

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



HOOFDREDACTIE

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

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

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

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

WERKGROEP 'IN HET KORT'

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

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 Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2021 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

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

INHOUD

DERMATOLOGENDAGEN 2021

Gastredacteuren: prof. dr. M.H. Vermeer, dr. K.D. Quint, dr. I.C. Janse, dr. R.J.B. Driessen, dr. H.C. Wisgerhof, P.M.J.H. Kemperman, M.J. Jonker, M.V. Starink, dr. K. Mosterd, dr. R. van Doorn, dr. D.M.W. Balak, dr. D.J. Hijnen

- 4** Programma
- 6** Sarcomen in de huid
- 9** Merkelcelcarcinoom
- 12** Acne vulgaris en genetica
- 15** Kenmerken van cutaan T-cel lymfoom
- 18** Diagnose, classificatie en behandeling van rosacea
- 21** Overzicht van auto-inflammatoire aandoeningen geassocieerd met acne en hidradenitis suppurativa
- 23** Help mij van mijn jeuk af!
- 27** Body Dysmorphic Disorder: een update voor dermatologen
- 29** Hoe kennis over placebo- en nocebo-effecten kan bijdragen aan een betere gezondheidszorg
- 30** Ernstige cutane geneesmiddelenreacties
- 32** Aquatische dermatologie
- 34** Cutane manifestaties van interne ziekten
- 38** De route naar trauma-vrije medische zorg
- 42** Behandeling van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid (mSCC) met cemiplimab
- 44** Vitiligo: nieuwe inzichten in pathogenese en therapie
- 46** Handeczeem: tips en trucs voor de diagnostiek en behandeling
- 49** Wat te doen bij een ulcus van Martorell?

ILLUSTRATIE OMSLAG

© 2021 Hein de Kort / ComicHouse.nl

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.

Programma Dermatologendagen 2021

DONDERDAG 7 OKTOBER 2021

8:45 - 9:25	Ontvangst en registratie
9:25 - 9:30	Welkom
9:29 - 11:00	Blok 1 Oncologie 1 Vorzitters: Maarten Vermeer & Koen Quint
9:30 - 9:55	Immuuntherapie bij melanoom - tijd voor personalisatie Prof. dr. C.U. (Christian) Blank, NKI-AVL, Amsterdam
9:55 - 10:15	Sarcomen van de huid Prof. Dr. J.V.M.G. (Judith) Bovee, LUMC, Leiden
10:15 - 10:40	Merkelcelcarcinoom Dr. A.C.J (Alexander) van Akkooi, NKI-AVL, sterdam
10:45 - 11:45	Cutaan T-cel lymfoom Dr. K.D. (Koen) Quint, LUMC, Leiden
11:00 - 11:30	Koffiepauze
11:29 - 1:00	Blok 2 Acneïforme dermatosen Vorzitters: Ineke Janse & Rieke Driessen
11:30 - 11:55	Acne vulgaris en genetica Prof. dr. M.A.M (Maurice) van Steensel, Lee Kong Chian School of Medicine, Singapore
11:55 - 12:15	Diagnose, classificatie en behandeling van rosacea Drs. E.J. (Esther) van Zuuren, LUMC, Leiden
12:15 - 12:25	Overzicht van auto-inflammatoire aandoeningen geassocieerd met acne en hidradenitis suppurativa Dr. R.J.B (Rieke) Driessen, Radboudumc
12:25 - 13:00	What's new in Experimental Dermatology Dr. R. (Remco) van Doorn, LUMC, Leiden
13:00 - 14:00	Lunchpauze
13:59 - 15:30	Blok 3 Psychodermatologie Vorzitters: Irma Wisgerhof & Patrick Kemperman
14:00 - 14:15	Film NVDV 125 jaar
14:15 - 14:35	Help mij van mijn jeuk af! Drs. P.M.J.H. (Patrick) Kemperman, Amsterdam UMC
14:35 - 14:55	Body Dysmorphic Disorder: een update voor dermatologen Dr. N.C.C. (Nienke) Vulink, psychiater, Amsterdam UMC
14:55 - 15:30	Het placebo-effect in de dermatologie: het beïnvloeden van therapie uitkomsten met gedrag en gedachten Prof. dr. A.W.M. (Andrea) Evers, hoogleraar gezondheidspsychologie, LUMC, Leiden
15:30 - 16:00	Theepauze
16:00 - 17:00	ALV NVDV
17:00 - 18:00	Borrel

VRIJDAG 8 OKTOBER 2021

8:30 - 9:00	Ontvangst en registratie vrijdag
8:59 - 10:30	Blok 4 Acute dermatologie Voorzitters: Maureen Jonker & Markus Starink
9:00 - 9:25	Ernstige geneesmiddelen reacties (bv TEN, AGEF) Dr. H. (Heike) Röckmann, UMC Utrecht
9:25 - 9:45	Aquatische dermatologie Drs. M.T.W. (Menno) Gaastra, Centrum Oosterwal, NWZG en Huid Medisch Centrum, Amsterdam
9:45 - 10:10	Cutane manifestaties van interne geneeskundige ziektes Drs. M.V. (Markus) Starink, Amsterdam UMC
10:10 - 10:30	Acute Kinderdermatologie Drs. E.J. (Elodie) Mendels, Erasmus MC
10:30 - 11:00	Koffiepauze
10:59 - 12:30	Blok 5 Oncologie 2 Voorzitters: Klara Mosterd & Remco van Doorn
11:00 - 11:25	De moleculaire basis van huidkanker en huidveroudering Prof. dr. J.H.J. (Jan) Hoeijmakers, Erasmus MC, Rotterdam
11:25 - 11:45	Behandeling van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid (mCSCC) met cemiplimab Prof. dr. Carla van Herpen, Radboudumc, Nijmegen
11:45 - 12:10	Keratinocyte Carcinomas: Current concepts and future research priorities Prof. Catherine Harwood, Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, UK
12:10 - 12:30	What's new from NVDV Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam
12:30 - 13:30	Lunchpauze
13:29 - 15:15	Blok 6 Praktische uitdagingen, praktische handvatten Voorzitters: Deepak Balak & DirkJan Hijnen
13:30 - 13:50	Vitiligo: nieuwe inzichten in pathogenese en therapie Prof. dr. M.W. (Marcel) Bekkenk, Amsterdam UMC
13:50 - 14:10	Handeczeem: tips voor diagnose en behandeling Dr. W.A. (Wianda) Christoffers, Isala Klinieken, Zwolle
14:10 - 14:30	Wat te doen bij een ulcus van Martorell? Dr. C. (Bibi) van Montfrans, Erasmus MC, Rotterdam
14:30 - 14:50	Gegeneraliseerde hyperhidrosis: wat zijn de systemische behandelopties? Drs. A.W. (Wim) Venema, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen
14:50 - 15:15	Tuchtrecht Dr. Roland Mommers, Radboudumc, Nijmegen
15:15 - 15:30	Afsluiting



Sarcomen in de huid

A.M.R. Schrader¹, J.V.M.G. Bovee¹

Sarcomen zijn een heterogene groep van maligne mesenchymale tumoren met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 50 casus per 1 miljoen mensen. In sommige van deze gevallen betreft het een sarcoom van de huid. De etiologie van sarcomen is grotendeels onbekend, maar in de huid wordt er een associatie gezien met bijvoorbeeld chronische zonexpositie, doorgemaakte radiotherapie of virale infecties en immuundeficiënties. De meest voorkomende sarcomen van de huid zullen we hier bespreken.

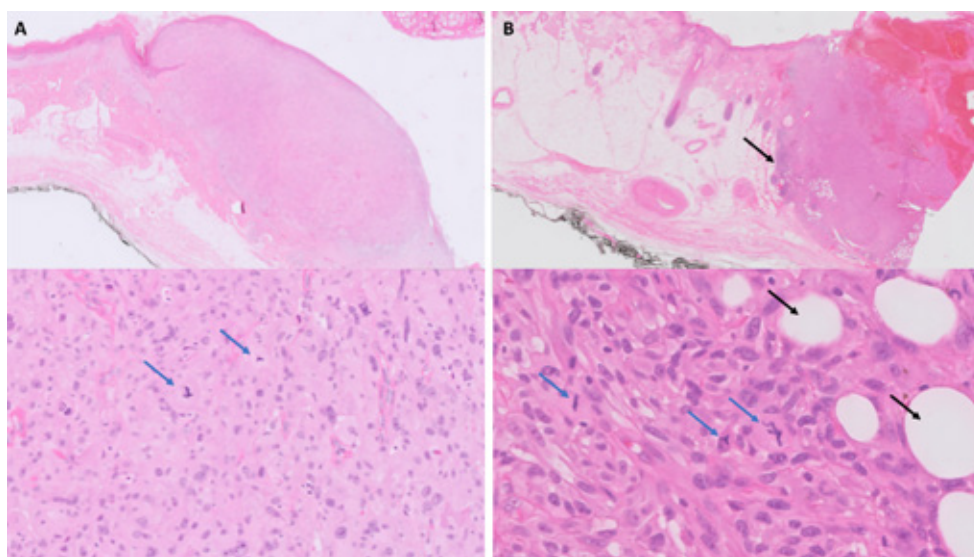
ATYPISCH FIBROXANTHOOM EN PLEIOMORF DERMAAL SARCOOM

Atypisch fibroxanthoom (AFX) en pleiomorf dermaal sarcoom (PDS) zijn voorbeelden van mesenchymale proliferaties die ontstaan door chronische zonneschade. Deze presenteren zich als een snelgroeïende, vaak ulcererende tumor in het hoofd-halsgebied van oudere personen. AFX/PDS betreft een clinicopathologisch spectrum waarbij het verschil wordt bepaald door het wel (PDS) of niet (AFX) infiltreren van de tumorcellen in de subcutis, een belangrijk onderscheid vanwege het klinisch agressievere beloop met hogere kans op lokale recidieven, metastasering en overlijden bij PDS dan bij AFX. Er bestaat enige controverse rondom AFX/PDS waarbij overwegend gedacht wordt dat deze van fibrohistiocytair origine is, terwijl anderen van mening zijn dat het eigenlijk om een ongedifferentieerd carcinoom gaat. Voor de patholoog is AFX/PDS een 'diagnosis per exclusionem' waarbij er histologisch veelal een gemengde populatie van spoelvormige, histiocytair, xanthomateuze en meerkernige cellen wordt gezien met forse pleiomorfie en een hoge delingsactiviteit. Immuunhistochemisch onderzoek is niet specifiek met vaak

sterke CD10 expressie en een mutant p53-aankleuringspatroon, maar geen verdere lijndifferentiatie. Het genetisch profiel wordt gekenmerkt door UV-geïnduceerde schade (C-T en C-G mutaties) waarbij onder andere vaak TP53 en de TERT-promotor zijn aangedaan.

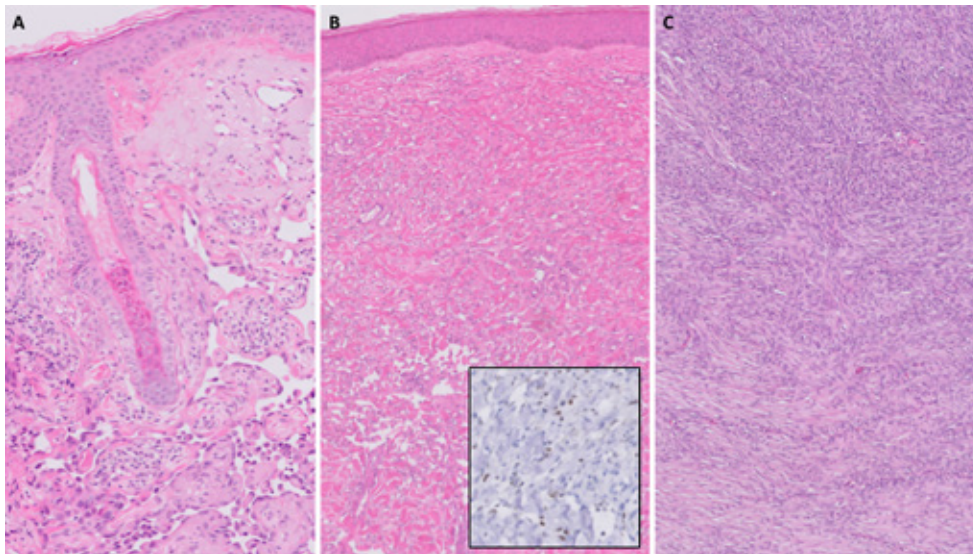
CUTAAN ANGIOSARCOOM

Een ander sarcoom dat kan optreden in de actinisch beschadigde huid van het hoofd-halsgebied bij ouderen is het cutaan angiosarcoom, een agressieve vaat tumor met een slechte overleving. Een cutaan angiosarcoom presenteert zich klinisch met solitaire of multifocale erythemateuze of paarse papels, plaques of nodi die snel kunnen bloeden of ulcereren. Histologisch wordt een atypische vaatproliferatie gezien met een slechte begrenzing en infiltrerend groeipatroon. De neoplastische vaatstructuren kunnen daarbij anastomoserend en splijtend tussen de collageenbundels gelegen zijn. Soms kunnen deze veranderingen zeer subtiel zijn en slecht herkenbaar. Zonneschade is niet de enige oorzaak van een cutaan angiosarcoom; deze kan ook ontstaan in een gebied waar meerdere jaren daarvoor radiotherapie is gegeven, bijvoor-



Figuur 1. Histologie van atypisch fibroxanthoom (A) en pleiomorf dermaal sarcoom (B). In beide gevallen betreft het een cellrijke proliferatie van spoelvormige en epithelioïde cellen met pleiomorfe celkernen en hoge delingsactiviteit (blauwe pijlen). Bij het atypisch fibroxanthoom beperkt de tumor zich tot de dermis, terwijl het pleiomorf dermaal sarcoom infiltrereert in de subcutis (zwarte pijlen).

¹ Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden



Figuur 2. Histologie van cutaan angiosarcoom (A), Kaposi sarcoom (B) en dermatofibrosarcoma protuberans (C). Cutaan angiosarcoom en Kaposi sarcoom tonen een vergelijkbaar beeld bestaande uit een dermale toename van onregelmatige, anastomoserende vaatstructuren met atypie van het endotheel, met in de inzet in B positieve aankleuring van de endotheelcellen voor HHV8. Dermatofibrosarcoma protuberans toont een celrijke proliferatie van monomorfe spoelcellen met aan de onderzijde klassieke storiforme groeiwijze en aan de bovenzijde fibrosarcomateuze progressie met ter plaatse een hogere celrijkdom en visgraatpatroon.

beeld op de borst na behandeling van een mammacarcinoom, of in een extremitet die is aangedaan door chronisch lymfoedeem, eveneens vaak na behandeling (okselsklierdissectie) van een mammacarcinoom. In tegenstelling tot het cutaan angiosarcoom van het hoofd-halsgebied worden deze gevallen gekenmerkt door amplificatie van het c-MYC oncogen; iets dat voor de patholoog gemakkelijk kan worden aangetoond via immunohistochemie.

KAPOSI SARCOOM

Het Kaposi sarcoom is een lokaal aggressieve vaat tumor in de huid. Deze ontstaat door infectie met het humaan herpesvirus 8 (HHV8) en komt in Nederland voornamelijk voor bij immuungecompromitteerde patiënten, met name door HIV-AIDS of na orgaantransplantatie. De klinische presentatie bestaat uit een eruptie van solitaire of multipale rode tot paarse patches in de vroege fase en plaques tot uiteindelijk nodi in de latere fase, waarbij de voorkeurslokalisatie voornamelijk de onderste extremiteten betreft. Histologie van de vroege fase toont een, soms subtiele, vaatproliferatie met beperkte cytonucleaire atypie en een vaak splijtende groeiwijze tussen de collageenvezels. Kenmerkend voor het Kaposi sarcoom is het zogenaamde *promontory sign* waarbij kleinere vaatstructuren uitstulpen in grotere vaatstructuren. In de latere, nodulaire fase wordt juist een celrijke spoelcelproliferatie gezien met delingsactiviteit en tussengelegen spleetvormige ruimtes met extravasatie van erythrocyten. Aanwezigheid van HHV8 in de laesionele cellen kan door de patholoog worden aangetoond via immunohistochemie, hetgeen bevestigend is voor de diagnose.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Misschien het meest bekend maar zonder associatie met een van de reeds genoemde factoren is het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Waar de meeste huidsarcomen voorkomen op hogere leeftijd, wordt DFSP juist aangetroffen op jongere of middelbare leeftijd. DFSP gedraagt zich met name lokaal aggressief, vaak met sprieterige groeiwijze. Klinisch betreft het karakteristiek een langzaam groeiende, pijnlo-

ze plaque of multinodulaire tumor op de romp of bovenste extremiteten. Histologie toont een monomorfe proliferatie van spoelvormige cellen van fibroblastaire origine in een storiform patroon in de dermis met infiltratie van de subcutis, met invangen van de vetcellen in een zogenaamd *honingraatpatroon*. De epidermis blijft gespaard. De laesionele cellen tonen weinig cytonucleaire atypie en delingsfiguren zijn zeldzaam. De laesie is diffuus sterk positief voor CD34 en wordt genetisch gekenmerkt door een COL1A1-PDGFB fusie. In circa 10% van de DFSP treedt fibrosarcomateuze progressie op, resulterend in een klinisch snellere groei en agressiever beloop met kans op metastasering, met histologisch een abrupte overgang naar een gebied met een meer bundelige architectuur in een visgraatpatroon met aldaar toegenomen celrijkdom, hogere mitotische activiteit en een afgenomen CD34 expressie. Vanwege de sprieterige groeiwijze en hoge recidiefkans dient een ruime excisie plaats te vinden in een gespecialiseerd sarcomencentrum.

OVERIGE ENTITEITEN EN DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Naast de hierboven beschreven entiteiten zijn er nog diverse andere sarcomen die zich in de huid kunnen presenteren, zoals het myxofibrosarcoom. Daarnaast kunnen spoelcellige, desmoplastische of gededifferentieerde varianten van carcinoomen en melanomen histologisch sterk lijken op een sarcoom en deze vormen een belangrijke differentiaaldiagnose. Veelal kan het onderscheid worden gemaakt met immunohistochemie, maar zeker in gededifferentieerde tumoren kunnen ook de specifieke markers verloren gaan. In deze gevallen helpt het om een eventuele in situ component (bijvoorbeeld actinische keratose of lentigo maligna) aan te tonen of er kan met moleculair onderzoek naar de genetische signatuur van de laesie worden gekeken.

CONCLUSIE

Al met al zijn sarcomen een heterogene groep van zeldzame tumoren met verschillende ontstaanswijze, histologie, genetische opmaak en klinisch beloop. Kennis van de verschillende entiteiten en de differentiaaldiagnose is essentieel voor een

tijdige herkenning en adequate behandeling van de patiënten. Juist vanwege het zeldzame karakter van sarcomen ver-

dient doorverwijzing naar een sarcomenexpertisecentrum de aanbeveling.

SAMENVATTING

Sarcomen zijn een heterogene groep van zeldzame tumoren met verschillende ontstaanswijze, histologie, genetische opmaak en klinisch beloop die primair kunnen optreden in de huid. Sommige van deze huidsarcomen zijn geassocieerd met chronische zonexpositie en komen karakteristiek voor in het hoofd-halsgebied van ouderen, zoals het atypisch fibroxanthoom, pleiomorf dermaal sarcoom en cutaan angiosarcoom. Een cutaan angiosarcoom kan echter ook jaren na radiotherapie of bij chronisch lymfoedeem optreden, meestal ten gevolge van de behandeling van mammacarcinoom. Andere sarcomen in de huid ontstaan juist door virale infecties, zoals het Kaposi sarcoom door HHV8 bij immuungecompromitteerde patiënten, of hebben een onbekende etiologie maar tonen specifieke genafwijkingen, zoals het dermatofibrosarcoma protuberans met COL1A1-PDGFB fusies. Kennis van de verschillende entiteiten en de differentiaaldiagnose, onder andere bestaande uit spoelcellige/ongedifferentieerde carcinomen en melanomen, is essentieel voor een tijdige herkenning en adequate behandeling van de patiënten. Juist vanwege het zeldzame karakter van sarcomen verdient doorverwijzing naar een sarcomenexpertisecentrum de aanbeveling.

TREFWOORDEN

atypisch fibroxanthoom – pleiomorf dermaal sarcoom – cutaan angiosarcoom – Kaposi sarcoom – dermatofibrosarcoma protuberans

SUMMARY

Sarcomas are a heterogeneous group of rare tumors with different etiology, histology, molecular alterations, and clinical presentation that may primarily present in the skin. Some of these cutaneous sarcomas are associated with chronic sun damage and present in the head-and-neck region of elderly patients, such as atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and cutaneous angiosarcoma. Cutaneous angiosarcomas may also develop after radiotherapy or in the context of chronic lymphedema, usually after the treatment of breast cancer years before. Other cutaneous sarcomas are driven by infections, such as Kaposi sarcoma by HHV8 in immunocompromised patients, or the etiology is unknown but specific genetic alterations are present, including dermatofibrosarcoma protuberans with COL1A1-PDGFB fusions. Knowledge of the different entities and their differential diagnosis, mainly spindle-shaped/undifferentiated carcinomas and melanomas, is crucial for timely diagnosis and adequate treatment of these patients. Because of the rarity of sarcomas, referral to an expert center for sarcomas is recommended.

KEYWORDS

atypical fibroxanthoma – pleomorphic dermal sarcoma – cutaneous angiosarcoma – Kaposi sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans

LITERATUUR

1. *McKee's Pathology of the skin with clinical correlations*, 5th edition. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, and Billings SD. Elsevier, 2020. ISBN 9780702069832.
2. *WHO classification of Soft Tissue and Bone Tumours*, 5th edition. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 9789283245025.
3. *WHO classification of Skin Tumours*, 4th edition. Edited by Elder DE, Massi D, Scoyler RA, Willemze R. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018. ISBN 9789283224402.

CORRESPONDENTIEADRES

Judith Bovee

E-mail: j.v.m.g.bovee@lumc.nl



Merkelcelcarcinoom

A.C.J. van Akkooi

ETIOLOGIE EN EPIDEMIOLOGIE

Merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame neuro-endocriene huidmaligniteit. De exacte etiologie is vooralsnog niet geheel opgehelderd, echter er is wel een duidelijke relatie aangetoond met immuunsuppressie en UV-blootstelling. Het is een ziekte die vooral bij ouderen voorkomt (gemiddelde leeftijd circa 70-75 jaar). De stijgende incidentie (inmiddels circa 150-200/jaar in Nederland) is waarschijnlijk het gevolg van twee oorzaken: de vergrijzing enerzijds en anderzijds een betere diagnostiek (figuur 1).

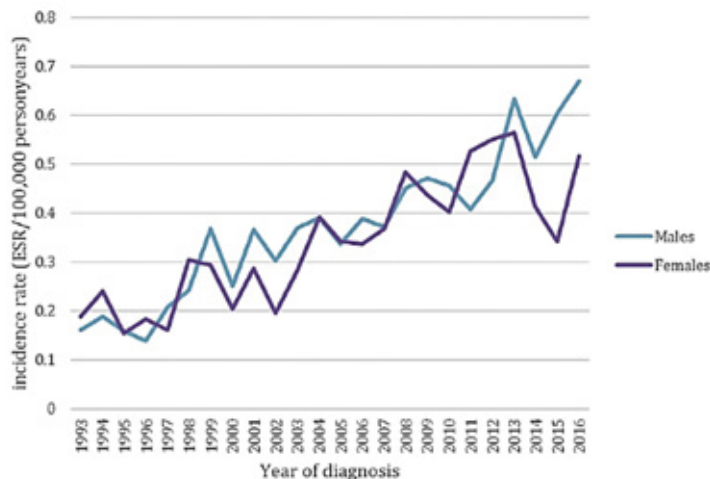
Het Merkelcel Polyomavirus (MCV) is een mogelijke veroorzaker, hoewel het exacte causale verband moeten worden opgehelderd, aangezien MCV endemisch is bij grote aantallen van de bevolking, terwijl er slechts weinigen een MCC ontwikkelen. Er wordt daarom gesproken over UV- of MCV-varianten van MCC. In Europa en Noord-Amerika is 80% MCV-gerelateerd, terwijl in Australië juist 80% UV-gerelateerd blijkt. [1-4]

PROGNOSE

De prognose van het MCC hangt uiteraard af van het stadium. Vanwege de onbekendheid van het MCC is er weleens ten onrechte gesuggereerd dat alle MCC een slechte prognose kennen, maar dat blijkt niet waar. Stadium I MCC-patiënten (beperkte lokale tumor, zonder uitzaaiingen) hebben een kleine kans op MCC-sterfte, echter vanwege de hoge leeftijd waarop deze tumor zich presenteren, is de kans op niet-MCC-sterfte ook groot. [5] Het risico op sterfte neemt toe met de grootte (diameter) van de tumoren en als er sprake van lymfogene en hematogene verspreiding. Aangezien er nogal eens sprake is van delay in het stellen van de juiste diagnose en omdat MCC soms snel kan groeien, is het stadium van de primaire tumor vaak hoger bij eerste presentatie en daardoor is het risico op metastasen groter dan bijvoorbeeld bij het melanoom (figuur 2).

