat bij ongeveer de helft van de geïncludeerde studies de VAS-pijnscores door afspelen van muziek daalden vergeleken met de ‘muziekloze’ ingrepen. [10,11] Er lijkt geen duidelijk verschil te zijn tussen de uitkomst van de groep patiënten die zelf de muziek kon bepalen vergeleken met willekeurig gekozen muziek. [12] Een systematic review adviseert langzame, stromende muziek met circa 60-80 beats per minuut zonder songtekst en gelimiteerd tot 60dB (zoekterm ‘instrumental relaxing music’). [10]

Professionele houding

Een ander belangrijk onderdeel is de professionaliteit rondom de procedure en de communicatie tussen de zorgprofessionals onderling. Een onrustig verlopende ingreep, bijvoorbeeld veel assistentie vragen, frequente deurmomenten en medisch of chirurgisch jargon kunnen bijdragen aan de toename van spanning en/of angst perioperatief. Fulchiero *et al.* suggereren om non-verbale handsignalen te gebruiken: bijvoorbeeld door met behulp van een naar elkaar toe bewegende wijs- en middelvinger een schaar te vragen aan de assistente, of met een gebogen wijsvinger om een wondhaakje te vragen. [8]

HARDE SKILLS: MEDICATIE EN VERDOVING

Preoperatief

In sommige gevallen kan overwogen worden om direct voorafgaande aan de procedure een anxiolyticum zoals oraal midazolam voor te schrijven. [2]

Perioperatief

Verdoovingsvloeistof

Een bekend nadeel van lokale anesthesie is gelokaliseerde pijnsensatie. Behalve door de locatie op het lichaam wordt een deel van de pijnsensatie bepaald door de injectievloeistof en injectietechniek. Een lage zuurgraad (pH) van de injectievloeistof veroorzaakt een branderig gevoel. Veel gebruikte verdoovingsvloeistoffen zijn articaïne en lidocaïne, vaak gecombineerd met adrenaline. Articaïne en lidocaïne hebben een lage pH van circa 5,0, en gecombineerd met adrenaline zakt de pH verder. [2] Wanneer de zure injectievloeistof wordt gebufferd met natriumbicarbonaat (10:1) stijgt de pH richting 7,0-7,4; hierdoor vermindert de lokale pijn significant. [13] Natriumbicarbonaat zorgt voor sneller verval van adrenaline en dient derhalve pas (zeer) kort voor de ingreep toegevoegd te worden. [2] Het is goed zich te realiseren dat het zelf toevoegen van natriumbicarbonaat aan articaïne of lidocaïne officieel een voorbehouden handeling is voor apothekers. Het opwarmen van de verdoovingsinjectievloeistof tot ongeveer lichaamstemperatuur heeft mogelijk een gunstig effect op afname van de pijnsensatie vergeleken met kamer- of koelkasttemperatuur. [14]

Extra lokale verdooving

Andere niet-invasieve pijn verlichtende methoden bestaan uit het aanbrengen van lidocaïne met prilocaïne crème – met

in acht-neming van de maximale hoeveelheid en applicatieduur – en het gebruik van vibratie, koeling of druk op de huid zoals knijpen tijdens het toedienen van de verdooving. Deze methoden veroorzaken een stimulus waarbij door een concurrerende innervatie van de zenuwvezels de pijnsensatie deels ‘verdreven’ wordt. [15] Kuwahara *et al.* vergeleken het effect op de pijnsensatie van lokale injecties van het vooraf aanbrengen van lidocaïne met prilocaïne crème of van koeling met ijsblokjes met een controlegroep zonder lokale verdooving. [16] De groep die vooraf behandeld werd met lidocaïne met prilocaïne crème scoorde een VAS-pijnscore van 0,9 tegenover 3,0 bij de controlegroep ($p < 0,01$). [16] De groep met 1-2 minuten een zakje ijsblokjes voorafgaand aan een lokale injectie rapporteerde een VAS-pijnscore van 1,2, dit was significant lager dan bij de controlegroep ($p < 0,01$), maar wel significant hoger dan de lidocaïne met prilocaïne crème groep ($p < 0,05$). [16] In een andere studie bleek een koude spray gedurende maximaal 10 seconden voorafgaand aan een lokale injectie even effectief als het koelen met een ijszak gedurende circa 3 minuten. [17]

Injectietechniek

Voor het geven van de injectie zelf geldt hoe groter de diameter van de naald hoe pijnlijker de injectie; een 30 gauges of kleinere naald heeft de voorkeur. [2] Tevens levert de eerste injectie onder een hoek van 90 graden potentieel minder pijn op doordat minder zenuwtakjes worden geraakt vergeleken met de veelgebruikte hoek van 45 graden. [18]. Na het geven van een bolus van circa 0,5 ml is het belangrijk de naald zo stil mogelijk te houden en te wachten totdat patiënt de pijn van de naald *niet* meer voelt (kan 15-45 seconden duren). [15,19] Nadien kan langzaam meer verdoovingsvloeistof (2,0 milliliter) worden geïnjecteerd waarbij de naald niet beweegt. Na deze tweede bolus kan de naald iets worden opgelicht en parallel aan de huid zijdelings worden verplaatst. [15] Een lage snelheid van verdoovingsvloeistof infiltratie levert minder pijn op vergeleken met snelle toediening doordat de sensibele zenuwuiteindjes reeds verdoofd zijn voordat de naald passeert. [2] Een langere naald is behulpzaam om het aantal injectiepijken te verlagen waarbij de volgende injectiepijk in het reeds geïnfilteerde gebied geplaatst dient te worden. Frequent prikken met dezelfde naald zorgt bovendien voor het bot worden van de naaldpunt waarbij afname van scherpte van de naaldpunt voor meer pijn zorgt. [15] Buiten het bestek van dit artikel vallen de zenuwblokkades, deze kunnen bij excisies altijd overwogen worden. Het principe van een gerichte zenuwblokkade kan men toepassen om de locatie van de eerste injectie te bepalen; start verdooving bij de proximale zijde van de zenuw zodat distaal hiervan, in het achterliggende gebied, ook het verdovende effect optreedt. Daarnaast is het van belang om op bepaalde delen van het lichaam, zoals de neus, de eerste injectieplaats bewust te kiezen. Zo is de neusvleugel zeer gevoelig waardoor de eerste injectie aldaar vaak uiterst onprettig is. Start op de neusrug en verdoof vanuit daar langzaam richting de neusvleugel. Tenslotte zorgt een oppervlakkige dermale injectie, waarbij direct een bleke kwaddel, verstrakking of *peau d’orange* van de huid ontstaat, voor significant meer pijn vergeleken met een diep dermale of subcutane toediening zonder enige zicht-

Preoperatief		Voorbeelden
Communicatie	Goede uitleg over de procedure qua mogelijke pijnsensatie, hoe de procedure in zijn werk gaat, het te verwachten cosmetisch resultaat en eventuele napijn	
Perioperatief		
Technisch	Gebufferde verdovingsvloeistof, eventueel op lichaamstemperatuur	
	30 gauges of kleinere naald. Lange naald bij grote gebieden	
	Langzame infiltraat, diep dermaal toepassen	
	Koude (spray) of lidocaïne met prilocaïne crème voorafgaand	
Communicatie	Vermijd negatieve bewoordingen (nocebo-effect)	'prik', 'scherp' of 'branderig' "Voelt dit nog scherp?" "Sorry, het is even pijnlijk"
	Gebruik neutrale of positieve bewoordingen	"ik ga beginnen", "hoe gaat het?", "door de verdoving kan de rest van de procedure comfortabel verlopen", "door rustig in en uit te ademen zal u rustiger worden en het makkelijker gaan"
	Vermijd medische of chirurgische jargon	Gebruik non-verbale handsignalen
Afleiding	Talkesthesia	Praten over woonplaats, werk, hobby etc
	Verplaatsing van focus	Laten hoesten bij aanprikken van de huid. Knijpen naast de injectielocatie
	Achtergrondmuziek of video	
Postoperatief		
	Anticipeer op de te verwachte napijn	
	Paracetamol 4dd 1000mg eventueel additioneel ibuprofen 4dd 400mg	
	Postoperatieve pijn duurt vaak tot 3 dagen	

bare kwaddelvorming. [2,15] Praktisch nadeel kan zijn dat het verdovende effect bij diep dermale en met name subcutane toepassing pas na 2-5 minuten optreedt, terwijl een oppervlakkige toediening vrijwel direct verdovend werkt. [2] Ter mogelijke kwaliteitsverbetering: vraag aan patiënten welke VAS-pijnscore zij de anesthesietechniek geven; hiermee valt de eigen anesthesietechniek te verbeteren.

Postoperatief

Excisies en flebologische ingrepen veroorzaken relatief lage postoperatieve pijnscores en vaak alleen op dag 0 en dag 1. [20] Een hogere pijnscore wordt gerapporteerd bij excisies op de scalp, oor, neus, lip, periorbitaal, genitale zone, nagelchirurgie en bij een hoger aantal operatieve locaties. [20] De grootte van het defect is niet gecorreleerd met de mate van pijn. [2] Als medicamenteuze pijnstilling kunt u direct postoperatief starten met paracetamol 4dd 1000mg, eventueel gezamenlijk met ibuprofen 4dd 400mg (indien geen contra-indicaties). [21] Er lijkt geen verhoogd postoperatief bloedingsrisico te zijn bij ibuprofen gebruik. [22] Men dient terughoudend te zijn met het voorschrijven van opiaten. In noodzakelijke situaties zal dit voor slechts enkele dagen voldoende zijn gezien de vaak snelle afname van pijnscores in de eerste dagen postoperatief. [20]

Concluderend: in de dagelijkse praktijk kunnen zowel softes als harde skills een duidelijk verschil maken in de patiëntbeleving. Deze skills bestaan uit een duidelijke uitleg en verwach-

tingsmanagent, het gebruik van een bewust positieve woordkeuze, afleiding tijdens de ingreep, een professionele houding, zo nodig medicatie bestaande uit pijnstilling voor en na een ingreep, keuze van de gebruikte anesthetica en tenslotte de injectietechniek. Een mogelijke kleine aanpassing in de dagelijkse routine kan een groot effect hebben op het 'procedurele leed' en het trauma van de ingreep, zorgen voor een tevreden patiënt en een tevreden arts.

LEERPUNTEN

- Licht de patiënt goed voor over de procedure. Vraag naar eventuele negatieve ervaringen.
- Gebruik positieve bewoordingen en verleg de pijnfocus middels afleiding.
- Let op de keuze van de gebruikte anesthetica en de injectietechniek.
- Adviseer postoperatief pijnstilling, zeker bij verwachte napijn.

TREFWOORDEN

verdoving – dermatochirurgie - comfort talk - afleiding

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Mendels EJ. De route naar traumavrije medische zorg. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021(31);8:38-41.
2. Winsett F, et al. Managing pain associated with dermatologic procedures. *International Journal of Dermatology.* 2021;60:e480-e485.
3. Platto JF, et al. Animated video consultation for reducing pre-operative anxiety in dermatologic surgery. *Dermatol Online J.* 2019;25:13030.
4. Biro M, et al. The use of 3-dimensionally printed models to optimize patient education and alleviate perioperative anxiety in Mohs micrographic surgery: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:1339-1345.
5. Boerner KE, et al. Simple psychological interventions for reducing pain from common needle procedures in adults systematic review of randomized and quasi-randomized controlled trials. *Clin J Pain.* 2015 Oct;31(10 Suppl):S90-8.
6. Ott J, et al. An everyday phrase may harm your patients: the influence of negative words on pain during venous blood sampling. *Clin J Pain.* 2012;28:324-328.
7. Lang EV, et al. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive medical procedures. *Pain.* 2005;114:303-309.
8. Fulchiero GJ, et al. Nonverbal hand signals: a tool for increasing patient comfort during dermatologic surgery. *Dermatol Surg.* 2009;35:856-857.
9. Chen AF, et al. Prediction of postoperative pain after Mohs' micrographic surgery with 2 validated pain anxiety scales. *Dermatol Surg.* 2015 Jan;41(1):40-7.
10. Nilsson U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review. *AORN J.* 2008 Apr;87(4):780-807.
11. Stoneham S, et al. Does music reduce anxiety for patients undergoing dermatological surgery? A systematic review. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2022; 47: 1686-1693.
12. Cepeda MS, et al. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004843.
13. Cepeda MS, et al. Cochrane library: adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; 8(12): Art.No.: CD006581.
14. Lundbom JS, et al. The influence of Lidocaine temperature on pain during subcutaneous injection. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017 Apr;51(2):118-121.
15. Strazar R. Minimizing injection pain in local anesthesia. *Canadian medical association or its licensors;* 2012.
16. Kuwahara RT, Skinner RB. Emla versus ice as a topical anesthetic. *Dermatol Surg.* 2001;27:495-496.
17. Waterhouse MR, et al. Cryotherapeutic topical analgesics for pediatric intravenous catheter placement: ice versus vapocoolant spray. *Pediatr Emerg Care.* 2013 Jan;29(1):8-12.
18. Martires KJ, et al. A randomized controlled crossover trial: lidocaine injected at a 90-degree angle causes less pain than lidocaine injected at a 45-degree angle. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1231-1233.
19. Park K. Minimize that "pinch and burn": tips and tricks to reduce injection pain with local anesthetics. *Cutis.* 2015; 95(6): E28-9.
20. Saco M, Golda N. Postoperative pain management in dermatologic surgery: a systematic review. *Dermatologic Clinics.* 2019(37);3:341-348.
21. Sniezek PJ, et al. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction. *Dermatol Surg.* 2011(37);7:1007-1013.
22. Kelley BG, et al. Ibuprofen may not increase bleeding risk in plastic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016(137);4:1309-1316.

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander Lokin

E-mail: a.s.lokin@amsterdamumc.nl



'Frequently asked questions'

JAK remmers bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

D.J. Hijnen, L.A.A. Gerbens, Ph.I. Spuls, M.S. de Bruin-Weller, I.M. Haeck

Met de introductie van JAK remmers in de dermatologie zijn de keuzemogelijkheden in de systemische behandeling van constitutioneel eczeem (CE) enorm toegenomen. De introductie van een nieuwe groep geneesmiddelen leidt ook tot vragen. De meest gestelde vragen zullen worden besproken. Hiervoor geldt dat er voor deze items nog geen, of onvoldoende wetenschappelijk bewijs is, dus de antwoorden zijn voornamelijk gebaseerd op 'expert opinion'. Ook kunnen meningen hierover in de loop der tijd veranderen.

IS SCREENING VOOR LATENTE TUBERCULOSE NODIG VOOR HET STARTEN VAN EEN JAK REMMER?

Voor het starten van een JAK remmer is het advies om te screenen op latente tuberculose (LTB). Blijkt een patiënt een LTB te hebben dan hoeft deze volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Longartsen (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/risico-inventarisatie_op_latente_tbc-infectie.html) niet behandeld te worden, omdat de kans op reactivering van LTB onder een JAK remmer niet verhoogd is. Het lijkt daarom niet zinvol om te screenen voor LTB voorafgaand aan de behandeling met een JAK remmer. Een reden om toch te screenen is dat een reactivering van TB tijdens behandeling met een JAK remmer atypisch kan verlopen en dan minder snel te herkennen is. Daarom doen we voorlopig toch screening op (latente) TB.

HOE TE BEHANDEL JE 'ACNE' ALS BIJWERKING VAN EEN JAK REMMER?

Het acneïforme beeld (ook wel 'JAKne' genoemd) wat gezien wordt bij het gebruik van JAK remmers is wisselend qua presentatie. Sommige patiënten hebben een klinisch beeld wat meer neigt naar rosacea, andere patiënten een meer folliculitis beeld. Er is dan ook geen 'one size fits all' oplossing hiervoor. Bij een folliculitis/acneïform beeld kunnen de standaard topicale acnebehandelingen verbetering geven. Bij meer uitgebreide beelden en rosacea-achtige klachten kan doxycycline goed effect hebben. Overstappen van de ene naar de andere JAK remmer geeft soms ook vermindering van klachten.

WAT IS HET ADVIES M.B.T. HERPES ZOSTER-VACCINATIE EN HET STARTEN VAN JAK REMMERS?

Omdat de incidentie van herpes zoster-reactivatie bij patiënten op een JAK remmer verhoogd is, wordt in veel omringen de landen voor het starten van een JAK remmer gevaccineerd

met een vaccin hiertegen (bijvoorbeeld Shingrix). Idealiter geeft de dermatoloog twee vaccinaties voor de start van de behandeling en wacht tenminste twee weken na de tweede vaccinatie vooraleer starten met een JAK remmer.