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING LOCOREGIONALE ZIEKTE

Er is geen officiële Nederlandse richtlijn voor het MCC. Er zijn wel Amerikaanse (NCCN), Duitse en Europese (EADO) guidelines. [6-8] Het blijkt lastig een evidence-based richtlijn voor deze zeldzame vorm van kanker te generen, doordat er vrijwel geen prospectief gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is. De vier door NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra) erkende Nederlandse MCC-expertise centra (Erasmus MC, MUMC, NKI-AVL en UMCG) hebben de handen ineengeslagen om op basis van deze buitenlandse richtlijnen een consensus richtlijn te formuleren.



Figuur 1. Stijgende Incidentie

In tegenstelling tot het melanoom is een diagnostische excisie niet altijd mogelijk of noodzakelijk. Een histologisch (stans) biopt om de entiteit vast te stellen is vaak voldoende, aangezien er ook geen Breslow-dikte nodig is om beleid op te bepalen. Bij een klinisch stadium I MCC is het advies om preoperatief een echo van het klier station te verrichten en bloedonderzoek van de tumormarker NSE (Neuron Specifiek Enolase). [9] Bij klinisch stadium II en III wordt dit aangevuld met een PET-CT.

Er is geen bewijs voor resectiemarges (Mohs', 1, 2, 3 cm is beschreven in literatuur) en ook geen evidence voor een re-excisie, zoals dat bij het melanoom gebruikelijk is. Daarom is het advies om een marge van 1 cm na te streven. Mohs' chirurgie is een geaccepteerd alternatief bij speciale locaties, die van cosmetisch of functioneel belang zijn.

Waar wel enige evidence voor is, is lokale adjuvant radiotherapie bij pT2 of hogere tumoren of zelfs bij pT1 tumoren met negatieve kenmerken (bijvoorbeeld angio-invasie of R1). [10] Primaire curatieve radiotherapie is een goed alternatief indien een patiënt inoperabel is (bijvoorbeeld in geval van ernstige co-morbiditeit).

Het gebruik van de schildwachtklier (SWK) procedure bij het MCC is discutabel, gezien het ontbreken van studies die aantonen dat het verwijderen van een SWK of het verrichten van een completerende klierdissectie/radiotherapie een overlevingsvoordeel biedt.

Toch wordt het geadviseerd een SWK-procedure te overwegen, omdat de SWK-status wel een belangrijke prognostische waarde is in het stadiëren van patiënten. Adjuvant immunotherapie is (nog) niet beschikbaar, maar die studies worden momenteel gedaan en het is te verwachten dat deze behandeling mogelijk de komende jaren wel beschikbaar zal komen voor deze indicatie. Als de SWK negatief is, voorkomt dat radiotherapie op het klierstation.

Behandeling van patiënten met macroscopische (palpabele of op beeldvorming ontdekte) lymfkliermetastasen bestaat uit een lymfklierdissectie, gevolgd door wederom adjuvante radiotherapie op het klierstation. Met enige regelmaat komt er een lymfkliermetastase met onbekende primaire tumor aan het licht. Net zoals bij het melanoom en in tegenstelling tot ACUP (*adenocarcinoom unknown primary*) hebben die patiënten juist een betere gemiddelde prognose in vergelijking met patiënten met een bekende primaire tumor. Ook spontane regressie na bijvoorbeeld het nemen van een biopsie is vaker beschreven.

Lokaal recidieven, satelliet en/of in-transit metastasen worden in opzet curatief behandeld door middel van resectie. Als een resectie niet mogelijk is door de grootte of aantal recidieven is een geïsoleerde extremitateisperfusie een goede optie met grote kans op complete response van alle laesies. [11]

Alternatieve opties zijn palliatieve radiotherapie (bijvoorbeeld in geval van ernstige comorbiditeit) of systemische therapie.

BEHANDELING GEMETASTASEERDE ZIEKTE

Historische behandeling van stadium IV MCC betrof chemotherapie conform hetgeen dat gebruikt wordt bij kleincellige carcinomen: cisplatin of carboplatin met etoposide. Hoewel er een grote kans op response is van circa 60%, is de responseduur van beperkt tot 3-4 maanden. Sinds 2017 is ook immunotherapie met het anti-PD-L1 antilichaam avelumab in Nederland geregistreerd en vergoed voor behandeling van irresectabel stadium III-IV MCC. Ook dat geeft een initiële response in circa 60% van patiënten, echter de responsen op immunotherapie kunnen in sommige gevallen (circa 30-40%) lang aanhouden (≥ 1 jaar), alsmede is de toxiciteit vaak goed te verdragen bij deze over het algemeen oudere patiënten. [12-14] Alle stadium IV MCC-patiënten dienen ten minste 1 maal besproken te worden met een van de vier expertisecentra.

CONCLUSIES

Het Merkelcelcarcinoom (MCC) is een potentieel agressieve neuro-endocriene tumor van de huid. Behandeling van gelokaliseerde ziekte (stadium I-III) bestaat primair uit resectie +/- radiotherapie. Stadium IV-ziekte worden heden ten dage behandeld met immunotherapie in een MCC-expertisecentrum.



Figuur 2. Figuur uit Uitenhuis, et al.

SAMENVATTING

Het Merkelcelcarcinoom (MCC) is een potentieel agressieve neuro-endocriene tumor van de huid. De incidentie stijgt aanzienlijk het afgelopen decennium naar circa 150/200 per jaar in Nederland. 80% van MCC in Europa en Noord-Amerika is geassocieerd aan het Merkelcel Polyomavirus (MCV) en 20% is UV-gerelateerd. In Australië is dat omgekeerd. Het MCC komt vaker voor bij mensen met immuunsuppressie. De diagnose kan gesteld worden door middel van een histologische (stans) biopsie. Behandeling van gelokaliseerde ziekte (stadium I-III) bestaat primair uit resectie +/- radiotherapie. Ook lokaal recidieven, satelliet of in-transit metastasen worden primair curatief operatief verwijderd. In geval van ernstige comorbiditeit is radiotherapie een palliatief alternatief. Indien niet resectabel is systemische therapie ook een alternatief.

Stadium IV-ziekte worden heden ten dage behandeld in een MCC-expertisecentrum met anti-PD-L1 (avelumab) immunotherapie, waarbij er initieel +/- 60% een response toont en 30-40% duurzame responderen met acceptabele en beheersbare toxiciteit.

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom – MCC – overleving – prognose – therapie

SUMMARY

Merkel Cell Carcinoma (MCC) is a potentially aggressive neuro-endocrine carcinoma of the skin. The incidence has risen to 150/200 per year in the Netherlands over the

past decade. 80% of MCC in Europe and North America is associated with the Merkel Cell Polyoma Virus (MCV) and 20% is UV-related. This ratio is inverse in Australia. MCC is more frequently seen in people with some form of immune suppression.

The diagnosis can be made with a histological (punch) biopsy. Treatment of localized disease (stage I-III) primarily consists of resection +/- radiotherapy. Local recurrence, satellite or in-transit metastases are also primarily curatively removed by surgery. In case of severe comorbidity, palliative radiotherapy can be an alternative. When resection is not possible, systemic therapy can also be considered. Stage IV MCC is nowadays treated at a MCC expert center with anti-PD-L1 (avelumab) immunotherapy, which leads to an initial response in +/- 60% of patients and a sustained long-term response in 30-40% of patients with acceptable and manageable toxicity.

KEYWORDS

Merkel Cell Carcinoma – MCC – survival – prognosis – treatment

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

- Advisory board / consultancy honoraria:

Amgen, Bristol-Myers Squibb, Novartis, MSD-Merck, Merck-Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Sirius Medical, 4SC

- Research Grants:

Amgen, Merck-Pfizer

- Alle activiteiten betaald aan NKI-AVL.

LITERATUUR

1. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer* 2011;47:579-85.
2. Uitenhuis SE, Louwman MWJ, van Akkooi ACJ, et al. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:977-983.
3. Cogshall K, Tello TL, North JP, et al. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433-442.
4. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375-81.
5. van Veenendaal LM, van Akkooi ACJ, Verhoef C, et al. Merkel cell carcinoma: Clinical outcome and prognostic factors in 351 patients. *J Surg Oncol*. 2018;117:1768-1775.
6. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-403.
7. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:562-576.
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:742-774.
9. van Veenendaal LM, Bertolli E, Korse CM, et al. The clinical utility of neuron-specific enolase (NSE) serum levels as a biomarker for Merkel Cell Carcinoma (MCC). *Ann Surg Oncol*. 2021;28:1019-1028.
10. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: survival analyses of 6908 cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108.
11. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, et al. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2157-2162.
12. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel Cell Carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180077.
13. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374-1385.
14. Levy S, Aarts MJB, Eskens F, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer*. 2020;8.
15. IKNL: www.cijfersoverkanker.nl, 2021: geraadpleegd 23-3-2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander van Akkooi

E-mail: a.v.akkooi@nki.nl



Naar nieuw inzicht in de meest voorkomende huidziekte

Acne vulgaris en genetica

M.A.M van Steensel

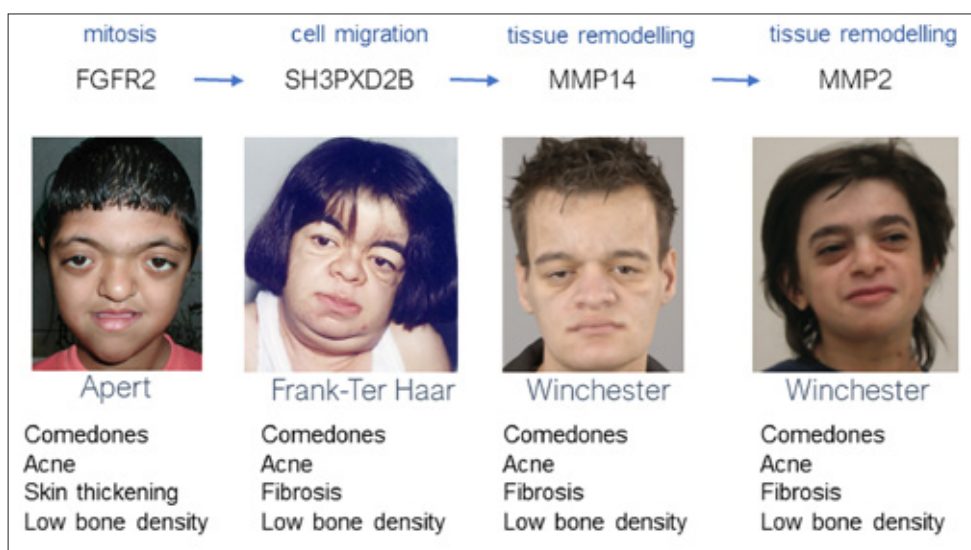
In mijn presentatie bepleet ik de genetica van acne vulgaris (acne), de meest voorkomende huidziekte. Acne blijkt voor een groot deel genetisch bepaald. Daarenboven verschaft de erfelijke basis van de aandoening een diepgaand inzicht in de onderliggende pathobiologie.

DE GENETICA VAN ACNE

Meerdere studies in het verleden hebben duidelijk gemaakt dat erfelijkheid het risico om acne te ontwikkelen in grote mate beïnvloedt. Hoe ernstiger de kwaal, hoe groter de kans dat een of beide ouders ook ermee te maken hadden. Onderzoekingen aan tweelingen suggereren dat de overerfbaarheid +/- 80% bedraagt¹. [1] Het gaat hier om sporadische acne, dat wil zeggen zonder een eenduidig overervingspatroon. Ondanks meerdere pogingen hebben studies in families met acne geen extra helderheid verschaft over de onderliggende ziektemechanismen. Er zijn echter ook monogeen overervende vormen van ziekte, waarbij ze een onderdeel is van een meer omvattend symptoomcomplex (syndroom). De betrokken genen zijn nu allemaal bekend. [2] Deze syndromale aandoeningen wijzen duidelijk op de betrokkenheid van één onderliggend proces. Het betreft Apert syndroom (OMIM #101200), Frank-Ter Haar syndroom (OMIM #249420) en Winchester syndroom (OMIM #277950). [2] Figuur 1 illustreert hoe deze ziekten passen in één samenhangend geheel.

We weten nu dat de centrale thema's in acne zijn: cellulaire proliferatie, differentiatie en migratie alsook remodellering van bindweefsel. Ik moeg erop wijzen dat ontsteking en immuniteit schitteren door afwezigheid. Dit verbaast de lezer wellicht, want werd acne niet uitgelokt door de bacterie *Cutibacterium acnes*? En is ontsteking niet een cruciale component van het ziekteproces? Zoals duidelijk zal worden, zegt de genetica niets over ontsteking omdat dit een gevolg is, en niet een oorzaak. En dat geldt ook voor kolonisatie van laesies door *C. acnes*. [3]

Wat de monogene ziekten ons vertellen over de pathogenese van acne wordt bevestigd door de meest recente GWAS (Genome-Wide Association Studies). Deze laten allemaal hetzelfde zien. De meest prominente signalen wijzen – net als de monogene ziekten – in de richting van differentiatie (*WNT10A*, *LGR6*, *OVOL1*), proliferatie (*FGF2*) en migratie/remodellering (*LAMC2*, *TGFB2*). [4]



Figuur 1. De genetica van monogene ziekten met acne laat zien dat remodellering van bindweefsel centraal staat in het ziekteproces. Zoals te verwachten van een goeddeels lineair systeem lijken de aandoeningen in kwestie sterk op elkaar. De symptomen overlappen in grote mate. In alle gevallen reageert de acne op isotretinoïne.

¹ Dit betekent dat van alle gevallen van acne 80% kan worden verklaard door aangeboren (genetische) factoren.

Hoogleraar Dermatologie en Biologie van de Huid, Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore; Research Director, Skin Research Institute of Singapore, Singapore

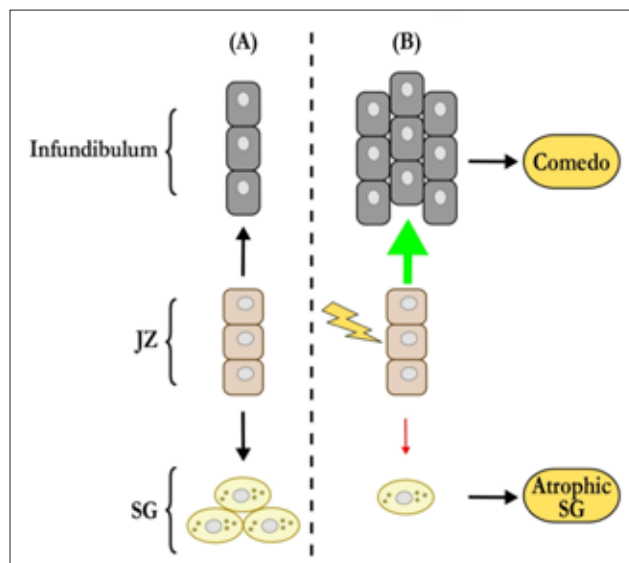
ZIEKTEPROCES: ACNE IS NIET EEN PROBLEEM VAN DE TALGKLIER

Een essentieel inzicht is dat het ziekteproces zich niet in de talgklier afspeelt. Comedonen, een essentieel kenmerk van acne, ontstaan in de zogeheten *junctional zone* (JZ). Deze bevindt zich waar de talgklier uitmondt in de haarfollikel. De JZ bevat de voorlopercellen van de talgklier. Dit is een holocriene klier die constant moet worden bijgevoerd, daar het mechanisme van secretie tot celdood leidt. Groei van de talgklier, zoals optreedt in de puberteit, is geheel afhankelijk van de voorlopercellen. Zoals in figuur 2 geïllustreerd, delen deze cellen zich (onder indirecte invloed van mannelijke hormonen), waarna ze naar de talgklier migreren en differentiëren. In het licht van het voorafgaande zal het duidelijk zijn dat, als dit proces op enigerlei wijze wordt verstoord, de voorlopercellen vastlopen in de JZ. Aldaar blijven ze wel delen. Maar omdat ze nergens heen kunnen, vormen ze gaandeweg een cysteuze verwijding van de JZ. Wat zich uitwendig manifesteert als een comedo.



Figuur 2 (eerder gepubliceerd [6] en gebaseerd op werk van dr. Ivo de Vos, UMCG). Voorlopercellen van de talgklier bevinden zich in de junctional zone (JZ). Om bij te dragen aan de groei en homeostase van de talgklier moeten ze, na deling, differentiëren en migreren. De rode pijl geeft dit aan. Het zal duidelijk zijn hoe een comedo kan ontstaan wanneer deze migratie niet plaatsvindt terwijl celdeling onverminderd doorgaat.

Dit eenvoudige scenario is al in 2015 door Saurat voorgesteld als de 'comedo switch hypothesis'. [5] Het verklaart ook waarom talgklieren die geassocieerd zijn met een comedo te klein zijn. Dit sinds lang bekende feit kon niet worden begrepen uit de voorgaande hypothesen. Verder wordt met dit nieuwe inzicht in acne duidelijk hoe retinoiden werken. Het is al langer bekend dat hun toepassing talgklieren kan doen



Figuur 3 (eerder gepubliceerd [6]: de 'comedo switch' hypothese.

A) Normaal gesproken dragen voorlopercellen in de JZ bij aan zowel infundibulum als talgklier. B) in een comedogene situatie (bijvoorbeeld, verminderde celmigratie) blijven de voorlopers in de JZ en differentiëren ze niet langer tot talgklier. Dit leidt tot vorming van een comedo.

verdwijnen. Eerder werd gedacht dat de daaruit volgende vermindering van talgproductie verantwoordelijk was voor het therapeutisch effect. Niets is minder waar. We weten nu dat retinoiden werken omdat ze de groei en ontwikkeling van de voorlopercellen verhinderen (eigen data, niet gepubliceerd). Daarom zijn ze effectief in de behandeling maar ook in de preventie van acne.

Ik zal in mijn presentatie laten zien hoe dit scenario wordt bevestigd door genetische muismodellen. Deze maken duidelijk hoe de differentiatie en groei van de talgklier worden gereguleerd. Ze suggereren ook dat signaalroutes zoals WNT en SHH betrokken zouden kunnen zijn bij het ontstaan van comedonen (Wei Shang et al, in press; comedonen. [7] En ze verklaren misschien het werkingsmechanisme van isotretinoïne.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN EN OPEN VRAGEN

Nieuwe inzichten kunnen leiden tot nieuwe behandelingen, of een herevaluatie van bestaande interventies. In mijn lab in Singapore zijn we erin geslaagd primaire menselijke sebocyten te isoleren en functioneel te immortaliseren. [2] Dit werd mogelijk gemaakt door de inzichten die we vanuit de genetica (in mens zowel als muis) hebben ontwikkeld. Wanneer blootgesteld aan een specifieke combinatie van groeifactoren gedragen de sebocyten zich als een voorlopercel. In deze toestand kunnen ze in de juiste omstandigheden een talgklier-organoïd vormen.

² Dat wil zeggen, zonder gebruik te maken van virale promotors of telomerase-expressie

Organoiden zijn structuren die worden gevormd door voorlopercellen van een specifiek orgaan. Ze recapituleren de architectuur alsook de functie van dat orgaan op micro- of mesoscopische schaal. Zo bestaan er tegenwoordig hart-organoiden die samentrekken, en hersen-organoiden die elektrische activiteit vertonen. Op gelijkaardige wijze produceren onze talgklier-organoiden talg, en hebben ze een structuur die overeenkomt met die van het orgaan van oorsprong. Inmiddels kunnen we ze in grote hoeveelheden bio-printen met gebruikmaking van volledig synthetische biologische inkt. Dit maakt *high-throughput screening* mogelijk, bijvoorbeeld om nieuwe geneesmiddelen voor acne te ontwikkelen. Het stelt ons ook in staat om complexe in vitro modellen van de huid te ontwikkelen (*skin equivalents/reconstituted human epidermis*), die meer celtypen dan alleen keratinocyten en fibroblasten bevatten. Zulke modellen kunnen worden toegepast in het testen van cosmetica, maar hebben mogelijk ook een plaats in regeneratieve geneeskunde.

Ze hebben nog een ander voordeel: het is mogelijk om er bacteriën op te kweken. Op die manier kan de interactie tussen de huid en haar microbiom worden onderzocht. De nog altijd open vraag betreffende het al dan niet pathogeen zijn van *Cutibacterium acnes* kan dan misschien eindelijk worden beantwoord. En als een bacterie pathogeen blijkt, dan kan een nieuw antibioticum – of een alternatief, zoals een bacteriofaag – meteen worden getest op de combinatie van huid-model met het micro-organisme. De weg naar de kliniek kan op deze manier worden verkort.

DANKWOORD

Ik ben volgende instellingen en bedrijven erkentelijk voor het financieren van mijn onderzoek in Singapore: Lee Kong Chian

*School of Medicine, A*STAR Biomedical Research Council, National Medical Research Council, Singapore-MIT Alliance for Research and Technology, National Health Innovation Center, Johnson & Johnson, Walgreen Boots Alliance en SiSaf.*

LITERATUUR

1. Mina-Vargas A, Colodro-Conde L, Grasby K, Zhu G, Gordon S, Medland SE, et al. Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins. *Twin Res Hum Genet.* 2017;20(6):541–9
2. Common JEA, Barker JN, Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Brit J Dermatol.* 2019; 181(4):665–676
3. Steensel MAM van, Goh BC. *Cutibacterium acnes*: much ado about maybe nothing much. *Exp Dermatol.* 2021; May 19. doi: 10.1111/exd.14394. Online ahead of print.
4. Petridis C, Navarini AA, Dand N, Saklatvala J, Baudry D, Duckworth M, et al. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nature communications.* 2018;9(1):5075–8.
5. Saurat J-H. Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2015;231(2):105–11
6. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Brit J Dermatol.* 2019; 181(4):677–690.
7. Wei S, Alvin Yong Quan Tan, van Steensel MAM, Lim X. Aberrant Wnt signaling induces comedo-like changes in the murine upper hair follicle. *J Invest Dermatol* 201 [in press].

CORRESPONDENTIEADRES

Maurice van Steensel

E-mail: maurice_vansteensel@ntu.edu.sg



Kenmerken van cutaan T-cel lymfoom

R. Ottevanger¹, K.D. Quint²

Cutane T-cel lymfomen (CTCL) omvatten een heterogene groep non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder aanwijzingen voor extracutane lokalisaties. De incidentie wordt geschat op 10 patiënten per 1.000.000 inwoners per jaar. Vanwege de zeldzaamheid, de verschillende klinische presentaties en het soms zeer subtiele histologische beeld kan de diagnose CTCL lastig te herkennen zijn door de dermatoloog en patholoog.

Vaak is er sprake van een delay in het diagnosticeren van CTCL. Clinicopathologische correlatie is de sleutel in het stellen van de juiste diagnose. Als gouden standaard wordt de WHO-EORTC classificatie aangehouden voor het diagnosticeren en classificeren van CTCL. Hierbij kunnen de CTCL worden onderverdeeld in verschillende groepen, namelijk de klassieke CTCL-groep (Mycosis fungoides en Sézary syndroom), de primair cutaan CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten en een heterogene groep van zeldzame en doorgaans agressieve CTCL die vaak nog onvoldoende gedefinieerd zijn (tabel 1). [1,2]

MYCOSIS FUNGOIDES

Mycosis fungoides (MF) betreft bijna 50% van alle huidlymfomen beschreven in de WHO-EORTC classificatie. [1] Over de afgelopen 20 jaar is in Nederland een toename in de incidentie beschreven, met een huidige incidentie van circa 0.46 per 100.000 personen. [3] Voorkeurslokalisaties voor MF zijn de niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden (zwembroekgebied). MF komt vaker voor bij mannen. De huidafwijkingen kunnen morfologisch worden onderverdeeld in patches, plaques en

tumoren (figuur 1).

Histologie van patch laesies toont een lichenoïde infiltratie van atypische lymfocyten met cerebrivormige kernen, welke soms hyperchromatisch zijn en waarbij duidelijk epidermotropie te zien is. Hierbij liggen de atypische cellen karakteristiek naast elkaar op een rij ter hoogte van het basaalmembraan. Bij het plaque stadium is de epidermotropie meer uitgesproken, soms met vorming van microabscessen van Pautrier. Bij progressie naar een tumorstadium worden meer diffuse dermale infiltraten gezien, al dan niet met epidermotropie. Tevens kan er blastaire transformatie van de tumorcellen optreden. Immunofenotypering is van belang bij het stellen van de diagnose. [1]

Vroege MF kent in het algemeen een indolent ziektebeloop waarbij in de loop der jaren een langzame progressie van patches naar plaques en uiteindelijk tumoren wordt gezien. Bij circa 85% van de patiënten blijft de ziekte beperkt tot de huid. Toch zal bij ongeveer 15% van de patiënten uitbreiding naar extracutane lokalisaties plaatsvinden.

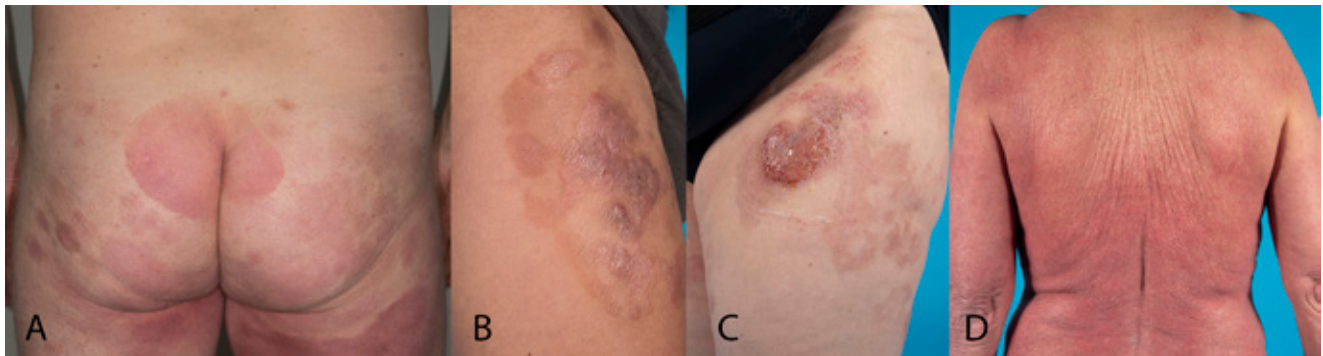
De prognose van MF is afhankelijk van het ziektestadium, waar-

Tabel 1. Karakteristieken CTCL

CTCL	Frequentie	Leeftijd	M:V	Klinisch beeld	Markers	5-jaars ziekte specifieke overleving
MF	50%	55-60	2:1	Patches en plaques, (ulcererende) tumoren Vaak niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden	CD3+, CD4+, CD+/-, CD7-, CD8-*, CD30+/- *Er is een CD8+ variant van MF	88%
SS	2%	Volwassenen	-	Erythrodermie	CD3+, CD4+, CD5+/-, CD7-, CD8-, CD26-	36%
LyP	12%	45	1,5:1	Papels die komen en gaan binnen 6-12 weken	CD3+/-, CD4+, CD8-, CD30+	99%
C-ALCL	8%	Volwassenen	3:1	Solitaire of gelokaliseerde (ulcererende) noduli/tumoren	CD3+/-, CD4+, CD8-, CD30+	95%
PTCL-NOS	2%	Volwassenen	-	Solitaire, gelokaliseerde of meer frequent gegeneraliseerde noduli of tumoren	CD30-, CD4+	15%

¹ Arts-onderzoeker afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten LUMC, Leiden



Figuur 1.

A: *Mycosis fungoides patches op de nates en bovenbenen*

B: *Mycosis fungoides plaques op het bovenbeen*

C: *Mycosis fungoides tumor op het bovenbeen*

D: *Erythrodermie bij Sézary syndroom*

bij met name het type, de uitgebreidheid van de huidlaesies en de aanwezigheid van extracutane ziekte belangrijke factoren zijn. Bij patiënten waarbij het ziektestadium beperkt is tot patches/plaques is de prognose goed, terwijl bij het tumorstadium de 10-jaarsoverleving daalt naar 40% en zelfs 20% als er extracutane ziekte is. [1]

Zolang de ziekte beperkt blijft tot de huid bestaat de behandeling uit lokale therapie zoals topische corticosteroiden, lichttherapie en chloormethinegel. Bij enkele tumoren wordt lokale radiotherapie gegeven. Bij een meer uitgebreid huidbeeld kan bestraling van de totale huid of in enkele gevallen chemotherapie worden overwogen. Bij extracutane lokalisaties en betrokkenheid van het bloed is een combinatie van chemotherapie in combinatie met radiotherapie geïndiceerd al dan niet opgevolgd door een allogene stamceltransplantatie. Naast de klassieke variant van MF kennen we ook andere subtypes zoals folliculotrope MF, pagetoïde reticulose en granulomateuze *slack skin*.

SÉZARY SYNDROOM

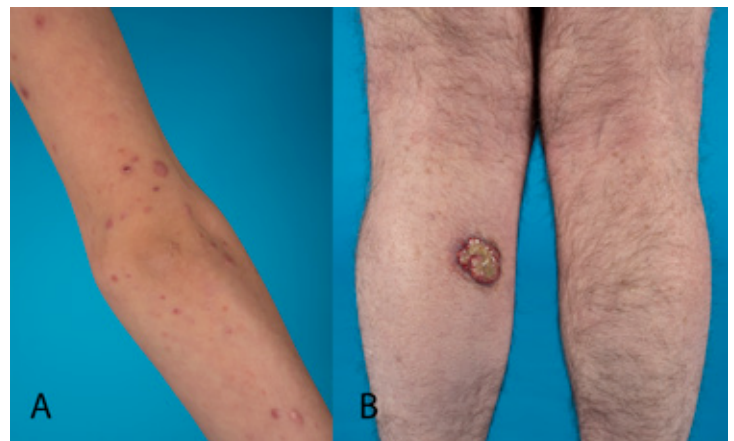
Sézary syndroom (SS) is de leukemische variant van CTCL en wordt gekenmerkt door een trias van jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en aanwezigheid van Sézary cellen in de huid, lymfeklieren en bloed (figuur 1). [1] De histologie is vergelijkbaar met die van MF, maar bij SS zijn de infiltraten vaker monotoon en is epidermotropie minimaal of afwezig. Omdat de klinische en histopathologische presentatie vaak aspecifiek is, is het aantonen van betrokkenheid van het perifere bloed cruciaal voor het stellen van de diagnose, waarbij gekeken wordt naar een verhoogde CD4/CD8 ratio (≥ 10) dan wel het aantonen van een overeenkomstige T-cel kloon in bloed en huid. De prognose is over het algemeen slecht met een mediane overleving tussen de 2 en 4 jaar. [1] De meeste patiënten overlijden aan opportunistische infecties als gevolg van immuunsuppressie. De behandeling bestaat uit huidgerichte therapieën zoals topische corticosteroiden en PUVA. Als hier onvoldoende respons mee wordt bereikt, kan worden overgegaan op prednison, methotrexaat, interferon alfa of extracorporale fotofereze. Onlangs is het humaan anti-CCR4 antilichaam (mogamulizumab) door de FDA goedgekeurd voor SS en MF stadium III-IV. [4]

CD30-POSITIEVE LYMFOPROLIFERATIEVE ZIEKTEN

CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekte bestaat uit een spectrum van verschillende diagnoses en behelst circa 30% van alle CTCL. Deze groep bestaat uit lymfomatoïde papulose (LyP), cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL) en een borderline groep. [1]

Deze ziekten zijn histologisch niet van elkaar te onderscheiden (dermale infiltratie van grote CD30+ tumorcellen), maar verschillen sterk in klinische presentatie. C-ALCL komt vaker voor bij mannen en kenmerkt zich door solitaire of gelokaliseerde noduli of tumoren, vaak met ulceratie. LyP kenmerkt zich door papels die komen en gaan binnen 6-12 weken (figuur 2). De borderline groep kan klinisch kenmerken hebben van zowel LyP als C-ALCL.

Vanwege het self-limiting karakter van LyP wordt dit veelal expectatief gelaten. Echter kan bij een zeer uitgebreid beeld gekozen worden voor het starten met methotrexaat of lichttherapie. De behandeling van C-ALCL bestaat bij voorkeur uit radiotherapie. Eventueel is chirurgische excisie of methotrexaat een optie. In zeer uiterste gevallen, waarbij er extracutane betrokkenheid aanwezig is, kan bij beide



Figuur 2.

A: *Lymfomatoïde papulose, papels in verschillende stadia van ontwikkeling*

B: *Cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom, solitaire tumor op het onderbeen*

aandoeningen een behandeling met anti-CD30 antilichaam (Brentuximab) worden overwogen.

De prognose is over het algemeen goed met een 10-jaars ziekte-specifieke overleving van >90% voor C-ALCL tot nagenoeg 100% bij LyP. Hoewel LyP een zeer goede prognose heeft wordt bij 20% associatie met andere maligne (cutane) lymfomen gevonden. [5]

PRIMAIR CUTAAN PERIFEER T-CEL LYMFROOM, NIET NADER GESPECIFICEERD (PTCL-NOS)

Dit omvat een heterogene groep van alle T-cel neoplasma die op basis van de clinicopathologische correlatie niet in een

andere gedefinieerde groep passen. Het betreft vaak volwassen patiënten die zich presenteren met solitaire, gelokaliseerde of meer frequent gegeneraliseerde noduli of tumoren zonder voorkeursplek. De histopathologie kenmerkt zich door nodulaire of diffuse infiltraten van medium tot grootcellige pleomorfe of immunoblastische-achtige T-cellen.

De prognose is over het algemeen slecht met een 5-jaars overleving van <20% waarbij het opmerkelijk is dat er geen verschil in overleving wordt gevonden met solitaire/gelocaliseerde laesies en patiënten die zich presenteren met gegeneraliseerde huidafwijkingen. De behandeling bestaat uit polychemotherapie.

SAMENVATTING

Cutane T-cel lymfomen (CTCL) zijn relatief zeldzaam en omvatten een heterogene groep van non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. De diagnose is vaak lastig te stellen waarbij de clinicopathologische correlatie cruciaal is. Het klinische beeld loopt uiteen van solitaire huidafwijkingen tot meerdere tumoren en erythrodermie. Vanwege de heterogeniteit van CTCL variëren de prognose en behandeling per patiënt. Het stellen van een goede diagnose is van belang om de patiënt de meest geschikte therapie te geven passend bij het stadium van de ziekte.

TREFWOORDEN

cutaan T-cel lymfoom – huidlymfoom - mycosis fungoides - Sézary syndroom - CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten - PTCL-NOS

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are relatively rare and include a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas that primarily manifest in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. The diagnosis is often difficult and clinicopathological correlation is essential. The clinical presentation is very diverse, ranging from solitary skin lesions to multiple tumors and erythroderma. Because of the heterogeneity of CTCL the prognosis and treatment vary per patient. Making the right diagnosis is vital in order to select the most suitable treatment for each patient according to the disease stage.

KEYWORDS

cutaneous T-cell lymphoma - lymphoma of the skin - mycosis fungoides - Sézary syndrome - CD30 positive lymphoproliferative disorders

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
3. Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, et al. Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. 2021 Mar 10.
4. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. MAJORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAJORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1192-1204.
5. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):260-266.

CORRESPONDENTIEADRES

Koen Quint

E-mail: k.d.quint@lumc.nl



Diagnose, classificatie en behandeling van rosacea

E.J. van Zuuren¹, M.M.D. van der Linden²

Rosacea is een veel voorkomende chronische inflammatoire aandoening waarbij hoofdzakelijk wangen, voorhoofd, neus en kin zijn aangedaan. [1] Kenmerkend zijn flushing (voorbijgaand erytheem), persisterend erytheem, inflammatoire laesies en teleangiëctasieën. Phymateuze veranderingen, meestal op de neus, komen veel minder vaak voor. Bekende klachten van de ogen zijn droogheid, vreemdlichaam-gevoel, lichtschuwheid, conjunctivitis en blefaritis. Tot ¾ van de patiënten heeft oogklachten. Keratitis en cornea ulcus zijn zeldzame complicaties. [1] In dit overzicht bespreken we de huidige fenotypisch gebaseerde diagnose, classificatie en de belangrijkste behandelopties.

UPDATE DIAGNOSE- EN CLASSIFICATIESYSTEEM

In 2002 lanceerde de Amerikaanse 'National Rosacea Committee' (NRS) een provisorisch diagnose- en classificatiesysteem om de communicatie te vergemakkelijken tussen onderzoekers, clinici, patiënten en verzekeraars. [2] De volgende primaire kenmerken met een centrale verdeling in het gelaat waren diagnostisch: flushing (voorbijgaand erytheem), persisterend erytheem, papels en pustels, en teleangiëctasieën. Secundaire kenmerken die tegelijkertijd aanwezig konden zijn of onafhankelijk konden optreden waren: branderigheid, prikken, plaques, oedeem, droogheid, oculaire afwijkingen, perifere lokalisatie en phymateuze veranderingen. Er werden 4 subtypes (erythematotelangiectatisch, papulopustuleus, phymateus en oculair) en 1 variant (granulomateus) benoemd. Deze indeling heeft ruim 15 jaar gedomineerd in wetenschappelijke publicaties. Echter, de laatste jaren werden tekortkomingen gezien. [3,4] Zo worden papels en pustels ook bij andere aandoeningen gezien (bijvoorbeeld acne), en zijn juist phymateuze veranderingen kenmerkend voor rosacea. Verder hebben patiënten vaak meerdere kenmerken van verschillende subtypen, en kan progressie optreden van het ene

subtype naar het andere. In 2017 werd door een internationale groep, global ROSacea Consensus (ROSCO) panel, de fenotypische benadering voorgesteld. [4] Deze indeling is inmiddels ook door de NRS geaccepteerd. [5] Er zijn twee onafhankelijke diagnostische kenmerken: persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering, en phymateuze veranderingen. In afwezigheid van deze diagnostische kenmerken kan de diagnose ook gesteld worden bij ten minste twee hoofdkenmerken: papels en pustels, flushing, teleangiëctasieën en specifieke oculaire manifestaties. Secundaire kenmerken kunnen tegelijkertijd optreden maar zijn niet diagnostisch (zie tabel 1).

BEHANDELING VAN ROSACEA

Voor de behandeling van rosacea werd een nieuwe, volledig volgens de GRADE-methodiek uitgewerkte richtlijn geschreven. [6] Voorafgaand hieraan is een systematische review uitgevoerd en gepubliceerd. [3] Het bewijs dat aangedragen wordt voor de behandeling van rosacea in de richtlijn berust voornamelijk op gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's). Echter niet voor alle kenmerken van rosacea zijn RCT's

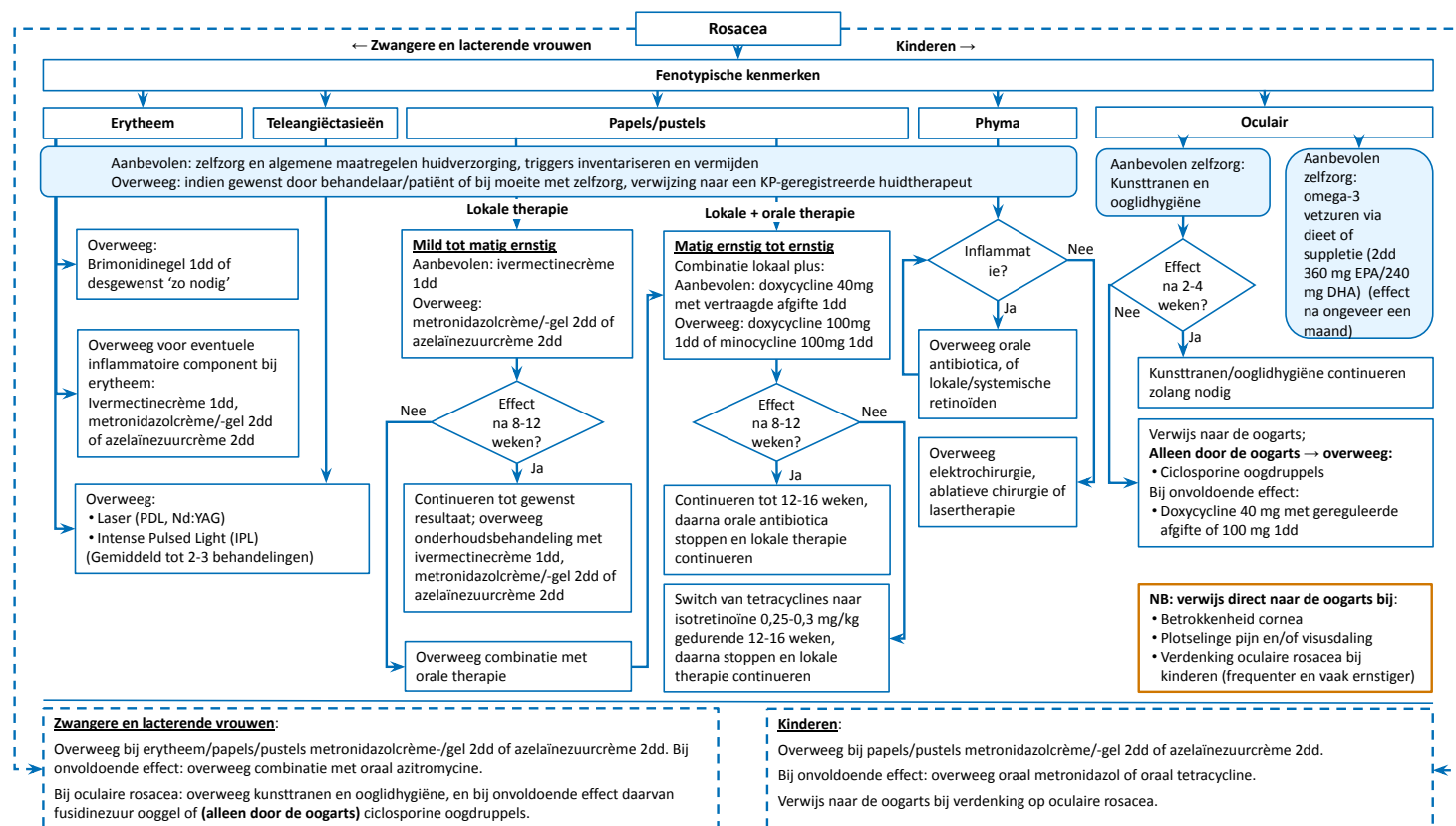
Tabel 1 Diagnostische, hoofd-, en secundaire kenmerken van rosacea

Diagnostische kenmerken	Hoofdkenmerken	Secundaire kenmerken
Persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering Phymateuze veranderingen	Flushing Papels en pustels Teleangiëctasieën Oculaire manifestaties: teleangiëctasieën op de ooglidranden, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis	Branden Steken Oedeem Droogheid Oculaire manifestaties: crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie (verminderde traanfilm)

¹ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Amsterdam UMC, thans buitengewoon stafid

Tabel 2



Rosacea – Richtlijn 2019

voorhanden. In het hoofdstuk Rosacea in de 10e editie van het standaardwerk van Rook bespreken we daarom ook behandelopties die onderbouwd worden door observationeel onderzoek of case series indien geen RCT's beschikbaar zijn (nieuwe editie van de Rook komt 2022 beschikbaar). [7]

Eerder werd reeds in het NTvDV een samenvatting van de richtlijn gepresenteerd. We presenteren hier een combinatie van de richtlijn (zie tabel 2) en enkele adviezen uit het nog niet gepubliceerde hoofdstuk 91 (Rosacea) van de Rook. [6,7] In de richtlijn is een apart hoofdstuk aan kwaliteit van leven besteed en met de fenotypische benadering wordt nagestreefd om in overleg met de patiënt te kijken welke kenmerken als meest hinderlijk worden ervaren, welke verwachtingen er zijn en welk realistisch beoogd effect van behandeling bestaat. Uitleg over de chroniciteit van de aandoening is essentieel en bespreken van zelfzorg en vermijden van triggers is wordt aanbevolen. [6]

Voorbijgaand erythem/flushing (transient erythema)

Er is onvoldoende onderzoek naar de behandeling van voorbijgaand erythem of flushing gedaan. Lokaal brimonidine kan geprobeerd worden, maar meer effect valt te verwachten van carvedilol 6.25 mg 2-3dd, clonidine 50 µg 2dd of propranolol 20 tot 40 mg 2-3 daags. Ook IPL en lasertherapie kunnen een gunstig effect hebben en goede ervaringen met botox injecties zijn beschreven. [1,7]

Persisterend erythem

Naast de in tabel 2 genoemde therapieën kunnen ook hier α-adrenerge medicatie en botox injecties overwogen worden. [7]

Inflammatoire laesies (papels/pustels)

Buiten de in tabel 2 genoemde therapieën, hebben veel dermatologen goede ervaringen opgedaan (expert opinion) met azitromycine 500 mg 3dd/week gedurende 4 weken, afbouwen naar 250 mg 3 keer/week gedurende 4 weken, en tenslotte 250 mg 2 keer/week gedurende 4 weken. [7] In de VS zijn inmiddels ook minocyclineschuim en 'encapsulated' benzoylperoxidecrème geregistreerd voor papels en pustels bij rosacea. [8]

Teleangiectasies

Naast behandeling met IPL en lasertherapie kunnen echte spider teleangiectasies eventueel ook met elektrocoagulatie behandeld worden. [1,7]

Phymas

Indien een inflammatoire component aanwezig is bij een phyma is het wenselijk deze eerst te behandelen met lokale retinoiden of isotretinoïne, bij voorkeur in lage dosis van 10 mg per dag. Bij onvoldoende effect kan doxycycline 40 of 100 mg daags overwogen worden. Is er geen inflammatie (meer), dan kan elektrochirurgie, ablatieve lasertherapie of chirurgie toegepast worden. [1,6,7]

Onderhoudstherapie

Na bevredigende behandeling van de verschillende rosacea-kenmerken, is zo lang mogelijk handhaven van remissie belangrijk via onderhoudstherapie met ivermectinecrème 1dd, metronidazolcrème of gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Voor

het erytheem kan brimonidinegel gecontinueerd worden en indien gewenst incidenteel IPL of laser.

De behandeling van oculaire rosacea en bij zwangeren en kinderen is opgenomen in tabel 2 en de richtlijn. [6]

SAMENVATTING

Rosacea is een chronische inflammatoire aandoening die zich vooral op wangen, voorhoofd, neus en kin presenteert. Tot ¾ van de patiënten heeft klachten van de ogen. Rosacea wordt gekenmerkt door recidiverende perioden met flushing (voorbijgaand erytheem) of persistent erytheem, phymateuze veranderingen, papels, pustels en teleangiëctasieën. Rosacea kan een grote impact op kwaliteit van leven hebben. Sinds 2017 is er sprake van een overgang in diagnostiek en classificatie van rosacea van subtype benadering naar fenotypische benadering. De huidige richtlijn rosacea is volledig herschreven volgens de fenotypische benadering en is gebaseerd op de laatste versie van de systematische review 'Interventies voor rosacea'.

TREFWOORDEN

Rosacea - evidence-based dermatologie - fenotypische benadering

SUMMARY

Rosacea is a chronic inflammatory disease mainly affecting the cheeks, forehead, nose and chin. Up to ¾ of patients suffer from ocular complaints. Rosacea is characterized by recurrent episodes of flushing or transient erythema, persistent erythema, phymatous changes, papules, pustules and telangiectasia. Rosacea may have a great impact on quality of life. Since 2017 a transition is taking place in diagnosis and classification of rosacea from a subtype to a phenotype approach. The recent guideline of rosacea has completely been rewritten based on the latest version of the systematic review 'Interventions for rosacea' and according to the phenotype approach.

KEYWORDS

Rosacea - evidence-based dermatology - phenotype approach

LITERATUUR

1. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377:1754-64.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:584-7.
3. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: An updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019; 181:65-79.
4. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176:431-8.
5. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:148-55.
6. NVDV Richtlijn rosacea 2019. <https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-rosacea-2019.pdf>.
7. van Zuuren EJ, Tan J, van der Linden MMD, Schaller M. Rosacea. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, red. *Rook's Textbook of Dermatology*, 10e ed. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2022, Chapter 91.
8. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: new concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:457-65.

CORRESPONDENTIEADRES

Esther van Zuuren

E-mail: e.j.van_zuuren@lumc.nl



Overzicht van auto-inflammatoire aandoeningen geassocieerd met acne en hidradenitis suppurativa

R.J.B. Driessen

Acne vulgaris en hidradenitis suppurativa worden in de dermatologische spreekkamer veelvuldig gediagnosticeerd. Beide aandoeningen kenmerken zich door occlusie van de haarfollikel, met ontsteking en pustel- of abcesvorming als gevolg. Hoewel er, met uitzondering van een zekere genetische predispositie, meestal geen concrete oorzaak aanwijsbaar is, kunnen dit soort huidbeelden een uiting zijn van onderliggende aandoeningen zoals endocriene ziekten. In uitzonderlijke gevallen maken acne en/of hidradenitis suppurativa onderdeel uit van andere systeemziekten, zoals auto-inflammatoire aandoeningen.