In Nederland wordt het herpes zoster-vaccin niet vergoed en kunnen patiënten ervoor kiezen het zelf te betalen. De kosten voor het vaccin zijn circa €175 x 2 = €350 (Farmacotherapeutisch Kompas).

Tot dusver zijn dermatologen in het Erasmus MC bij de meeste patiënten gestart met een JAK remmer zonder herpes zoster-vaccinatie. Bij een aantal patiënten (schatting: bij minder dan 10% van de patiënten) trad er een herpes zoster-reactivatie op, maar tot dusver zag men geen uitgebreidere/ernstigere beelden dan bij patiënten op een klassiek systemisch immunosuppressivum. Dermatologen instrueren patiënten m.b.t. het herkennen van symptomen van een Herpes Zoster en vragen ze vroeg aan de bel te trekken bij klachten. Wanneer een patiënt een herpes zoster ontwikkelt, luidt het advies tijdelijk te stoppen met de JAK remmer (bijv. tot er herstel optreedt/er geen nieuwe blaasjes ontstaan).

HOE BEHANDEL JE EEN HERPES SIMPLEX-INFECTIE EN WAT DOE JE DAN MET JE JAK BEHANDELING?

Bij het gebruik van JAK remmers zien we een verhoogde incidentie van reactivering van herpes simplex. Omdat een herpes simplex ernstiger kan verlopen tijdens het gebruik van een JAK remmer is het advies tijdelijk te stoppen met de JAK remmer. Wij adviseren gedurende een aantal dagen te stoppen, tot er duidelijk herstel optreedt en er geen uitbreiding meer is (vaak is dat 1 week).

Bij patiënten met frequent recidiverende herpes simplex kan men een onderhoudsbehandeling met valaciclovir geven.

Dermatologen, namens de domeingroep Eczeem en allergie

WAT TE DOEN MET VERHOOGDE CK-WAARDEN BIJ GEBRUIK VAN EEN JAK REMMER?

Volgens het label van de JAK remmers is het niet nodig om het CK te controleren. In de klinische (registratie) trials werd regelmatig een verhoogd CK gevonden, zonder klinische relevantie. In het Erasmus MC controleerden dermatologen tot voor kort het serum CK bij patiënten op een JAK remmer en vonden ze, net als in de klinische trials, regelmatig verhoogde CK-waarden (tot >2000). Vaak was zo'n sterke verhoging gerelateerd aan sporten maar soms ontbrak een duidelijke verklaring voor de verhoging. Dermatologen zagen geen patiënten met klachten die mogelijk gerelateerd waren aan het verhoogde CK en er trad bij alle patiënten spontaan herstel op van het CK. In het Erasmus MC is men daarom gestopt met het controleren van het serum CK. In veel andere Nederlandse centra wordt het CK nog wel bepaald. Tot dusver zijn er geen klinisch relevante CK-verhogingen gerapporteerd.

HOE SWITCH JE TUSSEN DE VERSCHILLENDE BIOLOGICS/JAK REMMERS? STOPPEN OF AFBOUWEN?

Van JAK remmer naar JAK remmer (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib)

Bij het switchen van de ene naar de andere JAK remmer is een washout niet nodig, gezien de korte halfwaardetijd van de middelen. Aangezien het bijwerkingenprofiel van de verschillende middelen verschilt hanteren dermatologen wel de controles zoals gebruikelijk bij het starten van het middel (opnieuw screenen is normaliter niet nodig).

Bij switchen van biologic naar JAK remmer

Gezien de snelle werking van JAK remmers is een overlap tussen biologic en JAK remmer niet nodig. Een washout-periode van de huidige biologics (dupilumab/tralokinumab) is niet nodig.

Bij switchen van JAK remmer naar biologic

Het kan een optie zijn de JAK remmer tijdelijk (bijv. in een lagere dosering bij goed klinisch effect maar staken vanwege bijwerkingen) te continueren na het starten van een biologic omdat het optimale effect van biologics (dupi/tralo) meestal pas optreedt na enkele weken/maanden.

IS DE COMBINATIE MET EEN LAGE DOSERING METHOTREXAAT BIJ BEHANDELING MET JAK REMMER MOGELIJK?

Als patiënten behandeld worden met methotrexaat (MTX) en er wordt gestart met een JAK remmer valt het – zeker bij patiënten met ernstig eczeem die gefaald hebben op meerdere andere systemische therapieën – te overwegen om MTX in een lage dosering (bijv. 10 mg/week) te continueren. Als na enkele maanden blijkt dat het eczeem goed onder controle is, kan de MTX dan alsnog worden gestaakt.

Bij patiënten op een JAK remmer waarbij het effect suboptimaal is en als er geen alternatieven zijn, valt te overwegen om MTX (bijv. starten met 10 mg/week, eventueel later verhogen naar 15 mg/week) naast de JAK remmer te starten. Dit naar voorbeeld van de reumatologie, waarin een behandeling van een JAK remmer in combinatie met MTX heel gebruikelijk is.

CORRESPONDENTIEADRES

DirkJan Hijnen

E-mail: d.hijnen@erasmusmc.nl



Atypische sarcoïde nodi in relatie met het coronavirus?

C.C.L.M. van Schaik¹, V.C.M. Kuck-Koot², E.A. Hamminga³

Wij observeerden driemaal een casus met opmerkelijke cutane sarcoïde nodi, allen in tijdsrelatie met een recente SARS-CoV-2 infectie of vaccinatie tegen COVID-19. Is drie keer scheepsrecht?

CASUS

In een periode van twee weken zagen wij twee vrouwen van 64 en 53 jaar oud in verband met vrij snel ontstaan en progressieve, niet-pijnlijke, huidkleurige vaste subcutane nodi aan de strekzijden van de extremiteiten. Een aantal weken later zagen wij nog een vrouw van 66 jaar met soortgelijke subcutane nodi aan de extremiteiten. Zie afbeelding 1. Bij één van de vrouwen was sprake van algehele malaise zonder specifieke klachten. De andere vrouwen waren niet ziek en hadden geen andere klachten.

De twee eerste vrouwen bleken paar weken voor het ontstaan van de huidafwijkingen een vaccinatie te hebben gehad tegen COVID-19, respectievelijk Pfizer en AstraZeneca. De andere vrouw had 3-4 weken voorafgaand een bewezen een SARS-CoV-2 infectie doorgemaakt. Haar huidafwijkingen werden initieel geduid als een erythema nodosum.

Twee van de drie vrouwen waren bekend met pulmonale sarcoïdose in de voorgeschiedenis, maar al jaren in remissie zonder behandeling. Eén vrouw had eerder ook cutane manifestaties van sarcoïdose doorgemaakt, maar herkende de huidige huidafwijkingen niet als zodanig.

Radiologisch werden calcificaties in de huid uitgesloten. Echografisch werd ter plaatse van de nodi een diffuus, echo-rijk aspect van het subcutane vetweefsel gezien zonder andere afwijkingen. Wij namen vervolgens diepe bipten af. Zie afbeelding 2. Bij alle vrouwen werden meerdere goed gevormde granulomen en niet-necrotiserende granulomateuze ontsteking in de huidbipten aangetoond. Zie afbeelding 3. Screenend bloedonderzoek toonde bij geen van drieën bijzonderheden, er was met name geen verhoogde serum angiotensine convertering enzyme (sACE).

De twee vrouwen met sarcoïdose in de voorgeschiedenis werden verwezen naar een expertisecentrum voor sarcoïdose waar aanvullende diagnostiek werd verricht en de huidbipten werden gereviseerd en bevestigd. Bij beide vrouwen bleek het soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) verhoogd en werden op beeldvorming pulmonale noduli en prominente hilaire lymfeklieren gezien, passend bij pulmonale sarcoïdose. Vanwege lage pulmonale ziekteactiviteit was er geen indicatie voor behandeling met immuunsuppressiva. Een halfjaarlijkse follow-up via beeldvorming wordt aangehouden. De andere vrouw werd in overleg met het expertisecentrum alleen gescreend voor pulmonale betrokkenheid via de eigen longarts. Hierbij werden geen bijzonderheden gevonden.



Figuur 1. Huidkleurige (sub)cutane nodi op de arm. Links zijn de nodi omcirkeld. Op het oog niet direct zichtbaar. Bij palpatie waren de nodi duidelijk voelbaar.

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht; voorheen: arts-assistent, afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Utrecht-Zeist-Doorn
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Utrecht-Zeist-Doorn
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Utrecht-Zeist-Doorn



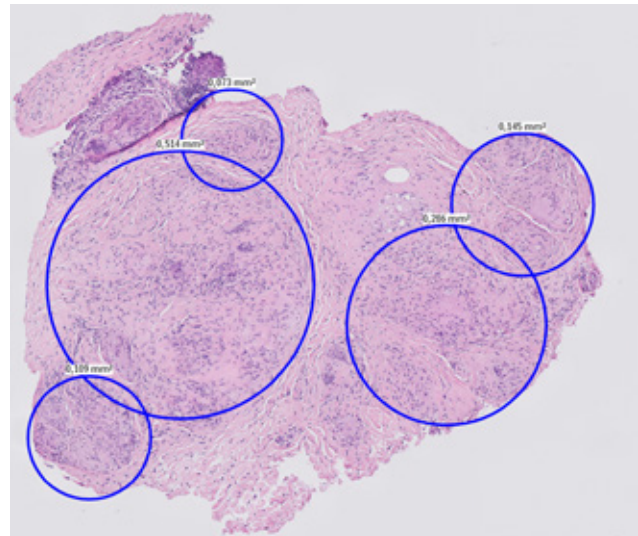
Figuur 2. Afname diep huidbiopt. Eerst werd een groot biopt (6-8mm) of excisie in elipsvorm verricht. Daarna werd vanuit het midden nog een dieper biopt (4mm) afgenomen. In de dieper verkregen huidbiopten werden de granulomen aangetoond.

De cutane sarcoïde nodi stabiliseerden na ongeveer 2-3 maanden zonder bijkomende klachten. Nadien trokken bij allen in vrij korte tijd de nodi spontaan weg. De drie vrouwen hebben heden geen restafwijkingen of klachten meer.

BESPREKING

Sarcoïdose is een multisysteemziekte gekenmerkt door niet-verkazende granulomen in de aangedane organen. [1] De incidentie van sarcoïdose verschilt per continent en etniciteit. Het wordt vaker gezien bij vrouwen en bij zwarte Amerikanen. [2] Sarcoïdose kent zelden een fataal beloop. Meest voorkomend is sarcoïdose van de longen, maar manifestaties van de huid worden regelmatig gezien. In dat geval wordt onderscheid gemaakt tussen specifieke en niet-specifieke sarcoïdale huidafwijkingen. Specifieke laesies bevatten granulomen en niet-specifieke laesies laten alleen een reactief proces zien. [3] Pathologisch is de diagnose vaak duidelijk, maar klinisch kunnen de huidafwijkingen erg verschillen. Specifieke laesies tonen zich als maculopapuleuze plaques, papels, (sub)cutane nodi, littekeninfiltratie en lupus pernio. Roodbruine tot paarse maculopapuleuze papels en plaques ziet men meestal in het gelaat, de nek, de bovenrug en de extremiteiten; niet-pijnlijke nodi vooral op de romp en extremiteiten. [3] De huidafwijkingen geven in het algemeen geen klachten.

De huidige literatuur over een relatie tussen SARS-CoV-2 en sarcoïdose is minimaal. [4] Enkele casus worden beschreven van patiënten die een infectie met SARS-CoV-2 doormaken en een paar weken later cutane manifestaties van sarcoïdose ontwikkelen. De cutane manifestaties verschillen van erythemateuze plaques tot nodi en erythema nodosum. Al deze patiënten ervoeren een relatief mild beloop van COVID-19 en, net als bij onze drie vrouwen, herstelden de huidafwijkingen spontaan en volledig. De casus suggereren de mogelijkheid van reactogeniciteit van SARS-CoV-2 infectie en/of vaccinatie op het immuunsysteem, leidend tot exacerbatie van onderliggende sarcoïdose en/of gevoeligheid tot het ont-



Figuur 3. Pathologie HE-coupe. Omcirkeld zijn de granulomen.

wikkelen van granulomen in de huid in bepaalde individuen. Het exacte mechanisme hiervan is tot heden onbekend. Ook kan niet worden voorspeld in welke individuen dit zou kunnen optreden.

Sarcoïd-achtige immunoreacties zijn wel al bekend binnen de oncologie. Sarcoïde granulomen kunnen zich ontwikkelen als gevolg van een (vertraagde) immunerespons op verschillende antigene stimuli zoals een infectie, immunotherapie of paraneoplastisch bij een maligniteit. Een sarcoïde immunerespons kan optreden bij een persoon die al bekend is met sarcoïdose, maar dat hoeft niet altijd. Mogelijk is de sarcoïde immunerespons een teken van herstel en niet van ziekte. [5,6,7] Vaccinatie tegen COVID-19 wordt dan ook niet op voorhand ontraden bij mensen bekend met sarcoïdose of die eerder een sarcoïd-achtige immunoreactie hebben gehad op een SARS-CoV-2 infectie dan wel vaccinatie. Een risicoafweging kan eventueel worden gemaakt.

LEERPUNTEN

- Beschreven casus suggereren dat in zeldzame gevallen een SARS-CoV-2 infectie of COVID-19 vaccinatie kan leiden tot reactivatie van sarcoïdose of een sarcoïd-achtige immunoreactie teweeg kan brengen.
- In onze casus herstelden de cutane sarcoïde manifestaties spontaan zonder restschade.
- Het wordt geadviseerd aanvullend onderzoek te verrichten naar betrokkenheid en mate van ziekteactiviteit van andere organen. Advies is hiervoor te verwijzen naar een longarts.
- Vaccinatie tegen COVID-19 wordt in principe niet ontraden.

TREFWOORDEN

Coronavirus - SARS-CoV-2 - COVID-19 – sarcoïdose - sarcoïd-achtige immunoreacties - vaccinatie

LITERATUUR

1. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: A comprehensive review." *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015(49)1: 63-78. doi:10.1007/s12016-014-8450-y.
2. Baughman RP, et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016(13)8: 1244-52. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
3. English JC 3rd, et al. Sarcoidosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001(44)5: 725-43; quiz 744-6. doi:10.1067/mjd.2001.114596.
4. Mertz P, Jeannel J, Guffroy A, et al. Granulomatous manifestations associated with COVID19 infection: Is there a link between these two diseases? *Autoimmun Rev*. 2021;20(6):102824. doi:10.1016/j.autrev.2021.102824.
5. Polat Ekinci A, Büyükbabani N, Meşe S, et al. COVID-19-triggered sarcoid-like granulomas mimicking scar sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021(35)8:e477-e480. doi:10.1111/jdv.17286.
6. Behbahani S, Baltz JO, Droms R, et al. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Rep*. 2020(6)9:915-917. doi:10.1016/j.jidcr.2020.07.026.
7. Tchernev G, et al. Sarcoidosis vs. sarcoid-like reactions: The two sides of the same coin? *Wiener medizinische Wochenschrift*. 1946;164:13-14. En: 2014: 247-59. doi:10.1007/s10354-014-0269-x.

CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte van Schaik

E-mail: charlottevanschaik@hotmail.com



Een weinig bekende complicatie?

Osteopenie bij langdurig gebruik van methotrexaat

R.C. Beljaards

Methotrexaat is de eerste keuze systemische therapie bij patiënten met een ernstige psoriasis. Osteopenie en de mogelijkheid van botfracturen zijn bijwerkingen die weliswaar weinig voorkomen, maar het risico daarop ziet men vaak over het hoofd. We bespreken hier twee patiënten met fracturen bij langdurig methotrexaat gebruik, alsmede een overzicht van de literatuur.

Psoriasis is een veelvoorkomende huidziekte. In de meeste gevallen is er sprake van een milde psoriasis die met topicale middelen te behandelen is. Ongeveer 12% van de patiënten heeft een ernstige psoriasis, [1] gedefinieerd als betrokkenheid van meer dan 10% van het huidoppervlak en een PASI-score van meer dan 12, [2] en dan zal in de behandeling over het algemeen worden omgezet naar een systemische therapie. Dit betreft vooral farmaca die het immuunsysteem modelleren. Ofschoon het laatste decennium nieuwe, innoverende behandelingen zijn ontwikkeld (biologicals en JAK remmers), dienen psoriasispatiënten eerst behandeld te worden met conventionele systemische therapie. Daarvan is methotrexaat (MTX) het meest ingezette preparaat. Bij gebleken effectiviteit zullen psoriasispatiënten langdurig met dit middel worden behandeld, soms de rest van het leven. Neveneffecten van de behandeling met methotrexaat worden goed gemonitord met laboratoriumonderzoek, zoals vastgelegd in de Richtlijn Psoriasis, en betreffen voornamelijk controle op cytopenie en leverfunctiestoornissen. [2] Een veel minder bekende bijwerking, waarnaar geen standaard onderzoek plaatsvindt, betreft MTX osteopathie. In dit artikel worden twee patiënten gepresenteerd, beiden met een nagenoeg spontane fractuur, waarschijnlijk in relatie met langdurig gebruik van MTX.

Casus I

Een momenteel 84-jarige, vitale en zelfstandige man presenteerde zich begin 2009 met een zeer uitgebreide psoriasis (PASI-score toentertijd 25,2). Er was tevens sprake van artralgie, geen artritis. Behandeling bestond initieel uit UVB-lichttherapie (weinig succesvol) en fumaarzuur (gestaakt vanwege gastro-intestinale klachten). Eind 2009 startte behandeling met methotrexaat. Met een dosering variërend tussen 10 en 15 mg per week was sprake van een aanzienlijke reductie van de huidafwijkingen en de patiënt was zeer tevreden. In december 2013, patiënt was toen 75 jaar, klaagde hij bij de

reguliere controle over pijn en oedeem van zijn linkervoet. Deze klachten waren langzaamaan spontaan ontstaan, er was anamnestic geen sprake van een voorafgaand trauma. Röntgenologisch onderzoek van de enkel door middel van een MRI toonde een fractuur van de tibia (figuur 1). Een dexascan liet over de lumbale wervelkolom een T-score zien van -1.4 SD bij een Z-score van -0.2. De T-score van het collum femoris rechts bedroeg -2.4 SD bij een bijbehorende Z-score van -0.8 SD. Conform de WHO-classificatie was bij patiënt



Figuur 1. X-enkel links: oedeem en fractuurlijnen distale tibia (pijl). Veel subcutaan oedeem rondom de enkel.

Dermatoloog, Centrum Oosterwal locatie Heemstede en Sandstep Healthcare Bosch en Duin

sprake van een osteopenie met een verhoogd fractuurrisico. Anamnestic is de familieanamnese van patiënt niet belast met osteoporose. De behandeling met methotrexaat werd bij patiënt gestaakt, waarna behandeling met verschillende biologicals volgde, die maar ten dele zijn tevredenheid met methotrexaat evenaarden. Momenteel krijgt patiënt guselkumab, met voldoende klinische respons.

CASUS II

Het betreft een momenteel 49-jarige man die sinds 2009 bekend is met psoriasis vulgaris. De behandeling bestond initieel uit lokale dermatocorticosteroïden met weinig klinische verbetering. UVB-fototherapie gaf wel effect maar leidde tot een snel recidief van de huidafwijkingen. In juni 2016 is patiënt gestart met methotrexaat per os, in eerste instantie 15 mg per week, later 12,5 mg per week. Hij heeft dit 6 jaar continu gebruikt met een zeer positief effect op zijn huidafwijkingen.

In juni 2021, bij de reguliere controle, viel op dat de hand van patiënt ingegipst was. Hij vertelde dat er sprake was een fractuur van het os metacarpale V (figuur 2). Het trauma dat daar aanleiding toe had gegeven was minimaal (laten neervallen van zijn arm op tafel). Een dexascan liet over de lumbale wervelkolom een T-score zien van -1,4 SD bij een Z score van -1,1. Het collum femoris toonde een T-score van -1,9 SD bij een Z-score van -1,2. Volgens de WHO-classificatie was bij ook bij deze patiënt sprake van een osteopenie met verhoogd fractuurrisico. Met tegenzin van patiënt werd de behandeling met methotrexaat gestopt en omgezet in adalimumab. Het effect van de biological ervaart patiënt als minder effectief dan met methotrexaat. Recent is een nieuwe dexascan verricht waarop een sterk herstel van botdichtheid is te zien na het beëindigen van methotrexaat.

BESPREKING

Het ontstaan van fracturen is gerelateerd aan de botmassa-dichtheid (BMD). Hoe lager de BMD is ten opzichte van normale leeftijdgenoten, des te groter de kans op een fractuur. Er wordt grofweg uitgegaan van het feit dat bij personen met een BMD die lager is dan 2 standaarddeviaties van de gemiddelde maximale botdichtheid van jongvolwassen mensen, er sprake is van een hoge kans op osteoporotische fracturen. De fractuur risicogrens wordt derhalve op de waarde T-2.0 SD gesteld. [3] De definitie van osteopenie is een dexascan met een T tussen -1.0 en -2.5, terwijl er bij T < -2.5 sprake is van osteoporose.

De meeste mensen die een fractuur doormaken, hebben een BMD niet binnen de range van osteoporose maar van een osteopenie. [4] Uit onderzoeken blijkt dat bij een daling van de botdichtheid met één SD, het relatieve risico op fracturen ongeveer twee blijkt te zijn, dus een tweemaal zo hoge kans op een botbreuk. [5]

De relatie tussen osteopenie/osteoporose en MTX is in de literatuur beschreven als een zeldzame complicatie. De combinatie is voor het eerst beschreven bij kinderen die vanwege leukemie hoge doses MTX toegediend kregen. Recent ver-



Figuur 2 X-foto hand rechts: subcapitaal fractuur metacarpaal V (pijl).

scheen een systematische literatuurreview de combinatie. [6] In dit literatuuroverzicht zijn 22 artikelen in de periode 1983 tot 2019 geanalyseerd met totaal 25 casus aan MTX gerelateerde fracturen. Aan dit cohort voegen de auteurs nog vijf eigen casus toe. De tibia was de meest voorkomende fractuurplaats (80%). De gemiddelde duur van MTX-behandeling bedroeg 7,9 jaar. De auteurs beschrijven het als kenmerkend dat aan MTX gerelateerde fracturen zich bevinden op locaties die atypisch zijn voor gebruikelijke osteoporotische fracturen. De literatuur geeft geen verklaring over het waarom daarvan maar van die atypische fracturen was ook sprake bij beide in dit artikel beschreven casus.

MTX wordt in de Richtlijn Osteoporose niet genoemd als medicament dat bij langdurig gebruik een verhoogd risico op osteoporose geeft. Daarentegen worden wel orale corticosteroïden, thiazolidinedionen (uitsluitend bij vrouwen), barbituraten, benzodiazepinen en antihormonale therapie (aromataseremmers) bij borstkanker vermeld. Ook in de Richtlijn Psoriasis wordt osteopenie niet vermeld als complicatie bij langdurig gebruik van MTX. Vooralsnog is de conclusie gerechtvaardigd dat standaard dexascan bij deze groep psoriasispatiënten niet is geïndiceerd. Maar de clinicus dient wel alert te zijn bij onverklaarbare ossale pijnklachten. Evenals het op indicatie laten verrichten van een dexascan bij een patiënt bij langdurig MTX gebruik, in geval van mechanische botpijn of fractuur.

Legenda:

Z-score: piekbotmassa van genormeerde leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht
T-score: jongvolwassenen van hetzelfde geslacht
SD: standaarddeviatie

LITERATUUR

1. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and prevalence of major medical co-morbidities. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 1173-9.
2. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for the use in clinical trials. *J Dermatol Treatment.* 2004; 15: 27-9
3. Richtlijn Psoriasis 2017, Utrecht: Ned Ver Dermatol Venereol. 2017
4. Dequeker J. Praktische betekenis van botdichtheidsmeting bij osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994; 138-2640-5
5. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1108-12.
6. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie 2011, Utrecht: Ned Ver Reumatol; 2011
7. Robin F, Cadiou S, Labert JD, et al. Methotrexate osteopathy. Five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021; 32: 225-32

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl



Allergeen hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA)

A. Hofstra¹, T. Rustemeyer²

Het bindmiddel 2-HEMA wordt veel toegepast in onder andere de tandheelkundige zorg en in kunstnagels. 2-HEMA is echter een beruchte verwekker van allergische contactdermatitis. Therapie bestaat, naast symptoombestrijding, hoofdzakelijk uit het vermijden van uitlokkende factoren zoals kunstnagels. Om de incidentie van contact dermatitis door 2-HEMA te verkleinen, is het van belang om meer aandacht te schenken aan bescherming en noncontacttechnieken bij beroepen waar het bindmiddel dagelijks wordt gebruikt.

Hoewel het bekend is dat acrylnagels voor contactdermatitis kunnen zorgen, zijn er nog maar weinig onderzoeksgegevens over de blootstelling aan 2-HEMA in tandheelkundige bindmiddelen.

HYDROXYETHYLMETHACRYLAAT (2-HEMA)

2-HEMA is een monomeer waarvan het polymeer wordt gebruikt vanwege de buigzame structuur en het shock-absorberende vermogen. Het zit in bindmiddelen, lijmen, deklagen, drukinten, verf, lak, leer, plastic, textiel, glasvezel, maar ook in kunstnagels. Deze nagels worden gebruikt ter versteviging van de eigen nagel en voor de versiering van de handen. Hoewel de Food and Drug Administration al in 1974 het gebruik van methacrylaat monomeren in kunstnagels heeft verboden, wordt het nog steeds gebruikt. Bij zowel de consument alsook de werknemers neemt de prevalentie van contactdermatitis als gevolg van de opkomst van kunstnagels toe. [1-4]

TYPE IV-HYPERSENSITIVITEIT VOOR (METHYLMETH-)ACRYLATEN

Contactdermatitis is een T-cel gemedieerde type IV-hypersensitiviteitsreactie. Door herhaalde blootstelling aan het allergeen versterkt de cytotoxische T-cel activiteit. Dit vergroot de afgifte van pro-inflammatoire cytokines en cellulair infiltraat. [5] Er ontstaat dan eczeem op de plaats van contact. 2-HEMA in acrylnagels veroorzaakt hierdoor oppervlakkige ontstekingen van de huid, branderigheid en pijn aan de vingertoppen en gefissureerde pulpitis. Handelingen zoals vijlen en krabben zorgen voor verspreiding van de allergenen. Hierdoor verschijnt het exantheem ook elders op het lichaam. Symptomen zoals ademhalingsklachten, hoofdpijn, vermoeidheid en slaapproblemen, zijn ook beschreven. [5-8] Tandheelkundige blootstelling aan acrylaten kan stomatitis, cheilitis en/of periorale dermatitis veroorzaken. De symptomen verdwijnen doorgaans binnen weken na blootstelling. [2] Overigens, niet ieder individu ontwikkelt contactdermatitis

na blootstelling aan 2-HEMA: er bestaat variatie in de reactiewijze van het immuunsysteem op allergenen van buitenaf.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Een allergische contactdermatitis kan door middel van een plakproef worden aangetoond. In het verleden werden (meth)acrylaten slechts op indicatie getoetst. Uit een grootschalige studie in het Verenigde Koninkrijk met 5920 deelnemers bleek echter dat een-derde van de deelnemers met allergische contactdermatitis voor (meth)acrylaten gemist zou worden als dit allergeen niet was getoetst. Bij veruit het overgrote deel van deze groep (73%) was een plaktest met alléén 2-HEMA afdoende om een contactallergie voor (meth)acrylaten vast te stellen. [9] Zodoende is het allergeen sinds 2019 geïnccludeerd in de Europese basale testserie voor epicutaan allergologisch onderzoek. [10]

KRUISREACTIES

Hoewel een mono-allergie voor 2-HEMA op zichzelf kan bestaan, komen er ook concomitante allergische reacties met verschillende (meth)acrylaten voor. Het immuunsysteem kan dan geen onderscheid maken tussen de verschillende allergenen omdat de eiwit-structuren te veel op elkaar lijken. 2-HEMA, samen met EGDMA en 2-HMPA, zijn de meest voorkomende allergenen die gelijktijdig positief worden bevonden. Met andere woorden: Als de patiënt positief test voor één van de drie allergenen, dan zijn de andere twee doorgaans ook positief. [11]

ADVIES OVER DE PLAKPROEF

Wij adviseren om bij een verdenking van allergische contactdermatitis voor acrylaten éerst te testen op 2-HEMA, en bij een negatief resultaat verder te zoeken naar sensitisatie voor andere acrylaten. Te overwegen potentiële allergenen zijn onder andere ethyl cyanoacrylaat, isoamyl acrylaat en *N-N*-dimethylacrylamide. Deze acrylaten worden gebruikt in

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermato-Allergologie, Amsterdam Medisch Centrum, Locatie AMC, Amsterdam.

² Dermatoloog, afdeling Dermato-Allergologie, Amsterdam Medisch Centrum, Locatie AMC, Amsterdam.

medische instrumentaria en glucosemeters. [12] Het is tevens raadzaam de harder (bijvoorbeeld een amine) en acceleratoren (zoals benzoyl peroxide) te testen. [8]

PREVENTIEVE MAATREGELEN VOOR NAGELSTYLISTEN

Ter bescherming tegen de blootstelling aan acrylaten in kunstnagels kunnen nagelstylisten gebruik maken van nitril wegwerphandschoenen. Onderzoek toont aan dat de handschoenen beschermen bij kortdurende blootstelling (15-20 min). In geval van langdurige blootstelling kan men vingerkraagjes onder de handschoenen dragen. Goede ventilatie van de ruimte, stofbrillen en mondklappers kunnen beschermen tegen blootstelling aan slijmvliezen en andere huidoppervlakten. [13]

MET EEN ALLERGIE VOOR ACRYLNAGELS NAAR DE TANDARTS?

Kunnen patiënten met een contactallergie voor acrylnagels dan wel veilig bij de tandarts terecht? Er zijn weinig onderzoeksgegevens beschikbaar over de tandheelkundige zorg bij patiënten met een gekende contactallergie voor 2-HEMA binnen de Nederlandse populatie, maar betere bescherming en non-contact technieken binnen de tandheelkundige zorg lijken minder ziektelast te geven. [2,5] Het tandheelkundige personeel kan zichzelf beschermen tegen blootstelling door het dragen van twee paar handschoenen of handschoenen met een gelamineerde multilaag. Na moment van blootstelling dienen de handschoenen te worden vervangen zodat de monomeren niet via de handschoenen de huid bereiken. [11,14] Op deze manier zijn zowel tandheelkundig personeel alsook de patiënt beschermd tegen de potentieel nadelige effecten van 2-HEMA in tandheelkundige bindmiddelen.

TREFWOORDEN

2-HEMA - allergische contact dermatitis - kunstnagels - tandheelkundige zorg

KEYWORDS

2-HEMA - allergic contact dermatitis - acrylic nails - dental care

LITERATUUR

1. Canizares O. Contact dermatitis due to the acrylic materials used in artificial nails. *Arch Dermatol.* 195;74:141-143.
2. Wingfield Digby SS, Thyssen JP (2016). How should we advise patients with allergic contact dermatitis caused by (meth-)acrylates about future dental work? *Contact Dermatitis.* 74:116-117.
3. Voller LM, Warshaw EM. Acrylates: new sources and new allergens. *Clin Exp Dermatol.* 2019; doi: 10.1111/ced.14093 (Epub ahead of print).
4. Montgomery R, Stocks SJ, Wilkinson SM. Contact allergy resulting from the use of acrylate nails is increasing in both users and those who are occupationally exposed. *Contact Dermatitis.* 2016;74:110-27.
5. Bishop, S, Roberts, H. Methacrylate perspective in current dental practice. *J Esthet Restor Dent.* 2020;32:673- 680. <https://doi.org/10.1111/jerd.12633>.
6. Sauni R, Kauppi P, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Tuppurainen M, Hannu T. Occupational asthma caused by sculptured nails containing methacrylates. *Am J Ind Med.* 2008;51:968.
7. Raposo I, Lobo I, Amaro C, Lobo ML, Melo H, et al. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians - a 5-year study. *Contact dermatitis.* 2017(77)6:356-359. <https://doi.org/10.1111/cod.12817>.
8. Maio P, Carvalho R, Amaro C, Santos R, Cardoso J. Allergic contact dermatitis from sculptured acrylic nails: special presentation with an airborne pattern. *Dermatology reports.* 2012(4)1:e6. <https://doi.org/10.4081/dr.2012.e6>.
9. Rolls S, Chowdhury MM, Cooper S, et al. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol.* 2019;doi: 10.1111.
10. Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis.* 2019;80:1-4.
11. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis.* 2007;57:324-330.
12. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. *Contact Dermatitis.* 2016(75(3)):157-64. doi: 10.1111/cod.12647. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402324.
13. Kucharczyk M, Słowik-Rylska M, Cyran-Stemplewska S, Gieroń M, Nowak-Starz G, Kręćisz B. Acrylates as a significant cause of allergic contact dermatitis: new sources of exposure. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(4):555-560. doi:10.5114/ada.2020.95848.
14. Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin J, Frosch PJ. *Contact Dermatitis* (6th ed). Springer International Publishing Springer 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Allergeen geraniol

A. Hofstra¹, T. Rustemeyer²

De geurstof geraniol wordt veelvuldig gebruikt in onder andere zeep, parfums en schoonmaakartikelen. Geraniol is echter een beruchte verwekker van allergische contactdermatitis. Geoxideerd geraniol dat in aanraking is gekomen met zuurstof lokt een hevigere reactie uit. Door de levensduur van onze alledaagse producten is de blootstelling aan geoxideerd geraniol hoog.