Auto-inflammatoire aandoeningen (AIA) vormen een groep zeldzame ziekten, die veroorzaakt worden door een disregulatie van het aangeboren immuunsysteem. AIA die gepaard gaan met acne of hidradenitis suppurativa zijn het SAPHO syndroom, de ziekte van Behçet en het PAPA syndroom. Door sommige experts worden acne en hidradenitis suppurativa zelf beschouwd als AIA, als onderdeel van de auto-inflammatoire keratinisatiestoornissen.

SAPHO SYNDROOM

Het SAPHO syndroom is een zeldzame aandoening waarbij reumatische klachten en huidproblemen gelijktijdig voorkomen. Het acroniem SAPHO staat voor *synovitis, acne, pustulosis palmoplantaris, hyperostosis en osteitis*. Naast pustulosis palmoplantaris worden ook andere neutrofiele dermatosen zoals (veelal ernstige) acne conglobata en hidradenitis suppurativa in verband gebracht met het SAPHO syndroom. De bijbehorende bot- en gewrichtsklachten kunnen divers van aard zijn; het meest karakteristieke symptoom van het syndroom is een pijn en zwelling ter hoogte van de voorzijde van de borstkas.

De exacte etiologie van het SAPHO syndroom is onbekend. Wel is duidelijk dat verschillende cytokinen, waaronder interleukine (IL)-1 β , IL-8, IL-17 and tumor necrosis factor (TNF)- α , betrokken zijn. Daarnaast is er mogelijk een rol weggelegd voor *Cutibacterium acnes*, aangezien deze bacterie regelmatig in botbiopten bij patiënten met SAPHO syndroom wordt aangetroffen.

TNF- α remmers zoals infliximab zijn over het algemeen effectief in de reductie van de gewrichtsklachten, hoewel de geassocieerde huidklachten vaak minder goed op de behandeling

reageren. De huidklachten lijken daarentegen beter te controleren met behandeling met ustekinumab of secukinumab.

ZIEKTE VAN BEHÇET

De ziekte van Behçet komt voornamelijk voor bij patiënten afkomstig uit het Middellandse Zeegebied en Azië, en wordt klassiek gekenmerkt door recidiverende orale en genitale ulceraties en uveïtis. Daarnaast kunnen artritis, inflammatoire maag-darmklachten en neurologische problemen voorkomen. Het is een multifactorieel bepaalde aandoening, gekenmerkt door een vasculitis van het arteriële en veneuze systeem. Verhoogde levels van neutrofielen en IL-1 β suggereren een auto-inflammatoire component.

De acnelaesies die gezien worden bij de ziekte van Behçet zijn klinisch en histopathologisch vaak niet te onderscheiden van een klassieke acne vulgaris, hoewel de voorkeurslocaties verschillen (bij Behçet zijn vaak ook de armen en benen aangedaan). Beschreven behandelingen zijn colchicine, dapsone, prednison, anakinra (anti-IL-1) en TNF- α remmers zoals infliximab. Ook is er enige evidence voor de effectiviteit van een voor de dermatoloog klassieke behandeling met isotretinoïne, waarbij zowel de acneïforme afwijkingen als de andere Behçet-gerelateerde klachten lijken te verbeteren.

PAPA SYNDROOM EN VARIANTEN

Het klachtencomplex van pyogene steriele artritis, pyoderma gangrenosum en acne wordt sinds 1997 gedefinieerd als het PAPA syndroom. Het betreft een zeldzame autosomaal dominante erfelijke aandoening, veroorzaakt door een mutatie in het PSTPIP1 gen. Deze genmutatie resulteert in toename van neutrofiel-gemedieerde inflammatie, overproductie van IL-1 β en IL-17, met een auto-inflammatoire status als gevolg.

Dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen

Naast acne kunnen ook hidradenitis suppurativa en axiale spondyloarthritis geassocieerd zijn met kenmerken van het PAPA syndroom. In dat geval worden andere acroniemen gebruikt, zoals PAPASH (*pyogene arthritis, pyoderma gangrenosum, acne en hidradenitis suppurativa*), PASS (*pyoderma gangrenosum, acne conglobata, hidradenitis suppurativa en axiale spondyloarthritis*) en PASH (*pyoderma gangrenosum, acne en hidradenitis suppurativa*).

Het PAPA syndroom en varianten kunnen onder andere worden behandeld met TNF- α remmers of anakinra. De laatste lijkt vooral effectief in het reduceren van de artritis, en minder in het verbeteren van de huidmanifestaties.

CONCLUSIE

Hoewel bij patiënten met acne en hidradenitis suppurativa meestal geen sprake is van onderliggend lijden, verdient het de aanbeveling in de anamnese aandacht te besteden aan (inflammatoire) bot- en gewrichtsklachten en eventueel andere begeleidende verschijnselen. In dergelijke gevallen is een verwijzing naar een reumatoloog of internist geïndiceerd. Als er sprake blijkt van een auto-inflammatoire aandoening dan is het therapeutisch arsenaal over het algemeen breder dan in de klassieke situatie.

SUMMARY

The autoinflammatory diseases comprise a broad spectrum of disorders characterized by unchecked activation of the innate immune system. Activation of innate immune system cells triggers the production of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Although infrequent, acne vulgaris and hidradenitis suppurativa might be symptoms of an autoinflammatory disorder. Examples are SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, palmoplantar, hyperostosis and osteitis) syndrome, Behcet's disease and PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma

gangrenosum and acne) syndrome and its variants. These disorders are characterized by a complex of different multiorgan symptoms, of which inflammatory bone and joint complaints are generally the most common. In case of autoinflammatory diseases, the range of therapeutic options is broader than in classical acne or hidradenitis suppurativa. Although there is no universally effective treatment for syndromic acne or hidradenitis suppurativa, anti-IL-1 and TNF- α inhibitors are frequently used, beside more classical therapies, such as prednisone, colchicine and dapsone.

LITERATUUR

1. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: a review and update on pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Aug;20(4):539-564.
2. Gasparic J, Theut Riis P, Jemec GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Nov;31(11):1809-1816.
3. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am.* 2009 Nov;93(6):1161-81.
4. Sharquie KE, Helmi RM, Noiami AA, Al-Hayani RK, Kadhom MA.

The therapeutic role of isotretinoin in the management of Behcet's disease: a single-blinded, controlled therapeutic study. J Drugs Dermatol. 2013 Apr;12(4):e68-73.

5. Zimmermann P, Curtis N. The role of *Cutibacterium acnes* in auto-inflammatory bone disorders. *Eur J Pediatr.* 2019 Jan;178(1):89-95.

CORRESPONDENTIEADRES

Rieke Driessen

E-mail: rieke.driessen@radboudumc.nl



Een goede aanpak begint met het identificeren van de oorzaak

Help mij van mijn jeuk af!

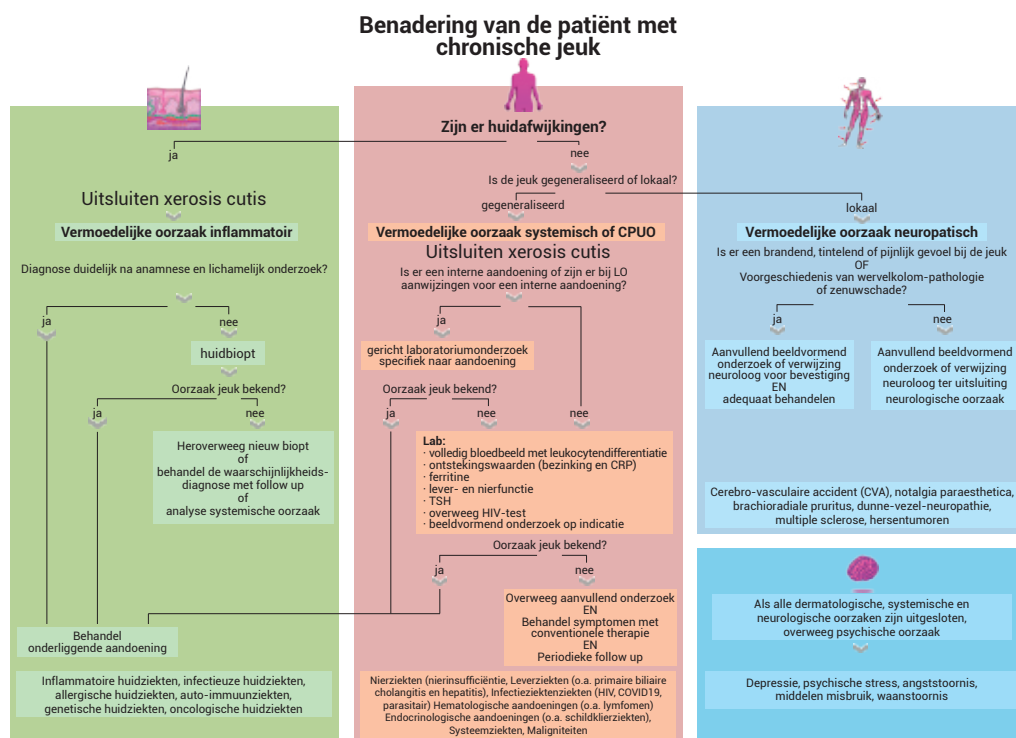
P.M.J.H. Kemperman

Jeuk (pruritus) is een veelvoorkomende aandoening die de kwaliteit van leven van patiënten beïnvloedt, en niet zelden voor de dermatoloog een therapeutische uitdaging vormt. Naar schatting heeft 20% van de algemene bevolking ooit eens last gehad van chronische jeuk. Er is een sterke stijging van de prevalentie van jeuk naarmate de leeftijd hoger is, hoewel epidemiologische onderbouwing met cijfers ontbreekt. Onder ouderen boven de 65 jaar is chronische jeuk een veelvoorkomend probleem. [1]

Men maakt onderscheid tussen acute en chronische jeuk. Jeuk die langer dan 6 weken aanhoudt, wordt gedefinieerd als chronische jeuk. Jeuk is geassocieerd met een significante comorbiditeit, variërend van ernstige slaapstoornissen tot een klinische depressie en suïcidale gedachten. Behandelingsopties variëren van lokale behandelingen die geïndiceerd kunnen zijn voor mildere vormen van chronische jeuk, tot systemische behandelingen. Nieuwe inzichten in de pathofysiologie van jeuk hebben recent geleid tot veelbelovende behandelingsopties voor verschillende, met name inflammatoire, oorzaken van jeuk. Met het groeiend therapeutisch arsenaal wordt het belang om de oorzaak van de chronische

jeuk te identificeren groter om vervolgens een gerichtere en efficiëntere behandeling te kunnen inzetten. [2]

De onderliggende oorzaken van chronische jeuk worden in zes categorieën onderverdeeld, te weten dermatologische jeuk, systemische jeuk, neuropathische jeuk, psychiatrische jeuk, geneesmiddelen geïnduceerde jeuk - en tenslotte - een mengbeeld van deze oorzaken. Bij circa 15% van de patiënten met chronische jeuk zonder huidafwijkingen wordt geen oorzaak gevonden. Dit noemt men in de literatuur ook wel *Chronic Pruritus of Unknown Origin* (CPUO, het voorheen bekende pruritus sine materia). [3]



Figuur 1. Een stroomdiagram voor het diagnosticeren van de patiënt met chronische jeuk. Figuur aangepast naar Lipman, et al.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC en Dijklander ziekenhuis, Purmerend

Het onderbrengen van de chronische jeuk onder een van deze categorieën is niet altijd eenvoudig. De weg om van een probleemstelling tot een oplossing te komen, wordt algoritme genoemd. Een algoritme kan door systematisch denken helpen om de chronische jeuk te classificeren onder een van bovenstaande categorieën. Een stroomdiagram kan hierbij helpen (zie figuur 1). Dit overzicht is er met name op gericht om praktische handvatten te bieden om tot een oorzaak van de jeuk te komen wat snellere en meer doelgerichte behandeling mogelijk maakt.

DIAGNOSE: DRIE BELANGRIJKE INGREDIËNTEN

Een belangrijke stap in de evaluatie van een patiënt met jeuk is een uitgebreide *anamnese* en een lichamelijk onderzoek. De anamnese bestaat onder andere uit de medische (dermatologische) voorgeschiedenis, de familieanamnese en het uitvragen naar interne problematiek. Zo kan gewichtsverlies, nachtzweeten, koorts of rectaal bloedverlies wijzen op een onderliggende maligniteit die bijdraagt aan de jeuk. Medicijngebruik moet nauwkeurig in kaart worden gebracht, inclusief startdatum. Patiënten met een voorgeschiedenis van bijvoorbeeld hypertensie moeten worden uitgevraagd over het gebruik van calciumkanaalblockers of ACE-remmers, geneesmiddelen waarvan algemeen bekend is dat ze jeuk veroorzaken zonder uitslag. Ook vragen over de locatie van jeuk zijn nuttig. Neuropathische jeuk manifesteert zich bijvoorbeeld vaak als gelokaliseerde jeuk (vaak langs een dermatoom), terwijl geneesmiddel-geïnduceerde jeuk zich eerder manifesteert als gegeneraliseerde jeuk. Jeuk door cholestase verschijnt vaak in eerste instantie als een nachtelijke jeuk op de handpalmen en voetzolen. Het onder de dermatologen welbekende acroniem HUIDPASTA (zie tabel 1) blijft een handig hulpmiddel om systematiek aan te brengen in de anamnese.

Het is raadzaam om de impact en ernst van de jeuk uitgebreid te bevragen: heeft de patiënt bijvoorbeeld slaapproblemen, wat is de impact van de jeuk op werk en relaties, en zijn er aanwijzingen voor een depressie? Een visueel-analoge schaal (VAS) of numerieke 'rating scale' (NRS) zijn eenvoudige en behulpzame instrumenten om de intensiteit van de jeuk in kaart te brengen en te volgen in de praktijk. Een vraag als 'wat doet de jeuk met u?' kan heel veel informatie verschaffen over de impact op de kwaliteit van leven en is makkelijk te stellen in de spreekkamer. [1]

Bij *lichamelijk onderzoek* van de huid moeten primaire huidlaesies worden onderscheiden van secundaire laesies door chronisch krabben. Tekenen van chronisch krabben zijn onder meer excoriaties, lichenificatie, prurigo nodularis of een combinatie hiervan. Bovendien kunnen patiënten met chronische jeuk zich presenteren met het zogenaamde vlin-derteken, een gebied van hypopigmentatie dat vaak wordt gezien op de gespaarde, onbereikbare delen van de rug. Dit kan helpen om de differentiële diagnose te richten op dermatologische versus niet-dermatologische oorzaken. Zijn er geen primaire huidafwijkingen aanwezig, dan is een interne, psychische of neurologische oorzaak meer waarschijnlijk.

Anamnese

- Hoe lang bestaat de jeuk?
- Ontstaan na ziekte, nieuwe medicatie, ingreep?
- Primaire huidafwijkingen?
- Lokaal of gegeneraliseerd?
- Familieleden met jeuk?
- Neemt jeuk toe na krabben/wrijven/druk?
- Voorgaande therapieën? Wat heeft gewerkt?
- Wat zijn de gevolgen van de jeuk in het dagelijkse leven?
- Intensiteit (VAS score 1-10)?

HUIDPASTA

- **H** Hodgkin-lymfoom (maligniteiten)
- **U** uremie (nierziekten, waaronder chronische nierinsufficiëntie)
- **I** icterus (leveraandoeningen)
- **D** diabetes mellitus (endocriene aandoeningen, waaronder hyperthyroïdie)
- **P** psychogene jeuk (psychiatrische en neurologische aandoeningen)
- **A** anemie (hematologische aandoeningen)
- **S** seniliteit (droge huid)
- **T** toxicodermie (geneesmiddeleneruptie)
- **A** aids (infectieziekten, waaronder hiv-infectie, virale hepatitis en parasitaire infecties)

Lichamelijk onderzoek

- Huidafwijkingen, excoriaties
- xerosis
- pallor
- icterus
- snelle pols, exophthalmus, tremor
- lymfadenopathie
- dermatografisme

Tabel 1. Aspecten in de anamnese, het lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek die belangrijke aanwijzingen kunnen opleveren.

Ten slotte kan *aanvullend onderzoek* nodig zijn als de oorzaak niet is opgehelderd. Bij een patiënt met chronische jeuk zonder zichtbare primaire huidafwijkingen is het zinvol om een beperkt aanvullend bloedonderzoek te verrichten: volledig bloedbeeld met leukocytdifferentiatie, ontstekingswaarden (bezinking en CRP), ferritine, lever- en nierfunctie, TSH en de nuchtere glucosewaarde. [1] Deze bepalingen zijn als screening bedoeld om onderliggende niet-dermatologische aandoeningen op het spoor te komen. Afname van een huidbiopsie is vooral zinvol bij een vermoeden van een dermatose, dus bij patiënten met primaire huidafwijkingen. Bij patiënten met gegeneraliseerde jeuk zonder zichtbare primaire huidafwijkingen is het in de regel niet zinvol om een huidbiopsie af te nemen. Slechts bij bepaalde patiënten met therapieresistente chronische jeuk kan een huidbiopsie van normaal ogende huid overwogen worden om 'onzichtbare dermatosen', zoals non-bulleus pemfigoïd, te diagnosticeren. Beeldvormend onderzoek kan geïndiceerd zijn om de onderliggende oorzaak van pruritus verder op te sporen. Een thoraxfoto kan bijvoorbeeld een lymfoom aan het licht brengen, terwijl een MRI van de wervelkolom neuropathische jeuk als gevolg van zenuwcompressie aan het licht kan brengen. [2]

Als onverhoopt de anamnese, het lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek geen verklaring bieden over de oorzaak van de jeuk, moet psychogene jeuk in overweging worden genomen en is psychologisch of psychiatrische diagnostiek geïndiceerd naar bijvoorbeeld een depressie, angststoornis of een waanstoornis. Het onderscheid maken tussen psychogene jeuk en *chronic pruritus of unknown origin* is soms lastig, gezien chronische jeuk op zijn beurt ook weer enorme psychische klachten kan veroorzaken. [4]

Mocht bovenstaande informatie hebben geleid tot de diagnose dan kan de behandeling, bij voorkeur in samenspraak met de patiënt, worden ingezet. Mocht de oorzaak van de jeuk in de eigen instelling centrum evenwel onduidelijk blijven en

de ingestelde proefbehandeling onvoldoende effect sorteert, dan is een doorverwijzing naar een academisch centrum voor nadere analyse van de jeuk altijd een optie.

SAMENVATTING

Voor een goede behandeling van chronische jeuk is een diagnose essentieel. Omdat er aan jeuk veel verschillende oorzaken ten grondslag kunnen liggen, kan dit een ware therapeutische uitdaging zijn. Een gerichte systematische aanpak kan het klinisch redeneren vergemakkelijken. Een stroomdiagram kan hierbij helpen.

TREFWOORDEN

chronische jeuk – psychodermatologie - algoritme

SUMMARY

A diagnosis is essential for proper treatment of chronic itch. Since itch can be caused by many different causes, this can be a real therapeutic challenge. A focused systematic approach can facilitate clinical thinking. A flowchart can help.

KEYWORDS

chronic itch – psychodermatology - algorithm

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Balak DMW, Kemperman PMJH, Thio HB. Chronische jeuk [Chronic itch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021 Jan 21;165:D5199. Dutch. PMID: 33651503.
2. Lipman ZM, Ingrassi G, Yosipovitch G. Approach to the patient with chronic pruritus. *Med Clin North Am.* 2021 Jul;105(4):699-721. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.007. PMID: 34059246.
3. Kim BS, Berger TG, Yosipovitch G. Chronic pruritus of unknown origin (CPUO): Uniform nomenclature and diagnosis as a pathway to standardized understanding and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2019

Nov;81(5):1223-1224. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.038. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238084.

4. Bonchak J, Lio P. Nonpharmacologic interventions for chronic pruritus, a systematic review. *Itch.* (2020) 5:e31

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amsterdamumc.nl



Body Dysmorphic Disorder: een update voor dermatologen

N.C.C. Vulink

BDD is een ernstige en chronische psychiatrische stoornis waarbij een patiënt overtuigd is van afwijkingen in het uiterlijk met als gevolg veel angst, wanhoop, dwangmatig controleren van het uiterlijk en beperkingen in sociale contacten en werk. De patiënt meldt zich juist bij de dermatoloog op zoek naar (cosmetische) dermatologische behandelingen, maar het ziektebeeld wordt vaak moeilijk herkend. Waar moet een dermatoloog op letten en wat kan hij of zij zelf doen? Aangezien schaamte voorop staat, zullen klachten niet snel door de patiënt zelf gemeld worden. In deze nascholing krijgen dermatologen een actueel overzicht van de symptomen, prevalentie, diagnostiek, behandeling en handvatten voor de dagelijkse praktijk.

SYMPTOMEN

Het belangrijkste symptoom bij BDD is de obsessie met, of waanachtige overtuiging, van een beperkt of vermeend defect van het uiterlijk. In werkelijkheid is de afwijking nauwelijks of niet waarneembaar voor een ander. De meest voorkomende preoccupaties zijn met de huid (littekens, acne, pigmentaties), het haar (haarverlies, overmatig gezichts- of lichaamshaar) of de neus (vorm of grootte), alhoewel het ieder lichaamsdeel kan betreffen. [2] Negentig procent van de patiënten controleert in de spiegel, camoufleert en krabt overmatig aan onregelmatigheden van de huid (*skin picking*). [2] Zij zijn vaak sociaal geïsoleerd; de meerderheid heeft suïcidale gedachten, en een derde heeft een suïcidepoging gedaan. [1] Enrico Morselli (1852-1929) introduceerde de term *dysmorphophobia* in 1891 en sinds de DSM-5 in 2013 wordt de *morfodysfore* stoornis gezien als één van de dwangmatige stoornissen.

PREVALENTIE

De gewogen prevalentie van BDD bij volwassenen bedraagt 1,9%, terwijl deze cijfers hoger zijn bij adolescenten en studenten. [3] Echter, de prevalentie is bij dermatologiepatiënten aanzienlijk hoger. Wij toonden dit aan in studie in 2006 op een academische polikliniek dermatologie (8,5%) en dit is in de jaren daarna in verschillende settings en verschillende landen gerepliceerd, waarbij een recente meta-analyse een gemiddelde laat zien van 12,7%. [4,5] Binnen een cosmetische setting lopen deze aantallen zelfs op tot 29,4%. [6]

DIAGNOSTIEK

Gezien de uitgebreide fenomenologische en ook neurobiologische overeenkomsten tussen BDD en een dwangstoornis (obsessieve-compulsieve stoornis) wordt BDD in de nieuwe DSM-5 (2013) geschaard onder de obsessieve-compulsieve en verwante stoornissen samen met de obsessieve-compulsieve

stoornis, verzamelstoornis (*hoarding disorder*), trichotillomanie (haartrekstoornis), en excoriatiestoornis (*skin picking*). Hoewel BDD een psychiatrische stoornis is, melden patiënten zich bijna uitsluitend aan op verschillende somatische afdelingen. Het is daarom belangrijk dat de andere medisch specialisten, zoals dermatologen en cosmetisch artsen, dit ziektebeeld herkennen. Het belangrijkste criterium is de discrepantie tussen de ernst van het lichamelijke defect en de mate van bezorgdheid over dit defect. Ook moet deze bezorgdheid leiden tot beperkingen in het functioneren. Niet alleen wordt de diagnose gemist omdat het niet herkend wordt, maar ook omdat patiënten er niet over spreken uit schaamte. [7]

ETIOLOGIE

De neurobiologische achtergrond van BDD is tot nu toe nog onduidelijk. Er zijn aanwijzingen voor de betrokkenheid van zowel het serotonerge als het dopaminerge systeem bij BDD. De belangrijkste aanwijzing voor de betrokkenheid van serotonine is de effectieve werking van serotonineheropnameremmers (SRI's) bij patiënten met BDD. Het dopaminerge systeem is ook betrokken bij BDD. In een IBZM SPECT-scanstudie bij 12 patiënten met BDD en 12 controlepersonen vonden wij bij patiënten met BDD een verlaagde binding van IBZM (123-iodobenzamide is een radioligand dat specifiek bindt aan de dopaminereceptoren) in de basale kernen. [8] Uitgebreider functioneel en structureel onderzoek in de hersenen laat zien dat met name in de frontostriatale regio en het visuele systeem afwijkingen zichtbaar zijn vergeleken met gezonde controles. [9]

BEHANDELING

De meeste patiënten krijgen niet-psychiatrische behandeling en de resultaten hiervan zijn bedroevend. Van alle patiënten is 68-81% ontevreden en gaat opnieuw op zoek naar niet-psychiatrische behandeling. Er zijn verschillende onderzoeken

Psychiater, afdeling Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

gedaan naar het effect van behandeling met SRI's. Wat betreft de augmentatiestudies is er een gevalstudie waarbij additie van buspiron aan SRI's effectief was bij 6 van de 13 patiënten met BDD. Toevoegen van een antipsychoticum lijkt minder effectief (15,4% afname). [10]

Naast medicamenteuze therapie zijn cognitieve gedragstherapie, bestaande uit exposure, responspreventie en cognitieve herstructurering, alsmede psycho-educatie ook effectief gebleken. In een meta-analyse uit 2006 blijkt dat cognitieve gedragstherapie de beste behandeling is voor BDD. [11]

SAMENVATTING

Obsessief bezig zijn met je uiterlijk kan een psychiatrische ziekte zijn genaamd body dysmorphic disorder (BDD), oftewel een morfodysfore stoornis. Patiënten met BDD zijn overmatig bezorgd over bijvoorbeeld een lelijke huid of haarverlies, terwijl anderen nauwelijks een afwijking zien. Zij spenderen veel tijd en energie aan camouflage, controleren en vergelijken met anderen. Als gevolg van deze ernstige klachten hebben zij frequent suïcidale gedachten en een 45 maal verhoogd risico om te overlijden aan suïcide vergeleken met de algemene populatie. [1]

BDD is een ernstige psychiatrische aandoening, maar komt voornamelijk voor binnen de (cosmetische) dermatologie, plastische chirurgie en kaakchirurgie en wordt als zodanig vaak niet herkend. Omdat voor BDD goede farmacologische en psychotherapeutische behandelingen beschikbaar zijn, is het belangrijk dat de aandoening vroegtijdig wordt herkend en patiënten adequaat worden verwezen. De samenwerking tussen dermatologen en psychiaters met expertise op het gebied van BDD is daarbij essentieel.

TREFWOORDEN

orfodysfore stoornis – psychodermatologie - obsessieve-compulsieve en verwante stoornissen

SUMMARY

Patients with body dysmorphic disorder (BDD) are obsessed with their appearance. They are preoccupied with defects of their skin or hair loss, while others do not notice any defect or only a small defect. They spend a lot of time and energy camouflaging, checking and comparing to other people. As a consequence, they frequently experience suicidal thoughts and their suicide rate is approximately 45 times higher than in the general population. [1]

BDD is a severe and disabling psychiatric disorder, but primarily presents at the departments of (cosmetic) dermatology, plastic surgery and maxillofacial surgery. However, it is frequently not recognized. Early detection and adequate referral of patients is highly needed, because effective pharmacological and psychotherapeutically treatments are available. Therefore, it is essential to have a successful cooperation between dermatologists and psychiatrists who have expertise in BDD.

KEYWORDS

Body Dysmorphic Disorder – psychodermatologie - obsessive-compulsive and related disorders

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Phillips KA, Menard W. Suicidality in body dysmorphic disorder: a prospective study. *Am J Psych*. 2006;163:1280-2.
2. Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Body Dysmorphic Disorder: 30 cases of imagined ugliness. *Am J Psychiatry*. 1993;150:32-8.
3. Veale D, Gledhill LJ, Christodoulou P, Hodsoll J. Body dysmorphic disorder in different settings: a systematic review and estimated weighted prevalence. *Body Image*. 2016;18:168-86.
4. Vulink NC, Sigurdsson V, Kon M, Bruijnzeel-Koomen CA, Westenberg HG, Denys D. Body dysmorphic disorder in 3-8% of patients in outpatient dermatology and plastic surgery clinics. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(2):97-100.
5. Ribeirol RV. Prevalence of body dysmorphic disorder in plastic surgery and dermatology patients: a systematic review with meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(4):964-70.
6. Hsu C, Juma HA, Goh CL. Prevalence of body dysmorphic features in patients undergoing cosmetic procedures at the National Skin Centre, Singapore. *Dermatology*. 2009;219(4):295-8.
7. Weingarden H, Renshaw KD, Wilhelm S, Tangney JP, DiMauro J. Anxiety and shame as risk factors for depression, suicidality, and functional impairment in body dysmorphic disorder and obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2016;204(11):832-9.
8. Vulink NC, Planting RS, Figee M, Booij J, Denys D. Reduced striatal dopamine D2/3 receptor availability in Body Dysmorphic Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; Feb;26(2):350-6.
9. Grace SA, Labuschagne I, Kaplan RA, Rossell SL. The neurobiology of body dysmorphic disorder: A systematic review and theoretical model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:83-96.
10. Hong K, Nezhgovorova V, Uzunova G, Schlussek D, Hollander E. Pharmacological treatment of body dysmorphic disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2019;17(8):697-702.
11. Veale D, Gournay K, Dryden W, Boocock A, Shah F, Willson R, Walburn J. Body dysmorphic disorder: a cognitive behavioural model and pilot randomised controlled trial. *Behav Res Ther*. 1996;34(9):717-29.

CORRESPONDENTIEADRES

Nienke Vulink

E-mail: n.c.vulink@amsterdamumc.nl



Hoe kennis over placebo- en nocebo-effecten kan bijdragen aan een betere gezondheidszorg

A.W.M. Evers¹, K.J. Peerdeman²

Onderzoek naar het placebo-effect leert ons dat de effecten van veel medische behandelingen voor een, soms aanzienlijk, deel verklaard worden door andere factoren dan de actieve ingrediënten van het middel of de behandeling zelf. [1,2] Zo is uit onderzoek bekend dat het effect van een placebopil even groot kan zijn als bijvoorbeeld het effect van een antidepressivum of een pijnstiller. [1,2] Ook weten we dat deze placebo-effecten allerlei neurobiologische effecten hebben. Zo activeert bijvoorbeeld enkel de verwachting van een pijnprikkel dezelfde hersengebieden als de pijnprikkel zelf en produceren parkinsonpatiënten ook na het toedienen van een placebopil nog dopamine nadat ze eerder hiervoor medicijnen hebben ontvangen. [1,2] Het tegenovergestelde nocebo-effect, waarbij placebo's juist leiden tot ongunstige behandeluitkomsten, is minstens zo relevant in de klinische praktijk. [1,2] Typerende voorbeelden van nocebo-effecten zijn patiënten die de overtuiging hebben altijd overgevoelig te reageren op medicijnen, en kinderen met juveniele artritis die één dag voor de inname van hun medicijnen met methotrexaat reeds misselijk worden. [3]

Het succes van een medische behandeling wordt dus niet alleen bepaald door de actieve ingrediënten van een behandeling, maar door een veelheid aan contextfactoren. Vooral verwachtingen spelen een belangrijke rol als voorspellers van het behandelingsucces, bijvoorbeeld door eerdere ervaringen van de patiënt met de behandeling, de manier waarop een behandeling gepresenteerd wordt en het vertrouwen dat de arts uitstraalt. [1,4] Patiënten rapporteren bijvoorbeeld vooral die bijwerkingen die op de bijsluiter staan, ook als enkel een placebo werd toegediend, en ervaren vooral minder pijn als ze weten dat ze een pijnstiller hebben ontvangen. [1,2]

Kennis opgedaan in het placebo-onderzoek over de verschillende factoren die behandeluitkomsten beïnvloeden, biedt ongekende mogelijkheden om de behandeluitkomst te verbeteren. Denk daarbij bijvoorbeeld aan het versterken van het vertrouwen in de behandeling, en aan het verminderen van overmatige angst voor bijwerkingen. Zo kan een zorgverlener die vertrouwen uitstraalt en de verwachte positieve werking van medicijnen goed weet uit te leggen de behandeling gunstig beïnvloeden. [2,4]

De verwachtingen van patiënten kunnen gunstig beïnvloed worden door hen te informeren over placebo- en nocebo-effecten. Experts adviseren dan ook om patiënten inhoudelijk te informeren over placebo-effecten om deze effecten te vergroten. [4,5] Het is hierin onder meer belangrijk patiënten te informeren over de algemene gunstige impact van placebo-effecten en de potentiële rol die nocebo-effecten spelen in het vergroten van nadelige behandeluitkomsten. Daarnaast

is het van belang om de voornaamste onderliggende psychologische en neurobiologische mechanismen van placebo- en nocebo-effecten uit te leggen en ook de grenzen van deze effecten aan te geven.

In de huidige klinische praktijk is nog onvoldoende kennis over de manier waarop deze informatie naar patiënten gebracht dient te worden. Ook beheersen klinici doorgaans nog over onvoldoende vaardigheden om placebo-effecten te maximaliseren en nocebo-effecten te minimaliseren. Experts pleiten daarom voor het trainen van klinici als regulier onderdeel van de opleiding. [4,5] Deze training kan bijvoorbeeld de focus leggen op het optimaliseren van zowel verbale als non-verbale communicatie. Daarbij dient benadrukt te worden dat sommige patiënten wellicht andere informatie over behandelingen behoeven dan anderen en dat dit ook afhankelijk is van de specifieke situatie (bijvoorbeeld kortdurende versus langdurende klachten en/of zorg). Voor het maximaliseren van placebo-effecten en minimaliseren van nocebo-effecten is het daarnaast van het grootste belang dat de patiënt-clinicus-relatie gekarakteriseerd wordt door vertrouwen, transparantie, warmte en empathie. [4,5]

Het is tijd om de opgedane wetenschappelijke kennis over placebo- en nocebo-effecten van medische behandelingen toe te passen in de klinische praktijk. Door patiënten en artsen over placebo- en nocebo-effecten te informeren en artsen te trainen in het inzetten van deze effecten, kan een belangrijke bijdrage gedaan worden aan het verbeteren van de gezondheidszorg.

¹ Hoogleraar gezondheidspsychologie, Universiteit Leiden en Medical Delta hoogleraar

² Universitair docent, sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden.

Het artikel is een bewerking van een eerder stuk van Evers AWM, Peerdeman KJ. Hoe het placebo-effect kan bijdragen aan een betere gezondheidszorg. *MFH - Praktijkgerichte nascholing over farmacotherapie*, 2016;4:45-6.

LITERATUUR

1. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*. 2015;307:171-90.
2. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):191-204.
3. Smits RM, Veldhuijzen DS, Van Middendorp H, Hissink Muller PCE, Armbrust W, Legger E, Wulffraat NM, Evers AWM. Pharmacological conditioning for Juvenile Idiopathic Arthritis: A potential solution to reduce methotrexate intolerance. *Ped Rheum*. 2020;18(1):12.
4. Evers AW, Colloca L, Blease C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, et al. What should clinicians tell patients about placebo and nocebo effects? Practical considerations based on expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2021;90(1):49-56.
5. Evers AW, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2018;87(4):204-10.

CORRESPONDENTIEADRES

Andrea Evers

E-mail: a.evers@fsw.leidenuniv.nl



Ernstige cutane geneesmiddelenreacties

H. Röckmann

Geneesmiddelenallergie is geassocieerd met een significante morbiditeit en mortaliteit. Daarom zijn aandacht, kennis, stellen van de juiste diagnose en uiteindelijk vermijden van het causale middel cruciaal om ernstige reacties bij toekomstige behandelingen te voorkomen. Hierbij is het belangrijk om vooral ernstige reacties met hoge mortaliteit zoals anafylaxie (immediate type reactie) en ernstige cutane vertraagde-type reacties zoals DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia En Systemic Symptoms*), TEN (*Toxic Epidermal Necrolysis*) en AGEP (*Acute Gegeneraliseerde exanthemateuse Pustulose*) te kunnen diagnosticeren en het causale geneesmiddel te identificeren.

Ernstige cutane geneesmiddelenreacties (SCAR; *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) zijn zeer zeldzaam, echter de mortaliteit is wel significant, waarbij de mortaliteitscijfers uiteen lopen van respectievelijk 5% (AGEP), 2-10% (DRESS) tot 30% (TEN). Er is mogelijk sprake van onderrapportage. Pathomechanistisch ligt bij de deze reacties een vertraagd-type T cel reactie ten grondslag, waarin geneesmiddelen specifieke T-cellen en hun specifieke cytokines deze allergische reactie reguleren naar het specifieke fenotype.

Ernstige cutane geneesmiddelenreacties presenteren zich in eerste instantie als exantheem met een acuut optredende huid-eruptie met een uitgebreide distributie van erythemateuze maculae en/of papels met verschillende mate van confluentie tot plaques. Voordat de zeer vaak voorkomende en waarschijn-

lijkere diagnose van een ongecompliceerd maculo-papuleus geneesmiddelenexantheem (MPE) gesteld kan worden, dienen andere ernstige exanthemen met blaren/loslating, pustels of specifieke orgaan betrokkenheid wel uitgesloten te worden. Hierbij is het belangrijk om in een vroege fase van de reactie, waar het huidbeeld (soms nog) niet duidelijk tot expressie is gekomen te letten op *alert signals/danger signs* die mogelijk wijzen op een ernstige cutane geneesmiddelenreactie.

Specifieke vroege signalen die wijzen op het ontstaan van een SJS/TEN zijn kleine vesikels of crustae, grijs-paarse kleur van de huidlaesies, pijnlijke of brandende huid en slijmvliesafwijkingen naast koorts en malaise. Bij het optreden van hemorragische erosies op slijmvliesen en (uitgebreide) huidloslating, is duidelijk sprake van een ernstige reactie met een differentiaal-

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

diagnose van SJS/TEN. Bij de differentiaaldiagnosen van SJS/TEN is het belangrijk om ook te denken aan een *gegeneraliseerde bulleuze fixed drug reactie* en een geneesmiddelen-geïnduceerde lineaire IgA dermatose.

Bij een DRESS lijkt het huidbeeld vaak op een MPE met confluërende maculo-papels, echter is er vaak progressie tot een uitgebreid (>50 % lichaam oppervlakte) exantheem met daarnaast faciaal oedeem. Ook kunnen pustels optreden. Bij de overweging DRESS is het belangrijk om (zo nodig herhaald) laboratoriumonderzoek in te zetten voor onderzoek naar eosinofilie en orgaanbetrokkenheid van lever en nieren. Biochemische labafwijkingen zijn kenmerkend voor DRESS, echter kan de sequentie van de verschillende symptomen en laboratoriumafwijkingen zeer variabel zijn.

AGEP in de vroege fase is beter te onderscheiden van een MPE gezien de typische presentatie binnen 1-2 dagen na geneesmiddelenexpositie met uitgebreid erytheem, vaak in de flexuren, met duizenden niet-folliculaire kleine pustels die ook kunnen confluëren.

Acute koorts met 38,5°C of hoger wordt vaak gezien bij zowel SJS/TEN, DRESS en AGEP en minder vaak bij MPE.

In het management van ernstige cutane geneesmiddelenreacties heeft het stoppen en blijven vermijden van het/de verdachte geneesmiddel(en) de prioriteit, al dan niet met behulp van een ALDEN-score voor de causaliteit bepaling in geval van SJS/TEN. In principe zijn in geval van deze ernstige reacties huidtesten en provocatietesten gecontra-indiceerd. In vitro-testen zijn gekenmerkt door een zeer lage betrouwbaarheid. Toch kan aanvullende diagnostiek in sommige gevallen wenselijk zijn. Bijvoorbeeld in gevallen, waar meerdere geneesmiddelen verdacht zijn en het (ten onrechte) vermijden van specifieke middelen ook zeer veel nadelen heeft voor de patiënten, dus wanneer een sterke therapiebehoefte een grote rol speelt. Dan kunnen in een ervaren centrum, rekening houdend met het type en de ernst van de reactie, de specifiek betrokken geneesmiddelen getest worden door middel van huidtesten en in-vitro testen. De diagnostiek van ernstige cutane geneesmiddelenreacties in de acute en latere fase is een complex proces gebaseerd op kritische beoordeling van de presentatie in de acute fase van de reactie. Het management hiervan is afhankelijk van het specifieke fenotype van de reactie als ook mogelijke differentiaaldiagnosen.

De tekst is een samenvatting van onderstaande artikelen.

SAMENVATTING

Ernstige cutane geneesmiddelen reacties zijn zeldzaam, maar kunnen levensbedreigend zijn. Deze vertraagd type reacties manifesteren zich met verschillende specifieke exanthemen, met of zonder orgaanbetrokkenheid, waarbij geneesmiddel-specifieke T-cellen en hun cytokines de specifieke reactie reguleren. De diagnostiek van een specifiek reactie type is complex en vraagt om een goede gedetailleerde omschrijving van alle symptomen tijdens de acute reactie en resultaten van onderzoeken. Daarnaast is diagnostiek ook zeer beperkt door lage betrouwbaarheid van in-vitro en in-vivo testen, maar ook het hoge risico bij her-expositie. Het management is in hoge mate afhankelijk van het specifieke fenotype van de reactie als ook mogelijke differentiaaldiagnosen.

TREFWOORDEN

toxisch epidermale necrolyse - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose - drug reactie met systemische symptomen

SUMMARY

Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) are relatively uncommon but can be life-threatening. Delayed reactions become manifest as different types of exanthems, with or without internal involvement, in which the function of drug-specific T cells and their cytokines regulate the type of allergic reaction. Diagnosis of SCAR is a complex process and relies on the clinical description of the acute episode, with the appropriate investigations. Management requires to acknowledge the different phenotypes as well as differential diagnoses. Diagnostic testing is complicated by the risk of fatal outcome of drug re-exposure and the lack of consensus on the optimal acute therapy.

KEYWORDS

SCAR - severe cutaneous adverse reactions

LITERATUUR

1. Arderm-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;19(4):283-293.
2. Sassolas S, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jul;88(1):60-8.
3. Brockow K et al.; EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):14-27.
4. Jörg L, et al.; Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy*. 2020 Nov 23;10(1):52.
5. Pichler W, et al.; Drug hypersensitivity reactions: pathomechanisms and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010 (94): 645-664.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl



Aquatische dermatologie

M.T.W. Gaastra

Het lijkt heel lang geleden, maar hoe fijn is het weer om in een mooi tropisch oord in het blauwe water te zwemmen, snorkelen of duiken. Helaas kunnen de beesten die in het water leven wel ervoor zorgen dat de vakantie iets minder gezellig is. Dit levert specifieke huidproblemen op. Gezien de uitgebreidheid van de mariene problematiek zal ik mij beperken tot een tweetal zaken die regelmatig voorkomen: kwallen en bacteriële infecties.

De indeling die in 1987 gemaakt is van de Aquatische Dermatologie [1] wordt nog steeds voor het grootste deel gehanteerd. Een aantal kwallen behoren tot de meest giftige organismen op aarde.

De Australische zeewesp (*Chironex fleckeri*) bezit in volwassen toestand voldoende gif om 60 volwassenen te doden. Dat is best knap voor een dier dat voor 96% uit water bestaat (afbeelding 1). Het gif bevat een drietal componenten:

1. Een sterke dermato-necrotische factor.
2. Hemolytische component.
3. Een onderdeel dat direct toxisch effect heeft op het myocard.

Er is gelukkig een antigif aanwezig. Maar het is goed zich te realiseren dat er in Australië meer mensen doodgaan aan deze kwal dan aan haaienbeten. Aan de *Chironex* verwante soorten worden ook gevonden buiten Australië. Met name in



Afbeelding 1. De Australische zee-wesp (*Chironex fleckeri*).

Dermatoloog, Huid Medisch Centrum, Noordwest ziekenhuisgroep en Centrum Oosterwal

de gebieden rondom de Zuid-Chinese zee. Eerste hulp bestaat uit het voorkomen dat meer netelcellen gaan vuren. Dit gebeurt door het aangedane gebied te overgieten met huishoudazijn of 3-5% azijnzuuroplossing. Check de ABC's. Breng daarna lokaal sterke steroïden aan. Niet alleen ter behandeling maar ook ter voorkoming van postinflammatoire hyperpigmentatie (afbeelding 2).



Afbeelding 2. Postinflammatoire hyperpigmentatie.

De aquatische infecties zijn anders dan die we van boven water gewend zijn. Als voorbeeld kennen we allemaal de *Mycobacterium marinum* infecties. Maar er is veel meer op dat gebied. In zoutwater zorgen met name de *Vibrio* soorten voor problemen. De huidafwijkingen starten met licht erytheem en oedeem. Deze gaan snel over in vesikels en haemorrhagische bullae. En binnen 24 uur is er necrose en vasculitis van de kleine vaten (afbeelding 3).

Behandeling bestaat uit lokaal mupirocine en systemisch ciprofloxaciline 500mg 2ddi gedurende 10 dagen. De gangbare penicillines hebben geen effect. In zoet water gaat het met name om *Hydrophila* spp. Infectie hiermee wordt gekenmerkt door progressieve cellulitis, bullae en necrose. De behandeling is dezelfde als bij zoutwaterinfecties. Let er wel op dat bij kweken op de standaardmedia minder dan 1% van de mariene bacteriën groeien. Dus bij verdenking op aquatische infecties is het handig dit aan te geven bij de bacterioloog zodat er met specifieke temperaturen en zoutwaterconcentraties gekweekt kan worden.



Afbeelding 3. Necrose en vasculitis van de kleine vaten.

In de Nederlandse wateren leven ook organismen die hun invloed kunnen hebben op de huid. In zoet water is dit met name het geval bij de cercariën dermatitis (*Trichobilharzia ocellata*). Jeukende en erythemateuze papels op de onbedekte huid kunnen 2-10 dagen blijven bestaan. Symptomatische behandeling is zo nodig aangewezen.

De aan de Noorseekust voorkomende kwallen geven voornamelijk lokale klachten van branderigheid en jeuk. Een urticariële reactie op de plaats van het contact is vaak gedurende enkele minuten tot uren zichtbaar. Soms treden ook systemische klachten op als misselijkheid, overgeven en algehele malaise. De kompaszwam en de gele haarkwal kunnen de meeste klachten geven. Behandeling is ook hier symptomatisch. Buiten de kwallen is er in de Nederlandse kustwateren nog een boosdoener die een stranddag kan verpesten: De Kleine Pieterman (*Echiichthys vipera*) is een vis die onze kustwateren steeds meer gaat bevolken als gevolg van het opwarmen van het zeewater. Buiten lokale klachten van zwelling en ontsteking treden vaak ook hoofdpijn, hartkloppingen, koorts, duizeligheid en braken op. Heet water is een belangrijke eerste hulpmaatregel. Daarna ook hier symptomatische behandeling.

TREFWOORDEN

aquatische dermatosen - Chironex fleckeri - *Vibrio* infecties - *aeromonas* infecties - Cercariën dermatitis

LITERATUUR

1. Mandojana RM, Letot B. Historical outlook of aquatic biotoxology and balneology as related to dermatology classification of aquatic dermatoses. *Clin Dermatol.* 1987;5(3):1-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Menno Gaastra

E-mail: m.gaastra@huidmedischcentrum.nl



Cutane manifestaties van interne ziekten

M.V. Starink

De huid is met regelmaat aangedaan als gevolg van interne/systemische aandoeningen. Soms op een heel specifieke manier, bijvoorbeeld vliedervormig exantheem bij (acute) systemische lupus erythematosus en helio-troop erytheem bij dermatomyositis. Soms op een heel aspecifieke manier; jeuk kan bijvoorbeeld vele interne oorzaken hebben. Huidafwijkingen kunnen voorafgaan aan de 'interne' diagnose of pas later in het ziekteproces ontstaan. In dit artikel zullen als voorbeeld twee 'acute' huidziekten uit de groep van de 'neutrofiele dermatosen' worden besproken. In een groot aantal gevallen is er hierbij sprake van onderliggende interne ziekten. Aandacht hiervoor is cruciaal.

Grofweg kunnen interne ziekten die gepaard kunnen gaan met huidafwijkingen in enkele groepen worden ingedeeld (zie kader 1). Een compleet overzicht valt buiten het bestek van dit artikel. Als voorbeeld zullen daarom twee min of meer 'acute' huidziekten uit de groep van de 'neutrofiele dermatosen' worden beschreven. In een groot aantal gevallen is er bij neutrofiele dermatosen sprake van onderliggend lijden, waaronder inflammatoire darmziekten en hematologische ziekten. Soms is de onderliggende ziekte bekend, soms lopen de huidafwijkingen vooruit op de uiteindelijke diagnose. Hoe dan ook is het noodzakelijk om bij deze groep van dermatosen op zoek te gaan naar een onderliggende interne oorzaak.

NEUTROFIELE DERMATOSEN

De neutrofiele granulocyt is massaal aanwezig in het circulerende bloed en reageert snel op signalen/chemokines. Hierdoor is het één van de eerste cellen die op de plek van inflammatie aanwezig is om ongewenste indringers aan te vallen. De neutrofiel doet dit onder andere door fagocytose en degranulatie, waarbij enzymen worden losgelaten die erop gericht zijn de indringer onschadelijk te maken. Deze enzymen zijn echter ook schadelijk voor normaal weefsel, waaronder vaten en extracellulaire matrix. Bij neutrofiele dermatosen is er sprake van activatie van neutrofiele granulocyten in afwezigheid van infectie. Degranulatie leidt tot beschadiging van normaal weefsel. Voorbeelden van neutrofiele dermatosen zijn auto-inflammatoire aandoeningen, Sweet syndroom, pyoderma gangrenosum en Morbus Behcet.

PYODERMA GANGRENOSUM

Pyoderma gangrenosum (PG) is een relatief zeldzame (1:100.000) huidaandoening die gekenmerkt wordt door acuut optredende, progressieve, pijnlijke ulcera. De ulcera zijn bij voorkeur op onderbenen (pretibiaal) gelokaliseerd, maar kunnen elk deel van de huid en slijmvliezen aandoen. Er bestaan

Kader 1.

Interne ziekten die met regelmaat gepaard gaan met huidafwijkingen

Auto-immuun (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, dermatomyositis, sarcoidosis, sero-negatieve artritis, reumatoïde artritis, auto-inflammatoire aandoeningen).

Infectieus (bijvoorbeeld syfilis, Lyme borreliosis, tuberculose, hepatitis C infectie, endocarditis).

Endocrinologisch en metabool (bijvoorbeeld diabetes mellitus, schildklierziekten, Cushing, Addison, hyperlipidemie).

Gastro-intestinaal (bijvoorbeeld inflammatoire darmziekten, coeliakie, bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome/BADAS, levercirrose).

Renaal (nierfalen met pruritus, calciphylaxis, nefrogene systemische fibrose, perforerende dermatose, Henoch-Schönlein purpura).

Neoplastisch/paraneoplastisch (bijvoorbeeld cutane metastasen, cutane locaties van lymfoom; paraneoplastische dermatosen zoals Bazex syndroom, paraneoplastische pemphigus, Sweet syndroom, dermatomyositis, amyloidosis; en syndromen zoals Cowden, Peutz-Jeghers, basaalcel naevus syndroom en FAMMM).

Voeding (bijvoorbeeld Pellagra).

verschillende varianten: klassiek/ulceratief, bulleus, pustuleus en superficiael/vegetatief. De ulcera hebben in het geval van klassieke PG een vrij karakteristiek klinisch aspect en beloop. Meestal begint het met een pijnlijke papulopustuleuze afwijking op erythemateuze tot livide, geïndureerde ondergrond. Het kan geluxeed worden door trauma (pathergie), bijvoorbeeld een verwonding, een insectensteek, een biopsie of operatie. Deze afwijking necrotiseert waardoor er een ulcus ontstaat. Het ulcus breidt snel uit, zowel richting de diepte als centrifugaal. Een grillig gevormde, paarse tot grijze, ondermijnde/overhangende rand is karakteristiek. Dit is het gevolg van het feit dat de inflammatie met name dermaal gelokaliseerd is en secundaire necrose van de epidermis geeft. Het centrum heeft meestal een purulent aspect. De diepte wisselt, bij ernstige vormen kan het ulcus tot in de onderliggende spieren, pezen en botten reiken. Het aantal ulcera varieert van één tot velen (zie afbeelding 1). [1]

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 1. Pyoderma gangrenosum in verschillende stadia: papulopustels en een diep ulcus met in de bodem pezen zichtbaar. Grillige randen met livide verkleuring (Fotoarchief Amsterdam UMC).

PG komt op elke leeftijd voor, met name tussen 20 en 50 jaar. Vaker bij vrouwen.

In 50-70% van de gevallen is PG geassocieerd met al dan niet manifeste, onderliggende ziekten. Daarom moet worden gezocht naar onderliggende systemische ziekten. Bekende voorbeelden zijn: inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, Morbus Crohn: rond 30%), artritis (rond 20%) en hematologische aandoeningen (myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie: 5-10%) en verschillende autoinflammatoire aandoeningen, zoals de syndromen PAPA (pyogene arthritis, PG en acne), PASH (PG, acne en suppuratieve hidradenitis) en PAPASH (mengbeeld PAPA en PASH). [1]

Bij *inflammatoire aandoeningen* wordt meestal een langzaam groeiend ulcus gezien met veel granulatieweefsel en soms spontane genezing met achterlaten van atrofische, 'cribriforme' (= zeefachtige) littekens. Meestal treft dit jongere patiënten. Bij *hematologische aandoeningen* is het beloop acuter met gedissemineerd over het lichaam hemorragische en purulente, vesiculobulleuze afwijkingen, die snel ulcereren.

Kader 2.

Diagnostische criteria Pyoderma gangrenosum (1 major + 4 minor)

Major criteria

Biopsie van ulcusrand toont neutrofiel infiltraat.

Minor criteria

1. infectie uitgesloten.
2. pathergie positief.
3. voorgeschiedenis met inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis.
4. papel, pustel of vesikel die binnen 4 dagen na ontstaan gaat ulcereren.
5. perifeer erytheem, ondermijnde wondranden, pijnlijk ulcus.
6. multiple ulceraties, waarvan tenminste 1 pretibiaal.
7. cribriform of "gekreukt papier" litteken(s) op plekken van gezezen ulcus.
8. afname van grootte van ulcus binnen 1 maand na starten immunosuppressieve medicatie.

Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461-466.

Vaak zijn deze ook op de handruggen gelokaliseerd. [2] Ook is er vaak sprake van koorts. Meestal oudere patiënten.

PG is een klinische diagnose, die per exclusionem wordt gesteld. Histopathologie (bij voorkeur van huid vlak naast ulcus, in livide rand) is aspecifiek. Over het algemeen worden neutrofiële infiltraten gezien, met kernpuin en soms vasculitis. Bij laboratoriumonderzoek wordt vaak forse leukocytose gevonden. [3] De diagnose wordt met regelmaat in eerste instantie gemist en bijvoorbeeld behandeld als infectie of vasculitis. Zie kader 2 voor de diagnostische criteria.

PG is een chronische, moeilijk te behandelen ziekte.

Behandeling bestaat uit lokale corticosteroiden (op ulcus en randen), intralesionaal corticosteroiden (geïnjecteerd vanuit het ulcus om pathergie te voorkomen), meestal gecombineerd met systemische corticosteroiden. Vaak moeten andere systemische immunosuppressiva worden toegevoegd, bijvoorbeeld ciclosporine en TNF-alfa remmers (met name Infliximab in hoge dosering). [4] Uiteraard moet ook de eventuele onderliggende aandoening worden behandeld.

SWEET SYNDROOM

Sweet syndroom of *acute febrile neutrophilic dermatosis* wordt gekenmerkt door pijnlijke erythematuze papels, plaques en nodi met fors oedeem, wat het aspect geeft van pseudo-vesikels/bullae (zie afbeelding 2). Soms ontstaan er in de afwijkende pustels en echte blaren. Er kan sprake zijn van centrale gelige verkleuring, wat doet denken aan schietschijflaesies. Op de onderbenen liggen de afwijkingen soms diep, wat het aspect geeft van erythema nodosum. De voorkeurslocaties zijn hoofd, nek, armen en handen. Afwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van trauma (pathergie). Meestal is er bij Sweet syndroom sprake van bijkomende koorts (40-60%), algehele malaise, gewrichtsklachten, spierpijn en oogklachten. [5]

De exacte prevalentie is onbekend. Het kan op elke leeftijd voorkomen, met een voorkeur voor 30-60 jaar. Het komt vaker voor bij vrouwen (4:1). In 50% van de patiënten is er sprake van een trigger of onderliggend lijden. Ruim 20% heeft een



Afbeelding 2. Sweet syndroom met papels en plaques met pseudovesikels/bullae. Tevens enkele subtiele pusteltjes zichtbaar (Fotoarchief Amsterdam UMC).

Kader 3.

Diagnostische criteria Sweet syndroom (2 major + 2 minor)

Major criteria

- acuut ontstaan van pijnlijke erythematuze plaques en/of nodi.
- histopathologie met dense neutrofiele infiltraten, zonder leukocytoclastische vasculitis.

Minor criteria

- koorts > 38°C of algehele malaise.
- associatie met maligniteit, inflammatoire aandoening of zwangerschap of vooraf respiratoire of gastro-intestinale infectie of vaccinatie.
- goede respons op systemische corticosteroïden of kaliumjodide.
- abnormale laboratorium bevindingen bij presentatie (3 van de 4 vereist: BSE > 20, leukocyten > 8, neutrofielen > 70%, verhoogde CRP).

van den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994 Oct;31(4):535-56

onderliggende interne maligniteit (meestal hematologisch, met name acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) [6], 25% heeft een voorafgaande infectie (meestal bovenste luchtweginfectie of gastro-intestinale infectie). Sweet syndroom kan ook ontstaan als gevolg van medicatie (met name granulocyte-colony stimulating factor/G-CSF en immunotherapie), inflammatoire darmziekten, auto-immuunziekten en zwangerschap. [5] Bij *hematologische aandoeningen* is er meestal sprake van een uitgebreid, gedissemineerd beeld, vaak met blaarvorming en soms ulceratie. Het komt vaker voor op handen of in de mond. Patiënten zijn gemiddeld ouder en in tegenstelling tot andere vormen van Sweet komt het even vaak bij mannen als bij vrouwen voor. Bij labonderzoek wordt vaker anemie, trombocytopenie en/of leukopenie gevonden. [6] Bij histologisch onderzoek wordt vaker de his-

tiocytaire, subcutane [7] of lymfocytaire variant van Morbus Sweet gevonden (zie verderop).

Voor de diagnose zijn criteria opgesteld (zie kader 3). Laboratoriumonderzoek toont meestal leukocytose met een (fors) gestegen aantal neutrofielen, hoge BSE en CRP. [5,8] Histopathologie toont een diffuus of perivascuair, voornamelijk neutrofiel infiltraat, meestal zonder een echte vasculitis. Verder fors oedeem in de papillaire dermis, in heftige gevallen leidend tot een subepidermale blaar. De epidermis is meestal normaal, soms is er spongiose, soms exocytose van neutrofiele granulocyten, die subcorneale pustels kunnen vormen. In dieper gelegen nodulaire laesies (onderbenen) kan het infiltraat beperkt zijn tot het subcutane vet. [5] Er bestaan enkele histologische varianten die vaker worden gezien bij onderliggende hematologische ziekten: de *histiocytoïde* variant met immature myeloïde cellen die lijken op histiocyten [7] en de *lymfocytaire* variant.

De aandoening is over het algemeen self-limiting in 1 tot 3 maanden, maar kan bij 30% recidiveren. Genezing vindt meestal plaats zonder littekenvorming. Prednison (0,5-1mg/kg/dg) gedurende enkele weken is een zeer effectieve behandeling. [5] Bij een gering aantal laesies kunnen lokale corticosteroïden volstaan.

CONCLUSIE

Pyoderma gangrenosum en Sweet syndroom zijn twee voorbeelden van ziekten waarbij dieper moet worden gekeken dan de huid. Deels kan de dermatoloog dit doen, maar meestal is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk.

SAMENVATTING

Interne aandoeningen geven met regelmaat huidafwijkingen. Soms ontstaan deze later, soms lopen de huidafwijkingen vooruit op andere symptomen van de interne ziekte. De dermatoloog heeft hierbij een belangrijke rol, zowel als behandelaar van de huidziekte als medebehandelaar in de zoektocht naar een interne diagnose. Neutrofiele dermatosen vormen een groep van huidziekten die vaak zijn geassocieerd met onderliggende aandoeningen. Als voorbeeld hiervan worden pyoderma gangrenosum en syndroom van Sweet besproken.

TREFWOORDEN

huidafwijkingen – interne ziekten - pyoderma gangrenosum - Sweet syndroom

SUMMARY

Internal disorders regularly cause skin abnormalities. Sometimes these arise later, sometimes the skin abnormalities precede other manifestations of the internal disease. The dermatologist plays an important role in this, both as a practitioner of the skin disease and as a co-practitioner in the search for an internal diagnosis. Neutrophilic dermatoses are a group of skin diseases that are often associated with underlying conditions. As an example of this, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome are discussed.

KEYWORDS

skin disorders - internal disease - pyoderma gangrenosum - Sweet's syndrome

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Jun 1;13(3):191-211.
2. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Sep;23(9):1008-17.
3. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):461-466.
4. Maverakis E, Marzano A.V., Le, S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 6, 81 (2020).
5. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jul 26;2:34.
6. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JR, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol*. 2013 May;42(5):1516-22.
7. Lin J, Zhang Q, Chen M. Subcutaneous histiocytoid Sweet's syndrome in a patient associated with myelodysplastic syndrome-refractory anemia. *J Dermatol*. 2012 Jan;39(1):99-101.
8. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):535-56.

CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

E-mail: m.v.starink@amsterdamumc.nl



De route naar trauma-vrije medische zorg

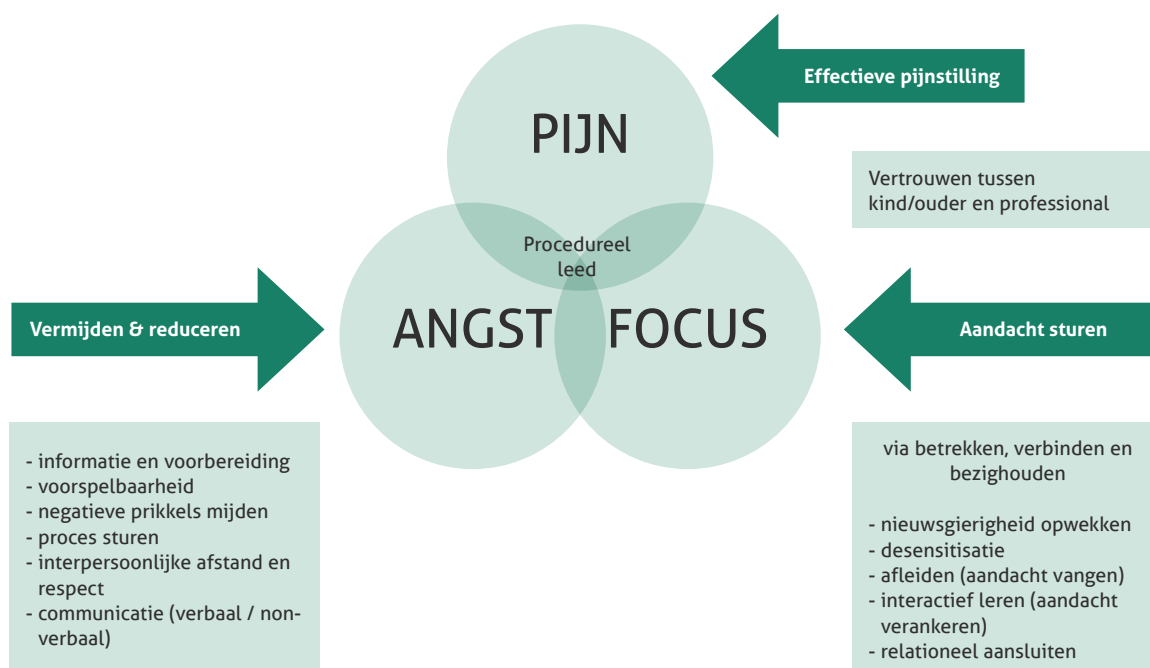
E.J. Mendels

Tijdens de Dermatologendagen zal er een voordracht worden gegeven over acute kinderdermatologie. Voor een recent overzicht van dit onderwerp, verwijs ik naar: Flora de Waard | Acute Kinderdermatologie | Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie | jaargang 30 | nummer 2 | februari 2020 | pag. 14. Dat brengt mij in de gelegenheid om over een ander belangrijk thema te schrijven, namelijk procedureel leed ('procedural distress') bij kinderen.

Misschien herkent u de volgende uitdagingen wel: het wegneemen van schilfers, (bloed)prikken of het nemen van een huidbiopt bij kinderen. Hoe gaat dat bij u in de praktijk? Bereidt u het kind en hun ouders voor? Bent u iemand die het kind probeert te overtuigen dat het allemaal wel meevalt of juist 'even' doorzet totdat het is gelukt omdat het nu eenmaal moet gebeuren? Misschien doet u het tussendoor of plant u een nieuwe afspraak in. Hoe begeleidt u het kind tijdens de handeling? En wat doet u als het kind niet wil? Wellicht stopt u of misschien gaat u wel eens over op een houdgreep of andere vorm van dwang. Allemaal handelingen waar we vaak niet bij stilstaan. Als dokters willen we nu eenmaal zo snel mogelijk

de ingreep verrichten, de volgende patiënt zit immers alweer te wachten. Vaak is het belangrijker dat het gebeurt dan hoe het gebeurt. En dan krijgt het pas weer aandacht als het kind bij een volgende controle al van de witte jas begint te huilen. Bovendien hebben we nooit geleerd hoe we iemand beter zouden kunnen begeleiden, want in onze opleiding wordt meer de nadruk gelegd op het oplossen van het medische probleem, dan op het bieden van comfort of begeleiding van de patiënt tijdens een medische handeling.

Veel kinderen, maar ook volwassenen, ervaren angst, pijn en verzet tijdens (kleine) verrichtingen. [1,2] Dat wordt ook wel



Figuur 1. Procedureel leed en de multimodale behandeling, overgenomen uit Piet Leroy – Procedurele Comfortzorg: Van trauma naar vertrouwen. [2]

(Kinder)dermatoloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

‘procedureel leed’ genoemd. Procedureel leed kan een grote impact hebben op de zorgbeleving en het vertrouwen van kinderen en hun ouders en leidt soms ook tot het mislukken van noodzakelijke verrichtingen, het gebruik van dwang, het ontstaan van anticiperende angst, wantrouwen in zorgverleners), en zelfs posttraumatische stress. [1] Het gebruik van dwang (onder andere fysiek en psychologisch) om het verzet van een kind tegen een verrichting te onderdrukken, wordt nog vaak toegepast. Met uitzondering van zeer acute ingrepen die binnen ons vakgebied eigenlijk nooit van toepassing zijn, is dwang schadelijk en nagenoeg nooit in het belang van het kind. [1,3]

Er bestaan meerdere technieken en methodes om een kind en zijn ouders zo goed mogelijk te begeleiden tijdens een medische handeling. Denk aan het geven van goede informatie, een juiste voorbereiding, afleiding (door bijvoorbeeld een ontspanningsoefening, spelletje of digitale afleidingsmiddelen) en het gebruik van de juiste woorden. [1,2] Hoewel deze technieken allemaal effectief zijn, weet je niet wat bij een kind wel gaat werken en wat niet. Het gaat dus niet om het toepassen van een standaardtrucje. Het vereist een multimodale aanpak die op korte termijn comfort tijdens en succes van een handeling beoogt, en op lange termijn behoud van vertrouwen van kind en ouders in de zorg(verlener). [2] Hiervoor verwijs ik naar een speciaal ontwikkeld raamwerk voor procedurele comfortzorg van Piet Leroy (www.PROSANetwork.com). In dit raamwerk wordt ingegaan op 7 verschillende strategieën waarover een afdeling dient te beschikken om procedurele comfortzorg te kunnen bieden: preventieve maatregelen, psychologie en cognitie, pijnmanagement, proces en omgeving, procedurele sedatie, postprocedure zorg en de evaluatie. Die strategieën gaan in op de drie gelijktijdige fenomenen van procedureel leed: pijn (sensatie/beleving), angst (emotie) en de focus van aandacht (psychologisch-cognitieve activiteit). Zie figuur 1. Het raamwerk is wat ons betreft een essentiële en waardevolle aanvulling op de dagelijkse zorg, ook voor volwassenen. De zorg wordt namelijk efficiënter én mensvriendelijker. Binnen het Centrum voor Kinderdermatologie in het Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis worden op dit moment met veel plezier de eerste stappen gezet om dit raamwerk te kunnen gaan implementeren.

We zullen verder ingaan op een aantal aspecten binnen de multimodale aanpak, die de dermatoloog al direct in de praktijk kan toepassen. Hierbij gaat het vooral om het verminderen van angst en het creëren van vertrouwen. Patiënten die vertrouwen hebben in hun behandeling en behandelaar ervaren namelijk minder pijn en stress, hebben een betere therapietrouw, werken beter mee, genezen sneller, hebben minder traumatische herinneringen en behouden meer vertrouwen in de zorg. [2] Informatie en voorbereiding zijn heel belangrijk om vertrouwen te krijgen, mits de taal en inhoud afgestemd zijn op wat een kind daadwerkelijk zal beleven. [2,3,6] Het managen van verwachtingen, het organiseren van voorspelbaarheid en het vermijden van onverwachte gebeurtenissen zijn hier ook onderdeel van. [2]

POSITIEVE FOCUSTAAL

Als men mensen vertelt dat iets pijn gaat doen, dan gaat het ook pijn doen. Maar ook het geven van onjuiste informatie (‘het duurt maar 10 seconden’), het aftellen tot aan een prik (‘3, 2, 1 daar komt de prik!’) of totdat de prik eruit is (‘we zijn bijna klaar, zullen we samen aftellen vanaf 10?’), of excuses aanbieden (‘sorry hoor, dit is echt even gemeen’), kan hoewel goedbedoeld ongemerkt heel beangstigend werken en de pijn vergroten. Het is mogelijk om de focus te verleggen door ander taalgebruik en een andere houding aan te nemen. [7] Deze vorm van focustaal wordt al lange tijd toegepast in ontspannings- en afleidingstechnieken. De nadruk ligt op positieve geruststelling in plaats van focus op angst en zo kan men door de woordkeuze de aandacht van de patiënt verleggen. Je haalt als het ware de negatieve lading en woorden uit een gesprek. Dat woordkeuze een positief effect kan hebben op de beleving van angst en pijn, is geen hogere wiskunde. Deze positieve effecten worden uitgebreid bevestigd in de wetenschappelijke literatuur. [7-14] Door het toepassen van ander taalgebruik zijn er bijvoorbeeld 40% minder afbrekingen van MRI’s door angst of paniek [10,11], zijn verschillende behandelingen sneller doordat patiënten minder angstig en gespannen zijn [7-9] en ervaren patiënten meer vertrouwen in de zorg. [13] Het vergt oefening, maar er is een wereld te winnen. Concrete voorbeelden voor de dermatologische praktijk zijn genoemd in tabel 1: ‘Positieve focustaal: doen en niet doen.’

Spiegelen

Een ander bewezen effectief middel om angst te verminderen en vertrouwen te creëren, is het zogenaamde spiegelen van de patiënt als non-verbale communicatie. Als de zorgverlener de lichaamshouding overneemt van de patiënt, voelt de patiënt zich onbewust meer begrepen. Het laat ook zien dat mensen sneller in contact komen en zich prettiger voelen. [15] Een rustige, aardige en open houding aannemen is dus niet altijd de oplossing. Spiegelen kan helpen in bepaalde situaties en zeker in het begin van een consult. Ook als dit betekent dat u even naast het kind moet gaan zitten met uw benen bungelend over de rand van de onderzoeksbank.

Concluderend: behandeling van procedureel leed vereist een multimodale aanpak [2] die consistent kan worden toegepast in de praktijk. Op deze manier kunnen we voor kinderen én volwassenen het comfort verhogen en het vertrouwen in de zorg behouden, en maken we voor onszelf de zorg efficiënter.

Met grote dank aan: A. Zitar, gezondheidszorgpsycholoog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam

Tabel 1. Positieve focustaal: doen en niet doen

VOORBEREIDING	
1. Kennismaken en taalgebruik op ontwikkelingsniveau van het kind 2. Is het kind voorbereid? Zo ja: Vraag het kind aan uit te leggen wat hij/zij weet of eerder heeft ervaren. Zo nee: Vraag of er behoefte is aan voorbereiding en welke woorden ouders eventueel geven aan handelingen en materialen. 3. Als het kind is voorbereid: Vraag uit of het kind behoefte heeft aan monitoring of blunting. Monitoring: het kind wil graag weten wat er gebeurt. Betrek het kind in de handeling. Leg uit wat er gedaan wordt. Blunting: Het kind wil graag worden afgeleid tijdens de handeling. Vraag uit op welke manier en kijk hoe dit vorm gegeven kan worden.	
DOEN	NIET DOEN
Bijvoorbeeld: 'We gaan zo een stukje huid wegnemen. Vind je het fijn als ik vertel hoe we dat gaan doen?' Zo ja: 'Eerst krijg je een pleister met zalf die de huid verdooft (Let op inwerktijd Emla; 60-90 min; Rapidan; 30-45 min) [2] op de plek waar we het stukje huid gaan wegnemen. Dan ga je met (... mamma – pappa etc.) wachten in de wachtkamer. Over (... een half uur) haal ik je dan weer op. Dan zal ik je vertellen wat we daarna gaan doen.' OF: 'Daarna brengen we nog extra verdoving in de huid. En dan nemen we het stukje huid weg. Je zult zien hoe goed we dit samen kunnen' (vertrouwen wekken)	Bijvoorbeeld: 'We gaan zo een huidbiopt nemen met dit appelboortje. Dat is maar heel klein. Zie je? Eerst krijg je dan een prikje. Dat voelt een beetje branderig/ pijnlijk aan. Dan tellen we samen af. Daarna is de huid verdoofd en dan nemen we het biopt. Soms doet dat nog een beetje pijn, maar het valt eigenlijk wel mee.'
'Wil je bij mamma/pappa/ ... op schoot zitten als we (het huidstukje weghalen/het medicijn geven/schilfers weghalen/ ...) of wil je op de bank liggen?' {Geef het kind niet de keuze of we het gaan doen, maar hoe het gaat gebeuren. Het kind ervaart dan een stukje regie en vertrouwen.}	Het kind dwingen om op de onderzoeksbank te gaan zitten: 'Kom, zullen we het nu gaan doen?' Veel gehoord antwoord: 'Nee, ik wil niet!' 'Het is zo gebeurd, dus kom maar.' 'Pietje, wat moet dat moet/ik doe je geen pijn/het is even vervelend maar het is zo klaar/kom, er zijn meer kinderen aan het wachten en die wachten allemaal op jou/ik heb niet de hele dag de tijd/ik heb toch beloofd dat ik je geen pijn zou doen/ je bent toch een heel stoer(e) jongen meisje, dus kom dan doen we het nu.'
'Je kunt het prettig vinden om te zitten of te liggen.' (permissief taalgebruik)	'Ga zitten of liggen.' (directief taalgebruik)
'Wil je meekijken met wat we (zo direct gaan) doen of vind je het fijner om iets te doen als wij bezig zijn/het medicijn geven /?' {Als het kind het fijner vindt om iets te doen (blunting) kun je ze bijvoorbeeld iets laten kiezen uit een kist met 'afleidings-objecten', zoals een zoekboek, een toverstaf, belLENblaas, digitale afleidingstechnieken etc. Vraag ook aan kinderen/ouders naar eigen ideeën qua afleiding}	'Ben je bang voor prikken? Dan zou ik niet meekijken!' 'Maak je maar geen zorgen!' 'Het valt allemaal reuze mee!' 'Je hoeft alleen maar te ontspannen!'
TIJDENS VERRICHTING	
DOEN	NIET DOEN
'Omdat je zo goed stilligt, kan ik.... goed doen.'	'Het duurt maar even'
'Fijn dat je zo stilligt, dan is het onderzoek sneller klaar.'	'Je mag niet bewegen, dan mislukt...'
'Ik ben benieuwd hoe goed jij stil kunt liggen.'	'Probeer stil te liggen' (hoeft dus niet te werken)
Koppel het geven van de prik aan de uitademing (bijvoorbeeld bij belLEN blazen).	Toestemming vragen ('Mag ik je de prik geven?') Waarschuwen voor de prik ('Komtie hoor!') en tellen leidt tot meer angst en pijn.
'Ik ben benieuwd hoe snel en/of goed bij jou de medicijnen/verdoving gaan/gaat werken.'/ 'Je zult zien hoe snel je arm weer goed voelt.'	'De prik doet maar even zeer.'
'Ik ga jou de verdoving geven én dan... '	'De prik is niet leuk, maar dan kan ik het zonder pijn het huidstukje nemen.' (maar doet iets teniet en dat blijft hangen)
'En omdat je nu... (iets positiefs) zal je merken dat...'	'Maak je niet zo druk!'
'En terwijl je rustig in en uit ademt zal je merken dat je rustiger wordt en zal (onderzoek/behandeling) makkelijker en sneller gaan.'	'Rustig maar, het komt goed!'
'Ik benieuwd hoe goed dit bij jou werkt.'	'We hopen....' (hoeft dus niet te lukken)
'Je zult verbaasd zijn hoe makkelijk het gaat als ...bijvoorbeeld jij goed naar de tovervogel op je vinger kijkt en hem laat vliegen/jij me vertelt wat er allemaal op jouw filmpje te zien is.'	'Ik ben benieuwd of je er iets van voelt.' 'Het is zo klaar!'
HERKADER PIJN / ANDERE KLACHTEN	
DOEN	NIET DOEN
'Je kunt verbaasd zijn hoe snel je arm weer goed voelt na '	'De prik doet maar even pijn.'
'Je kunt benieuwd zijn hoe snel je je beter voelt.'	
'Iedereen ervaart (...) anders, ik ben benieuwd wat jij ervan vindt/hoe jij het ervaart'.	'Veel mensen worden hier heel duizelig van/de meeste mensen vinden het een pijnlijke prik.' 'Ja, sorry hoor, deze pijn is echt ff gemeen, ja.'
Als je de sensatie wil benoemen: 'Onplezierig gevoel/ongemak/onprettig' 'Kietelend, schurend, tintelend'	'Brandend, prikkend, pijnlijk, doet pijn, slecht, naar, gemeen, verschrikkelijk'
'Als er iets is, laat het dan weten. Dan kan ik je helpen.'	'Je kunt hier misselijk van worden. Hier heb je alvast een spuugbakje.'
EVALUATIE	
Altijd evalueren want hiermee construeert u een juiste herinnering en vergroot u het vertrouwen in toekomstige medische handelingen.	
DOEN	NIET DOEN
'Ik ben benieuwd of je vandaag of morgen of heel binnenkort...' (en dan een positieve verandering noemen)	'Ik hoop dat je je morgen beter/blijer zult voelen dan nu.'
'Het is goed gegaan.'	'Ja, sorry, dat was pijnlijk he, maar je hebt het wel goed gedaan.'
'En hoe vond jij het gaan?'	'Tot de volgende keer, ga maar lekker naar huis.'

SAMENVATTING

Veel kinderen, maar ook volwassenen, ervaren angst, pijn en verzet tijdens medische handelingen. Dat wordt ook wel procedureel leed genoemd en heeft een grote impact op het vertrouwen van kinderen en hun ouders in de medische zorg. Om patiënten zo goed mogelijk te begeleiden bestaat er een multimodale aanpak met verschillende technieken voor procedureel comfort, gemaakt door Piet Leroy. In dit artikel wordt er ingegaan op verschillende aspecten van dit raamwerk.

TREFWOORDEN

procedureel leed – comfort talk – positieve focustaal – afleiding

SUMMARY

Many children, but also adults, experience anxiety, pain and resistance during medical actions. This is also called procedural distress and has a major impact on the trust of children and their parents. In order to guide patients in a good manner, a multimodal approach is available with different techniques managing procedural comfort (Piet Leroy). In this article diverse aspects of this framework will be addressed.

KEYWORDS

procedural distress – comfort talk – distraction

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Leroy PL, ten Hoopen RM. Dwang bij medische behandeling van jonge kinderen. *Letsel en Schade*. 2014(1):11-3.
2. Leroy PL. Van trauma naar vertrouwen: procedurele comfort zorg als missing link voor goede zorg. *Praktische Pediatrie*. 2021; 15.
3. Vleugel-Ruissen S, Keijzer M. Voorbij de Angst. Distress bij kinderen in de (para)medische setting. Oud Turnhout's Hertogenbosch: Gompel en Svacina; 2019.
4. Roberts M, Steele R. *Handbook of Pediatric Psychology*. 5th ed 2018:146-60.
5. Leroy PL. Improving procedural sedation and /or analgesia in children: from practice over evidence to practice. PhD Thesis. Maastricht University, Maastricht 2012.
6. Krauss BS. This may hurt: predictions in procedural disclosure may do harm. *BMJ*. 2015;350:h649.
7. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, Lutgendorf S, Berbaum ML, Berbaum KS, Logan H, Spiegel D. Adjunct nonpharmacologic analgesia for invasive medical procedures: A randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1486-1490.
8. Lang EV, Berbaum K, Faintuch S, Hatsiopoulou O, Halsey N, Li X, Berbaum M, Laser E, Baum J. Adjunctive self-hypnotic relaxation for outpatient medical procedures: a prospective randomized trial with women undergoing large core needle biopsy of the breast. *Pain*. 2006; 126:155-164.
9. Lang EV, Berbaum KS. Educating interventional radiology personnel in nonpharmacologic analgesia: effect on patients' pain perception. *Acad Radiol*. 1997;4:753-757.
10. Lang EV, Ward C, Laser E. Effect of team training on patients' ability to complete MRI examinations. *Acad Radiol*. 2010;17:18-23.
11. Norbash A, Yucel K, Yuh W, Doros G, Ajam A, Lang E, Pauker S, Mayr N. Effect of team training on improving MRI study completion rates and no show rates. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(4):1040-7.
12. Ajam A, Nguyen XV, Kelly RA, Ladapo JA, Lang EV. Effects of interpersonal skills training on MRI Operations in a saturated market: A randomized trial. *J Am Coll Radiol*. 2017, epub April 28.
13. Lang EV, Hatsiopoulou O, Koch T, Lutgendorf S, Kettenmann E, Logan H, Kaptchuk T. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive medical procedures. *Pain*. 2005;114:303-309.
14. Lang EV, Laser E. Communicating with the patient: luxury or necessity? *Acad Radiol*. 1996;3:786-788.
15. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:653-70.

CORRESPONDENTIEADRES

Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Behandeling van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid (mCSCC) met cemiplimab

C.M.L. van Herpen

Het plaveiselcelcarcinoom van de huid ontstaat vaak onder invloed van chronische blootstelling aan zonlicht en een gevoelige huid voor ultraviolet licht bij een oudere patiëntenpopulatie of bij patiënten met immuunsuppressie als gevolg van transplantatie. [1] Over het algemeen is plaveiselcelcarcinoom goed behandelbaar met een resectie, soms gevolgd door radiotherapie. Echter bij een klein deel van de patiënten ontwikkelt het zich tot een ongeneselijke ziekte door metastasering, een niet-operabele tumor of beide. [2] Dit betreft ongeveer 90 patiënten per jaar in Nederland die uiteindelijk aan de gevolgen van deze aandoening overlijden. [3]

In ongeveer 80% betreft dit patiënten waarbij het plaveiselcelcarcinoom van de huid in het hoofd-halsgebied is gelegen. Deze patiënten zijn reeds onder behandeling van gespecialiseerde Hoofd-halscentra. In 20% betreft het patiënten met plaveiselcelcarcinoom op de romp of extremiteiten. Deze patiënten worden via de dermatoloog en/of chirurg behandeld. Vanuit multidisciplinaire teams zijn gespecialiseerde oncologen al in een vroeger stadium betrokken bij de behandeling van deze patiënten. Bij het bereiken van het stadium van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom bestond tot voor kort geen mogelijkheid tot een goede behandeling. Palliatieve chemotherapie is nauwelijks effectief en heeft vaak een negatief effect op kwaliteit van leven bij deze vaak oudere patiënten.

Gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid heeft de klinische en moleculaire kenmerken van een tumor die goed op immunotherapie kan reageren, waaronder een hoge tumor mutational burden (TMB) als gevolg van DNA-schade door zonlicht. [4,5] Bij patiënten met een tumor met een hoge TMB en verhoogde neoantigeen expressie zijn deze gevoeliger voor immunotherapie zoals met een checkpoint remmer, waaronder een PD-1 remmer (*Programmed Death*-remmer). [6-8] Er is een significant verband tussen de TMB en de responskans (ORR) op behandeling met checkpointremmers, waarbij het plaveiselcelcarcinoom van de huid de hoogste score (TMB) toont (>50%) en waarbij een hoge kans op respons wordt gevonden. De correlatie tussen tumor mutatiegraad en ORR met anti-PD-1 of Anti-PD-L1 behandeling is elders fraai weergegeven in een figuur. [9]

CEMIPLIMAB

Cemiplimab is het eerste geregistreerde monoklonale PD-1 antilichaam voor de behandeling van inoperabel, gevorderd

plaveiselcelcarcinoom van de huid. In een fase 2 klinische registratiestudie werden 3 groepen patiënten behandeld met 3mg/kg cemiplimab iedere 2 weken (groep 1&2) of 350 mg cemiplimab iedere 3 weken (groep 3), waarbij de patiënten in groepen 1&3 gemetastaseerde ziekte hadden en patiënten in groep 2 lokaal gevorderde ziekte. [10,11]

Effectiviteit

De ORR voor cemiplimab circa 50% te zijn, waarvan 11-13% van de patiënten een complete respons liet zien. De mediane progressievrije overleving was 18,4 (7,3 NE) maanden voor groep 1 en 10,4 maanden (3,6 NE) voor groep 3 (beide patiënten met gemetastaseerde ziekte) en was nog niet bereikt voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte (groep 2).

De resultaten van de interimanalyse van de fase 2 registratiestudie toonden dat na 6 maanden 63,6 tot 93,1% van de patiënten nog een respons had en dat 66,0% in groep 1 en 59,3% in groep 3 nog progressievrij was. [10,11]

Bijwerkingen

Cemiplimab heeft een bijwerkingenprofiel dat overeenkomt met dat van andere PD-1 remmers. Immuun-gerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 20,1% van de patiënten, waaronder graad 5 (0,7%), graad 4 (1,2%) en graad 3 (6,1%). Bij 4,4% van de patiënten leidde immuun-gerelateerde reacties tot het staken van behandeling. De meest voorkomende immuun-gerelateerde effecten waren: hypothyroïdie (7,1%), pneumonitis (3,7%), huidreacties (2,1%), hyperthyroïdie (1,9%) en hepatitis (1,9%). De meeste immuun-gerelateerde reacties verdwenen door ondersteunende zorg of het staken van cemiplimab behandeling.

Afdelingshoofd Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Cemiplimab is door de FDA en EMA geregistreerd voor de behandeling van het inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid.

In Nederland kan cemiplimab gegeven worden aan patiënten in het DRUG access programma, waarin vijf ziekenhuizen participeren. Hierbij worden data verzameld met betrekking tot effectiviteit en bijwerkingen.

LITERATUUR

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51:1989-2007.
2. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015; 41:1214-40.
3. IKNL data, NKR database <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>.
4. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6582-92.
5. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9:34.
6. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351:1463-9.
7. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology: mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-8.
8. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-13.
9. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *NEJM*. 2017;377(25):2500-2501.
10. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *NEJM* 2018
11. Migden MR, Khushalani NI, Chang LA, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):294-305.

CORRESPONDENTIEADRES

Carla van Herpen

E-mail: carla.vanherpen@radboudumc.nl



Vitiligo: nieuwe inzichten in pathogenese en therapie

M.W. Bekkenk

De meeste patiënten beoordelen de op dit moment beschikbare behandelingen van vitiligo als ontoereikend. Door de recente ontdekking dat de huid residente geheugen T-cel een belangrijke rol speelt in de pathogenese van vitiligo ontstaan er nieuwe mogelijkheden voor behandeling. Met de publicatie in de *Lancet* van de resultaten van een fase 2-studie naar het effect van de jak-(1 en 2) kinaseremmer ruxolitinibcrème is de eerste stap genomen naar meer effectieve behandelingen voor deze aandoening.

Non-segmentale vitiligo (NSV) is een chronische auto-immuunaandoening van de melanocyt die resulteert in depigmentatie van de huid. Behandeling met lokale steroïden en (smalspectrum) UVB-therapie zijn de meest gebruikte behandelingen, maar die worden door de meeste patiënten als onvoldoende effectief beoordeeld. [1] Recent werden de hoopgevendende resultaten van de fase 2-studie naar het effect van ruxolitinibcrème gepubliceerd in de *Lancet*. [2] Op dit moment loopt de fase 3 studie naar dit middel, ook het Amsterdam UMC neemt deel aan deze studie. De afgelopen periode is er ook een belangrijke stap gezet in het doorgronden van de pathogenese van NSV. Er is al lang discussie over de pathogenese bij vitiligo. Al in de jaren '40 van de vorige eeuw werd gemeld dat het transplanteren van een stuk niet-lesionale huid in een aangedane (witte) huid zorgde voor verlies van melanocyten in de donorhuid. [3]

Al hadden de auteurs het toen nog niet door, dit was een belangrijke aanwijzing dat er sprake is van lokale auto-immuniteit. Nadat theorieën over neurale en microvasculaire oorsprong van vitiligo steeds onwaarschijnlijker werden en de auto-immuuntheorie steeds algemener werd geaccepteerd als de meest plausibele, richtte het vitiligo onderzoek zich steeds meer op het immuunsysteem. Er werd al eerder in het Amsterdamse laboratorium aangetoond dat T-cellen verantwoordelijk zijn voor de destructie van melanocyten bij NSV. [4] Recent blijkt vooral een specifiek type T-cellen verantwoordelijk, namelijk zogenaamde *tissue resident memory T cells* (TRM). Deze TRM zijn lang levende lymfocyten die in een specifiek orgaan (hier de huid) blijven nadat een T-cel gemedieerde immuunrespons is gestart. Huid TRM lijken te dienen als een soort wachters van de huid, die - zodra er een voor deze cellen bekend agens voorbijkomt - ervoor zorgen dat er cytokines en chemokines worden uitgescheiden. Naast hun rol bij infecties spelen deze cellen ook een rol bij allergieën en auto-immuun aandoeningen en dus ook bij NSV. [5,6]

Mogelijk ligt de onbetwiste erfelijke achtergrond bij NSV in een sterker reagerend immuunsysteem in combinatie met een specifiek probleem bij de melanocyt. De melanocyten van mensen met NSV blijken minder goed te kunnen omgaan met (oxidatieve) stress [7], bovendien lijken de melanocyten minder sterke adhesie te hebben met de opperhuid en zo makkelijker ten prooi te vallen aan het immuunsysteem. [8,9] Het immuunsysteem kan dan gaan reageren op de melanocyt door de uitgescheiden cytokines en zogenaamde *danger associated molecules* en kunnen zo via de interferon-gamma-CXCR3 pathway het immuunsysteem activeren. Deze interferon gamma-CXCR3 pathway kan geremd worden met bijvoorbeeld een jak-remmer. [10] Zowel systemische als lokale behandeling met een jak-remmer zijn al gemeld als mogelijk gunstig voor patiënten met vitiligo [11], maar pas recent is de eerste trial met dit middel voor de indicatie vitiligo gepubliceerd. [2] Het is nog even wachten op de resultaten van de fase 3-studie die momenteel, ook in Amsterdam, nog loopt. Desalniettemin ziet het er wel naar uit dat er binnen afzienbare tijd meer mogelijk is voor deze tot nu toe moeilijk behandelbare aandoening.

TREFWOORDEN

Vitiligo - therapie - residente T-cellen

SUMMARY

The at this moment available treatment options for vitiligo are considered insufficient by the majority of patients. The recent discovery of resident memory T cells as key players in vitiligo pathogenesis results in new treatment options. The Lancet publication on the results of the phase 2 study on the topical jak (1 and 2) kinase inhibitor ruxolitinib in patients with non-segmental vitiligo marks a new step towards more effective therapy for vitiligo patients.

Dermatoloog en afdelingshoofd Dermatologie, Amsterdam UMC

LITERATUUR

1. Narayan VS, Uitentuis SE, Luiten RM, Bekkenk MW, Wolkerstorfer A. Patients' perspective on current treatments and demand for novel treatments in vitiligo *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 35(3):744-748.
2. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, Butler K, Kuo F, Sun K, Ji T, Howell MD, Harris JE. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 11;396(10244).
3. Comel M. Modificazioni delle alterazioni cutanee della vitiligo e della scleroderma in zone di trapianto cutaneo. *Dermatology*. 1948; 96:366-72.
4. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellempijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(9):2220-32.
5. Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8(+) T Cells in vitiligo. *J Immunol*. 2019; 1;203(1):11-19.
6. Willemsen M, Linkutė R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma *Pigment Cell Melanoma Res* 2019; 32(5):612-622.
7. Bellei B, Pitisci A, Ottaviani M, Ludovici M, Cota C, Luzi F, Dell'Anna ML, Picardo M. Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59782.
8. LePoole IC, Van Den Wijngaard RMJG, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol*. 1997; 137:171-8.
9. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L et al. Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo *J Invest Dermatol*. 2015; 135:1810-9.
10. Richmond JM, Masterjohn E, Chu R, Tedstone J, Youd ME, Harris JE. CXCR3 Depleting Antibodies Prevent and Reverse Vitiligo in Mice. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(4):982-985.
11. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(10):1110-2.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amsterdam.umc



Handeczeem: tips en trucs voor de diagnostiek en behandeling

W.A. Christoffers

Toen Mark Rutte in maart 2020 riep: "Was je handen stuk!" werd er gevreesd voor een toename van het aantal patiënten met handeczeem. Het frequent wassen van je handen (>20x per dag) en het gebruik van water en zeep, zijn namelijk ingrediënten voor het ontstaan en/of onderhouden van handeczeem. In een Deense epidemiologische studie werd inderdaad een toename van 36% gezien onder schoolkinderen tijdens de COVID-19 pandemie [1] en ook verschillende kleinere studies tonen een toename van handeczeem in de algehele populatie, maar vooral bij zorgverleners. [2,3] Reden voor enkele praktische tips en trucs voor de diagnostiek en behandeling van handeczeem.

DIAGNOSTIEK

Een goede anamnese is essentieel. Besteed hierbij voldoende aandacht aan ortho-ergische en allergische factoren: hoe vaak wast de patiënt zijn handen? Waarmee? Wat voor werk doet patiënt? Doet patiënt veel nat werk? Handschoengebruik? Wat zijn de hobby's? Heeft patiënt jonge kinderen of mantelzorgtaken? Vraag daarnaast ook altijd de atopie uit, omdat voor een atopisch handeczeem eventueel ook gekeken kan worden naar behandelopties voor constitutioneel eczeem.

Een goede differentiaaldiagnose is belangrijk, zeker als het handeczeem therapieresistent is. Bij vesikels aan de handen kan er ook sprake zijn van een ide-reactie, (pseudo)porfyrie of een auto-immuun blaarziekte. Een hyperkeratotische handeczeem kan lijken op een psoriasis palmaris, palmoplantaire keratoderma of op het Bazex syndroom. Daarom wordt geadviseerd de gehele patiënt lichamenlijk te beoordelen voor kenmerken die bij een andere aandoening passen en vergeet vooral niet tussen de tenen te kijken.

Handeczeem heeft verschillende morfologische subtypes [4]: chronisch droog handeczeem, vesicleus handeczeem, hyperkeratotisch handeczeem, pulpitis en nummulair handeczeem. Histologisch vertonen deze types onderling deels overlap, maar een hyperkeratotisch handeczeem kan histologisch moeilijk te onderscheiden zijn van bijvoorbeeld psoriasis. Daarom is histologisch onderzoek niet een van de eerste diagnostische overwegingen.

De rol van een contactallergie wordt door patiënten regelmatig overschat. Meestal is handeczeem multifactorieel bepaald, maar een contactallergie kan wel een bijdragende rol spelen. Daarom adviseert de richtlijn van de NVDV om bij alle patiënten met chronisch handeczeem een epicutane allergietest te verrichten met minimaal de Europese standaardreeks. Op

indicatie kunnen (beroepsgebonden) aanvullende reeksen worden toegevoegd.

BEHANDELING

Goede voorlichting en begeleiding zijn de basis van de behandeling van handeczeem. Door de irritatieve en allergische contactfactoren op te sporen, kan de patiënt hier gericht rekening mee houden. Geef de uitleg over eventuele gevonden contactallergenen mee op papier en maak zo nodig een (bel)afpraak ter evaluatie of het de patiënt ook echt gelukt is de gevonden allergenen te identificeren en te vermijden. Houd ook tijdens het voorschrijven van (topicale) middelen rekening met de gevonden allergenen. Zo zitten er wolalcohol in verschillende topicale corticosteroiden en emolliëns en bevat mometasonvetzalf bijvoorbeeld bijenwas. Adviseer patiënt daarom altijd contactallergenen aan de apotheek door te geven. Tevens kunt u gebruik maken van de zalfkiezer op huidziekten.nl waarbij u gemakkelijk kunt filteren op producten zonder wolalcoholen.

Watercontact moet zo veel mogelijk worden beperkt en tijdens huishoudelijk werk worden handschoenen zoals bijvoorbeeld de Semper huishoudhandschoen geadviseerd. Draag de handschoenen wanneer het nodig is, maar niet langer dan dat. Handschoenen spelen een belangrijke rol in de primaire en secundaire preventie van handeczeem. Neem de gevonden contactallergenen mee in de keuze van de handschoen en vraag je ook af waartegen de handschoen moet beschermen. Zie tabel 1 voor enkele tips. Bij een arbeidsgerelateerd handeczeem is het aan te bevelen laagdrempelig met de bedrijfsarts te overleggen (indien patiënt hier toestemming voor geeft).

Als de handen niet zichtbaar verontreinigd zijn, desinfecteer dan liever met een milde handenalkohol zoals bijvoorbeeld sterillium. Doordat sterillium 85% glycerol bevat, worden

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala Zwolle

de handen namelijk aangevet tijdens het desinfecteren. Dit in tegenstelling tot water en zeep dat de lipidenlaag juist aantast. Eventueel kunt u patiënt adviseren olie in plaats van zeep in een zeepompje in de badkamer te doen. Vet de handen na het wassen in met emolliens. Betrek de patiënt actief in de keuze voor het emolliens en laat indien mogelijk verschillende varianten proberen. Overweeg verschillende varianten voor te schrijven: een vette zalf zoals bijvoorbeeld vaseline paraffine 80/20 voor de nacht en wellicht een crème zoals lanettecrème overdag omdat dit sneller intrekt. Schrijf niet alleen verschillende soorten emolliens voor, maar schrijf ook meerdere tubes voor zodat patiënt zich niet belemmerd voelt om vaak en veel te smeren. Bovendien kan de patiënt de tubes dan op verschillende plekken bewaren.

Onderbehandeld handeczeem heeft een grotere kans om chronisch handeczeem te worden, daarom is het belangrijk laagdrempelig met een matig potente tot sterke corticosteroïd zalf te starten. Hoewel er weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan is naar het gebruik van topicale corticosteroïden bij handeczeem, worden deze wel als de eerste keuze gezien. Frequent smeren of een afbouwschema volgen, kan echter moeilijk zijn; wijs daarom op hulpmiddelen zoals de zalfwijzer app. Alternatief voor topicale corticosteroïden is tacrolimus 0,1% zalf. Voor het gebruik van pimecrolimuscrème werd in een Cochrane review onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing gevonden. [5]

Lichttherapie valt te overwegen, al laten (oude en kleine) studies met name effectiviteit zien voor PUVA, terwijl men in de praktijk toch met name UVB-deelbelichting geeft. [5]

Alitretinoïne, een retinoïd, is het enige geregistreerde middel voor chronisch handeczeem in Nederland. Dit lijkt vooral goed te werken bij chronisch droog en hyperkeratotisch handeczeem. Als handeczeem niet reageert op alitretinoïne, kunnen

Tabel 1. Handschoenenadvies.

Aandachtspunt	Handschoensuggestie
Licht nat/vies werk	Nitrile handschoenen (kortdurend en eenmalig gebruik); Sempersoft huishoudhandschoen
Zwaar nat/vies werk	Vinyl handschoenen (herbruikbaar)
Langdurig handschoenen dragen	Katoenen onderhandschoenen bijvoorbeeld Hantex; verbandhandschoenen, Binamed of dermacura
Allergie voor acrylaten	Kortdurend gebruik bijvoorbeeld nagelstylistes: nitrile handschoenen; Langdurig, industrieel gebruik: 4H handschoenen
Allergie voor rubbersnellers	Vrij van rubbersnellers bijvoorbeeld Showa 7570 disposable handschoenen, Microflex 93-823 disposable handschoenen, PURA latexvrije huishoudhandschoen, Hylite 47-400 beschermhandschoenen

Deze tabel is niet compleet en bevat slechts enkele suggesties. Handschoenen zijn via verschillende webwinkels verkrijgbaar.

middelen als ciclosporine, acitretine, methotrexaat of azathioprine overwogen worden, maar hiervoor ontbreken de randomized controlled trials (RCT), met uitzondering van 1 studie voor acitretine (n=29) [6] en ciclosporine (n=41). [7]

Hoewel in de wereld van psoriasis al jaren verschillende biologics bestaan en bij het constitutioneel eczeem de eerste biologics steeds verder een opmars maken, is het aantal behandelopties voor patiënten met handeczeem beperkt. Recent lieten enkele case reports goede resultaten voor dupilumab zien in (vesiculeus) handeczeem. [8-10] De registratie RCT voor dupilumab voor handeczeem loopt echter nog, dus is het voor de handeczeem patiënt helaas nog wachten op een biological.

SAMENVATTING

Handeczeem is een veelvoorkomend probleem en de incidentie is door de COVID-19 pandemie toegenomen. De diagnostiek vergt een nauwkeurige anamnese met aandacht voor irritatieve en allergologische factoren. Daarnaast moet er altijd een brede differentiaaldiagnose gehouden worden en moet de patiënt minstens een keer van top tot teen onderzocht worden. Voorlichting en begeleiding zijn de basis van de behandeling. In dit artikel worden praktische handvaten geboden voor de behandeling van handeczeem. Handschoenen zijn erg belangrijk in primaire en secundaire preventie. Er zijn weinig randomized controlled trials naar handeczeem verricht, maar de eerste mogelijkheden voor biologics worden momenteel onderzocht.

TREFWOORDEN

handeczeem – behandeling – diagnostiek – handschoenen

SUMMARY

Hand eczema is a common problem and the incidence has increased because of the COVID-19 pandemic. During diagnosis, special attention should be paid to irritant and allergic factors. Moreover, one must keep a broad differential diagnosis in mind and a full body inspection is highly recommended. This article provides practical tips for the treatment and diagnosis of hand eczema. Counselling and guidance are essential during treatment. Gloves can be used for primary or secondary prevention. Few randomised controlled trials studied hand eczema and treatment is often experience based, though the first studies for biologicals have been registered.

KEYWORDS

hand eczema - treatment - diagnosis - gloves

LITERATUUR

1. Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. High incidence of hand eczema in Danish schoolchildren following intensive hand hygiene during the COVID-19 pandemic: a nationwide questionnaire study *Br J Dermatol*. 2020 Nov;183(5):975-976.
2. Guertler A, Moellhoff N, Schenck TL, Hagen CS, Kendziora B, Giunta RE et al Onset of occupational hand eczema among healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic: Comparing a single surgical site with a COVID-19 intensive care unit *Contact Dermatitis*. 2020 Aug;83(2):108-114.
3. Erdem Y, Altunay IK, Aksu Çerman A, Inal S, Ugurer E, Sivaz O, et al. The risk of hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: Do we need specific attention or prevention strategies? *Contact Dermatitis*. 2020 Nov;83(5):422-423.
4. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. H and eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema *Contact Dermatitis*. 2011 Jul;65(1):3-12.
5. Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, Diepgen TL, Dickinson-Blok JL, Xia J, Williams HC. Interventions for hand eczema *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 26;4(4): CD004055.
6. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menné T, Veien NK. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study *Acta Derm Venereol*. Oct-Nov 2001;81(5):353-5.
7. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema *Acta Derm Venereol*. 1996 Sep;76(5):371-6.
8. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1251-1252.
9. Zirwas MJ. Dupilumab for hand eczema. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul;79(1):167-169.
10. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study *J Dermatol*. 2019 Aug;46(8):680-685.

CORRESPONDENTIEADRES

Wianda Christoffers

E-mail: w.a.christoffers@isala.nl



Wat te doen bij een ulcus van Martorell?

C. van Montfrans

Bijna wekelijks ontvangen wij in ons centrum een verwijzing van een patiënt met een ulcus cruris met ondraaglijke pijn. Niet zelden betreft dit een ulcus van Martorell. In dit artikel leest hoe u een ulcus van Martorell herkent en waaruit een effectieve behandeling bestaat. Wij bespreken pijnstilling, wondbehandeling, wondbedekking met autologe huid en de medicamenteuze therapie. Met name de onbekendheid met de diagnose en de complexe organisatie van de logistiek, waarbij u ook collega's meekrijgt, blijken in de dagelijkse praktijk factoren die implementatie van deze multidisciplinaire werkwijze belemmeren.

De bekendheid met de diagnose hypertensief ulcus van Martorell onder artsen en verpleegkundigen is beperkt. [1] Op de vraag wat te doen bij een ulcus van Martorell is het eerste antwoord: dit in de eerste plaats herkennen in een zo vroeg mogelijk stadium. Hoe sneller een ulcus behandeld wordt, hoe sneller het geneest, des te lager de impact op de kwaliteit van leven van de patiënt en hoe lager de kosten. Het ulcus van Martorell komt vaker bij vrouwen dan bij mannen voor. De patiënten hebben een lang bestaande en vaak goed gereguleerde essentiële hypertensie. In ongeveer 60% van de gevallen is er ook een diabetes mellitus. [2] Perifeer arterieel vaatlijden bestaat in de helft van de gevallen.

DIAGNOSESTELLING

De diagnose ulcus van Martorell is geassocieerd met een mortaliteit van 10%, met name bij patiënten die ten onrechte hoge dosis immunosuppressiva krijgen als de diagnose pyoderma gangrenosum is gesteld of als er te lang gewacht wordt met adequate behandeling. [3] Ook treft het vaak kwetsbare ouderen. De patiënt kan dan in een slechte algehele conditie raken door de negatieve spiraal van pijn, gebrek aan slaap en eetlust en verminderde mobiliteit. Er kan eiwitlekage optreden met een albuminedaling en een anemie ontstaan bij de chronische ziekte of ook door bloedingen uit de ulcera. Of een patiënt dan bij grote ulcera nog überhaupt operabel is en een narcose kan doorstaan, is de vraag.

Om deze diagnose te herkennen zijn er de volgende klinische clues: livide maculae met een purpurische/erythemateuze rand, die in het Engels 'pigmented pretibial patches' of 'shin spots' worden genoemd (foto 1a). Er is centraal zwarte necrose mogelijk met een beperkt voorafgaand trauma, dit ziet eruit als *infarcering* van de huid, polycyclisch en irregulier van vorm. De plekken kunnen snel uitbreiden met stervormige uitlopers. Door arteriosclerose van een arteriole ontstaat er een reticulair patroon van erytheem en livedo (livedo race-

mosa). Het ulcus dat ontstaat heeft een progressieve erythemateuze rand en kan ook ondermijnd zijn. Satelliet laesies kunnen ontstaan. De voorkeursplaats is het postero-laterale onderbeen en de achillespees. De wonden kunnen enkelzijdig of dubbelzijdig voorkomen. De pijn is bijna ondraaglijk en wordt wel gescoord met een VAS score van 8-10. Patiënten

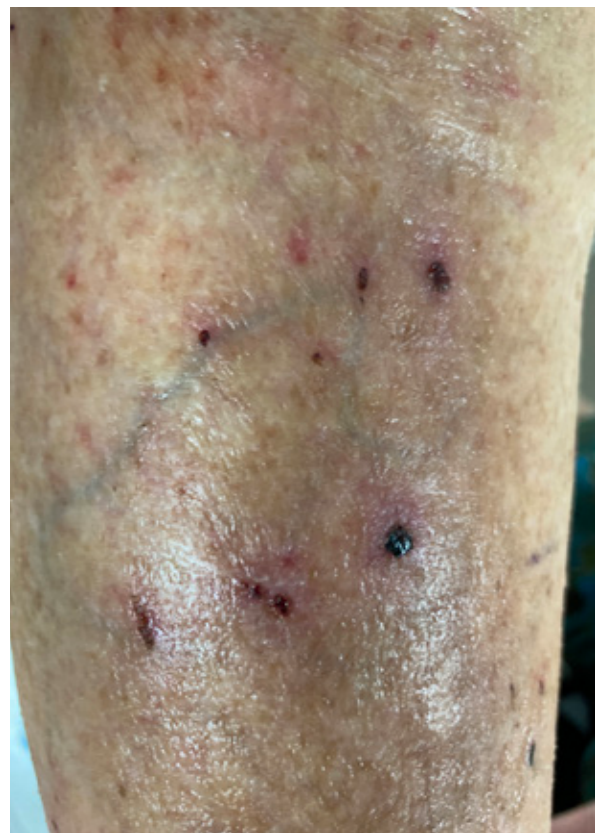


foto 1a: Livide maculae met een purpurische/erythemateuze rand, oftewel 'pigmented pretibial patches' of 'shin spots'.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



foto 1b: Grillig gevormd ulcus met necrose, inflammatoire wondranden en progressieve infarctering van de huid.

vertellen vaak dat zij al maanden met afhangende voeten in een stoel proberen te slapen.

De differentiaaldiagnose betreft calcifylaxis, pyoderma gangrenosum, vasculitis, vasculopathie, sikkcel ulcus of een ecthyma gangrenosum. [3] Calcifylaxis komt voor bij eindstadium nierfalen (verhoogd calcium en fosfaat) en soms bij obese patiënten zonder nierfalen maar met hypertensie en diabetes mellitus. [4] Patiënten met een ulcus van Martorell hebben per definitie geen eindstadium nierfalen; als er sprake is van ernstige nierinsufficiëntie wordt de diagnose calcifylaxie gesteld. Histologisch geven een ulcus van Martorell en calcifylaxie een vergelijkbaar beeld. Een pyoderma gangrenosum (PG) geeft aanvankelijk een meer oppervlakkige necrose die goed reageert op hoge dosis systemische corticosteroiden. [5] Tevens kan het histopathologisch beeld met een neutrofiel infiltraat wijzen op een PG. Bij een vasculitis zijn er bilaterale, multipole, symmetrische palpabele purpura en later ronde en diepe ulcera op de benen, maar ook mogelijk op de rest van de huid. Een vasculopathie wordt gekenmerkt door een trias van livedo racemosa, atrofie blanche en grillige ulcera. De aanwezigheid van sikkcelziekte kan anamnestic en via laboratoriumdiagnostiek worden uitgesloten. Ecthyma kan zowel bij immunocompetente patiënten (infectie met streptococci/pseudomonas) als bij gebruik van immunosuppressie voorkomen (bijvoorbeeld door een atypische mycobacteriële infectie).

Als u niet zeker bent van uw klinische diagnose en ook andere oorzaken minder waarschijnlijk wil maken, of als u een grote ingreep wil doen, dan is het raadzaam een incisiebiopsie te verrichten. [3] Dit dient een aanzienlijke afmeting te hebben, 3-6 cm lang en 4-5 mm breed vanuit de gezonde huid tot in een necrotisch gebied en tot op de spierfascie. Het defect kan gesloten worden met absorbeerbare hechtingen. U vraagt de patholoog om het preparaat in de lengte op te snijden, in plaats van dwars op de ellips, zo heeft u de grootste kans om bloedvaatjes te treffen. Eventueel kunt u een deel voor kweek insturen. Een punchbiopsie zal onvoldoende informatie

opleveren en dient gereserveerd te worden om bijvoorbeeld een maligniteit uit te sluiten, waarbij mapping de voorkeur verdient. Als u het klinisch beeld goed herkent, hoeft er geen incisiebiopsie verricht te worden, daarmee wordt de wond alleen maar groter.

Het histopathologisch beeld van een ulcus van Martorell toont een hypertrofische tunica media met/zonder een geminiatueriseerde vorm van Mönckeberg's calcinosis (calcium deposities in de tunica media) en met/zonder intima hyperplasie, resulterend in een nauwer lumen. Daarnaast is er ook infiltratie van neutrofielen, macrofagen en T-lymfocyten in de dermis. [6] Echter, subcutane arteriosclerose is natuurlijk ook een niet specifiek histopathologisch verschijnsel, zeker bij ouderen.

Qua aanvullend onderzoek dienen de teendrukken of een enkelarm index verricht te worden om perifeer arterieel vaatlijden uit te sluiten. Wij verwijzen laagdrempelig naar de vaatchirurg ter uitsluiting van perifeer arterieel vaatlijden. Een kweek is van belang voor de behandeling van secundaire infecties en eventuele perioperatieve antibioticaprofylaxe bij grafting.

BEHANDELING

De behandeling bestaat uit een viertal pijlers: 1) pijnbehandeling, 2) lokale wondbehandeling met debridement en oedeemreductie, 3) autologe huidtransplantatie, zo snel mogelijk en 4) behandeling van risicofactoren, onder andere met medicatie.

Ad 1) Voor een adequate pijnbehandeling wordt de WHO-pijnladder gebruikt en indien we hiermee patiënten niet goed krijgen ingesteld, verwijzen wij naar het pijnteam. Naast nociceptieve pijn dient ook neuropathische pijn behandeld te worden. Soms gaan wij over tot het laten plaatsen van een zenuwblokkade. Het plaatsen van huidgrafts blijkt echter de beste 'pijnstillert' te zijn (zie onder).

Ad 2) Om de ulcera optimaal voor te bereiden op autologe huidtransplantaties is scherp debridement nodig. Dit kan gedaan worden onder adequate pijnstilling. Een goede samenwerking met wondverpleegkundigen in de thuissituatie blijkt



foto 2a: Ulcus van Martorell nabij de achillespees.

hierbij van grote waarde. Mocht dit te pijnlijk zijn of als er te veel necrose is, dan kan debridement onder een roesje met eventueel negatieve vacuüm therapie erna klinisch of poliklinisch overwogen worden, direct of enige tijd voor het plaatsen van een split skin graft. Ambulante compressietherapie wordt vaak erg slecht verdragen.

Ad 3) Bij ulcera kleiner dan circa 15 cm plaatsen wij zogenaamde mini skin grafts. Van gezonde huid, bijvoorbeeld uit het bovenbeen, snijden wij na lokale anesthesie kleine stukjes huid tot in de reticulair dermis los. Deze methode is in onze handen even effectief en sneller dan het gebruik van een biopteur en wordt ook door anderen geadviseerd met goede resultaten. [7,8] De mini grafts plaatsen wij dan direct op het ulcus. Hierna ervaren patiënten doorgaans binnen enkele uren tot dagen een enorme pijnreductie. Wij adviseren doorgaans bedrust gedurende 3 dagen met alleen mobilisatie voor toiletbezoek en met tromboseprofylaxe. Deze grafting kan meerdere keren herhaald worden. [9] Bij ulcera groter dan circa 15 cm wordt split skin grafting eventueel met negatieve druktherapie geadviseerd. Ook na deze behandeling vermindert de pijn vaak enorm en blijkt dit de beste pijnbehandeling.



foto 2b: Plaatsen van mini skin grafts.



foto 2c: Genezen ulcus van Martorell na punchgrafting.

Het aanslaan van de grafts is vaak optimaal in het centrum van de wond, waar er een vitale fascie zit. Bij de randen van de wond zit vaak necrotische subcutis. Bij 30-40% van de patiënten zijn er twee of drie 'rondes' nodig van grafting om daarna te wachten op secundaire genezing van de overgebleven kleine ulcera. [4]

Het idee dat er een geheel vitale wondbodem dient te zijn voordat overgegaan kan worden tot grafting is een misvatting en zorgt voor onnodig uitstel van de meest belangrijke pijler van de behandeling. U dient uw collega's die de split skin graft plaatsen dan ook te overtuigen van de urgentie van deze chirurgische ingreep. Na het plaatsen van de grafts wordt ook de ontsteking geremd, waarschijnlijk door productie van anti-inflammatoire cytokines en groeifactoren. Dit is het moment waarop het ziekteproces ten goede kan worden gekeerd en er genezing kan optreden.

Ad 4) Wat betreft de behandeling van de risicofactoren spreekt de goede instelling van de hypertensie en diabetes voor zich. Omdat de arteriolen morfologisch niet goed doorankelijk zijn, zal alleen behandeling van hypertensie onvoldoende soelaas bieden. Er bestaat geen consensus of selectieve bètablokkers altijd vervangen moeten worden. Roken dient gestopt te worden. Met betrekking tot antistolling vervangen wij vitamine K antagonisten voor een DOAC of LMWH. [10] Bij eindstadium nierfalen blijken vitamine K antagonisten namelijk een risicofactor voor het ontwikkelen van calcifylaxie dat in hetzelfde spectrum valt als het ulcus van Martorell. De vitamine K antagonisten remmen een vitamine K afhankelijk, tegen calcificatie beschermend eiwit. [11] Hyperbare zuurstof therapie kan overwogen worden [12] evenals natrium thiosulfaat intraveneus of lokaal. [4,13]

Tot slot dient er aandacht te zijn voor de factoren die de wondgenezing verder nog kunnen stagneren, zoals een anemie, eiwittekort of oedeem door bijvoorbeeld onvoldoende mobiliteit van het enkelgewricht waardoor de kuitspierpomp niet goed werkt. Als er weer genezingstendens is, blijkt vaak dat een patiënt veel heeft ingeleverd qua algehele conditie. Eventueel met behulp van fysiotherapie, een diëtiste of revalidatiearts kan patiënt dan weer aan zijn of haar herstel gaan werken.

Concluderend is het van groot belang dat de diagnose ulcus van Martorell, zo snel mogelijk wordt gesteld, waarna adequate therapie kan worden gestart gericht op de vier pijlers, opdat de patiënt weer een betere kwaliteit van leven krijgt.

SAMENVATTING

De diagnose en behandeling van het ulcus van Martorell is niet overal bekend. Klinisch is de diagnose gebaseerd op de volgende clues: Het ontstaan van een of meerdere, extreem pijnlijke ulcera op de benen met snelle verergering bij patiënten met een lang bestaande hypertensie. Bij inspectie is er infarcting van de huid te herkennen als necrose, stervormig erytheem/livedo, met een of meerdere ulcera posterolateraal gelokaliseerd, aan een of beide onderbenen. De behandeling bestaat uit een viertal pijlers: 1) Pijnbehandeling, 2) Lokale wondbehandeling met debridement en oedeemreductie, 3) Autologe huidtransplantatie, zo snel mogelijk en 4) Behandeling van risicofactoren o.a. met medicatie. De huidtransplantatie kan bestaan uit mini skin grafts voor ulcera < circa 15 cm. Dit is een zeer eenvoudige en efficiënte werkwijze, die poliklinisch onder lokale anesthesie is toe te passen. Voor grotere ulcera kunnen split skin graft(s) gebruikt worden. Er kunnen meerdere 'rondes' nodig zijn. De (mini) skin grafts geven sterke pijnstilling en induceren wondgenezing.

TREFWOORDEN

ulcus van Martorell - (split) skin graft - pijnbehandeling

SUMMARY

The diagnosis and treatment of Martorell's ulcers is not everywhere in focus. The diagnosis is based on the following clinical clues: The development of one or more excruciatingly painful and progressive leg ulcers in patients with a longstanding hypertension. Upon inspection infarction of the skin can be recognized as necrosis and stellate form erythema/livedo with one or more, posterolateral localized ulcers on one or two legs. Treatment is based on four cornerstones: 1) treatment of pain, 2) Local wound treatment with debridement and reduction of edema, 3) Autologous skin transplantation, as soon as possible, 4) Treatment of risk factors, including medication. The skin transplantation can consist of mini skin grafts for ulcers < around 15 cm. This is a very easy and efficient procedure that can be applied in an ambulatory setting under local anaesthesia. For larger ulcers split skin grafts are used. More than one 'round' may be necessary. The (mini) skin grafts reduce pain significantly and induce wound healing.

KEYWORDS

Martorell's ulcer - split skin graft - pain management

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Alavi A., Mayer D., Hafner J, Gary Sibbald R. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: an underdiagnosed entity. *Adv Skin Wound Care.* 2021;25(12):563-72.
2. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol.* 2010; 46(9):961-968.
3. Isoherranen K, Jordan O'Brien J, Barker J, Dissemont J, Hafner J, et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care.* 2019. 28(Sup6):S1-S92.
4. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: same pattern - one pathophysiology. *Dermatology.* 2016;232(5):523-533.
5. Kolios AGA, Hafner J, Luder C, Guenova E, Kerl K, Kempf W, Nilsson J, French LE, Cozzio A. Comparison of pyoderma gangrenosum and Martorell hypertensive ischaemic leg ulcer in a Swiss cohort. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):e125-e126.
6. Giot JO, Paris I, Levillain P, Huguier V, Charreau S, et al. Involvement of IL-1 and oncostatin M in acanthosis associated with hypertensive leg ulcer. *Am J Pathol.* 2013;182(3):806-18.
7. Conde Montero E, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, Peral Vázquez A, Montoro Lopez JJ, et al. Martorell hypertensive ischemic ulcer successfully treated with punch skin grafting. *Wound.* 2018;30(2): E9-E12.
8. Conde-Montero E, de Farias Khayat Y, Pérez Jerónimo L, Vázquez AP, Marín LR, et al. Punch grafting for pain reduction in hard-to-heal ulcers. *J Wound Care.* 2020 Mar 2;29(3):194-197.
9. Conde-Montero E, Pérez Jerónimo L, Peral Vázquez A, et al. Early and sequent punch grafting in the spectrum of arteriopathy ulcers in the elderly. *Wounds.* 2020;32 (8): E38-E41
10. Nicol P, Bernard P, Nguyen P, Durlach A, Perceau G. Retrospective study of hypertensive leg ulcers at Reims University Hospital: Epidemiological, clinical, disease progression data, effects of vitamin K antagonists. *Ann Dermatol Venereol.* 2017 Jan;144(1):37-44.
11. Palaniswamy C, Sekhri A, Aronow WS. Association of warfarin use with valvular and vascular calcification: a review. *Clin Cardiol.* 2011;34(2):74-81.
12. Frada G, Di Chiara A, Nicolosi G, et al. A case of Martorell's ulcer: considerations on the use of hyperbaric oxygenotherapy. *Angiologia.* 1989;41(3):93-5.
13. Hackett BC, McAleer MA, Sheehan G, Powell FC, O'Donnell BF: Calciphylaxis in a patient with normal renal function: response to treatment with sodium thiosulfate. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:39-42.

CORRESPONDENTIEADRES

Catherine ('Bibi') van Montfrans

E-mail: c.vanmontfrans@erasmusmc.nl