Blootstelling aan een mix van geurstoffen lokt tevens een ernstigere reactie uit dan blootstelling aan individuele stoffen. Wij adviseren bij een verdenking van allergische contactdermatitis voor geurstoffen om geoxideerd geraniol en geurstofmengels aan de testreeks toe te voegen. Therapie bestaat, naast symptoombestrijding, hoofdzakelijk uit het vermijden van uitlokkende factoren. Gezien het veelvuldig gebruik van geraniol in onze geïndustrialiseerde samenleving is dit echter een behoorlijke opgave voor de patiënt. Het is wijs om de toepassing van geurstoffen door de industrie te reviseren.

GERANIOL (TRANS-3,7-DIMETHYL-2,6-OCTADIEE-1-OL)

Geraniol is een terpeen welke van nature voorkomt in citro-nella-olie, rozenolie en palmarosa olie. De geurstof wordt ook industrieel gesynthetiseerd. Ongeveer 40-60% van huishoudelijke producten en cosmetica bevatten geraniol. [1,2 3] Het molecuul is zowel een pre- als pro-hapten. Dit betekent dat het molecuul van structuur verandert na blootstelling aan zuurstof en door een interactie met het metabole systeem van de huid. [4,5]

TYPE IV-HYPERSENSITIVITEIT

Allergische contactdermatitis is een T-cel gemedieerde type IV-hypersensitiviteitsreactie wat zich uit als (pijnlijke) zwellingen, roodheid en jeuk. Allergische contactdermatitis voor geurstoffen wordt onderzocht door middel van plakproeven met geurstofmix I, geurstofmix II en enkele andere merkers voor geurstoffenallergie in de European baseline serie. Geraniol zit in geurstofmix I. De prevalentie van positieve reacties op deze mix is gemiddeld 6.6%. [4] Geoxideerd geraniol geeft echter een sterkere reactie dan zuiver geraniol, waardoor geoxideerd geraniol op de plakker meer positieve testresultaten geeft. Dit komt overeen met de blootstelling in het dagelijks leven: Door de lange bestaansduur van parfum, zeep en wasmiddel, bevatten veel producten op den duur meer geoxideerd geraniol in verhouding tot geraniol. Hierdoor is het gebruik van geoxideerd geraniol onder de plakker veel betrouwbaarder manier om de diagnose stellen. [6]

DE SOM DER DELEN

Wanneer geraniol in combinatie met andere geurstoffen wordt getest, is er een grotere kans op een positieve testuitslag in vergelijking met een test waarin alle geurstoffen separaat worden getoetst. Dit is een samengestelde allergie (compound allergy). [7] Als een samengestelde allergie wordt aangetoond, kunnen de geurstoffen ook separaat getest worden om het allergologische profiel beter in kaart te brengen. Hierdoor kan men de patiënt van gerichter advies voorzien ten aanzien van het vermijden van uitlokkende factoren.

CONCLUSIE

De veelvuldige toepassing van geurstoffen zoals geraniol zorgt ervoor dat de consument continu wordt blootgesteld aan potente allergene stoffen die het immuunsysteem kunnen activeren. Omdat geurstoffen wijdverspreid worden toegepast, is het vermijden van geurstoffen een heuse opgave. Gezien de sterke relatie tussen geraniol en contactdermatitis is het van belang om de regelgeving over de toepassing van geurstoffen in huishoudartikelen en cosmetica te reviseren. Tot die tijd adviseren wij aan onze patiënten om het gebruik van geurstoffen te mijden en parfuvrije producten te gebruiken zodat de ziektelast zo laag mogelijk blijft. Ter verbetering van de diagnostiek raden wij aan om plakkers met geoxideerd geraniol en geurmengels aan de reeksen toe te voegen.

TREFWOORDEN

geraniol - allergische contactdermatitis - parfum - samengestelde allergie

KEYWORDS

geraniol - allergic contact dermatitis - perfume - compound allergy

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermato-Allergologie, Amsterdam Medisch Centrum, Locatie AMC, Amsterdam.

² Dermatoloog, afdeling Dermato-Allergologie, Amsterdam Medisch Centrum, Locatie AMC, Amsterdam.

LITERATUUR

1. Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis*. 2001;45: 221-225.
2. Buckley DA. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the UK. *Br J Dermatol*. 2007;157:295-300.
3. Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. *Contact Dermatitis*. 2013;69:335-341.
4. Hagvall L, Backtorp C, Svensson S, Nyman G, Börje A, Karlberg AT. Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization. *Chem Res Toxicol*. 2007;20:807-814.
5. Hagvall L, Berglund V, Bråred Christensson J. Air-oxidized linalyl acetate—an emerging fragrance allergen? *Contact Dermatitis*. 2015;72:216-223.
6. Hagvall L, Bruze M, Engfeldt M, et al. Contact allergy to oxidized geraniol among Swedish dermatitis patients—a multicentre study by the Swedish contact dermatitis research group. *Contact Dermatitis*. 2018(79):232-238. <https://doi.org/10.1111/cod.13047>.
7. Johansen JD, Skov L, Volund A, Andersen K, Menné T. Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study of fragrance-sensitized individuals. *Br J Dermatol*. 1998(139):2:264-270.

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Hidradenitis suppurativa – van pathogenese tot ziektelast

L.M. Prens

Op 22 september 2021 verdedigde Lisette Maria Prens aan de Rijksuniversiteit Groningen haar proefschrift getiteld: *Hidradenitis suppurativa beyond the skin: from pathogenesis to disease burden*. Haar promotoren waren prof. dr. Barbara Horváth (dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen) en prof. dr. Jon D. Laman (immunoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen).

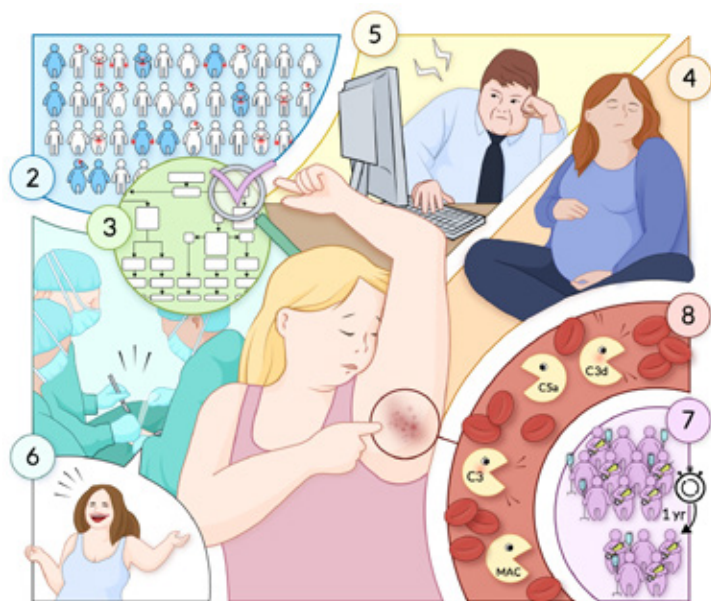
Hidradenitis suppurativa (HS) is een onderschatte ernstige huidziekte, met vergaande gevolgen voor het persoonlijke en professionele leven van patiënten. De geschatte prevalentie van 1% is waarschijnlijk een onderschatting, aangezien HS nog steeds vaak niet wordt herkend door artsen, ondanks toenemende aandacht voor HS. Daarnaast is er een vertraging vanuit de patiënt, vanwege schaamte voor de ziekte, door bijvoorbeeld laesies met riekende drainage. Dit leidt vaak tot een uitstel van de diagnose van HS van ongeveer 7 tot 10 jaar, waarin de ziekte kan verergeren. De exacte pathofysiologie van HS is nog niet opgehelderd en de klinische presentatie is heterogeen, wat de behandeling van HS uitdagend en de last voor patiënten enorm maakt. Medische en chirurgische ingrepen zijn de twee belangrijkste therapeutische benaderingen voor HS. Hoewel deze laatste minder goed is onderzocht, blijft het een van de meest effectieve behandelingsopties voor HS. De operatie zelf kan de last van patiënten echter vergroten, omdat de ervaring traumatiserend kan zijn. Bovendien komt het klinische beeld van HS vaak niet overeen met de eigen ervaring van de patiënt met zijn of haar ziekte. De chronische en onvoorspelbare aard van HS kan leiden tot angst, schaamte en belemmering van dagelijkse activiteiten. Verdere bewustwording en een beter inzicht in de prevalentie kan helpen om de vertraging tot een diagnose te verminderen en de behandeling eerder te starten, waardoor de last voor de patiënt kan afnemen. Het doel van dit proefschrift was dan ook om meer inzicht te krijgen in de prevalentie, behandeldoelen en uitkomsten en de omvang van de ziektelast van HS. Om die reden is dit proefschrift niet beperkt tot een enkel aspect van HS, maar wordt er een selectie van gerelateerde topics zoals nieuwe behandelingen en de kwaliteit van leven onderzocht. Een overzicht van dit proefschrift is weergegeven in Figuur 1.

PREVALENTIE, CLASSIFICATIE EN ZIEKTELAST

De prevalentie van HS wordt geschat op 1%, maar deze varieert sterk per land en per gebruikte methodologie. In hoofdstuk 2 wordt de prevalentie van HS onder 135.950 volwassen deelnemers van het Lifelines cohort in Noord-Nederland



onderzocht aan de hand van twee gevalideerde vragen voor HS zelfdiagnose. De algehele prevalentie van HS was 2,1% onder 56.084 respondenten, waarbij de meerderheid van de geïdentificeerde HS-gevallen vrouwen waren (850/1.156). Interessant is, dat wanneer alleen de eerder gediagnosticeerde HS-gevallen worden meegenomen, de prevalentie van HS in dit cohort 0,79% is. Verschillende nieuwe significante associaties tussen HS en andere aandoeningen werden gevonden, zoals fibromyalgie (OR 2.26), prikkelbare darmsyndroom (OR 1.63), chronisch vermoeidheidssyndroom (OR 1.72) en migraine (OR 1.48). Fibromyalgie en chronisch vermoeidheidssyndroom bleven significant geassocieerd met HS in de multivariate analyse na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI en rookstatus. Deze studie toonde een hogere prevalentie van HS in Nederland aan en identificeerde een aantal nieuwe comorbiditeiten, die niet eerder gelinkt zijn aan HS. Dit geeft aan dat HS in Nederland onderhevig is aan onderdiagnose en dat HS een nog uitgebreider profiel van comorbiditeiten heeft dan eerder werd aangenomen.



Figuur 1. Grafische samenvatting van het proefschrift. Legenda:
 2. Prevalentie van HS in Nederland en geassocieerde comorbiditeiten
 3. Betrouwbaarheid en validiteit van de refined Hurley classificatie
 4. Het ziektebeloop van HS gedurende zwangerschap en na de bevalling
 5. Impact van HS op de werk productiviteit
 6. Chirurgische uitkomsten en de impact van chirurgie op de kwaliteit van leven van HS-patiënten
 7. Drug survival van TNF- α remmers in HS-patiënten
 8. Geen evidente systemische terminale complement activatie in HS
 ©2021 Sieben Medical Art

Alvorens de 'refined' Hurley classificatie in de praktijk te implementeren, dient deze classificatie verder gevalideerd te worden. In hoofdstuk 3 worden de inter- en intrabeoordelaar-betrouwbaarheid en face-validiteit van de verfijnde Hurley-classificatie bepaald. In de real-life setting werden 25 patiënten beoordeeld, willekeurig verdeeld over twee groepen.

De interbeoordelaar-overeenkomst varieerde van 46,2 tot 83,3%. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid varieerde van Krippendorffs $\alpha=0.68$ tot $\alpha=0.92$, wat duidt op een matige tot hoge betrouwbaarheid. Bij de digitale beoordeling zijn 15 casussen beoordeeld op basis van foto's. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid was $\alpha=0.74$ voor de eerste ronde en $\alpha=0.80$ voor de tweede ronde, wat duidt op een matige tot hoge betrouwbaarheid. De intrarater-betrouwbaarheid had gemiddelde α van 0.83, wat een hoge betrouwbaarheid aangeeft. De face-validiteit liet scores zien van 78.7/100 (ronde 1) en 76.5/100 (ronde 2). Concluderend is de verfijnde Hurley-classificatie een betrouwbaar en nuttig hulpmiddel om de ernst van HS te classificeren.

Vrouwen zijn drie keer vaker aangedaan door HS dan mannen en daarbij uit HS zich in de vruchtbare leeftijd. Er is echter nog weinig bekend over het beloop van HS tijdens de zwangerschap. In hoofdstuk 4 hebben we het ziektebeloop van HS tijdens de zwangerschap en postpartum beoordeeld in een retrospectief onderzoek. Drieëntachtig patiënten werden

geïnccludeerd. Tijdens de zwangerschap meldde 44,6% van de vrouwen verbetering van HS-symptomen versus geen verandering (25,7%) en verslechtering (29,7%). Verergering van de symptomen na de bevalling werd gemeld door 68,7% van de patiënten en trad voornamelijk op binnen 3 maanden na de bevalling. Patiënten met matige tot ernstige HS moeten nauwlettend worden gevolgd, vooral tijdens het derde trimester van de zwangerschap en direct postpartum om opvlammelingen te behandelen en om te controleren op zwangerschapscomplicaties. Bovendien kan het starten of voortzetten van systemische immunosuppressieve therapie voor HS tijdens de zwangerschap worden overwogen, echter zijn verdere prospectieve onderzoeken nodig in de toekomst.

Hidradenitis suppurativa komt met name voor bij volwassenen, wat betekent, dat deze huidziekte de werkende populatie treft. De impact van HS op de werkproductiviteit van patiënten is onbekend, daarom hebben wij in hoofdstuk 5 worden de werkproductiviteit van HS-patiënten en verschillen tussen werkende en niet-werkende HS-patiënten onderzocht. Daarnaast worden factoren beoordeeld die mogelijk de werkproductiviteit beïnvloeden. Het merendeel van de patiënten, in totaal 62,0% (523/843) had werk op het moment van inclusie. Betrokkenheid van de inguinale of gluteale gebieden, hogere ernst van HS, hogere pijnscores, fibromyalgie als comorbiditeit en hogere scores voor depressie en angst kwamen significant vaker voor bij niet-werkenden. Van de werkende patiënten meldde 26% feitelijke gemiste werktijd als gevolg van HS. Werknemers rapporteerden een mediaan van 20% [0.0-50.0] productiviteitsverlies tijdens het werk (presenteïsme) en een mediaan algemeen productiviteitsverlies op het werk van 20,0% [0.0-69.0] als gevolg van HS. Pijn-, DLQI- en EQ-5D-scores waren significant geassocieerd met presenteïsme en productiviteitsverlies op het werk in de multivariate regressiemodellen. Deze studie toont aan, dat verschillende potentieel beïnvloedbare factoren, zoals inguinale of gluteale betrokkenheid, ernstigere ziekte en hogere scores voor depressie en angst vaker voorkomen bij niet-werkenden. Bovendien wordt onder werkende patiënten pijn en kwaliteit van leven geassocieerd met productiviteitsverlies op het werk. Dit duidt op de noodzaak van meer kennis over HS, vooral bij huisartsen en bedrijfsartsen, zodat HS in een vroeg stadium kan worden herkend. Daarbij ook een vroege en adequate behandeling van HS, evenals adequaat pijnmanagement om het werkverzuim te beperken en het productiviteitsverlies op het werk bij HS-patiënten te verminderen.

Chirurgie is een effectieve behandeling voor HS, er is echter slechts beperkt onderzoek naar deze vaak ingrijpende behandelmodaliteit. Hoofdstuk 6 geeft inzicht in de impact van grote operaties op de kwaliteit van leven van patiënten met HS. Bovendien worden werk- en activiteitsbeperkingen en seksuele gezondheid beoordeeld in een prospectieve setting. Negenendertig patiënten met in totaal 171 antwoorden op de enquête werden geïnccludeerd voor analyse. Patiënten met Hurley stadium I of II hadden een kortere tijd tot wondsluiting (TTW) vergeleken met patiënten met Hurley stadium III ($p=0.005$). TTW was significant verlengd bij patiënten die

werden behandeld met biologicals ($p < 0.001$). Roken had geen significante invloed op TTW. De activiteit en algemene werkproductiviteit vertoonden een aanzienlijke verbetering na de operatie. Echter, andere patiënt-gerapporteerde uitkomsten, zoals DLQI- en ASEX-scores, verbeterden niet significant tijdens de onderzoeksperiode van zes maanden. Concluderend wordt de tijd tot wondsluiting significant verlengd door een hoger Hurley-stadium en behandeling met biologicals. Verrassend genoeg werd TTW in ons onderzoek niet beïnvloed door roken. Grote operaties verbeterden de algehele arbeidsproductiviteit en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

BEHANDELINGSMODALITEITEN

Adalimumab is de enige geregistreerde biological voor de behandeling van HS, waarvan de effectiviteit in klinische studies is aangetoond. Echter is er niet eerder onderzoek gedaan naar de geneesmiddeloverleving (drug survival) van dit dure geneesmiddel. Drug survival wordt gedefinieerd als 'de tijd vanaf het starten van een geneesmiddel tot het stoppen'. In hoofdstuk 7 wordt daarom de drug survival van de anti-TNF- α antilichamen adalimumab en infliximab geëvalueerd voor HS-behandeling in de dagelijkse praktijk. De algehele geneesmiddeloverleving van adalimumab ($n=104$) na 12 en 24 maanden was 56,3% en 30,5%, voornamelijk bepaald door ineffectiviteit. Oudere leeftijd ($p=0.01$) en langere ziekte duur ($p=0.01$) waren geassocieerd met een langere overlevingstijd. Voor infliximab ($n=44$) was de algehele overleving van het geneesmiddel 58,3% en 48,6% na 12 en 24 maanden en die werd voornamelijk bepaald door ineffectiviteit en bijwerkingen. Chirurgie tijdens de behandeling ging gepaard met een langere overlevingstijd van infliximab ($p<0.01$). Overlevingspercentages zijn vergelijkbaar voor adalimumab en infliximab na 12 maanden en worden voornamelijk bepaald door ineffectiviteit. Leeftijd, ziekte duur (adalimumab) en chirurgie (infliximab) zijn voorspellers voor een langere overleving. Deze studie werd beperkt door de retrospectieve opzet.

De behandelopties voor HS zijn beperkt, waardoor er een grote behoefte is aan nieuwe therapieën. Een eerder onderzoek liet verhoogde concentraties van C5a en oplosbaar C5b-9 (sC5b-9) zien in het bloed van patiënten met HS, welke de rationale vormden voor twee klinische trials met C5a en C5aR als target. Echter markers van systemische complement activatie, zoals CRP en IL-6, zijn zeldzaam in HS. Daarom hebben wij in hoofdstuk 8 de concentraties van complementfactoren C3, C3d, C3d/C3 ratio, sC5b-9 en C5a onderzocht in het plasma van HS-patiënten en vergeleken met gezonde controles. We vonden significant hogere C3-niveaus bij Hurley I-patiënten, vergeleken met controles ($p=0.03$) en Hurley II-patiënten ($p=0.02$). Over het algemeen hadden HS-patiënten, vergeleken met controles, significant hogere plasmaconcentraties van C3d, met hogere concentraties bij Hurley I-patiënten (mediaan 7.0 $\mu\text{g/ml}$), dan bij Hurley II-patiënten (mediaan 3.7 $\mu\text{g/ml}$; $p<0.001$) en Hurley III (mediaan 3.8 $\mu\text{g/ml}$; $p=0.04$). In alle drie de Hurley-stadia waren de C3d/C3-ratios hoger bij HS-patiënten dan bij controles. De mediane sC5b-9- en C5a-



spiegels waren vergelijkbaar voor HS-patiënten en controles. Concluderend laten onze data alleen een laag niveau en vroege fase activering van de complement-route zien, maar geen complement activering in de terminale fase in het plasma van patiënten met HS.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Hidradenitis suppurativa is een complexe chronische huidaandoening met therapeutische uitdagingen en een zeer hoge ziektelast. In de toekomst zou een meer gedetailleerd begrip van de complexe en heterogene pathofysiologie van hidradenitis suppurativa een behandelmatrix moeten opleveren. Deze matrix moet weergeven welk type patiënten in welke fase van de ziekte met welke combinatie van interventies moet worden behandeld. Verder zijn genotype-fenotype-analyses nodig om de heterogeniteit van de ziekte zelf en de verschillen in behandelresultaten te begrijpen. Deze analyses, bijvoorbeeld GWAS-studies, zouden kunnen bijdragen aan het ophelderen van HS-pathogenese en de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën kunnen begeleiden. Bovendien zouden nieuwe technieken, zoals single cell sequencing, kunnen helpen bij het verder ontrafelen van de HS-pathofysiologie en bij het vinden van een biomarker voor HS.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisette Prens

E-mail: l.m.prens@umcg.nl



Cutaan plaveiselcelcarcinoom in het hoofd/halsgebied

Op weg naar een geïndividualiseerde benadering

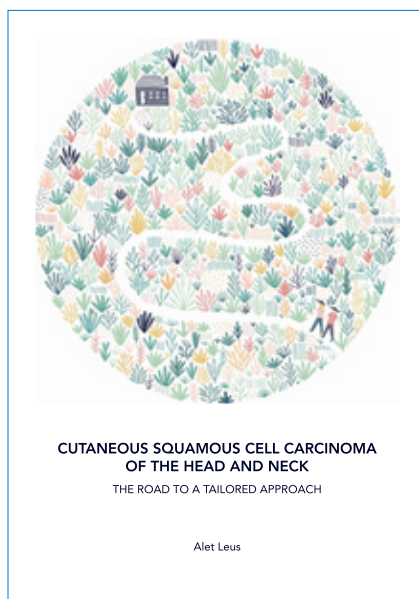
A.J.G. Leus

Op 18 mei 2022 verdedigde Alet Leus haar proefschrift getiteld '*Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck – The road to a tailored approach*' aan de Rijksuniversiteit Groningen. Haar promotor was prof. dr. Barbara Horváth (dermatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)). Haar copromotoren waren dr. E. Rácz (dermatoloog in het UMCG) en dr. B.E.C. Plaat (KNO-arts en hoofd/halschirurg in het UMCG).

Cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is de op één na meest voorkomende huidmaligniteit in Nederland, met een snel stijgende incidentie. De meeste cPCC's bevinden zich in het hoofd-halsgebied (cPCCHH) als gevolg van frequente zonblootstelling. Cumulatieve UV-schade is een belangrijke risicofactor, en brengt een hoger risico op de ontwikkeling van cPCCHH's bij ouderen met zich mee. Hoewel cPCCHH over het algemeen goed behandelbaar is, kan het een uitdaging zijn om de beste behandelingsoptie te vinden voor de individuele patiënt, met de minste kans op ziekteprogressie en het minste effect op de kwaliteit van leven.

STADIËRING

Om cPCCHH's te kunnen classificeren in laag-risico en hoog-risico tumoren, zijn verschillende stadiëringssystemen ontwikkeld. Het tumorstadium kan richting geven in de keuze voor diagnostiek en behandeling en heeft daardoor een grote klinische impact. Twee veelgebruikte stadiëringssystemen werden met elkaar vergeleken: het American Joint Committee on Cancer 8e editie stadiëringssysteem (AJCC8) en het Brigham and Women's Hospital stadiëringssysteem (BWH). De AJCC8 is voornamelijk gebaseerd op tumorgrootte en invasiediepte, terwijl de BWH het cumulatieve aantal hoogrisicofactoren gebruikt die zijn afgeleid van tumorkenmerken. Het onderzoeksdoel was om te beoordelen welk stadiëringssysteem een slechte uitkomst beter voorspelt bij patiënten met cPCCHH. In totaal werden 748 patiënten geïncludeerd. Meer patiënten werden geclassificeerd als hoog-stadium door de AJCC8 in vergelijking met de BWH, zonder meer slechte uitkomsten te identificeren. Verder werd een betere voorspellende waarde gevonden voor de BWH in vergelijking met de AJCC8. Een systeem waarbij het cumulatieve aantal risicofactoren wordt gebruikt, zoals bij de BWH, is daarom nauwkeuriger voor patiënten met cPCCHH.



LEEFTIJD

Hoewel cPCCHH steeds vaker voorkomt bij ouderen, is leeftijd niet opgenomen in de richtlijnen voor diagnose en behandeling van cPCCHH. Aangezien oudere patiënten vaak comorbiditeiten hebben en vaak kwetsbaar zijn, kan een uitgebreide behandeling bij sommige patiënten meer kwaad doen dan baat hebben. Dit roept de vraag op of bestaande behandelrichtlijnen toepasbaar zijn bij patiënten van verschillende leeftijden. Om hierop antwoord te kunnen geven, werden tumorkenmerken van jongere (<75 jaar) en oudere (≥75 jaar) patiënten vergeleken en werden leeftijdsspecifieke risicofactoren voor ziekteprogressie geïdentificeerd met multivariabele competing risk analyses. Hierdoor kon het risico op overlijden voordat ziekteprogressie heeft kunnen plaats-

vinden worden geïnccludeerd in de analyses. In totaal werden 672 patiënten geanalyseerd. Oudere patiënten hadden grotere tumoren, tumoren met een slechtere differentiatiegraad en diepere tumorinvasie. Ze ontwikkelden ook vaker ziekteprogressie in vergelijking met de jongere groep. Leeftijd bleek geen onafhankelijke risicofactor voor ziekteprogressie te zijn. Een tumordiameter ≥ 40 mm, matige differentiatiegraad en een invasiediepte ≥ 2 mm waren echter onafhankelijke risicofactoren voor ziekteprogressie bij de oudere populatie, maar niet bij de jongere populatie.

KWETSBAARHEID

Naast leeftijd kan de keuze van behandeling en follow-up ook worden beïnvloed door kwetsbaarheid en levensverwachting. Omdat cPCCHH's na behandeling cosmetische en functionele problemen kunnen veroorzaken, kan de kwaliteit van leven worden aangetast. Met een prospectieve studie werd de invloed van kwetsbaarheid en levensverwachting op de keuze van behandeling, behandeluitkomsten en kwaliteit van leven geëvalueerd. Om kwetsbaarheid en kwaliteit van leven te meten, werden bij elke patiënt op drie momenten vragenlijsten afgenomen: op de dag van behandeling, na 3 maanden en na 6 maanden. Zevenenzeventig patiënten met cPCCHH werden geïnccludeerd, 51,9% van de patiënten was kwetsbaar volgens de Geriatric 8 (G8) vragenlijst. Bij 7,8% van de patiënten werd gekozen voor een behandeling die afweek van de richtlijn. Afwijking van de richtlijn kwam vaker voor bij patiënten die kwetsbaar waren, bij patiënten met hoog-risicotumoren en bij patiënten met een beperkte levensverwachting. Het afwijken van de richtlijn leidde niet tot een toename van ziekteprogressie. Leeftijd of kwetsbaarheid waren evenmin voorspellend voor het ontstaan van postoperatieve complicaties. Op alle drie de meetmomenten werd een zeer klein effect op de kwaliteit van leven waargenomen. De Basal and Squamous cell carcinoma Quality of Life (BaSQoL) vragenlijst werd gebruikt om de kwaliteit van leven te meten. De beoordeling van kwetsbaarheid en levensverwachting kan artsen en patiënten helpen bij het nemen van behandelbeslissingen, maar er is meer onderzoek nodig in grotere cohorten om onze resultaten te bevestigen.

BEHANDELING

Een groot deel van de patiënten met cPCC en basaalcelcarcinoom (BCC) heeft een hoge leeftijd. Er worden echter geen specifieke behandelbevelingen gegeven in de behandelrichtlijn voor de oudere populatie. Een literatuurreview werd verricht om te beoordelen of veelgebruikte behandelmethoden geschikt zijn voor oudere patiënten, en of aangepaste behandelingschema's effectief en veilig zijn. Een literatuursarch werd gedaan in MEDLINE, met zoektermen 'keratinocyte carcinoma', 'elderly', 'treatment' en verschillende synoniemen. Case reports, reviews, commentaren, niet-Engelstalige artikelen en studies met <15 patiënten werden geëxcludeerd, waarvan 47 studies konden worden geïnccludeerd. Chirurgie is de gouden standaard voor de behandeling van cPCC's en BCC's. In de literatuur worden grotere tumoren en defecten beschreven bij oudere patiënten. Leeftijd had geen invloed op het recidiefpercentage, het aantal complicaties of de ziektespecifieke



Promovenda Alet Leus met de promotiecommissie

overleving. Radiotherapie kan een goed alternatief zijn voor chirurgie, maar kan belastend zijn voor oudere patiënten vanwege de frequente ziekenhuisbezoeken. Hypogefractioneerde radiotherapie kan worden gebruikt om de belasting te verlagen, maar er is meer onderzoek nodig om de effectiviteit te beoordelen. Bij oudere patiënten met laag-risicotumoren of patiënten bij wie chirurgie of radiotherapie niet mogelijk of niet gewenst is, kunnen alternatieve lokale destructieve behandelingen worden overwogen. Bij oudere patiënten met agressieve, hoog-stadium en/of inoperabele tumoren zijn de systemische behandelingsopties vooralsnog beperkt. Afhankelijk van de verwachte morbiditeit en de voorkeuren van de patiënt kan een afwachtend beleid worden overwogen in plaats van uitgebreide behandeling.

METASTASEPATRONEN

Een klein percentage (2-5%) van de patiënten met cPCCHH ontwikkelt lymfekliermetastasen. De gouden standaardbehandeling voor patiënten met nodale metastasen is een halsklierdissectie van ipsilaterale cervicale lymfeklieren, met of zonder verwijdering van de parotisklier, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor. Beperking van de omvang van de halsklierdissectie zou kunnen leiden tot een vermindering van de morbiditeit, de operatieduur en het aantal complicaties. Met een retrospectieve studie werd bekeken welke tumorkenmerken van cPCCHH het patroon van nodale metastasen zouden kunnen voorspellen, om mogelijk de uitgebreidheid van halsklierdissecties te kunnen verminderen. Onze resultaten toonden aan dat alleen de lokalisatie van de primaire tumor geassocieerd was met het patroon van metastase. cPCCHH's van het oor metastaseerden naar niveau II en de parotisklier, liptumoren naar ipsilateraal en contralateraal niveau I en tumoren op het posterieure gedeelte van de scalp naar niveau II, niveau III, niveau IV en de parotisklier. Gehoorgangtumoren vertoonden een laag risico op nodale metastasen voor alle niveaus. Onze resultaten laten zien dat

tumorlocatie kan worden gebruikt om de omvang van de halsklierdissectie te beperken, vooral bij oudere of kwetsbare patiënten.

POSTOPERATIEVE RADIOTHERAPIE

De gouden standaardbehandeling na irradicale excisie van cPCCHH is re-excisie van de tumor. Een andere optie is postoperatieve radiotherapie (PORT), maar weinig studies hebben PORT geëvalueerd voor de specifieke indicatie van irradicale excisie. Met een retrospectieve studie werden 66 patiënten met een microscopisch irradicaal geëxcideerd cPCCHH die werden behandeld met PORT geanalyseerd. Ziekteprogressie werd geobserveerd bij 19,7% van de patiënten. De meeste van deze patiënten hadden tumoren met een hoog stadium. T1-tumoren ontwikkelden echter ook ziekteprogressie in 17,4% van de gevallen, wat aangeeft dat het tumorstadium mogelijk niet voorspellend is voor de uitkomst. Het percentage lokaal recidief bij tumoren met microscopische irradicaliteit die behandeld werden met re-excisie is 11%, versus 13,6% in ons cohort dat werd behandeld met PORT. Onze resultaten suggereren dat PORT na onvolledige excisie een goede behandelingsoptie is als re-excisie van de tumor niet de voorkeur heeft of niet mogelijk is.

PROGRAMMED DEATH RECEPTOR 1 REMMERS

De patiëntenpopulatie met de minste behandelingsopties zijn de patiënten met uitgebreide of gemetastaseerde tumoren. Onlangs is systemische behandeling met programmed death receptor 1 (PD-1) remmers goedgekeurd voor patiënten met deze vergevorderde tumoren die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiotherapie. We veronderstelden dat PD-1-remmers een beperkte plaats zouden hebben in de klinische praktijk, aangezien een groot deel van de patiënten met vergevorderde tumoren immuungecompromitteerd is (bijv. orgaantransplantatiepatiënten) en een contra-indicatie zouden hebben voor PD-1-remmers. Van de 770 retrospectief geïncludeerde patiënten hadden 69 patiënten (9%) een vergevorderd cPCCHH. Het aantal patiënten met vergevorderde



De uitreiking van de bul

ziekte per jaar nam in de loop van de tijd toe. Slechts dertig van de patiënten met vergevorderde ziekte (43,5%) voldeden aan de inclusiecriteria van het registratieonderzoek voor de PD-1-remmer cemiplimab. Als alleen absolute exclusiecriteria (gebaseerd op literatuur en klinische ervaring) werden toegepast, kwamen 65 patiënten (94,2%) in aanmerking voor behandeling met PD-1-remmers. Contra-indicaties die als absolute exclusiecriteria werden ingedeeld waren gebruik van immuunsuppressie gelijk aan ≥ 10 mg prednisolon, orgaantransplantatie met uitzondering van niertransplantatie, en een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score > 2 . Relatieve contra-indicaties waren orgaanfalen, auto-immuunziekte in de afgelopen 5 jaar, hersenmetastasen, niertransplantatie, ECOG performance score $= 2$, maligniteit in de laatste 5 jaar, en tumorlocatie op ooglid of lip.

CORRESPONDENTIEADRES

Alet Leus

E-mail: a.j.g.leus@umcg.nl



Pellagra: de vergeten groente onder de dermatosen

J.G.M. Logger¹, R.G.J. Klein Wolterink², H.J.C. de Vries³, C.J.M. Henquet⁴

Pellagra werd voor het eerst beschreven in 1735 door de Spanjaard Gaspar Casal. De naam pellagra is afgeleid van het Italiaanse *pelle agra*, oftewel ruwe huid en wordt veroorzaakt door een vitamine B3 deficiëntie. Klinische uitingen zijn de 4 D's: Dermatitis, Diarree, Dementie en, indien onbehandeld, Dood. Hieronder presenteren wij een casus waar initieel werd gedacht aan eczeem. Echter, de pijnlijke, exfoliatieve huid en onderliggende malabsorptie waren belangrijke clues om aan een vitamine B3 deficiëntie te denken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 61-jarige Hindoestaans-Surinaamse man lag opgenomen bij afdeling Klinische Immunologie vanwege een auto-immuun IgG4-gemedieerde pancreatitis waarvoor rituximab. Hij was cachectisch door exocriene pancreasinsufficiëntie en forse ascites bij een vena portatrombose. Tevens had patiënt een latente tuberculose. Een poging tot stenting van de geocludeerde vena porta teneinde de ascites te controleren was niet succesvol. Na optimalisatie van behandeling met pancreasenzymen verbeterde het ontlastingspatroon aanvankelijk, maar verslechterde later opnieuw, met tevens een snel progressief huidbeeld.

Wij werden in consult gevraagd vanwege snel ontstane cutane roodheid en branderigheid, begonnen bij de oksels en liezen en daarna uitgebreid naar de buik, met tevens forse ontvelling die bij aanraking zeer pijnlijk was. Bij lichamelijk onderzoek (huidtype 5) zagen wij axillair, op de boven- en onderarmen, het abdomen, het linker onderbeen en beide bovenbenen, matig scherp begrensd erytheem met desquamatie waarin multiple oppervlakkige lenticulaire tot handpalmgrootte erosies (figuur 1+2). Totaal aangedaan lichaamsoppervlak bedroeg <10%. Er waren geen bullae, en mondholte en genitaalstreek waren niet aangedaan. Forse ascites van de buik was zichtbaar. Neurologische symptomen ontbraken. Bloedonderzoek toonde normale levertesten en elektrolyten behoudens een milde hyponatriëmie en ernstige hypoalbuminemie.



Figuur 1. Patiënt foto



Figuur 2. Patiënt foto

- ¹ Aios Dermatologie, MUMC+ Maastricht
- ² Aios Interne Geneeskunde, MUMC+ Maastricht
- ³ Dermatoloog, AMC Amsterdam
- ⁴ Dermatoloog n.p.

Bij de differentiaal diagnose van eczeem, Stevens-Johnson syndroom, staphylococcal scalded skin syndrome, pemfigus vulgaris en pellagra werd een blaardak van het abdomen en een huidbiopt afgenomen. Dit toonde hyper-parakerathose met loslating van het stratum corneum, acanthose, spongiose en uitgebreide infiltratie met neutrofiele granulocyten intra- en subcorneaal. Subepidermaal was er een perivascuair ontstekingsinfiltraat met pigmentincontinentie. PAS kleuring was negatief. Een bacteriële kweek van een erosie toonde geen groei. Met de histopathologische werkdiagnose van geïmpetiginiseerd eczeem met exfoliatie werd gestart met flucloxacilline i.v. gedurende 7 dagen, mometason vetzalf 1dd laesionaal, koelzalf, en wondzorg met urgotull en flammazine.

Vanwege de differentiaal diagnose pellagra werd vitamine B₃ bepaald. Deze bleek verlaagd (16 µmol/l; normaalwaarde 20-50 µmol/l). Patiënt kreeg reeds sondevoeding met vitamine B₃. Dit werd aangevuld met tweemaal daags vitamine B-complex dragees. Twee weken later was de pijn afgenomen. Ook was er significante klinische verbetering en waren geen erosies meer zichtbaar. We zagen nog grove gehyperpigmenteerde loslatende squamæ (figuur 3). Na circa zes weken was het huidbeeld volledig in remissie, ook het ontlastingspatroon verbeterde. Vitamine B₃ gehalte herstelde tot een bijna normale waarde (19 µmol/l). Helaas overleed patiënt enkele maanden later.



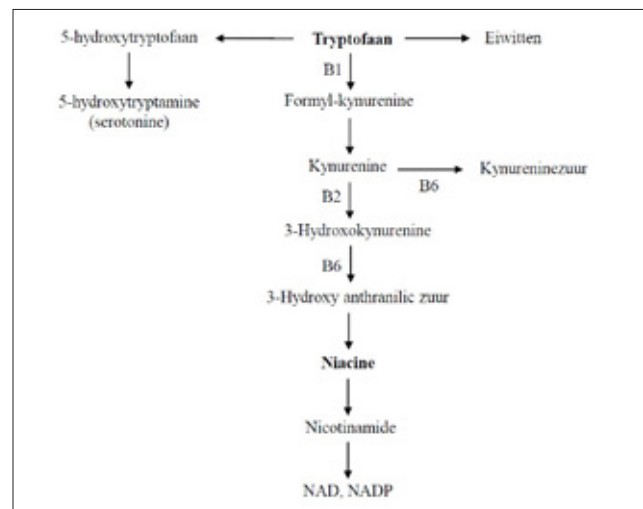
Figuur 3. Patiënt foto

De combinatie van malabsorptie, typerend huidbeeld (behoudens geen typische fotodistributie, echter was patiënt langdurig niet blootgesteld aan zonlicht vanwege zijn opname), vitamine B₃ deficiëntie, histopathologie én klinische verbetering op vitamine B-suppletie leidde tot de waarschijnlijkheidsdiagnose pellagra.

BESPREKING

Vitamine B₃ (niacine) is een essentieel wateroplosbaar vitamine. [1,2] Na opname via de maag vormt het de voorloper van de co-enzymen nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) en nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat (NADP) die een belang-

rijke rol spelen bij celsignalering, DNA herstel, en omzetting van koolhydraten, eiwitten, vetten/cholesterol en alcohol. [2,3] Niacine wordt voor 50% opgenomen uit voedsel, 50% kan ons lichaam zelf produceren door omzetting van het provitamine tryptofaan met hulp van vitamine B₁, B₂, en B₆ (figuur 4). [3,4] Niacine-rijke voedingsmiddelen zijn lever, gevogelte en vlees, vis, eieren, melk, paddenstoelen, avocado, noten en peulvruchten. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 15-19 mg/dag voor mannen en 12-14 mg/dag voor vrouwen. [5] Een niacinetekort kan resulteren in pellagra.



Figuur 4. Metabolisme van tryptofaan naar niacine. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; B₁, thiamine; B₂, riboflavine; B₆, pyridoxine.

Pellagra kan primair ontstaan door inadequate niacine-intake, of secundair doordat niacine in het lichaam niet meer beschikbaar is voor metabole functionaliteit (tabel 1). Primaire pellagra is met een incidentie van 5-35% endemisch in Afrika en Oost-Azië door ondermaatse intake of een maisrijk dieet; dit bevat niacine in onbruikbare vorm. [3,6] Uit experimenteel onderzoek blijkt dat cutane pellagra zich gemiddeld 5 maanden na een niacine-arm dieet ontwikkelt. [4,7] In westerse landen zien we pellagra sporadisch in secundaire vorm (tabel 1). [2,8,9] Door tekorten in NAD en NADP worden vooral weefsels met het hoogste celverval (darmen, huid) en de hoogste energiebehoefte (brein) getroffen. [10] De belangrijkste manifestaties zijn de 4 'D's': Dermatitis, Diarree, Dementie, en indien onbehandeld, Dood door centrale pontiene myelinose. Gastro-intestinale en cutane afwijkingen zijn in een vroeg stadium aanwezig, neurologische symptomen soms pas jaren na ontstaan van huidafwijkingen. [8] Bijkomende systemische symptomen kunnen zijn: xerostomie, cheilitis, glossitis, aften, verminderde eetlust, dysfagie, gastro-enteritis, insomnie, hoofdpijn, agitatie, apathie, depressie, hallucinaties, schizofrenie, neuropathie, Parkinsonisme, retinitis, en optische atrofie met fotofobie.

De huidveranderingen zijn karakteristiek en pathognomonisch. Initieel ontstaat een erythemateuze, symmetrische dermatitis met soms oedeem. De huid jeukt en geeft een

brandend, pijnlijk gevoel dat verergert bij palpatie, en er is fotosensitiviteit. Dit laatste wordt mogelijk veroorzaakt door ultraviolet-gemedieerde cutane stapeling van reaktieve oxygen species en kynureninezuur, een fototoxisch bijproduct van de tryptofaan-pathway (figuur 4). [2,3,10] Huidafwijkingen kunnen overal op het lichaam optreden, maar gezien de fotosensitiviteit zijn de voorkeurslokalisaties de handruggen, gelaat, nek ('Casal's necklace'), en extremiteiten ('handschoen' of 'laars' distributie). Ook perineale en scrotale laesies kunnen voorkomen. De bovenste epidermale lagen laten deels los, resulterend in vesikels en bullae ('natte' pellagra) die ruptureren en pijnlijke crusteuzen, oppervlakkige erosies en fissuren achterlaten. In een later stadium treedt exfoliatie, lichenificatie, keratose en hyperpigmentatie op; de huid wordt ruw, hard, droog, met bruine schilfers en zwartbruine crustae.

Differentiaal diagnostisch moet men denken aan: porfyrie, kwashiorkor, chronische fotoallergische reacties, chronische polymorfe lichtruptie, deficiëntie van andere B-vitamines (met name 1, 2 en 12), cutane lupus erythematoses, en atopisch eczeem. [3]

Geen enkele laboratoriumwaarde is sensitief/specifiek genoeg om de diagnose te stellen. Na klinisch vermoeden kan de concentratie vitamine B3 in bloed bepaald worden. [11] Daarnaast kan in 24-uurs urine de metabooliet N-methyl-nicotinamide bepaald worden. Andere voorkomende labafwijkingen zijn macrocytaire anemie, hypoproteïnemie en verhoogde leverenzymen. [12] Het is raadzaam op indicatie aanvullend onderzoek naar onderliggende malabsorptie te verrichten. Histologisch ziet men initieel een eczeemachtig beeld: hyper-parakeratose, acanthose, spongiose, en dermale vasodilatatie met extravasatie van erythrocyten. [3,12,13] Toename van melanineretentie in de basale laag is zichtbaar en het aantal Langerhanscellen is verminderd. Soms ziet men vergrote kera-

Tabel 1. Oorzaken van pellagra.

Primair

- Inadequate intake: malnutritie, dieet, anorexia nervosa

Secundair

- Malabsorptie: M. Crohn, coeliakie, intestinale operaties, gastrectomie, alcoholisme, chronische diarree, levercirrose
- Infectie: HIV, tuberculose
- Medicatie: isoniazide, ethionamide, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracil, pyrazinamide, fenytoïne, azathioprine, fenobarbital
- Metabool: Hartnup's ziekte, carcinoïd syndroom

tinocyten, oedeem van de papillen, een perivascuair lymfocytair infiltraat, en intra-epidermale of sub-epidermale blaren. In een later stadium is juist sprake van epidermale atrofie met vervlakking van de retelijsen en fibrose. Ook wordt soms atrofie van de talgklieren gezien; dit zou de droge huid kunnen verklaren. [3,8]

Behandeling bestaat uit orale vitamine B3 suppletie, bijvoorbeeld vitamine B-complex tabletten 300 mg 1dd gedurende 4 weken. Hierbij heeft de natuurlijke afgeleide van vitamine B3, niacinamide, de voorkeur boven niacine zelf om vasomotorische verstoringen (flushing, hoofdpijn, jeuk) te voorkomen. Ondersteunend zijn topische behandeling met emollientia en 'sunblockers'. Stoppen van medicamenten die pellagra kunnen induceren kan overwogen worden bij inadequate verbetering na vitamine B suppletie alleen. [14] Ook is het zeer belangrijk onderliggende malnutritie te behandelen, bijvoorbeeld met een eiwitrijk dieet. Gastro-intestinale en neuropsychiatrische veranderingen bij pellagra verbeteren binnen circa 48 uur; cutane laesies herstellen binnen ongeveer 4 weken.

SAMENVATTING

Vitamine B3 (niacine) deficiëntie kan resulteren in pellagra. Naast gastro-intestinale symptomen treden hierbij in een vroeg stadium ook huidveranderingen op, namelijk een brandende, pijnlijke, exfoliatieve, fotosensitieve dermatitis. De diagnose kan gesteld worden op basis van typische kliniek, aangevuld met vitamine B3 bepaling in lab, cutane histopathologie en -op indicatie- onderzoek naar onderliggende malabsorptie of verdachte medicatie. Vroegtijdige behandeling met orale vitamine B3 suppletie is belangrijk om neurologische verschijnselen en zelfs plots overlijden te voorkomen.

TREFWOORDEN

pellagra - vitamine B3 - niacine

SUMMARY

Vitamin B3 (niacin) deficiency can result in pellagra. In addition to gastrointestinal symptoms, also skin changes occur at an early stage, namely a burning, painful, exfoliative, photosensitive dermatitis. Diagnosis is made based on typical clinical presentation, determination of vitamin B3 blood levels, histopathology, and -on indication- evaluation of underlying malabsorption or suspected medication. Early treatment by oral vitamin B3 suppletion is important to prevent neurological symptoms and even sudden death.

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Prabhu D, Dawe RS, Mponda K. Pellagra a review exploring causes and mechanisms, including isoniazid-induced pellagra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37:99-104.
2. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol*. 2011;164:1188-200.

3. Hołubiec P, Leończyk M, Staszewski F, Łazarczyk A, Jaworek AK, Rojas-Pelc A. Pathophysiology and clinical management of pellagra - a review. *Folia Med Cracov*. 2021;61:125-37.
4. Rajakumar K. Pellagra in the United States: a historical perspective. *South Med J*. 2000;93:272-7.
5. Niacine (vitamine B3): Voedingscentrum; [Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/niacine.aspx>].
6. Cao S, Wang X, Cestodio K. Pellagra, an almost-forgotten differential diagnosis of chronic diarrhea: more prevalent than we think. *Nutr Clin Pract*. 2020;35:860-3.
7. Roberts CS. Goldberger and the Mal de la Rosa. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. Boston: 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
8. Karthikeyan K, Thappa DM. Pellagra and skin. *Int J Dermatol*. 2002;41:476-81.
9. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasięka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2307-14.
10. Hendricks WM. Pellagra and pellagralike dermatoses: etiology, differential diagnosis, dermatopathology, and treatment. *Semin Dermatol*. 1991;10:282-92.
11. Vitamine B3: NVKC; [Available from: <https://www.nvkc.nl/zoek-een-test/?id=409>].
12. Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, Palacios-Llopis S, García-Vázquez O. Pellagra: A clinical, histopathological, and epidemiological study of 7 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2012;103:51-8.
13. Moore RA, Spies TD, Cooper ZK. Histopathology of the skin in pellagra. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1942;46:100-11.
14. Bilgili SG, Karadag AS, Calka O, Altun F. Isoniazid-induced pellagra. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:317-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Jade Logger

E-mail: jade.logger@mumc.nl



Nationaal constitutioneel eczeem project gestart

Optimalisatie van de zorgketen: het kan en moet beter

A.M. van Tuyll van Serooskerken¹, I.M. Haeck², M.S. de Bruin-Weller³, A. Galimont-Collen⁴, D.H.H. Dreesens⁵

Waarschijnlijk kennen alle dermatologen frustratie over de eczeemzorg in Nederland. Van 'dun smeren' op de etiketten van tubes tot niet-leverbare zalven en misinformatie. En dat is nog maar het topje van de ijsberg met dagelijkse obstakels in de zorg voor mensen met constitutioneel eczeem (CE). Reden te meer om één en ander in perspectief te plaatsen én een ambitieus project in gang te zetten, waarbij echt alle zorgverleners in de eczeemketen betrokken zijn, evenals patiënten en waarvan iedereen profijt heeft.

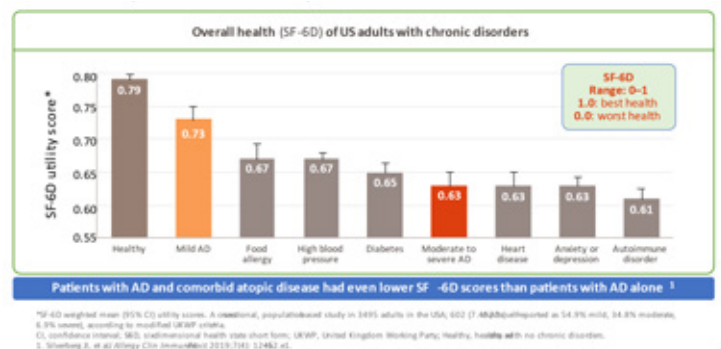
CE IN PERSPECTIEF

CE is de meest voorkomende chronische huidaandoening waarvoor alleen behandeling van de symptomen mogelijk is; genezing kan op dit moment niet, mede vanwege de erfelijke factoren. De huidaandoening komt veel voor en op basis van demografische ontwikkelingen stijgt het absolute aantal mensen met CE in de periode van 2018-2040 naar verwachting met 12%. (RIVM, 2020)

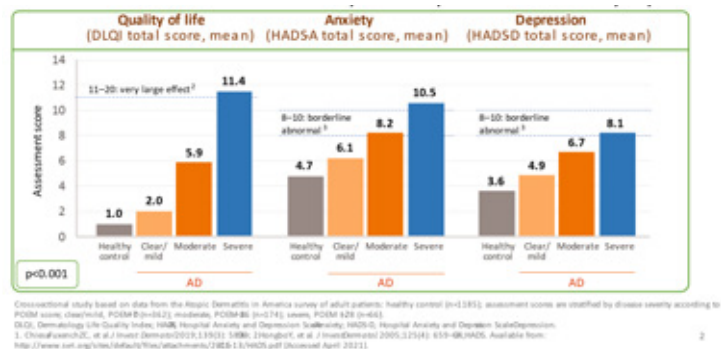
Deze huidaandoening wordt veelal beschouwd als een milde ziekte bij kinderen die eenvoudig te behandelen is met een zalfje, en waar de meesten overheen groeien. Maar dat is slechts gedeeltelijk waar, want een deel van de kinderen heeft een ernstiger en moeilijker behandelbare vorm (schatting: ±15%) en hoewel ongeveer 75-80% van de kinderen over het eczeem heen groeit, persisteert het bij de overige 20-25%, waarbij de ernst op volwassen leeftijd wisselt van mild tot zeer ernstig. Bij een deel van de patiënten die op de kinderleeftijd over het eczeem heen groeit, keert dit bovendien op latere leeftijd terug.

Daarnaast blijkt bij non-fatale ziektes dat CE wereldwijd op nummer vijftien staat qua collectieve ziektelast en binnen de dermatologie zelfs op de 1^e plaats. [1] Bij kinderen met een ernstige, gegeneraliseerde vorm van eczeem is de kwaliteit van leven vergelijkbaar met taaislijmziekte en ernstige nierziekten. Bij een gelokaliseerde vorm is dat nog steeds vergelijkbaar met diabetes en reumatoïde artritis. [2,6] Bovendien komen aandachtsproblemen, autisme, depressie en hyperactief gedrag vaker voor bij kinderen met CE in vergelijking met gezonde controles. [3] Ook wordt de ouder-kindrelatie

negatief beïnvloed, doordat de ouder tevens de rol van zorgverlener moet vervullen [5]. Over de gehele CE-populatie is de collectieve impact vergelijkbaar met ziekten als autisme



Figuur 1. The impact of moderate to severe atopic dermatitis on the overall health of patients is comparable to other serious chronic disorders

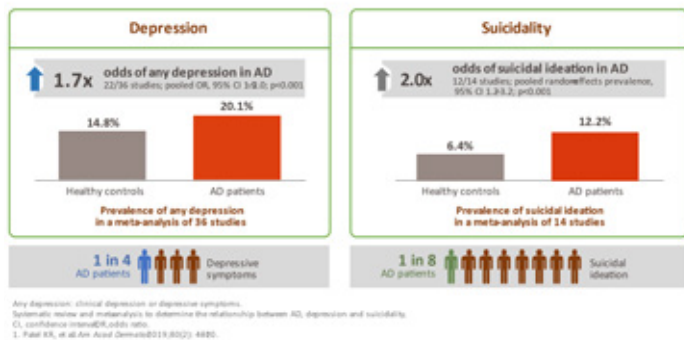


Figuur 2. The impact of atopic dermatitis on quality of life and mental health increases with severity of atopic dermatitis

¹ Dermatoloog, Haga Ziekenhuis en Juliana Kinderziekenhuis
² Dermatoloog, Reinier de Graaf Ziekenhuis
³ Dermatoloog, hoogleraar constitutioneel eczeem, UMCU

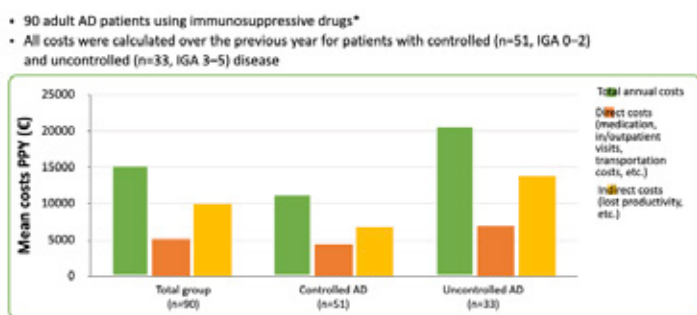
⁴ Dermatoloog, DermaTeam, Middelburg
⁵ Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

en epilepsie. [4] De impact op de kwaliteit van leven is vergelijkbaar met hartziekten, diabetes en angst/depressie. [5] Bij ernstige eczeemklachten heeft 30% van de volwassen patiënten depressieve klachten, van wie bijna de helft mogelijk echt depressief is. [6,7] En ook bij matig en mild eczeem zijn deze percentages sterk verhoogd.



Figuur 3. Atopic dermatitis is associated with depression and suicidality^a [7]

Meer dan de helft van de onderzochte mensen in de hiervoor genoemde EFA-studie geeft aan minstens een dag werk of opleiding per jaar gemist te hebben vanwege het eczeem: 26% heeft meer dan één week gemist en voor 13% is dat 11 werkdagen of meer. Onderschat dus niet de maatschappelijke economische impact: de kosten bedragen 15.000 euro per jaar bij patiënten met matig tot ernstig eczeem die immunosuppressiva gebruiken, met name voor indirecte kosten. [8-9]

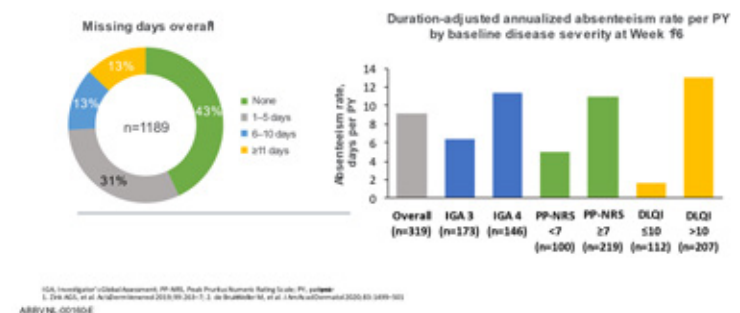


Figuur 4. High annual costs in moderate to severe atopic dermatitis patients using immunosuppressive drugs: Especially because of indirect costs

Moderne systemische middelen hebben een duidelijk positieve invloed op een maatschappelijk probleem, zoals werkverzuim [10]

In een grootschalig onderzoek onder 2002 mensen met constitutioneel eczeem en hun verzorgers (bij jonge kinderen) gaf 75% van de mensen aan dat het zelf kunnen managen van de ziekte de belangrijkste verbetering van de kwaliteit van leven zou zijn. [11] Aandacht en aanleren van zelfmanagement zou zo vroeg mogelijk moeten starten, ook bij kinderen en dus tevens bij de ouders van die kinderen.

Het onder controle houden van eczeemklachten vraagt echter om een gecompliceerde vorm van zelfmanagement, vooral door het dagelijks toepassen van diverse zalven en het vermijden van uitlokkende factoren (triggers). Hoewel daarin wel overeenkomsten zijn, blijken triggers, en ook de verdraagzaamheid en werkzaamheid van zelftherapie, erg individuafhankelijk te zijn. Dit alles vergt daarom een gepersonaliseerde en complexe vorm van zelfmanagement. Maatwerk dus. Daar vraagt ook de patiënt om, zoals blijkt uit een Engelse studie naar de tevredenheid van patiënten over de behandeling. [12]



Figuur 5. Number of missed days at work increases with increasing AD severity

Uit bovenstaande mag duidelijk zijn dat CE een veelvoorkomende huidaandoening is met impact, zowel op individueel als op maatschappelijk niveau. In de gehele keten laat de eczeemzorg te wensen over en is niet op orde. Er is gebrek aan uniform beleid, uniforme voorlichting en adequate begeleiding bij het zelfmanagement door de patiënt. Zorgverleners beschikken niet altijd over laagdrempelig materiaal, tools en voldoende kennis voor adequate zorg aan CE-patiënten. Met 'laagdrempelig' bedoelen we makkelijk te gebruiken door zorgverleners en eenvoudige te begrijpen door patiënten.

Door alle huidige problemen ontstaat zowel over- maar meestal onderbehandeling en onjuist gebruik van de topicale middelen. Bovenstaande leidt tot onnodige ziektelast, een onnodige zorgvraag en ongewenste praktijkvariatie met alle

OORZAKEN VOOR ONVOLDENDE ADEQUATE ZORG:

- Het type zorg waarbij complex zelfmanagement een centrale rol speelt;
- Corticofobie;
- Onvoldoende kennis en awareness van CE, comorbiditeiten en impact van CE bij een deel van de zorgverleners in de gehele keten;
- Onduidelijke verwijscriteria;
- Problemen bij het begeleiden van patiënten en interpatiëntverschillen;
- Tijdgebrek in de spreekkamer;
- Gebrek aan uniforme voor eenieder begrijpelijke informatie;
- Versnippering van informatie en informatievoorziening.

gevolgen van dien. Dit blijkt uit de praktijk, lokale verbeterprojecten, wetenschappelijke studies en de uitkomsten van het Zinnige Zorg-project van Zorginstituut Nederland (ZIN).

Zinnige Zorg

De afgelopen jaren heeft Zorginstituut Nederland samen met betrokken partijen gekeken naar mogelijkheden voor verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid in de zorg voor patiënten met CE en psoriasis. Uitgangspunten hierbij vormen het perspectief van de patiënt en de zorg die deze nodig heeft. Hierna volgen kort enkele bevindingen uit het Zinnige Zorg-traject Eczeem. Het volledige rapport is te vinden op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/rapport/2022/08/02/zinnige-zorg-verbetersignalement-voor-mensen-met-eczeem-of-psoriasis>.

Patiënten met CE blijken vaak onvoldoende inzicht te hebben in en kennis te hebben over de eigen aandoening. Slechts 48% van de mensen met eczeem geeft aan informatie te hebben gekregen over de huidaandoening en behandeling. Zo kennen zij onder andere de vingertopeneenheden-methode niet en zijn onvoldoende op de hoogte van de noodzaak tot het (continueren van) gebruik van indifferente middelen en weten onvoldoende hoe je een exacerbatie tijdig kan herkennen. Een ander belangrijk aandachtspunt voor zorgverbetering betreft de rol van zorgverleners in de omgang met de huidaandoening zelf. Zo krijgt een derde tot de helft van de verwezen patiënten met CE geen of alleen indifferente behandeling als hoogste behandelstap in het (half)jaar voorafgaand aan de verwijzing. Tevens zijn er signalen dat er niet voldoende aandacht is voor de aan de aandoening gerelateerde comorbiditeiten en psychosociale problematiek.

Voorafgaand aan het Zinnige Zorg-traject, maar daarmee volledig in overeenstemming, zijn de domeingroepen Eczeem en Allergie, Kinderdermatologie en Dermatotherapie een project gestart om de zorg aan mensen met CE te optimaliseren en deze zorg domeinoverstijgend, dus in de hele zorgketen, kwalitatief te verbeteren, alsmede effectiever en efficiënter te organiseren. Met als neveneffect zorgprofessionals in alle lijnen te ontlasten, als ook te zorgen voor een (deel van de) bestendige opvang van de toenemende dermatologische zorgvraag.

NATIONAAL CE PROJECT

Het Nationaal Constitutioneel Eczeem Project (NCEP) kent een korte en lange termijnfase.

Op de korte termijn (2022-2024) is het doel om (bestaand) informatiemateriaal en tools voor zowel patiënten als betrokken zorgprofessionals te optimaliseren, uniformeren, implementeren (in bestaande structuren), laagdrempelig/breed te verspreiden en toegankelijk te maken. Daarbij wordt gelijktijdig zorggedragen voor de mogelijkheden voor zorgprofessionals en patiënten zich deze informatie/kennis op een laagdrempelige/eenvoudige wijze eigen te maken.

Alle belanghebbenden/sleutelpartijen in de eczeemzorgketen zijn of worden betrokken om ervoor te zorgen dat wat gemaakt wordt bruikbaar is in de dagelijkse praktijk en zo bijdraagt aan

de optimalisatie van de kwaliteit van zorg aan patiënten met CE en tegelijkertijd de zorgprofessionals (apart en onderling) ook daadwerkelijk ontlast. Kortom, het gaat om het optimaliseren van basiskennis en basismateriaal over en voor CE(-zorg).



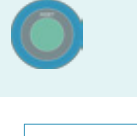
FASE 1 - KORTE TERMIJN (2022-2024):
Inhaalslag van kennis in 0^e, 1^e en 2^e lijn en daarbij uniformering, ontwikkeling en herziening van de benodigde materialen om de zorg en uitleg richting patiënt effectiever en efficiënter te laten verlopen en de begeleiding van zelfmanagement te optimaliseren.

STARTPAKKETTEN 0^e, 1^e EN 2^e LIJN

- ✓ Uitlegkaarten;
- ✓ Webinar bij kaarten (consult eczeemverpleegkundige);
- ✓ Smeerkaarten;
- ✓ Info Visual van NHG richtlijn;
- ✓ Substituteschema corticosteroiden;
- ✓ Webinar emolliëns;
- ✓ Webinar CE (algemeen);
- ✓ E-learning casuïstiek;
- ✓ Verwijsadviezen (fysiek en digitaal);
- ✓ Onderwijsdeskundigen betrokken.

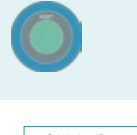
STARTPAKKETTEN PATIËNTEN (EN OUDERS)

- ✓ Informatiefolder (digitaal);
- ✓ Animatie/video/ game voor kind (en ouders), adolescenten en volwassenen;
- ✓ Uniformering van materiaal vindbaar op 1 herkenbare plek;
- ✓ Maar ook integratie in reeds bestaande informatiekanalen (zoals thuisarts.nl);
- ✓ Kijkalutiers bij zalven;
- ✓ CE leefstijl app;
- ✓ Zelf app;
- ✓ Pharos kenniscentrum betrokken.



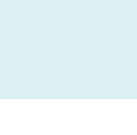
REALISATIE TOT DUSVER

- ✓ Probleemformulering en project plan
- ✓ (Wetenschappelijke) onderbouwing probleemformulering en haalbaarheid project
- ✓ Inventarisatie van reeds beschikbare materialen
- ✓ Inventarisatie van eerdere eczeem projecten
- ✓ Regionale werkgroepen voor praktische evaluatie en inzichten
- ✓ Senior consultant van de FMS/Kennisinstituut ter ondersteuning van het project is aangenomen
- ✓ Ontwikkeling werkplan met toets bij de domeingroepen is afgerond



REALISATIE TOT DUSVER

- ✓ Stichting Dermatologische Scholing en Communicatie t.b.v. de kwaliteit van zorg is opgericht
- ✓ Onderzoeksmogelijkheden zijn opgezet en gedeeltelijk lopend
- ✓ Begroting 1^e fase is opgesteld
- ✓ Impulssponsoring vanuit farma, transformatie gelden en KIDZ gelden zijn verkregen. Overige subsidies worden of zijn aangevraagd.
- ✓ Werkgroepen voor het ontwikkelen van de basispakketten zijn gevormd
- ✓ Periodiek landelijk overleg van dermatologen met een uitzonderlijke CE- expertise met een adviesrol aangaande het NCEP



DANKZIJ

VMCE
NVDV (BESTUUR)
DOMEINGROEP KINDERDERMATOLOGIE
DOMEINGROEP ECZEEM EN ALLERGIE
DOMEINGROEP DERMATOTHERAPIE
ECZEEM EXPERTISE CENTRUM (UMCU)
NVH
V&VN

KNMP (WETENSCHAPPELIJK)
LANDELIJKE KLANKBORDGROEP
REGIONALE PROJECTGROEPEN
PHAROS EXPERTISECENTRUM
FMS/ KENNISINSTITUUT
AJN
FARMA
OVERIG



Voor de lange termijn (2022-2027) wordt nu onderzoek gedaan naar de mogelijkheid van een eerstelijns eczeemconsulent, de ontwikkeling van een systeem van blijvende nascholing met en voor zorgprofessionals, zowel medici als paramedici (nascholingsplatform/ digitale leeromgeving (DLO)) en de optimalisatie van zorgpaden. Ook hier wordt gelet op specifiek het kwalitatief verbeteren van de zorg en het ontlasten van de zorgprofessionals.

De afgelopen jaren heeft de projectgroep een aantal zaken gerealiseerd (zie figuren) zodat er nu echt is gestart met de

praktische uitvoering van het project. Mocht u na het lezen van dit stuk vragen of opmerkingen hebben of willen deelnemen dan kunt u contact opnemen via de redactie.



Nationaal
Constitutioneel Eczeem
Project

TABEL. ZINNIGE ZORG-ONDERZOEK

Samenvattend laat het Zinnige Zorg-onderzoek m.b.t. voorlichting en begeleiding zien dat:

- Mensen afhankelijk zijn van hoe de zorg lokaal is vormgegeven voor het krijgen van uitgebreide informatie en begeleiding (bijvoorbeeld in de vorm van smeelinstructies).
- Er veel winst valt te behalen bij het verspreiden van een eenduidige boodschap wat betreft gebruik van corticosteroïden (tegengaan van corticosteroïden-angst).
- Verschillende zorgverleners uitgebreide smeelinstructies kunnen geven: van apotheker, verpleegkundige in het ziekenhuis tot verpleegkundige in de thuiszorg en dat dat nu niet gebeurt.
- Mensen met een huidaandoening door smeermoeheid belemmerd kunnen worden in het toepassen van smeelinstructies.
- Het essentieel is als zorgverlener het 'goede gesprek' met patiënten voeren bij het bepalen van een behandeloptie, zodat patiënten de overwegingen die spelen kunnen plaatsen en accepteren.

AANBEVELINGEN VOOR HET ZORGVELD

- Zorg dat iedereen - ongeacht woonplaats - de mogelijkheid heeft kort na diagnosestelling uitgebreide smeelinstructies te krijgen, inclusief vingertopeenhouding voor goed gebruik van corticosteroïden en het uitproberen van verschillende indifferente middelen.
- Zorg vanuit het gehele zorgveld rond mensen met een huidaandoening voor een eenduidige boodschap over topicale corticosteroïden.
- Erken als zorgverleners smeermoeheid als obstakel voor therapietrouw. Dit bevordert de behandelrelatie en biedt mogelijkheden samen op zoek te gaan naar 'smeren binnen de mogelijkheden van de patiënt.

LITERATUUR

1. Laughter MR, Maymore MBC, Mashayekshi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan RP, Dellavalle RP, Flohr C. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Derm.* 2021(184):2:304-9.
2. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin diseases and children with other chronic childhood diseases. *Br J Derm.* 2006:145-51.
3. NVDV. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht, 2020
4. RIVM. Volksgezondheidzorg: ranglijst aandoeningen op basis van ziektebeeld. Bilthoven 2020.
5. Silverberg J. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019(123):144-51
6. Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz JA, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019:1331-40.
7. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA). European report: Itching for life - Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe. September 2018.
8. Ariëns LFM, Van Nimwegen KJM, Shams M, De Bruin DT, Van der Schaft J, Van Os-Medendorp H, De Bruin-Weller MS. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment. *Acta Derm Venereol.* 2019(99):9:762-8.
9. Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, Seitz JA, Mensing U, Wettemann N, de Carlo G, Ring J. Out-of-pocket costs for individuals with atopic eczema: a cross-sectional study in nine European countries. *Acta Derm Venereol.* 2019 (99):3:263-7.
10. De Bruin-Weller MS, et al. Dupilumab reduces absenteeism in patients with moderate to severe atopic dermatitis. Pooled results from the LIBERTY AD SOLO clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1499-501
11. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006:226-32.
12. National Eczema Association. People with atopic dermatitis want more and better treatment options. Mei 2019.

CORRESPONDENTIEADRES

Anne-Moon van Tuyll van Serooskerken

E-mail: redactie@nvdv.nl



Onderzoek naar lichttherapie bij constitutioneel eczeem

Grijp die kans en doe mee!



W.A. van Enst

Veel mensen met constitutioneel eczeem lijken baat te hebben bij lichttherapie. Dermatologen merken dat in de praktijk en zien weinig bijwerkingen. Maar de vergoeding van behandeling van mensen met constitutioneel eczeem met lichttherapie staat al een tijd ter discussie. De effectiviteit van de behandeling is in onderzoek niet onomstotelijk bewezen. Sommige verzekeraars willen lichttherapie vanwege de stijgende zorgkosten en een te kort aan bewijs niet langer vergoeden, zij wachten op een uitspraak van Zorginstituut Nederland. Voor het zover is, besloten alle belanghebbende zorgpartijen (van zorgverzekeraars tot patiënten) dat een kwalitatief hoogstaand Nederlands onderzoek nodig is om de (kosten)effectiviteit nader te onderzoeken zodat een gedegen beslissing gemaakt kan worden. Onderzoekers van het Amsterdam UMC en het Erasmus MC sloegen de handen ineen: de UPDATE-trial was geboren en gaat per februari 2023 van start. Aan dit grootschalig onderzoek doen al 13 ziekenhuizen mee, verspreid over heel Nederland. Een oproep aan dermatologen in Nederland: help mee en verwijs je patiënten naar deze centra!

De onderzoeksvraag luidt: is NB-UVB lichttherapie (kosten) effectief bij patiënten met constitutioneel eczeem? De onderzoekspopulatie bestaat uit volwassen patiënten met topicale therapie, maar onvoldoende effect ervoeren ($n=316$). Alle deelnemers krijgen behandeling met optimale gepersonaliseerde topicale therapie met uitgebreide begeleiding en adviezen voor zelfzorg en over leefstijl. Deze therapie duurt in ieder geval drie maanden, en kan daarna eventueel worden voortgezet. Na randomisatie krijgt de helft van de deelnemers ook NB-UVB lichttherapie gedurende 8 tot 16 weken drie keer per week. Dit kan in het ziekenhuis of thuis. Deelnemende patiënten komen gedurende 1 jaar 6 keer naar het ziekenhuis voor controle, voor een afspraak van gemiddeld 30-60 minuten per keer. Deze bezoeken vervangen de normale eczeemcontroles in de onderzoeksperiode. Voor de patiënten die ook lichttherapie ontvangen in het ziekenhuis ligt het aantal bezoeken hoger. Als het allemaal lukt, kunnen de onderzoekers uiteindelijk de werkzaamheid, veiligheid en kosten(effectiviteit) tussen de twee groepen met elkaar vergelijken.

BELANG VOOR DE DERMATOLOGIE

De noodzaak van de UPDATE-trial wordt onderschreven in de Kennisagenda van de NVDV. Het onderzoek vindt plaats binnen het kader van het programma Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), met financiering door ZonMw. Na afronding van de studie voert het Zorginstituut een duiding uit om te bepalen of lichttherapie wel of niet in het verzekerde pakket thuishoort.

Het mag duidelijk zijn dat het succesvol afronden van de studie van belang is bij die duiding.

De grootste uitdaging voor het onderzoek is het includeren van voldoende patiënten. Slaagt dat niet, dan zal ook dit onderzoek



Enkele leden van het onderzoeksteam, met van links naar rechts: dr. Louise Gerbens, Eva Knöps en prof. dr. Phyllis Spuls

waarschijnlijk niet voldoende overtuigen en wordt vermoedelijk vergoeding beperkt of gestopt.

HELP MEE

Dermatologen kunnen hun patiënten wijzen op het grote belang van dit onderzoek en hun stimuleren deel te nemen. Ziekenhuizen die niet participeren worden aangemoedigd om patiënten die geschikt zijn voor het onderzoek, te verwijzen naar de deelnemende onderzoekscentra. Kijk voor een lijst met deelnemende centra en meer informatie op: www.zorgevaluatienederland.nl/update of mail naar: updatedermatologie@amsterdamumc.nl

CORRESPONDENTIEADRES:

Annefloor van Enst

E-mail: a.vanerst@nvdv.nl

Klinisch epidemioloog, NVDV



Patiëntinstructie en educatie: een essentiële stap in de behandeling van scabiës

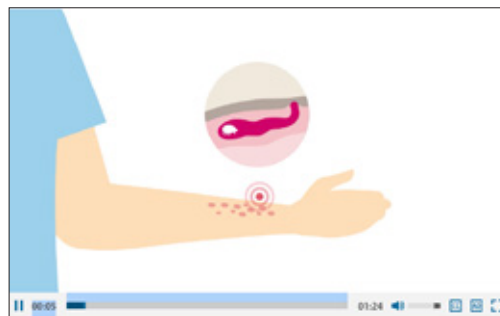
A.S.H.J. Lokin¹, P.M.J.H. Kemperman²

Het is alom bekend dat scabiës momenteel met een ware opmars bezig is, zo ook in Nederland. De oorzaak hiervan is niet goed bekend, maar de lockdowns ten tijde van de Covid-19 pandemie kunnen hier een rol in hebben gespeeld. Ook zijn de was- en luchtvoorschriften erg uitgebreid en niet voor iedereen even duidelijk en eenduidig. Tenslotte worden contacten met wie frequent huidcontact is nog niet altijd mee behandeld.

Effectieve behandelingen zijn gelukkig voorhanden waarbij resistentie in de praktijk tot op heden niet beschreven is. [1] Het falen van permethrine crème of gel is bekend, maar wordt verweten aan foutieve applicatie. Nemecek *et al.* onderzochten de correctheid van het toepassen van lokale behandeling. In 62% van de gevallen werd rondom de enkels niet ingesmeerd, gevolgd door de interdigitale ruimte van de tenen (33%) en het sacrale gebied bij 24%. [2] Sinds 1 november 2022 worden de ivermectine tabletten vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering, wat bovenstaand probleem mogelijk kan ondervangen.

Het gelijktijdig behandelen van huisgenoten en eventuele bedpartners is een belangrijk onderdeel van de behandeling, naast het correct toepassen van de hygiënemaatregelen. In de praktijk gaan deze aspecten helaas niet altijd goed. Goede voorlichting over de noodzaak hiervan is onontbeerlijk. Wij dienen ook de hand in eigen boezem te steken door te signaleren dat de NVDV scabiësfolder tot eind 2022 niet geheel up-to-date was, maar een nieuwe geüpdatete folder is januari 2023 online gezet. Zo ontbrak in de vorige versie, daterend uit 2015, het addendum dat kleding in een (dichtgeknoopte) vuilniszak op kamertemperatuur (18-20 graden) bewaard moet worden. Goed bedoelde initiatieven om alle kleding buiten op het balkon te zetten werken namelijk averechts: het metabolisme van de scabiësmijt daalt naarmate de temperatuur onder de 18 graden en boven de nul graden blijft. Met als gevolg dat zij langer dan 3 dagen kunnen overleven.

De noodzaak van goed voorlichtingsmateriaal is uiteraard al langere tijd bekend. Afgelopen maanden heeft de NVDV intensief samengewerkt met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), GGD Twente, GGD Zuid Limburg en GGD regio Utrecht. Begin 2023 is een animatievoorlichtingsvideo gelanceerd om patiënten binnen 1.30



minuut de allerbelangrijkste behandelonderdelen van de scabiësbehandeling uit te leggen. De initiatiefnemers van de animatievoorlichtingsvideo juichen het toe om patiënten in uw spreekkamer op deze video te wijzen. Momenteel is die alleen in de Nederlandse taal beschikbaar, maar er wordt op dit moment gewerkt aan meertalige versies.

De scabiësanimatievoorlichtingsvideo is te vinden via: www.rivm.nl/animatie-wat-is-schurft-scabies



LITERATUUR

1. Sunderkötter C, et al. Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2019 Jan;17(1):15-23.
2. Nemecek R, Stockbauer A, Lexa M, Poepl W, Mooseder G. Application errors associated with topical treatment of scabies: an observational study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Jun;18(6):554-559.

CORRESPONDENTIEADRES:

Alexander Lokin

E-mail: a.s.lokin@amsterdamumc.nl

¹ Dermatoloog, Amsterdam UMC & Huid Medisch Centrum; Lid NVDV patiëntenvoorlichtingscommissie

² Dermatoloog, Amsterdam UMC & Dijklander ziekenhuis



NVDV-standpunt

Nazorg bij dermato-oncologie

L.B.E. Kienhorst¹, M.B. Visch², Domeingroep Oncologie

Dit standpunt is opgesteld door de domeingroep Oncologie in samenspraak met het bestuur van de NVDV.

Auteurs: Laura Kienhorst (beleidsadviseur beroepsbelangen), Birgitte Visch (voorzitter NVDV) en domeingroep Oncologie

AANLEIDING

De behandelaar is verantwoordelijk voor adequate nazorg na kanker volgens de richtlijnen, zoals o.a. lymfeklieronderzoek en controle van het litteken. Dit blijkt uit de IKNL-richtlijn Herstel na Kanker en komt ook voort uit uitspraken in het tuchtrecht. In diverse uitspraken van de tuchtrechter krijgt de behandelaar een maatregel vanwege onvoldoende nazorg, onder meer door een gebrek aan regie in de nazorg.

DOEL

Dit standpunt beschrijft de verantwoordelijkheid van de dermatoloog bij nazorg na huidkanker.

REIKWIJDTE

Dit standpunt heeft betrekking op nazorg na plaveiselcelcarcinoom, melanoom en andere, meer zeldzame vormen van metastaserende huidtumoren. Het geldt niet voor basaalcelcarcinoom.

VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE DERMATOLOOG

De dermatoloog voldoet aan zijn verantwoordelijkheid voor

adequate nazorg door het follow-up schema volgens de richtlijnen te volgen, tenzij hij/zij daar gemotiveerd van afwijkt. Daarbij dient de dermatoloog regie te houden over het maken van de eerstvolgende afspraak volgens het follow-up schema. In de praktijk betekent dit dat tijdens een follow-up afspraak direct met de patiënt de volgende controleafspraak gepland wordt, dan wel dat de patiënt wordt opgeroepen voor de volgende controleafspraak, bijvoorbeeld als deze nog niet te plannen is. Er kan gekozen worden om de patiënt op te roepen om zelf een volgende controleafspraak te maken. Een andere mogelijkheid is om een gemaakte controleafspraak toe te sturen. De praktische uitvoering hiervan wordt aan de individuele dermatoloog overgelaten. Het is onvoldoende om de patiënt te instrueren een controleafspraak over een bepaalde tijd te plannen en daarmee de regie volledig bij de patiënt te laten.

Datum vaststelling: 25 november 2022

Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2023

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

¹ Dermatoloog en NVDV-adviseur beroepsbelangen

² Dermatoloog en bestuursvoorzitter NVDV



Protocol Hyason beschikbaar

Domeingroep Cosmetische dermatologie

Onlangs is het protocol Hyason verschenen. Dit protocol omvat drie onderdelen:

- Werkinstructie - Behandeling van arteriële afsluiting als complicatie van injectie met hyaluronzuur filler
- Werkinstructie - Behandeling van complicatie van injectie met hyaluronzuur filler in electieve setting
- Calamiteitenprotocol - arteriële afsluiting

Het protocol is voor leden beschikbaar op het besloten deel van de NVDV-website:

<https://nvdv.nl/professionals/kwaliteit/werkvoorschriften>

Datum vaststelling: 25 november 2022

Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2023

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl