

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. Janine L. Dickinson – Blok
Meander MC
Maatweg 3
3813 TZ Amersfoort
Telefoon: 06 48955595
E-mail: j.dickinson@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

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

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
E. Huis in 't Veld (*Domeingroep oncologie*)
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. S.E. Uittentuis (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

Dr. K. Bouwman
Dr. M.A. Lamberts
Dr. A.N. Voorberg

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
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2025 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



De CO₂-voetafdruk van dit
drukwerk is berekend met
ClimateCalc en
gecompenseerd bij: Gold
Standard certified climate
projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING UMC GRONINGEN

Gastredactie: Joost Meijer, Marie-Louise Schuttelaar, Laura Loman
en Angelique Voorberg

3 Programma

Blok: Eczemen en contactallergieën

- 5** Dupilumab als nieuw behandelingsperspectief bij prurigo nodularis
- 10** JAK-remmers bij constitutioneel eczeem: effectiviteit en infectierisico
- 14** Nagelcosmetica onder de loep
- 17** Toegankelijkheid van zorg bij (hand)eczeem
- 21** Contactallergie voor tetracaïne oogdruppels bij intravitreale injecties
- 24** Allergisch contacteczeem 'by proxy' door blootstelling aan haarverf
- 26** Fixed drug eruption op naproxen
- 28** Persisterende inflammatoire nodulaire reactie na hepatitis B-vaccinatie: veroorzaakt door een contactallergie voor aluminium?

Blok: Blaarziekten en immunodermatologie

- 31** Nieuwe behandelopties voor pemphigus vulgaris
- 33** Pemfigoïd en (toekomstige) behandeling met dupilumab
- 35** Gentherapie voor epidermolysis bullosa
- 39** Pemfigoïd als neveneffect van immunotherapie
- 42** Verdenking toxische epidermale necrolyse: een gids door het protocol

Blok: Oncologie

- 44** Kwetsbaarheid bij huidkanker: zinvolle screening
- 46** De waarde van familieanamnese als risicofactoren voor melanoompatiënten
- 50** Neoadjuvante immunotherapie bij cutaan melanoom
- 53** Aggressieve plaveiselcelcarcinomen bij epidermolysis bullosa
- 57** Een gezwollen rood oor

Blok: Regio en varia

- 59** Hidradenitis suppurativa bij jong en oud
- 61** Rode papel bij een pasgeborene: onschuldig of eerste manifestatie van pathologie?
- 64** Spot scheurbuik snel: let op details bij petechiën
- 66** Een exotische digitale uitdaging
- 69** Genitaal oedeem
- 72** Eosinofiele cellulitis: wel(e)s of nietes?
- 75** Een PeINlijke plek op de penis

VERENIGING

- 78** Bestuurscolumn: Mooi grijs is niet lelijk

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

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

PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING - UMCG

28 NOVEMBER 2025, AKERK GRONINGEN



09.00 - 09.25 **Ontvangst**

09.25 - 09.30 **Opening - Barbara Horváth**

09.30 - 10.30 **Blok: Eczemen en contactallergieën**
Voorzitters: Marie-Louise Schuttelaar
en Laura Loman

- 1.1 **Dupilumab als nieuw behandelperspectief bij prurigo nodularis: eerste praktijk ervaringen uit het BioDay-register**
Octavian Bacoş-Cosma en Sophie Engels
- 1.2 **JAK-remmers bij constitutioneel eczeem: effectiviteit en infectierisico**
Esmé Kamphuis en Tabitha Piet
- 1.3 **Nagelcosmetica onder de loep: een update over acrylaten en hun implicaties**
Angelique Voorberg
- 1.4 **Toegankelijkheid van zorg bij (hand)eczeem**
Marjolein Brands
- 1.5 **Contactallergie carrousel**
Isabella Atzeni, Laura Loman en Marie-Louise Schuttelaar

10.30 - 11.00 **Pauze**

11.00 - 12.00 **Blok: Blaarziekten en Immunodermatologie**
Voorzitters: Gilles Diercks en Jeroen Bremer

- 2.1 **Wat als rituximab tekortschiet? Nieuwe behandelopties voor pemphigus vulgaris**
Marjolein Hiel en Barbara Horváth
- 2.2 **Pemfigoïd en (toekomstige) behandeling met dupilumab**
Silke Bouwman en Joost Meijer
- 2.3 **Gentherapie voor epidermolysis bullosa**
Agnes Grutter en Marieke Bolling
- 2.4 **Pemfigoïd als neveneffect van immunotherapie**
Pieter van Lith en Joost Meijer
- 2.5 **Quiz TEN look-a-likes**
Nini Sieben, Gilles Diercks en Barbara Horváth

12.00 - 13.00 **Lunch**

13.00 - 14.00 **Algemene ledenvergadering**

14.00 - 15.00 **Blok: Oncologie**

Voorzitters: Marjon Wiegman, Emöke Rácz
en Marjolein Koldijk

- 3.1 **Kwetsbaarheid bij huidkanker: zinvolle screening**
Alet Leus
- 3.2 **De waarde van familieanamnese als risicofraterificatie voor melanoompatiënten**
Marnix Jansen en Emöke Rácz
- 3.3 **Neoadjuvante immunotherapie bij cutaan melanoom**
Jahlisa Hooiveld-Noeken
- 3.4 **Agressieve plaveiselcelcarcinomen bij epidermolysis bullosa**
Clara Harrs
- 3.5 **Een gezwollen rood oor**
Tanly Su

15.00 - 15.30 **Pauze**

15.30 - 16.30 **Blok: Regio en varia**

Voorzitters: Ruud Horlings, Marja Oldhoff
en Hilde Bosker

- 4.1 **Hidradenitis suppurativa bij jong en oud**
Nicole Koerts en Barbara Horváth
- 4.2 **Rode papel bij een pasgeborene: onschuldig of eerste manifestatie van pathologie?**
Byrthe Vos en Klaziena Politiek
- 4.3 **Spot scheurbuik snel. Let op details bij petechiën**
Angelique Rondags
- 4.4 **Een exotische digitale uitdaging**
Diederik van Loon en Laurens Barkema
- 4.5 **Genitaal oedeem**
Kirsten van Duinen en Malou van Zanten
- 4.6 **Eosinofiele cellulitis: Well(e)s of nietes?**
Ilse Bakker, Angelique Poot en Rob Volkering
- 4.7 **Een PeINlijke plek op de penis**
Mara Willems en Marja Oldhoff

16.30 - 17.00 **Afsluiting**



1. Pieter van Lith (aios)
2. Koen Dudink (aios)
3. Martin van der Velde (aios)
4. Lisette Prens (aios)
5. Jeroen Bremer (hoofd research lab)
6. Mitchell Siemensma (aios)
7. Marja Oldhoff (dermatoloog)
8. Joost Meijer (dermatoloog)
9. Rosalie Baardman (aios)
10. Silke Bouwman (aios)
11. Emöke Rácz (dermatoloog)
12. Gilles Diercks (patholoog)
13. Julia Spoo (dermatoloog)

14. Marieke Bolling (dermatoloog)
15. Rianne Geugjes (aios)
16. Ilse Bakker (aios)
17. Tabitha Piet (aios)
18. Hilde Bosker (dermatoloog)
19. Angelique Voorberg (aios)
20. Mara Willems (aios)
21. Marie-Louise Schuttelaar (dermatoloog)
22. Tanly Su (aios)
23. Barbara Horváth (dermatoloog)
24. Isabella Atzeni (aios)
25. Marjon Wiegman (dermatoloog)
26. Aniek Lamberts (aios)

27. Nini Sieben (aios)
28. Sophie Engels (aios)
29. Linde Goijen (aios)
30. Esmé Kamphuis (aios)
31. Diederik van Loon (aios)
32. Laura Loman (aios)
33. Jahlisa Hooiveld-Noeken (aios)
34. Alet Leus (aios)

Niet op de foto: Marjolein Koldijk (dermatoloog), Ruud Horlings (dermatoloog), Byrthe Vos (aios), Nicole Koerts (aios), Fieke Rosenberg (aios)





Dupilumab als nieuw behandelperspectief bij prurigo nodularis: eerste praktijkervaringen uit het BioDay-register

Octavian Bacoş-Cosma^{1#}, Sophie Engels^{2#}, Lian van der Gang³, Marjolein de Bruin-Weller⁴, Laura Loman⁵, Marie-Louise Schuttelaar⁶

Prurigo nodularis: een huid vol signalen. Deze chronische, jeukende en vaak therapieresistente huidaandoening vormt frequent een uitdaging in de spreekkamer, waarbij veelgebruikte therapieën regelmatig tekortschieten en dermatologen met hun handen in het haar zitten. Dankzij nieuwe inzichten in de onderliggende neuro-immuunmechanismen en de ontwikkeling van gerichte therapieën is er nu voor het eerst een door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) goedgekeurd geneesmiddel vergoed voor de behandeling van prurigo nodularis: dupilumab. Dupilumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfa (IL-4Rα) waardoor de signaaltransductie van de cytokines IL-4 en IL-13 wordt geblokkeerd. Onze eerste praktijkervaringen suggereren dat dupilumab een waardevolle behandeloptie vormt voor patiënten met therapieresistente prurigo nodularis.

INLEIDING

Prurigo nodularis (PN) is een chronische, neuroinflammatoire dermatose, gekenmerkt door persisterende pruritus gedurende ten minste zes weken, in combinatie met één of meer jeukende noduli en een voorgeschiedenis en klinische tekenen van herhaaldelijk krabben, wrijven of manipuleren van de huid. [1] De aandoening leidt tot een aanzienlijke lichamelijke en psychosociale belasting en verminderde kwaliteit van leven. [2] PN komt met name voor bij middelbare leeftijd en bij vrouwen. [3] In een systematische review van populatiestudies in de algemene bevolking werd de puntprevalentie in Europa geschat op 0,011% (standaarddeviatie (SD) ± 0,026%), op basis van gegevens uit Engeland, Duitsland, Polen en Zweden. [4]

PATHOFYSIOLOGIE

PN kan idiopathisch zijn, maar treedt frequent op in het kader van onderliggende aandoeningen, waaronder huidziekten (zoals constitutioneel eczeem, psoriasis, lichen planus, auto-immuun blaarziekten), systemische en metabole aandoeningen (onder meer chronische nierinsufficiëntie, leverfalen, diabetes mellitus), neurologische aandoeningen, maligniteiten en psychische comorbiditeiten. [3,5,6] Er bestaat een sterke associatie tussen constitutioneel eczeem (CE) en PN. Zo is de kans op constitutioneel eczeem bij patiënten met PN significant verhoogd vergeleken met controles zonder PN, met een odds ratio

van 16,85 (95% betrouwbaarheidsinterval 6,13-46,31). [7]

De pathofysiologie van PN is nog niet volledig opgehelderd, maar wordt beschouwd als multifactorieel, met zowel neurale als immunologische dysregulatie (figuur 1). [8-10] Bij PN wordt een verminderde intraepidermale en verhoogde intradermale zenuwvezeldichtheid waargenomen, in combinatie met een toegenomen expressie van nerve growth factor (NGF). [11] Deze veranderingen dragen bij aan neurale sensitisatie en een verlaagde drempel voor jeukperceptie. Neuropeptiden zoals substance P (SP) en calcitonin gene-related peptide (CGRP) bevorderen de infiltratie van immuuncellen, welke pro-inflammatoire cytokinen (zoals IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) en groeifactoren (zoals vascular endothelial growth factor (VEGF) en NGF) produceren. Dit leidt tot chronische inflammatie, fibrose en epidermale hyperplasie. Daarnaast speelt centrale sensitisatie (verhoogde gevoeligheid van het centrale zenuwstelsel voor jeukprikkels) een rol, met verhoogde neurale activiteit in jeukgerelateerde hersengebieden. [10,12] Het complexe samenspel tussen neurale en immunologische dysregulatie leidt tot een chronische jeuk-krabcyclus, die centraal staat in het ontstaan en voortbestaan van PN.

DIAGNOSE

De diagnose PN wordt primair gesteld op basis van het klinisch beeld, waarbij het identificeren van mogelijke onderliggende

¹ Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

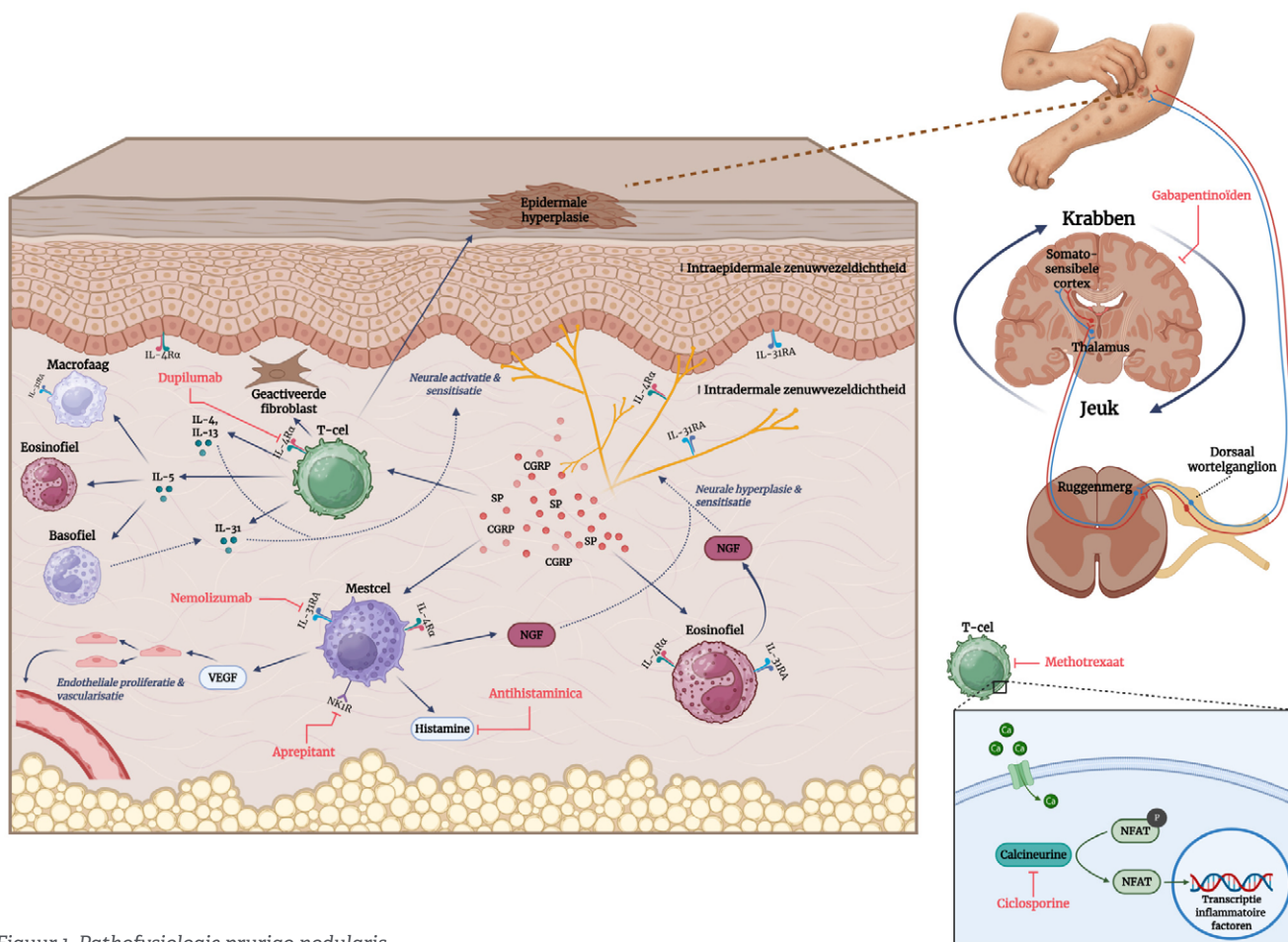
³ Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie en allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie en allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁵ Aios dermatologie en postdoctoraal onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁶ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Deze auteurs delen het eerste auteurschap.



Figuur 1. Pathofysiologie prurigo nodularis.

Lijst van afkortingen: IL – interleukine; SP – substance P; CGRP – calcitonin gene-related peptide; VEGF – vascular endothelial growth factor; NGF – nerve growth factor; NFAT – nuclear factor of activated T-cells; Ca – calcium.

oorzaken essentieel is. Dit vereist een grondige anamnese gericht op dermatologische voorgeschiedenis en voorkomen van systeemziekten, medicatiegebruik en het uitvragen van B-symptomen, gevolgd door dermatologisch onderzoek. Laboratoriumonderzoek kan bijdragen aan het identificeren van onderliggende systemische/metabole/infectieuze oorzaken en omvat onder andere: bloedbeeld, leukocytdifferentiatie, BSE, CRP, ferritine, leverenzymen, kreatinine, ureum, TSH, T4, nuchter glucose, HbA1c, HIV en hepatitis serologie. [6,13] Aanvullend onderzoek, zoals parasitair onderzoek, totaal en specifiek IgE, beeldvorming en neurologisch onderzoek kan op indicatie worden verricht. [6,13] Bij atypische presentaties of therapieresistente gevallen kan een huidbiopt (hematoxyliene-eosinekleuring, immunofluorescentie) bijdragen aan het uitsluiten of aantonen van relevante differentiaal diagnoses. [6,13]

BEHANDELING

De behandeling van PN vereist een individuele, multidisciplinaire en stapsgewijze aanpak (figuur 2). [14] Behandelingen worden grotendeels off-label toegepast wegens het ontbreken van geregistreerde indicaties. Dupilumab is het enige door de Europese Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) geregistreerde geneesmiddel dat in Nederland vergoed is voor de behandeling van PN. Dupilumab is in Nederland geïndiceerd bij patiënten ≥ 18 jaar met een kli-

nische diagnose van matig tot ernstige PN (minimaal 20 noduli met bilaterale distributie), een ziekte duur van > 6 maanden, een Numeric Rating Scale (NRS) jeuk score van ≥ 7 en/of Investigator's Global Assessment of Prurigo Nodularis (IGA-PN) score ≥ 3 . Patiënten moeten daarnaast onvoldoende hebben gereageerd op intensieve lokale therapie (al dan niet gecombineerd met lichttherapie) én op minimaal één (off-label) systemische behandeling (zoals orale immunosuppressiva, anti-epileptica, anti-depressiva) gedurende ten minste 4 maanden. Bij aanwezigheid van comorbiditeiten of medicatie-interacties kan het de voorkeur hebben om direct met dupilumab te starten. [15] Andere doelgerichte therapieën, zoals IL-31 antagonisten en JAK-remmers, worden onderzocht. [14] Zo is nemolizumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen IL-31 receptor alfa, reeds goedgekeurd door de EMA voor matig tot ernstige PN bij volwassenen; het vergoedingstraject in Nederland loopt momenteel.

KLINISCHE STUDIES

De effectiviteit en veiligheid van dupilumab (300 mg subcutaan elke 2 weken) in combinatie met topische corticosteroiden (TCS) bij volwassen met PN werden onderzocht in twee vergelijkbare fase 3-gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde multicenterstudies: LIBERTY-PN PRIME (n=151) en PRIME2 (n=160). [16] Deze studies toonden aan dat



Figuur 2. Behandelstrategie voor prurigo nodularis op basis van huidige literatuur en Richtlijn Chronische jeuk NVDV. IL-31 inhibitors worden nog niet vergoed in Nederland. Lijst van afkortingen: NB-UVB – Nauwe band ultraviolet B; PUVA – Psoralen plus ultraviolet A

na 24 weken 58,8% van de patiënten in de dupilumab groep een verbetering van ≥ 4 punten behaalde op de NRS voor ergste jeuk (Peak Pruritus NRS, schaal 0-10 punten), tegenover 19,0% in de placebogroep. Daarnaast had 46,4% van de patiënten in de dupilumab groep na 24 weken ≤ 5 noduli (overeenkomend met een Investigator Global Assessment Prurigo Nodularis Staging [IGA-PN-S] score van 0 of 1), vergeleken met 17,1% in de placebogroep. Verder werden in de dupilumab groep ten opzichte van placebo ook significante verbeteringen gezien in pijn, kwaliteit van leven en symptomen van angst en depressie. In beide studies werden vooral milde bijwerkingen gemeld, waarbij conjunctivitis vaker voorkwam in de dupilumab groep (3,9%) dan in de placebogroep (1,3%).

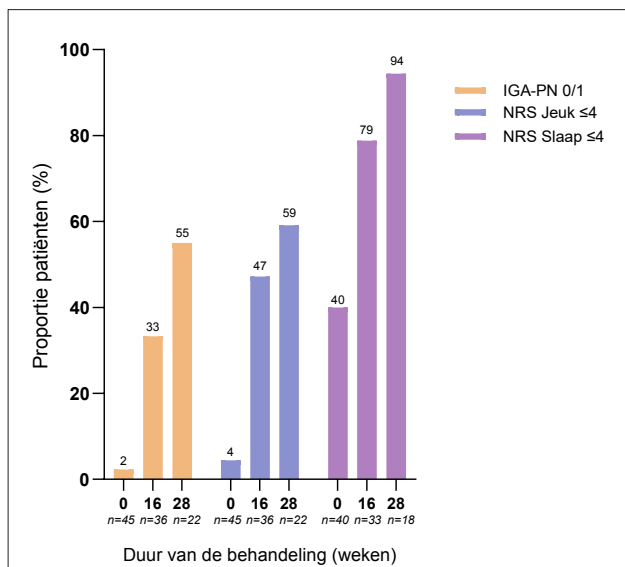
REAL-WORLD DATA

Ondertussen zijn ook de eerste resultaten van studies uit de dagelijkse praktijk beschikbaar. In een retrospectieve cohortstudie (N=64) van Chiricozzi et al. behaalde 85% van de patiënten een vermindering van ≥ 4 punten op de gemiddelde wekelijkse NRS jeuk (schaal 0-10) na 16 weken behandeling met dupilumab, oplopend tot 97,5% na 52 weken behandeling. [17] Daarnaast had 21,9% van de patiënten een IGA-PN-S score van 0/1 wat gelijk staat aan ≤ 5 noduli na 16 weken, en 60,9% na 52 weken behandeling. [18]

Een eerste analyse van de prospectieve multicenter BioDay-cohortstudie includeerde 45 patiënten met PN die werden

behandeld met dupilumab. Van de patiënten was 55,6% vrouw en 62,2% had een atopische aandoening, waaronder atopische dermatitis, allergische rhinoconjunctivitis, astma en voedselallergieën. De gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling was 60,2 jaar (SD $\pm 18,5$). Bij aanvang van de behandeling bedroeg de gemiddelde IGA-PN score 3,3 (SD $\pm 0,7$), passend bij matig tot ernstige ziekteactiviteit. De gemiddelde wekelijkse NRS jeuk was 7,3 (SD $\pm 1,6$), wat duidt op aanzienlijke jeuk. Ook de slaapkwaliteit werd negatief beïnvloed door PN, met een gemiddelde wekelijkse NRS-score voor slaapverstoring van 4,9 (SD $\pm 3,2$) op een schaal van 0 tot 10, waarbij 10 betekent dat de slaap volledig verstoord is. Verder bevond 13,3% van de patiënten zich bij aanvang van de behandeling in een washout-fase van andere systemische medicatie of gebruikte gelijktijdig nog andere systemische middelen, zoals bijvoorbeeld ciclosporine of methotrexaat.

Na 16 weken had 33% van de patiënten ≤ 5 noduli (IGA-PN score van 0 of 1) oplopend tot 55% na 28 weken behandeling (Figuur 3). In dezelfde periode namen zowel jeuk als slaapverstoring sterk af. Na 28 weken lag de NRS-score voor jeuk bij 59,1% van de patiënten en voor slaapverstoring bij 94,4% onder de klinisch relevante drempel van 4 (figuur 3 en 4). Patiënten met een atopische comorbiditeit, (n=28) toonden een gunstiger behandelrespons dan niet-atopische patiënten (n=17), met significant lagere IGA-PN scores op zowel week 16 als 28 (p=0,033).



Figuur 3. Proportie patiënten dat op week 16 en week 28 de afkappunten behaalt voor de Investigator Global Assessment Prurigo Nodularis (IGA-PN; score 0/1) en de wekelijkse gemiddelde Numeric Rating Scale (NRS) voor jeuk en slaap (≤ 4), vergeleken met baseline.

De meest gemelde bijwerkingen betroffen oogproblematiek ($n=7$, 15,5%) zoals droge ogen en conjunctivitis en artralgie of myalgie ($n=7$, 15,5%). Drie patiënten (6,7%) stopten met de behandeling: één wegens onvoldoende effect, één vanwege bijwerkingen, en één op eigen verzoek.

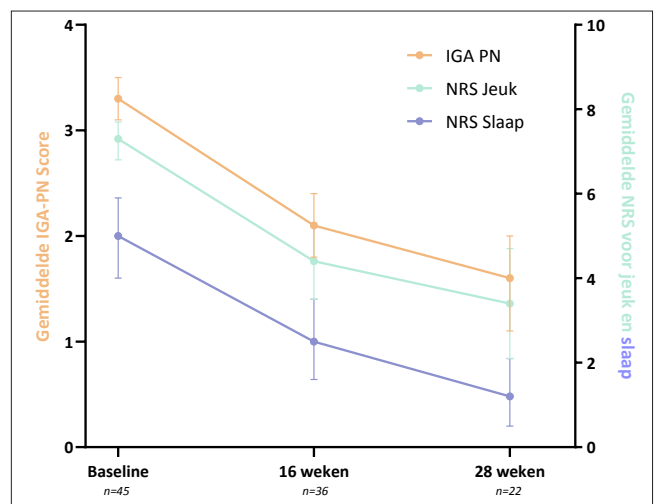
Deze voorlopige resultaten laten zien dat dupilumab in de dagelijkse praktijk effectief is in het verminderen van PN-laesies, jeuk en slaapverstoring, en over het algemeen goed wordt verdragen. De 52-weeksresultaten, met een focus op de lange termijn effectiviteit en bijwerkingen, worden gepresenteerd tijdens de NVDV Wetenschappelijke Vergadering in november 2025, georganiseerd door het Universitair Medisch Centrum Groningen.

TREFWOORDEN

Prurigo nodularis – pruritus – dupilumab - jeuk-krabcyclus - therapieresistente dermatosen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer. M.S. de Bruin-Weller: was adviseur, consultant, spreker, onderzoeker en/of ontving onderzoekssubsidies van: AbbVie, Amgen, Almirall, Eli-Lilly, Galderma, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi and Takeda. L.F. van der Gang: was spreker voor AbbVie en Sanofi. Vergoeding werd volledig uitbetaald aan de afdeling.



Figuur 4. De ziekte-ernst werd bepaald aan de hand van de gemiddelde Investigator's Global Assessment for Prurigo Nodularis (IGA PN; score 0-4) en de wekelijkse gemiddelde Numeric Rating Scale (NRS) voor jeuk en slaap (score 0-10). Scores op week 16 en 28 werden vergeleken met baseline, waarbij lagere waarden een verbetering aanduiden.

LITERATUUR

- Elmiah S, Kim B, Berger T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747-760.
- Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, anxiety and suicidal ideation in prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv40677.
- Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-1565.
- Geng RSQ, Sood S, Heung M, et al. Prevalence and incidence of prurigo nodularis: A systematic review of population-based studies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2025;0(0).
- Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):480-483.e4.
- Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e7.
- Li W, Pi Y, Xu J. Association between atopic dermatitis and prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2025;64(2):282-286.
- Liao V, Cornman HL, Ma E, Kwatra SG. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. *Br J Dermatol.* 2024;190(6):798-810.
- Wong LS, Yen YT. Chronic nodular prurigo: an update on the pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12390.
- Yook HJ, Lee JH. Prurigo nodularis: Pathogenesis and the horizon of potential therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5164.
- Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):85-91.
- Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):17-34.

13. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Chronische jeuk. NVDV; 2022. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_jeuk/startpagina_chronische_jeuk.html.
14. Brooks SG, Yosipovitch G. Prurigo nodularis in 2025: Current and emerging treatments. *Clin Dermatol*. 2025;S0738-081X(25)00096-3.
15. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Standpunt dupilumab bij volwassenen met prurigo nodularis. 2022. Beschikbaar via: <https://nvdv.nl/patienten/nvdv/standpunten-en-leidraden/dupilumab-bij-volwassenen-met-prurigo-nodularis-standpunt>.
16. Yosipovitch G, Kim BS, Kwatra SG, et al. Dupilumab improves pruritus and skin lesions in patients with prurigo nodularis: Pooled results from 2 phase 3 trials (LIBERTY-PN PRIME and PRIME2). *JAAD Int*. 2024;16:163-174.
17. Chiricozzi A, Gori N, Ippoliti E, et al. Long-term therapeutic response to dupilumab in patients affected by prurigo nodularis: A real-world retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(10):e892-e895.
18. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A new Instrument for use in clinical trials. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00401.

CORRESPONDENTIEADRES

Octavian I. Bacoş-Cosma

E-mail: i.bacos-cosma@umcg.nl



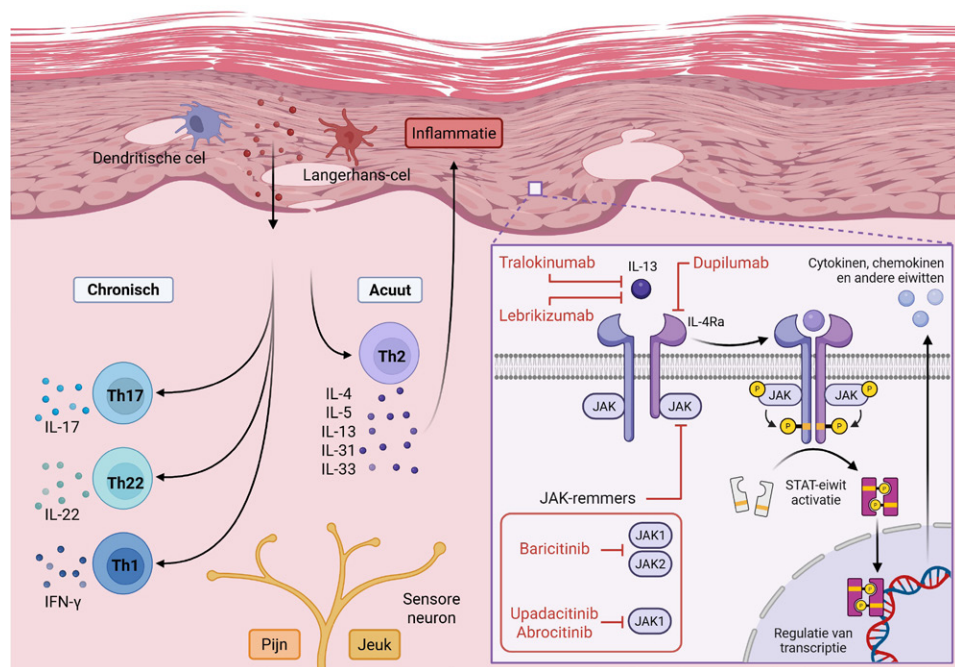
JAK-remmers bij constitutioneel eczeem: effectiviteit en infectierisico

Esmé Kamphuis¹, Tabitha Piet², Octavian Bacoş-Cosma³, Lian van der Gang⁴,
Marjolein de Bruin-Weller⁵, Laura Loman⁶, Marie-Louise Schuttelaar⁷

Constitutioneel eczeem (CE) is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening. De aandoening wordt primair gedreven door een T-helper 2 (Th2)-gedeelteerde immuunrespons. In de afgelopen decennia is echter duidelijk geworden dat ook de Th1-, Th17- en Th22-cytokinepaden bijdragen aan de pathogenese van CE. Door toegenomen inzicht in de rol van verschillende cytokines bij CE zijn meerdere gerichte therapieën ontwikkeld.

De biologicals dupilumab, tralokinumab en lebrikizumab richten zich op interleukine (IL)-4 en/of IL-13 (zie figuur 1). Door het remmen van deze cytokines verminderen ze de Th2-gemedieerde inflammatie, verlagen ze indirect de expressie van IL-31 en TSLP (twee belangrijke cytokines die bijdragen aan jeuk) en herstellen ze de huidbarrièrefunctie door normalisatie van de expressie van barrière-eiwitten zoals filaggrine, involucrine en loricrine (die door IL-4/IL-13 worden onderdrukt). [1] In tegenstelling tot biologicals grijpen Janus

kinase (JAK)-remmers breder in door intracellulair de signaaltransductie te remmen van meerdere cytokines tegelijk. Dit wordt bereikt door de blokkade van gemeenschappelijke JAK-enzymen die gekoppeld zijn aan verschillende cytokine-receptoren.[2] Hierdoor worden door JAK-remmers ook Th1-, Th17- en Th22-gemedieerde cytokines geremd. In tegenstelling tot Th2-biologicals kunnen JAK-remmers ook pijn verminderen via remming van JAK/STAT-signalroutes. [1]



Figuur 1. Pathofysiologie en behandelopties van constitutioneel eczeem. De afbeelding is gemaakt met Biorender.

1. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
2. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
3. Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
4. Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
5. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
6. Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
7. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

JAK-remmers kunnen mogelijk voordelen bieden voor specifieke patiëntengroepen aangezien ze niet alleen aangrijpen op de Th2-gemedieerde inflammatie. Th2-cytokines domineren in de acute fase van CE, terwijl Th1-cytokines lijken te domineren in de chronische fase van CE. Bij oudere patiënten met CE worden lagere niveaus van Th2/Th22-cytokines gevonden en een toename van activatie van Th1/Th17-cytokines. [3] Europese patiënten met CE worden doorgaans gekenmerkt door een sterke activatie van Th2, terwijl het Aziatische endotype een combinatie laat zien van zowel Th2-, Th17- als Th22-expressie. [4]

Biologicals en JAK-remmers zijn geïndiceerd voor patiënten met matig tot ernstig CE die tenminste 4 maanden een conventioneel systemisch middel (bijvoorbeeld ciclosporine) hebben gebruikt zonder voldoende effect, of indien er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze conventionele middelen. [5] Om een keuze te maken tussen een biological en JAK-remmer moet rekening worden gehouden met patiëntkenmerken, comorbiditeiten, effectiviteit, bijwerkingenprofiel en de wensen en voorkeuren van de patiënt. In de praktijk blijken met name JAK-remmers gepaard te gaan met uitdagingen zoals infectierisico's, bijwerkingen en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen, zoals vaccinaties. Binnen het Nederlandse Bioday register, waarin 20 academische en perifere ziekenhuizen samenwerken, worden momenteel langetermijngegevens verzameld gericht op de effectiviteit en veiligheid van JAK-remmers in de dagelijkse praktijk. In dit artikel zullen we in gaan op de reeds gepubliceerde data over de effectiviteit en veiligheid van JAK-remmers.

EFFECTIVITEIT VAN JAK-REMMERS

Uit klinische studies blijkt dat baricitinib, upadacitinib en abrocitinib effectieve behandelopties zijn voor CE. Er zijn enkele klinische studies die de effectiviteit van JAK-remmers vergelijken met biologicals. In een gerandomiseerde klinische studie van Blauvelt et al. wordt de effectiviteit van upadacitinib vergeleken met dupilumab voor de behandeling van CE. [6] Na 16 weken behaalt 72,4% van de upadacitinibgroep een verbetering van $\geq 75\%$ op de Eczema Area Severity Index (EASI-75) tegenover 62,6% van de dupilumabgroep. Reich et al. vergelijkt in een gerandomiseerde klinische studie de effectiviteit van abrocitinib met die van dupilumab. [7] Abrocitinib laat op deze relatief vroege meetmomenten betere resultaten zien dan dupilumab. Een verbetering van ≥ 4 punten op de Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4) in week 2 en een verbetering van $\geq 90\%$ op de EASI (EASI-90) in week 4 worden behaald door respectievelijk 48% en 29% van de patiënten in de abrocitinibgroep en door respectievelijk 26% en 15% in de dupilumabgroep. Silverberg et al. vergelijkt de effectiviteit van biologicals en JAK-remmers na 12-16 weken in een netwerk meta-analyse met gegevens uit fase 3-onderzoeken. [8] Op basis van EASI-75 is upadacitinib 30mg de meest effectieve behandeling, gevolgd door abrocitinib 200mg en upadacitinib 15mg. Lebrikizumab 250mg, dupilumab 300mg en abrocitinib 100mg volgen daarna met vergelijkbare uitkomsten. In een langetermijn netwerk meta-analyse van dezelfde auteur wordt echter gevonden dat de effectiviteit van JAK-remmers en biologicals vergelijkbaar is. [9] Hoewel JAK-remmers op de

korte termijn dus mogelijk effectiever zijn dan biologicals, verdwijnen deze verschillen op de langere termijn.

Ook in de dagelijkse praktijk laten JAK-remmers veelbelovende resultaten zien bij patiënten met CE op basis van data uit het BioDay register. [10-13] De kans op het behalen van EASI ≤ 7 na 16 weken is 29% in de baricitinibgroep, 73% in de upadacitinibgroep en 84% in de abrocitinibgroep. Upadacitinib en abrocitinib lijken hierbij mogelijk effectiever te zijn dan baricitinib. Opvallend is het snelle effect van JAK-remmers dat in deze studies al bij het eerste meetmoment (week 4) objectiveerbaar is. JAK-remmers vertonen ook een goede effectiviteit bij patiënten die eerder onvoldoende respons hadden op behandeling met dupilumab. Het kan dus zinvol zijn om te switchen van een biological naar een JAK-remmer.

VEILIGHEID EN BIJWERKINGEN VAN JAK-REMMERS

Bij de keuze voor systemische behandeling is niet alleen de snelheid van het effect, maar ook veiligheid van belang. Volgens de richtlijn *Constitutioneel eczeem* en dagelijkse praktijkdata zijn bij dupilumab oogheelkundige klachten, met name conjunctivitis, de meest voorkomende bijwerking. In de dagelijkse praktijk treedt dit bij circa 33% van de patiënten op, in wisselende ernst. Andere bijwerkingen zijn onder andere eosinofilie, injectieplaatsreacties en huiduitslag in het gezicht. [5,14]

Bij JAK-remmers worden bovensteluchtweginfecties (baricitinib, upadacitinib), hoofdpijn (baricitinib, abrocitinib), eczema herpeticum/herpes simplex infecties (upadacitinib, abrocitinib en barocitinib) en acne (upadacitinib, abrocitinib) het vaakst gemeld. [5,15-18] BioDay-data bevestigen dat infecties in de dagelijkse praktijk de belangrijkste bijwerking vormen. In een studie onder 1793 patiënten met 2366 behandelperiodes waren er in totaal 794 infecties gemeld (incidentie van 19,6 per 100 patiëntjaren). [19] De meeste infecties waren mild (30,6%, $n=243/794$) tot matig (62,5%, $n=496/794$) en vereisten doorgaans geen medische interventie. Bij 52 infecties (6,5%, $n=52/794$) in 41 behandelperiodes (1,7%, $n=41/2366$) leidde de infectie tot het definitief staken van de behandeling. Het staken van de behandeling kwam het meeste voor bij patiënten met het gebruik van JAK-remmers (82,9%, $n=34/41$). De voornaamste oorzaken van staken waren herpes simplex (26,5%, $n=9/34$), herpes zoster (20,6%, $n=7/34$) en bacteriële huidinfecties (26,5%, $n=9/34$). Ernstige infecties (4,9%, $n=39/794$) betroffen met name luchtweginfecties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was (38,5%, $n=15/39$).

JAK-remmers lieten een hogere incidentie van infecties zien (58,4-65,5 per 100 patiëntjaren) in vergelijking met biologicals (13,6-22,0 per 100 patiëntjaren). [19] Ook na correctie voor mogelijke confounders bleek dat het risico op infectie bij behandeling met JAK-remmers verhoogd was ten opzichte van dupilumab: abrocitinib (hazardratio (HR) 4,1; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 3,1-5,5), baricitinib (HR 4,2; 95% BI: 2,9-6,2) en upadacitinib (HR 4,0; 95% BI: 3,2-5,0); allen met $p < 0,0001$. Ook de incidentie van ernstige infecties was hoger bij gebruik van JAK-remmers vergeleken met dupilumab, maar de absolute aantallen waren laag. Herpes simplex kwam duidelijk

vaker voor bij JAK-remmers dan bij biologicals, met een incidentie tot 17,2 per 100 patiëntjaren bij abrocitinib, versus 2,6 per 100 patiëntjaren bij dupilumab. De infectierisico's bij JAK-remmers bleken dosisafhankelijk met een hogere incidentie van infecties bij hogere doseringen. [15-19]

JAK-remmers bieden een effectieve en snelwerkende behandeloptie bij CE, ook bij falen op dupilumab. Het verhoogde risico op (ernstige) infecties vraagt echter om zorgvuldige patiëntselectie en actieve monitoring. Met name voor patiënten met een verhoogd infectierisico kunnen biologicals een veiliger alternatief zijn. De richtlijn *Constitutioneel eczeem* biedt praktische handvatten om een onderbouwde keuze te maken tussen JAK-remmers en biologicals. [5]

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – JAK-remmers – effectiviteit – veiligheid – infectierisico

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

L.F. van der Gang is spreker voor AbbVie en Sanofi. M.S. de Bruin-Weller is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Galderma, LEO Pharma, Pfizer, Regeneron, Sanofi and Takeda. M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer. De overige auteurs hebben geen belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Kwatra SG, Misery L, Clibborn C, Steinhoff M. Molecular and cellular mechanisms of itch and pain in atopic dermatitis and implications for novel therapeutics. *Clin Transl Immunology*. 2022;9:11(5):e1390.
2. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5.
3. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309-15.
4. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11.
5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn constitutioneel eczeem: Startpagina - Constitutioneel eczeem - Richtlijn - Richtlijndatabase. Geraadpleegd op 01-07-2025.
6. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055.
7. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273-282.
8. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: An updated network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(10):2247-2264.
9. Silverberg JI, Armstrong A, Blauvelt A, Reich K. Assessment of efficacy and safety outcomes beyond week 16 in clinical trials of systemic agents used for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in combination with topical corticosteroids. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(6):913-25.
10. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA et al. Daily practice experience of baricitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: results from the BioDay registry. *Acta Derm Venereol*. 2022;24:102:adv00820.
11. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuithoff NPA et al. Effectiveness of upadacitinib in patients with atopic dermatitis including those with inadequate response to dupilumab and/or baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv00872.
12. Kamphuis E, Loman L, Han HL et al. Experiences from daily practice of upadacitinib treatment on atopic dermatitis with a focus on hand eczema: Results from the BioDay registry. *Contact dermatitis*. 2023;88:351-62.
13. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L et al. Real-world experience of abrocitinib treatment in patients with atopic dermatitis and hand eczema: up to 28-week results from the BioDay registry. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv19454.
14. Achten RE, Bakker DS, van Luijk CM et al. Ocular surface disease is common in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2022 Jun;52(6):801-805.
15. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22: 693-707.
16. Katoh N, Ohya Y, Murota H, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int*. 2022;6: 27-36.
17. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145: 877-884.
18. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
19. van der Gang LF, Atash K, Zuithoff NPA et al. Infection risk in atopic dermatitis patients treated with biologics and JAK inhibitors: BioDay results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Apr 3. doi: 10.1111/jdv.20674. Epub ahead of print. PMID: 40176741.

CORRESPONDENTIEADRES

Esmé Kamphuis

E-mail: e.kamphuis01@umcg.nl



Een update over acrylaten en hun implicaties

Nagelcosmetica onder de loep

Angelique Voorberg¹, Marie-Louise Schuttelaar²

Het gebruik van nagelcosmetica met (meth)acrylaten neemt sterk toe. Niet alleen in salons, maar ook thuis. Tegelijkertijd stijgt het aantal contactallergieën, vaak met verstrekkende gevolgen. Van pulpitis tot periorbitaal contacteczeem, en van beroepsmatige beperkingen tot het niet kunnen ondergaan van medische behandelingen zoals dentale implantaten. Ondanks EU-regelgeving blijft de prevalentie stijgen. In dit artikel bespreken we de kliniek, diagnostiek en implicaties van sensibilisatie door nagelacrylaten, en onderbouwen we het belang van betere preventie, diagnostiek en bewustwording.

ACHTERGROND

De populariteit van (meth)acrylaatbevattende nagelproducten blijft stijgen, en daarmee ook de incidentie van contactallergieën op acrylaten. De afgelopen jaren is er toegenomen aandacht voor de gezondheidseffecten van deze cosmetica, vooral sinds de opkomst van speciale kunstnagel kits voor thuisgebruik. Naast traditionele acrylaatsystemen (monomeren vloeistof die gecombineerd wordt met polymeren poeder) bevatten ook diverse andere nagelcosmetica (meth)acrylaten, zoals producten binnen de gelsystemen (bijv. gellak, builder-in-a-bottle lak, rubber base lak) (figuur 1). (Meth)acrylaten zijn sterke contactallergenen, waarbij onvolledig uitgeharde monomeren de huid binnendringen, een type IV-overgevoeligheidsreactie uitlokken, en zelfs op afstand van de aangebrachte kunstnagels of handen contacteczeem kunnen veroorzaken, zoals periorbitaal. [1]

Bij personen met een contactallergie voor (meth)acrylaten kunnen klinisch relevante reacties optreden op acrylaten of

kruisreacties op andere acrylaten in tandheelkundige materialen, medische hulpmiddelen (zoals pleisters en insulinepompen) en industriële producten. [2]

In een 8-jaars retrospectieve Nederlandse studie werd gevonden dat 1,6% van alle patiënten (2,3% van alle geteste vrouwen) met epicutane allergietesten (ECAT) een contactallergie had voor nagelacrylaten. [3] Hierbij had 97% van de patiënten een positieve reactie op 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA). In een recente retrospectieve multicenter studie van 7 Europese centra werd onderzocht of de prevalentie van een contactallergie op HEMA dalende was, in verband met de strengere regulatie door de Europese Unie op producten die HEMA en di-HEMA trimethylhexyldicarbamaat bevatten. Echter werd aangetoond dat de prevalentie voor een contactallergie op HEMA juist steeg van 0,91% in 2016 naar 1,98% in 2023. [4] De Europese Unie heeft eind 2020 gepoogd het gebruik van HEMA en di-HEMA TMHDC aan banden te leggen door middel van de Europese Cosmeticaverordening (EC 1223/2009),

PRODUCT	TYPE ACRYLAAT	MEEST VOORKOMENDE ALLERGENEN
ACRYLSYSTEMEN	METHACRYLATEN	HEMA, HPMA, EMA, TEGDMA, TMPTMA, BMA, MMA*
GELSYSTEMEN	METHACRYLATEN	HEMA, HPMA, EGDMA, di-HEMA TMHDC, THFMA, EMA, HEA, IBOA, TMPTMA, BMA, MMA*
DIPPING POWDER	CYANOACRYLATEN	ECA, MCA
NAGELLIJM	CYANOACRYLATEN	ECA, MCA

Figuur 1. Overzicht van acrylaatbevattende nagelcosmetica. BMA, benzylmethacrylaat; ECA, ethylcyanoacrylaat; EGDMA, ethyleenglycoldimethacrylaat; EMA, ethylmethacrylaat; HEA, 2-hydroxyethylacrylaat; HEMA, 2-hydroxyethylmethacrylaat; di-HEMA TMHDC, di-HEMA trimethylhexyldicarbamaat; HPMA, 2-hydroxypropylmethacrylaat; IBOA, isobornylacrylaat; MCA, methylcyanoacrylaat; MMA, methylmethacrylaat; TEGDMA, triethyleenglycoldimethacrylaat; THFMA, Tetrahydrofurfurylmethacrylaat; TMPTMA, trimethylolpropantrimethacrylaat. *MMA komt nog zelden voor in producten i.v.m. strengere internationale regelgeving, maar kan in goedkope of geïmporteerde producten aanwezig zijn.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

waarbij producten die HEMA of di-HEMA TMHDC bevatten alleen gebruikt mogen worden door professionele nagelstylisten en ook waarschuwingen moeten bevatten. [5] Zowel 'alleen voor professioneel gebruik' als 'kan een allergische reactie veroorzaken' moeten als waarschuwing op de verpakking van deze producten aanwezig zijn. In een Nederlandse studie waarin 394 nagelcosmetica werden bekeken, bleek dat bij 35-55% van de producten deze waarschuwingen niet op de verpakking aanwezig zijn. [6]

DIAGNOSTIEK

HEMA zit in de Europese standaardreeks sinds januari 2019 en is een goede indicator voor contactallergieën door (meth)acrylaten. [7] Bij de diagnostiek naar een contactallergie door nagelcosmetica is het van belang om het type nagelproduct dat patiënt gebruikt te achterhalen. Zo werken meerdere thiouks, zoals dipping powder nagels en plaknagels, met een ander systeem dan gel- en acrylnagels, waarbij cyanoacrylaten de boosdoener zijn. Daarnaast zijn steeds meer producten vrij van HEMA, waardoor het ook belangrijk is om naast HEMA andere acrylaten te testen in een aanvullende acrylatenreeks. De belangrijkste acrylaten in nagelcosmetica naast HEMA betreffen de 2-hydroxypropyl methacrylaat (HPMA), ethyle-neglycol dimethacrylaat (EGDMA), tetrahydrofurfuryl methacrylaat (THFMA) en 2-hydroxyethyl acrylaat (HEA). [8]

Een recente studie toonde aan het bij het niet testen met een additionele acrylatenreeks tijdens de epicutane allergietesten, ongeveer 14.4% van de patiënten met een contactallergie voor nagelacrylaten gemist wordt. [9] Als zowel HEMA, als HPMA en de EGDMA worden getest, verlaagt dit het gemiste percentage contactallergieën op nagelacrylaten naar slechts 2%. Bij het uitvoeren van epicutane allergietesten met acrylaten



Figuur 2.

is het daarnaast van belang dat de met acrylaatge vulde testkamers meteen worden aangebracht, omdat acrylaten snel kunnen verdampen op kamertemperatuur en dit kan leiden tot vals negatieve reacties.

KLINISCH BEELD

Patiënten presenteren zich veelal met handeczeem, vooral gelokaliseerd op de vingertoppen. Vaak betreft het een pulpitis beeld, met erythematosquameuze papels, hyperkeratose en rhagaden op de vingertoppen. Dit laatste patroon wordt met name gezien bij nagelstylisten ten gevolge van chronische beroepsmatige blootstelling, waarbij de dominante hand het sterkst is aangedaan. [10] Veelal is er ook sprake van (chronische) paronychia (figuur 2), waarbij veelvuldig distale onycholyse en onychodystrofie gezien wordt. In de acute fase kunnen er vesiculobulleuze reacties optreden. [11] Tijdens de polymerisatie fase kunnen ook onbewust andere delen van de huid worden aangeraakt, waardoor er bijv. in het gelaat contacteczeem optreedt. [10, 12] Dit lijkt met name bij consumenten op te treden. Een andere route van overdracht van allergenen waardoor contacteczeem door nagelacrylaten in het gelaat kan ontstaan is via het airborne mechanisme zijn. Dit zou met name een overdrachtsroute bij acrylaatnagels kunnen zijn, waarbij het lang duurt tot de polymerisatie ten einde komt en er extensief gevijld wordt, waarbij er monomeren in de lucht terecht kunnen komen.

PREVENTIE

Als primaire preventie is het belangrijk dat professionals goede bescherming dragen door middel van handschoenen waarbij geen penetratie van acrylaten kan optreden, zoals polyethyleen/ethylene vinyl alcohol handschoenen. [8] Het dragen van een mondmasker, beschermingsbril en goede ventilatie in zowel de werkruimte als in de werktafel kunnen hierbij directe overdracht van allergenen en airborne overdracht voorkomen. Studies tonen aan dat nagelsalons vaak niet voldoen aan ventilatienormen en dat het gebruik van lokale afzuiging boven/in werktafels significant bijdraagt aan het verminderen van blootstelling aan vluchtige allergenen zoals (meth)acrylaten. [13] Daarnaast is educatie van consumenten essentieel, net als het aandringen op correcte labels en waarschuwingen. Na het optreden van sensibilisatie dient de persoon in kwestie contact met acrylaten te vermijden.

CONCLUSIE

Ondanks de strengere wetgeving rondom nagelcosmetica, bevestigen de cijfers van een stijgende prevalentie van allergieën door nagelacrylaten dat de huidige EU-maatregelen onvoldoende effect hebben. Dit onderstreept de noodzaak voor meer primaire preventie in het kader van strengere regelgeving, maar ook primaire preventie door middel van goede beschermingsmiddelen en educatie blijft belangrijk.

LEERPUNTEN

- De toenemende toepassing van (meth)acrylaatbevattende nagelcosmetica gaat gepaard met een stijgende incidentie van contactallergieën, waarbij HEMA de meest voorkomende sensibilisator is.
- Voor adequate diagnostiek van een contactallergie op acrylaten in nagelcosmetica is het essentieel om, naast HEMA, aanvullende acrylaten mee te testen.
- Effectieve preventie vereist zowel professionele beschermingsmaatregelen als verbeterde productetikettering en consumenteneducatie, gezien de beperkte effectiviteit van huidige EU-regelgeving.

TREFWOORDEN

Contactallergie – kunstnagels – (meth)acrylaten – preventie – epicutane allergietest

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Sasseville D. Acrylates in contact dermatitis. *Dermatitis*. 2012;23(1):6-16.
2. Gatica-Ortega ME, Rodríguez-Lago L, Beneyto P, Pastor-Nieto MA, Borrego L. Prognosis and sequelae of meth(acrylate) sensitization in beauticians and consumers of manicure materials. *Contact Dermatitis*. 2023;89(6):471-479.
3. Steunebrink IM, de Groot A, Rustemeyer T. Contact allergy to acrylate-containing nail cosmetics: a retrospective 8-year study. *Contact Dermatitis*. 2024;90(3):262-265.
4. Wilkinson SM, Aerts O, Agner T, Bruze M, et al. Contact allergy to methacrylate containing nail products: lack of impact of EU

legislation. An audit on behalf of the European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis*. 2025;92(4):283-290.

5. Commission Regulation (EU) 2020/1682 of 12 November 2020 amending Annex III to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. *Off J Eur Union*. 2020;L379:31-33.
6. Steunebrink IM, de Groot A, Rustemeyer T. Presence of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and other (meth)acrylates in nail cosmetics, and compliance with EU legislation: An online market survey. *Contact Dermatitis*. 2024;90(1):60-65.
7. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87-92.
8. Litaïem N, Baklouti M, Zeglaoui F. Side effects of gel nail polish: A systematic review. *Clin Dermatol*. 2022;40(6):706-715.
9. Dascalu J, Polansky S, Khamaysi Z, Avitan-Hersh E, Nevet MJ. Is the use of the extended (meth)acrylate series - nails justified? Characterization of nail acrylate allergy in a tertiary medical centre. *Acta Derm Venereol*. 2024;124:adv41079.
10. Gonçalo M, Pinho A, Agner T, Andersen KE, et al. Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):254-260.
11. Coco-Viloin M, Giordano F. Severe bullous hand eczema from nail (meth)acrylates in an 8-year-old child. *Contact Dermatitis*. 2024;91(3):240-243.
12. Moreira J, Gonçalves R, Coelho P, Maio T. Eyelid dermatitis caused by allergic contact to acrylates in artificial nails. *Dermatol Reports*. 2017;9(1):7198.
13. Ceballos DM, Craig J, Fu X, Jia C, et al. Biological and environmental exposure monitoring of volatile organic compounds among nail technicians in the Greater Boston area. *Indoor Air*. 2019;29(4):539-550.

CORRESPONDENTIEADRES

Angelique Voorberg

E-mail: a.n.voorberg@umcg.nl



Toegankelijkheid van zorg bij (hand)eczeem

De rol van gezondheidsvaardigheden, zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten en teledermatologie

Marjolein Brands¹, Laura Loman², Marie-Louise Schuttelaar³

Eczeem, en vooral handeczeem, is een veelvoorkomende huidaandoening met een wisselend beloop, die grote invloed kan hebben op het dagelijks leven. Toch ervaren veel patiënten barrières bij het verkrijgen van goede zorg, bijvoorbeeld door wachttijden of beperkte vaardigheden om gezondheidsinformatie te begrijpen. Recente studies tonen aan dat aandacht voor gezondheidsvaardigheden, zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten en teledermatologie nieuwe kansen biedt om de zorg toegankelijker en/of effectiever te maken. Dit artikel belicht de nieuwste inzichten en de praktische betekenis hiervan voor zorgverleners en patiënten en illustreert hoe deze ontwikkelingen bijdragen aan betere, patiëntgerichte zorg.

TOEGANKELIJKHEID VAN ZORG

Toegankelijkheid vormt de basis voor kwalitatief hoogwaardige gezondheidszorg. Desondanks ervaren veel patiënten barrières die de toegang belemmeren. Toegankelijke zorg betekent passende zorg die aansluit bij de behoeften van de patiënt. Dit wordt beïnvloed door zowel systeemfactoren (zoals wachttijden) als patiëntgebonden factoren (zoals ziektebesef). [1]

Binnen de gezondheidszorg krijgen gezondheidsvaardigheden een steeds belangrijkere rol. Gezondheidsvaardigheden verwijzen naar het vermogen om informatie te verkrijgen, te begrijpen en toe te passen. Beperkte gezondheidsvaardigheden hangen samen met ongunstigere gezondheidsuitkomsten en minder doelmatig zorggebruik. [2] Daarnaast kan dit bijdragen aan verminderde therapietrouw of zelfs therapiefalen. Ook binnen de dermatologie zijn deze thema's relevant, met name bij veelvoorkomende chronische huidaandoeningen zoals (hand)eczeem. Bij (hand)eczeem is het essentieel dat patiënten beschikken over voldoende gezondheidsvaardigheden om de diagnose te begrijpen en preventieve en therapeutische adviezen op te volgen in uiteenlopende omstandigheden. (Hand)eczeem is een complexe aandoening met multifactoriële oorzaken, wat het voor patiënten soms uitdagend maakt om hun diagnose volledig te begrijpen. Daarnaast bestaat de behandeling onder andere uit preventieve maatregelen, zoals het vermijden van irriterende stoffen en het gebruik van emolliërs en corticosteroïden, waarbij therapietrouw cruciaal is.

Voor een volledig beeld van het beloop en de impact van (hand)eczeem zijn zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten, waarbij patiënten met vragenlijsten of beoordelingsinstrumenten hun klachten, symptomen en de impact van de ziekte beschrijven, van groot belang. Als aanvulling daarop biedt digitale zorg volop kansen om de toegankelijkheid tot de gezondheidszorg te verbeteren. Een belangrijke toepassing daarvan is teledermatologie, waarbij met foto's of videoconsulten huidziekten op afstand worden beoordeeld. Teledermatologie biedt bij (hand)eczeem nieuwe mogelijkheden voor regelmatige, laagdrempelige monitoring op afstand. In de spreekkamer kunnen patiënt en zorgverlener samen via foto's het beloop nauwkeuriger volgen. Dit is bij uitstek relevant voor handeczeem, omdat de handen relatief eenvoudig te fotograferen zijn.

NIEUWE INZICHTEN

Recente studies naar gezondheidsvaardigheden, zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten en teledermatologie bij (hand)eczeem bieden waardevolle inzichten. In een klinische studie onder patiënten met constitutioneel eczeem onderzochten Leeman et al. de prevalentie van beperkte gezondheidsvaardigheden. [3] De resultaten tonen aan dat een derde van de patiënten beperkte gezondheidsvaardigheden rapporteert, en dat bij 20% van alle deelnemers dit ook objectief wordt aangetoond met behulp van een instrument dat zowel lees- als rekenvaardigheden toetst. Daarnaast blijkt uit dezelfde studie dat deelnemers met een hogere leeftijd en/of lager oplei-

¹ Promovendus, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Aios dermatologie en postdoctoraal onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

dingsniveau vaker verminderde gezondheidsvaardigheden rapporteren. Ook ervaren patiënten met verminderde gezondheidsvaardigheden een lagere ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven.

Een tweede studie, uitgevoerd door Loman et al., onderzocht met behulp van vragenlijsten de gezondheidsvaardigheden van patiënten met handeczeem binnen de algemene bevolking van Noord-Nederland. [4] Uit deze studie blijkt dat bijna een kwart van de deelnemers met handeczeem beperkte functionele gezondheidsvaardigheden rapporteert, wat inhoudt dat zij moeite hebben met basisvaardigheden zoals het lezen van gezondheidsinformatie. Daarnaast geeft bijna de helft aan zelden met anderen over hun gezondheid te praten en verzamelt ruim 11% nooit medische informatie om medische beslissingen te kunnen maken. Evenals de studie van Leeman et al. laat deze studie zien dat deelnemers met een lager opleidingsniveau vaker verminderde gezondheidsvaardigheden rapporteren dan deelnemers met een hoger opleidingsniveau.

Om patiëntgerichte zorg te verbeteren, wordt steeds vaker gebruikgemaakt van zelfgerapporteerde uitkomsten. Zo toonden Hald et al. aan dat patiënten de ernst van hun handeczeem betrouwbaar kunnen inschatten met behulp van een 'photographic guide', waarbij patiënten hun huidafwijkingen kunnen vergelijken met voorbeeld foto's. [5] In 73% van de gevallen kwam de beoordeling overeen met die van een dermatoloog. Janstrup et al. onderzochten een patiëntgerichte versie van de Hand Eczema Severity Index (HECSI), een instrument dat normaal door artsen wordt gebruikt om de ernst van handeczeem te beoordelen. De beoordelingen door patiënten komen sterk overeen met die van artsen. [6] Molin et al. ontwikkelden de Hand Eczema Symptom Diary (HESD) en toonden aan dat deze vragenlijst betrouwbaar is in het meten van de symptomen zoals jeuk of pijn. [7] Wat betreft de kwaliteit van leven, lieten Oosterhaven et al. zien dat de Nederlandse versie van de Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ), onder meer, een betrouwbaar instrument is om de impact van handeczeem op het dagelijks functioneren nauwkeurig in kaart te brengen, bijvoorbeeld op het gebied van emotioneel welzijn. [8]

Als aanvulling op de zelfgerapporteerde uitkomstmaten, is er in toenemende mate aandacht voor de rol van teledermatologie. Zo onderzochten Ragamin et al. de validiteit en betrouwbaarheid van het beoordelen van de ernst van constitutioneel eczeem bij kinderen, aan de hand van foto's gemaakt door ouders/verzorgers. [9] Hiervoor werd de Eczema Area and Severity Index (EASI) gebruikt. De op foto's gebaseerde EASI-score correleert sterk met de EASI-score die tijdens een consult door de arts werd vastgesteld.

Een nog niet gepubliceerde validatiestudie onder patiënten met handeczeem onderzocht de validiteit en betrouwbaarheid van de diagnose en ernstbeoordeling op basis van door patiënten aangeleverde foto's. De studie toont een sensitiviteit van 85% en specificiteit van 79% voor het vaststellen van de diagnose handeczeem door de dermatoloog op basis van foto's. Ook blijken

de ernstbeoordelingen met behulp van de HECSI en de photographic guide op basis van foto's nauwkeurig en consistent. Als laatste onderzochten Okata-Karigane et al. een model gebaseerd op kunstmatige intelligentie dat op basis van door patiënten geüploade foto's de ernst van constitutioneel eczeem beoordeelt met de Three Item Severity (TIS)-score. [10] Het model detecteert met hoge nauwkeurigheid lichaamsdelen en eczeemgebieden en toont een sterke correlatie met de klinisch vastgestelde ernst door de dermatoloog of allergoloog, gemeten met SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)-score en TIS-score.

IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK

De bevindingen uit recent onderzoek werpen licht op belangrijke aandachtspunten én kansen voor de toekomst van de zorg bij (hand)eczeem.

Allereerst vraagt het herkennen van beperkte gezondheidsvaardigheden om bewustwording, waarbij opleidingsniveau en leeftijd kunnen helpen bij het signaleren van patiënten die extra ondersteuning nodig hebben. Aangezien het verbeteren van gezondheidsvaardigheden in de praktijk lastig blijkt, komt er steeds meer aandacht voor 'organisational health literacy': de mate waarin een zorgorganisatie in staat is om zorg zo in te richten dat deze voor alle patiënten begrijpelijk en toegankelijk is.

Teledermatologie biedt daarnaast belangrijke kansen voor de zorg aan (hand)eczeempatiënten, met name voor het monitoren van het wisselende beloop. Toekomstige ontwikkelingen, zoals kunstmatige intelligentie, kunnen de nauwkeurigheid van digitale beoordeling mogelijk nog verder vergroten, wellicht in combinatie met zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten. Voorwaarde voor succesvolle inzet is dat zorgverleners alert zijn op digitale vaardigheden en gezondheidsvaardigheden van patiënten. Samen vormen deze inzichten een basis voor meer patiëntgerichte en toegankelijke zorg bij (hand)eczeem.

LEERPUNTEN

- Toegankelijkheid van zorg is essentieel voor kwalitatief goede gezondheidszorg, maar wordt vaak belemmerd door zowel systeem- als patiëntgebonden factoren.
- Een aanzienlijk deel van de patiënten met (hand)eczeem heeft beperkte gezondheidsvaardigheden.
- Bewustwording van beperkte gezondheidsvaardigheden bij patiënten is cruciaal voor zorgverleners om passende ondersteuning te bieden en daarmee de kwaliteit en effectiviteit van zorg te verbeteren.
- Teledermatologie, eventueel in combinatie met het gebruik van zelfgerapporteerde ziekte-uitkomsten, biedt kansen om deze barrières te verlagen door zorg op afstand toegankelijk te maken.

TREFWOORDEN

Eczeem – handeczeem – toegankelijkheid – gezondheidsvaardigheden - teledermatologie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Dawkins B, Renwick C, Ensor T et al. What factors affect patients' ability to access healthcare? An overview of systematic reviews. *Trop Med Int Health* 2021;26:1177-88.
2. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE et al. Low health literacy and health outcomes: An updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;19:97-107.
3. Leeman EJ, Loman L. Health literacy in adult patients with atopic dermatitis: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024;3: 100218.
4. Loman L, Brands MJ, Politiek K, Schuttelaar MLA. Health literacy and associated factors in subjects with hand eczema: A Dutch population-based study. *Acta Derm Venereol* 2024; 104: adv40079.
5. Hald M, Veien NK, Laurberg G, Johansen JD. Severity of hand eczema assessed by patients and dermatologist using a photographic guide. *Br J Dermatol* 2007;156:77-80.
6. Janstrup AK, Nørreslet LB, Toft-Hansen JM et al. Assessment of hand eczema severity by patients using the hand eczema severity index (HECSI). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:2349-54.
7. Molin S, Larsen LS, Joensson P et al. Development and psychometric validation of a patient-reported outcome measure to assess the signs and symptoms of chronic hand eczema: The hand eczema symptom diary (HESD). *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024;14:643-69.
8. Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA. Validation of the Dutch quality of life in hand eczema questionnaire (QOLHEQ). *Br J Dermatol* 2020;183:86-95.
9. Ragamin A, Schappin R, Tan Nguyen N et al. Remote severity assessment in atopic dermatitis: Validity and reliability of the remote Eczema Area and Severity Index and Self-Administered Eczema Area and Severity Index. *JAAD Int* 2023;13:184-91.
10. Okata-Karigane U, Hirota M, Takahashi C et al. AI-based objective severity assessment of atopic dermatitis using patient photos in a real-world setting: A digital biomarker approach. *Allergy* 2025.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein Brands

E-mail: m.j.brands@umcg.nl



Een in het oog springende bijwerking: contactallergie voor tetracaïne oogdruppels bij intravitreale injecties

Laura Loman¹, Marie-Louise Schuttelaar²

Wat als een injectie in het oog leidt tot een ernstige huidreactie? Na een intravitreale injectie met een vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-remmer ontwikkelde deze patiënt een opvallende huidreactie met zoveel klachten dat verdere behandeling van haar maculadegeneratie werd stopgezet — met als gevolg een verhoogd risico op progressief visusverlies. Ernstige bijwerkingen kunnen arts en patiënt ertoe brengen een effectieve therapie te stellen. Maar was dat wel de juiste keuze?

CASUS

Een 70-jarige vrouw met leeftijdsgebonden maculadegeneratie werd door de oogarts verwezen in verband met forse roodheid, zwelling en jeuk rondom het rechteroog, beginnend enkele uren na een eerste intravitreale injectie met aflibercept, een VEGF-remmer. De klachten namen in de daaropvolgende weken geleidelijk af, waarna roodheid en schilfering resteerde dat na twee maanden restloos verdween. Op eerdere, door de patiënt gemaakte, fotodocumentatie was rondom het rechteroog, doorlopend naar de rechterwang, fors erytheem met oedeem zichtbaar (figuur 1).

Voorafgaand aan de eerste injectie met aflibercept had zij reeds zes keer eerder een intravitreale injectie met bevacizumab (eveneens een VEGF-remmer) gekregen. Één dag na de laatste injectie met bevacizumab traden soortgelijke klachten op - roodheid, zwelling, jeuk en schilfering rondom het rechter oog - maar in mildere mate dan na de injectie met aflibercept. Bij de injecties werd tevens de volgende oogheelkundige medicatie toegediend: fenylefrine 5% oogdruppels, tetracaïne 1% oogdruppels, en povidonjodium 0,3% en 3% oogdruppels.

Vanwege een verdenking op contactallergie werden epicutane allergietesten uitgevoerd met de Europese standaardreeks met aanvullingen UMCG, anestheticareeks, en de afzonderlijke bestanddelen uit de gebruikte oogheelkundige medicatie; fenylefrine 10% aqua, tetracaïne 5% petrolatum (pet.), povidonjodium 10% aqua, en aflibercept 40mg/ml onverdund, 30% pet. en 30% aqua.

De testen werden afgelezen op dag 3 en dag 7. Positieve reacties werden gezien op Caine mix III 10% in pet. (+++ op dag 3 en 7) en tetracaïne 5% pet. (+++ op dag 3 en 7, in duplo getest). Daarnaast werden positieve reacties gezien op p-phenylenedi-



Figuur 1. Fors oedeem en erytheem peri-oculair rechts enkele dagen na de intravitreale injectie met aflibercept, een vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-remmer (eigen fotodocumentatie van patiënt).

amine 1% pet., toluene-2,5-diamine 1% pet., disperse blue 106 en 124 1% pet., disperse orange 3 1% pet. en textile dye mix 5,6% en 6,6% pet. (allen ++/+++ op dag 3 en 7). De reacties op aflibercept en de overige geteste stoffen uit de anestheticareeks waren allen negatief (tabel 1, figuur 2).

Bij navraag gaf patiënt aan in het verleden een forse reactie te hebben gehad na het verven van het haar met klachten van roodheid, zwelling, pijn en jeuk op de hoofdhuid en in het gelaat.

Concluderend is hier sprake van allergisch contacteczeem op basis van een contactallergie voor tetracaïne dat toegediend werd in oogdruppels voorafgaand aan een intravitreale injectie met aflibercept.

¹ Aios dermatologie en post doctoraal onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Overzicht resultaten epicutane allergietesten

Testsubstantie	Concentratie, vehiculum	Dag 3	Dag 7
Caine mix III (benzocaine, tetracaine en cinchocaine)	10% pet.	++	++
Polysorbaat 80	5% pet.	-	-
p-Phenylenediamine	1% pet.	+++	+++
Toluene-2,5-diamine	1% pet.	+++	+++
Disperse blue 106	1% pet.	++	++
Disperse blue 124	1% pet.	++	++
Disperse orange 3	1% pet.	++	+++
Textile dye mix	6,6% pet.	+++	+++
Textile dye mix	5,6% pet.	+++	+++
Phenylephrine hydrochloride	10% aqua	-	-
Tetracaine hydrochloride	5% pet.	+++	+++
Povidonjodium	10% aqua	?	-
Aflibercept 40mg/ml	Onverdund	-	-
	30% pet.	-	-
	30% aqua	-	-

Pet.: petrolatum



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reactie op tetracaine 5% in pet. op dag 3.

BESPREKING

Tot op heden zijn er 21 casus beschreven met contactallergische reacties na intravitrale injecties met VEGF-remmers. Echter was bij geen enkele casus de intravitreale VEGF-remmer zelf de oorzaak van de klachten. De verantwoordelijke allergenen waren: fenylefrine (9/21), iso-betadine (5/21), sodium metabisulfiet (3/21), tetracaine/proparacaine (1/21), azitromycine (3/21), chlooramfenicol (1/21) en povidonjodium (1/21). [1-4] In twee casus werd ook de VEGF-remmer zelf getest. [1,4]

In de huidige casus was tetracaine het verantwoordelijke allergeen. Lokale anesthetica kunnen worden ingedeeld in twee groepen: esters, waar tetracaine onder valt, en amiden waar bijvoorbeeld lidocaïne tot behoort.

Tetracaine bevat een aromatische benzeenring die via een esterverbinding verbonden is aan een aminogroep en behoort, net als p-phenylenediamine (allergeen voorkomend in haarverf), tot de para-aminobenzoëzuur (PABA) derivaten. Deze

vergelijkbare molecuulstructuur kan leiden tot een kruisreactie tussen p-phenylenediamine en lokale anesthetica van het estertype, met name bij sterkere plakproef reacties (+++ vs. +). [5,6] Het feit dat patiënt reeds probleemloos vijf intravitreale injecties met bevacizumab (ook voorafgaand door tetracaine oogdruppels) heeft ondergaan, nadat zij al klachten had na het gebruik van haarverf, maakt een nieuw ontwikkelde contactallergie voor tetracaine waarschijnlijker dan een kruisreactie tussen p-phenylenediamine en tetracaine in deze casus. Er werd geadviseerd om bij toekomstige intravitreale injecties een anestheticum uit de amidegroep te gebruiken.

Indien er een huidreactie optreedt na toediening van een intravitreale VEGF-remmer, die verdacht is voor allergisch contacteczeem, is het aan te raden om alle topische (oogheelkundige) medicatie te testen. Zo wordt voorkomen dat een patiënt ten onrechte een effectieve behandeling met een VEGF-remmer wordt onthouden.

TREFWOORDEN

Contactallergie – tetracaïne - VEGF-remmer - intravitreale injectie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Kleris RS, Keswani A, Lugar P. The eyes have it: Eyelid swelling and rash in a 79-year-old woman with macular degeneration. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018 May 1;9:2152656718763385. doi: 10.1177/2152656718763385. PMID: 29977647.
2. de Risi-Pugliese T, Amsler E, Collet E, Francès C, Barbaud A, Pecquet C, Soria A. Eyelid allergic contact dermatitis after intravitreal injections

of anti-vascular endothelial growth factor: What is the culprit? A report of 3 cases. *Contact Dermatitis*. 2018 Aug;79(2):103-104. doi: 10.1111/cod.13000. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708276.

3. Veramme J, de Zaeytijd J, Lambert J, Lapeere H. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. *Contact Dermatitis*. 2016 Jan;74(1):18-21. doi: 10.1111/cod.12478. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26489693.
4. Galeotti T, Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Hansel K. Allergic contact dermatitis to povidone-iodine and systemic contact dermatitis to chloramphenicol, used during intravitreal injection of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor. *Contact Dermatitis*. 2025 Jul;93(1):79-81. doi: 10.1111/cod.14791. Epub 2025 Mar 23. PMID: 40122097.
5. Thomas BR, White IR, McFadden JP, Banerjee P. Positive relationship-intensity of response to p-phenylenediamine on patch testing and cross-reactions with related allergens. *Contact Dermatitis*. 2014 Aug;71(2):98-101. doi: 10.1111/cod.12255. Epub 2014 May 22.
6. Johansen J, Mahler V, Lepoittevin J-P, Frosch P. (2019). *Contact Dermatitis*. 10.1007/978-3-319-72451-5.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Loman

E-mail: l.loman@umcg.nl



Allergisch contacteczeem 'by proxy' door blootstelling aan haarverf

Linde Goijen¹, Marie-Louise Schuttelaar²

Allergisch contacteczeem 'by proxy', ook wel connubiaal allergisch contacteczeem, of consort allergisch contacteczeem genoemd, treedt op wanneer het product met het allergeen niet door de patiënt zelf is gebruikt, maar wanneer blootstelling aan een allergeen plaatsvindt via een andere persoon. Dit fenomeen is meestal beschreven bij geurstoffen of cosmetica. Wij beschrijven hier een casus van allergisch contacteczeem 'by proxy' bij een man, veroorzaakt door contact met het geverfde haar van zijn partner.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 46-jarige man met recidiverend, overwegend mild handeczeem presenteerde zich met sinds vijf maanden progressief ernstig eczeem in het gelaat. Eerdere behandelingen met ciclosporine, prednisolon, topicale corticosteroiden en antibiotica hadden onvoldoende effect. Vanwege de ernst van klachten had de patiënt moeite met praten en ervoer hij enige benauwdheid.

Bij dermatologisch onderzoek werd een diffuus oedemateus, roodschilderend gelaat met erosies en honinggele crustae gezien, met uitbreiding naar de hals (figuur 1). Conjunctivae waren hyperemisch; intra-orale inspectie was niet goed mogelijk. Submandibulaire en pre-auriculaire lymfeklieren waren vergroot.



Figuur 1.

Epicutane allergietesten werden verricht met de Europese standaardreeks met aanvullingen UMCG, parfumreeks, cosmeticareeks, kappersreeks, steroidenreeks, cainereeks, en toonden positieve reacties op p-phenylenediamine (PPD) 1% pet. (+) en caine mix III (+). [1] Andere (kruisreagerende) allergenen waren negatief.

De patiënt had nooit zelf zijn haar gekleurd of een black-henna-tatoeage gehad en kwam ook beroepsmatig niet met PPD in aanraking. Wel bleek zijn partner – met wie hij sinds zes maanden een relatie had – regelmatig PPD-houdende haarverf te gebruiken. Ook gaf hij aan eerder de haren van zijn partner te hebben gekleurd zonder handschoenen. Exacerbaties van het eczeem in het gelaat traden steeds op nadat de partner haar haren had geverfd. We stelden daarom de diagnose allergisch contacteczeem 'by proxy' door indirecte PPD-blootstelling.

De behandeling bestond uit prednisolon en topicale corticosteroiden. Na het advies om contact met recent gekleurde haar te vermijden en tijdelijk apart van zijn partner te slapen, nam het erytheem en de zwelling duidelijk af. Een recidief ontstond echter na het staken van de prednisolon, toen de partner opnieuw het haar had gekleurd, deze keer met een haarverf die toluene-2,5-diamine (TDA) (synoniem: p-toluenediamine) bevatte. De partner ging vervolgens over op haarverf met 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine (ME-PPD); waarna de patiënt klachtenvrij bleef.

BESPREKING

Allergisch contacteczeem door PPD ontstaat meestal door het eigen gebruik van PPD-bevattende haarverf. Allergisch contacteczeem 'by proxy' verwijst echter naar een allergisch contacteczeem dat optreedt door blootstelling aan een allergeen via een andere persoon. Dit fenomeen wordt ook wel connubiaal allergisch contacteczeem of consort allergisch contacteczeem genoemd.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Allergisch contacteczeem 'by proxy' door PPD in haarverf is zeldzaam; sinds 1970 zijn meerdere casussen beschreven met een allergisch contacteczeem op PPD die via tussenpersonen optraden. Zo werd bij een man recidiverend eczeem op de onderarm gezien nadat zijn partner haar haren kleurde. [2] Een andere casus beschreef uitgebreid handeczeem met secundaire uitbreiding naar armen, romp en gelaat bij een man die zijn vrouw hielp met het kleuren van haar haren zonder daarbij handschoenen te dragen. [3] Een andere patiënt meldde eczeem aan de linkerzijde van het lichaam door direct contact met het haar van zijn vrouw, vooral tijdens de slaap, omdat zij aan zijn linkerzijde lag. [4] Een vierde casus beschreef unilateraal eczeem op de rechterslaap, door nauw huid-op-huid contact met het haar van zijn danspartner. [5] Deze casussen illustreren dat indirecte blootstelling aan PPD in de dagelijkse omgang voldoende kan zijn om bij een al gesensibiliseerde persoon een contactallergische reactie uit te lokken.

Kruisreacties kunnen optreden tussen PPD en andere aromatische aminen, zoals TDA, en met estertype lokale anesthetica zoals benzocaïne, tetracaïne en procaine. [6] Waarschijnlijk is de patiënt gesensibiliseerd voor PPD door het kleuren van de haren van zijn partner zonder handschoenen terwijl hij al handeczeem had. De plakproef op TDA was negatief, maar anamnestic reageerde de patiënt op TDA-bevattende haarverf van de partner, wat niet kon worden geverifieerd door het ontbreken van informatie over de ingrediënten.

Een mogelijk alternatief is haarverf met ME-PPD, een PPD-derivaat dat primair is ontwikkeld om het sensibilisatierisico te verlagen. In een onderzoek met PPD-allergische personen reageerde slechts een derde na meerdere haarverfbehandelingen met ME-PPD, overwegend met milde klachten. Twee derde bleef klachtenvrij, zoals ook bij onze patiënt, die geen recidief meer kreeg nadat zijn partner overstapte op haarverf met ME-PPD. [7]

LEERPUNTEN

- Overweeg bij een aangetoonde contactallergie te vragen naar blootstelling via partners of andere tussenpersonen, omdat indirecte blootstelling vaak niet spontaan wordt gemeld.

TREFWOORDEN

Contactallergie - allergisch contacteczeem - connubiaal allergisch contacteczeem - consort allergisch contacteczeem - haarverf - p-phenylenediamine - 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87–92.
2. Warin AP. Contact dermatitis to partner's hair dye. *Clin Exp Dermatol*. 1976;1:283–4.
3. Gass JK, Todd PM. PPD: is this a connubial dermatitis? *Contact Dermatitis*. 2006;55:309.
4. Ferreira C, Rezende I, Guilherme A, et al. Allergic contact connubial dermatitis caused by hair products. *Contact Dermatitis*. 2019;80:186–7.
5. Corazza M, Amendolagine G, Toni G, et al. Side-effects of tango: Connubial contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2019;80:241–2.
6. Mukkanna KS, Stone NM, Ingram JR. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2017;10:9–15.
7. Kock M, Coenraads PJ, Blömeke B, Goebel C. Continuous usage of a hair dye product containing 2-methoxymethyl-para-phenylenediamine by hair-dye-allergic individuals. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):1042–1050.

CORRESPONDENTIEADRES

Linde Goijen

E-mail: l.d.j.goijen@umcg.nl



Fixed drug eruption op naproxen

Linde Goijen¹, Marie-Louise Schuttelaar²

Fixed drug eruption (FDE) is een recidiverende type IV-overgevoelighedsreactie op een geneesmiddel. Rood-livide plaques, soms met vesikels of blaren, keren steeds op dezelfde plek terug en genezen met hyperpigmentatie. Wij beschrijven hier een casus van FDE bij een vrouw, veroorzaakt door naproxen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 21-jarige vrouw zonder atopische aanleg presenteerde zich met een recidiverende, jeukende, niet-pijnlijke huidafwijking op de kin, gekenmerkt door blaasjes. De klachten bestonden twee jaar en traden telkens op exact dezelfde plek op, steeds in samenhang met haar menstruatie. De huidafwijking begon met roodheid, gevolgd na één dag door blaasjes die circa drie dagen persisteerden, waarna korstvorming optrad en genezing met hyperpigmentatie volgde. De patiënte gebruikte niet op structurele basis medicatie, behalve een spiraal.

Bij dermatologisch onderzoek werd rechts op de kin een solitaire, nummulaire, scherp begrensde erythemateuze plaque met confluërende vesikels gezien. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan: herpes simplex infectie, dermatomycose, allergisch contacteczeem, en nummulair eczeem. Bacteriële kweken, mycologisch onderzoek en PCR-analyses van blaasjesvocht en serum op HSV-1 en HSV-2 waren negatief. Epicutane allergietesten met de Europese standaardreeks met aanvullingen UMCG, parfumsreeks, cosmeticareeks, steroïdenreeks en eigen producten toonden positieve reacties op propolis 10% pet. (+) en Salicylic aldehyde 2% pet. (+). [1] Patiënte had echter geen blootstelling aan deze stoffen.



Figuur 1. Rechts op de kin een solitaire, nummulaire, scherp begrensde erythemateuze plaque met confluërende vesikels.

De patiënte gaf aan dat zij tijdens haar menstruatie soms naproxen gebruikte, maar niet consequent. Hierop werd een orale provocatietest met naproxen verricht. Anamnestic trad 15 minuten na inname jeuk en erytheem op dezelfde plek op. Vervolgens werden epicutane allergietesten uitgevoerd, waarbij naproxen 500mg tablet 30% aqua en 30% pet. werden getest zowel op de kin (op de plek) als op de rug, met aflezingen na 24 uur, op dag 3 en dag 7. Er werden positieve reacties gevonden op naproxen 500 mg tablet 30% aqua op de kin na 24 uur (+) en dag 3 (+), en op naproxen 500 mg tablet 30% pet. op de kin na 24 uur (+). Op de rug werden geen positieve reacties aangetoond (figuur 2).

Op basis van het klinisch beeld en de allergietesten werd de diagnose fixed drug eruption op naproxen gesteld. Na staken van het gebruik traden geen recidieven meer op.

BESPREKING

Fixed drug eruption (FDE) is een type IV-overgevoelighedsreactie op een geneesmiddel, gekenmerkt door recidiverende huid- of slijmvlieksafwijkingen op dezelfde plaats bij hernieuwde inname van het uitlokkende middel. Klassieke uitlokkende middelen zijn NSAID's, maar ook antibiotica, zoals sulfonamiden en tetracyclines. [2] Een FDE op naproxen is zelden beschreven. [3]

De laesies bestaan uit scherp begrensde, ronde, rood-livide plaques, vaak met een dof grijs centrum, vesikels of blaren. Na het acute stadium kan hyperpigmentatie achterblijven, dat maanden kan aanhouden. Meestal is er één plek aangedaan, maar multipole of gegeneraliseerde FDE zijn ook beschreven. [2,4] Het karakteristieke ontstaan van laesies op telkens dezelfde plaats wordt verklaard door de aanwezigheid van CD8⁺ tissue-residente memory T-cellen in de epidermis, die bij hernieuwde blootstelling aan het middel direct geactiveerd worden en lokale weefselschade veroorzaken. [2]

De diagnose wordt vooral gesteld op basis van het klinische beeld en anamnese. Ter bevestiging van het verantwoordelijke geneesmiddel worden epicutane plakproeven verricht op de gepigmenteerde restlaesie, en op normale huid op de rug, als

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reacties op naproxen 500mg tablet 30% aqua en naproxen 500mg tablet 30% pet. na 24 uur.

Tabel 1: Overzicht resultaten van epicutane allergietesten

	24 uur	Dag 3	Dag 7
Naproxen 500mg tablet 30% aqua kin	+	+	-
Naproxen 500mg tablet 30% pet. kin	+	-	-
Naproxen 500mg tablet 30% aqua rug	-	-	-
Naproxen 500mg tablet 30% pet. rug	-	-	-

controle. [2,4,5] Deze test wordt idealiter uitgevoerd 6 weken na herstel vanwege een mogelijke refractaire periode maar binnen 6 maanden. [2,4,6] Commerciële testmaterialen van geneesmiddelen zijn slechts beperkt beschikbaar, meestal in een concentratie van 10%. In de meeste gevallen moeten de testmaterialen met het geneesmiddel worden bereid, waarbij het handelsproduct van het gebruikte geneesmiddel verdund wordt tot 30% in petrolatum of aqua. Aflezingsen vinden plaats na 24 uur, en op dag 2 of 3 met eventueel een latere aflezing op dag 7. [4,7] Orale provocatietesten blijven de klassieke gouden standaard maar hebben meer risico's. [2,4]

Kruisovergevoeligheid bij FDE door NSAID's komt meestal voor binnen dezelfde chemische groep. [8,9] Een casus van Gonçalo et al. laat echter zien dat naproxen geen kruisreactie gaf met andere propionzuur derivaten (ibuprofen en ketoprofen) bij zowel plakproeven als orale provocatie. [3] Zeldzaam komen kruisreacties voor met chemisch niet-verwante NSAID's. [9] In onze casus werd geadviseerd alle middelen uit dezelfde chemische groep te vermijden maar aanvullende testen zijn nodig om een gerichter advies te geven.

LEERPUNTEN

- De diagnostiek van fixed drug eruption berust primair op anamnese en klinisch beeld, aangevuld met epicutane allergietesten op de laesie en een orale provocatietest als gouden standaard.
- Vanwege de frequente kruisreactiviteit binnen chemische subgroepen van NSAID's is terughoudendheid geboden bij het voorschrijven van verwante middelen zonder voorafgaande negatieve testresultaten.

TREFWOORDEN

Contactallergie - fixed drug eruption - naproxen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87-92.
2. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):393-399.
3. Gonçalo MA, Alvarado MI, Fernández L, et al. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. *Br J Dermatol*. 2001;144(6):1291-1292.
4. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions—a 20-year review. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):195-201.
5. Calvão J, Figueiredo C, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions: a 12-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e747-e749.
6. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209-216.
7. Gonçalo M, Bruynzeel DP. Patch testing in adverse drug reactions. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ, editors. *Contact Dermatitis*. 6th ed. Cham: Springer International Publishing; 2020:571-91. DOI: 10.1007/978-3-030-36335-2_26.
8. Ben Romdhane H, Ammar H, Ben Fadhel N, et al. Piroxicam-induced fixed drug eruption: cross-reactivity with meloxicam. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):24-26.
9. Ammar H, Ben Fredj N, Ben Romdhane H, et al. Cross-reactivity between nonsteroidal anti-inflammatory drugs in fixed drug eruption: two unusual cases and a literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):561-573.

CORRESPONDENTIEADRES

Linde Goijen

E-mail: l.d.goijen@umcg.nl



Persisterende inflammatoire nodulaire reactie na hepatitis B-vaccinatie: veroorzaakt door een contactallergie voor aluminium?

Isabella Atzeni¹, Marie-Louise Schuttelaar²

Hoewel zeldzaam, dient men bij persisterende zwelling en jeuk op de injectieplaats van een vaccinatie bedacht te zijn op een contactallergie voor aluminium, een veelgebruikt adjuvans in vaccins ter versterking van de immuunrespons.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 53-jarige atopische vrouw werd verwezen naar de polikliniek vanwege sinds 11 maanden aanhoudende zwelling en jeuk op de linkerbovenarm ter plaatse van de injectieplaats, waar zij drie keer een hepatitis B-vaccinatie had gehad. De jeuk ontstond direct na de 3^{de} hepatitis B-vaccinatie; de zwelling ontstond een maand later. Patiënte gaf aan sinds 8 maanden soortgelijke klachten aan de rechterbovenarm te hebben. In 2017 heeft zij in de rechterbovenarm mogelijk een gelekoorts-vaccinatie dan wel een andere vaccinatie gekregen.

Bij dermatologisch onderzoek werden op de linker- en rechterbovenarm vast-elastische nodi van circa 3-4 cm in diameter geobserveerd, links meer dan rechts, en folliculair gebonden hyperpigmentatie. Zie figuur 1.



Figuur 1. Vast-elastische nodus en hyperpigmentatie.

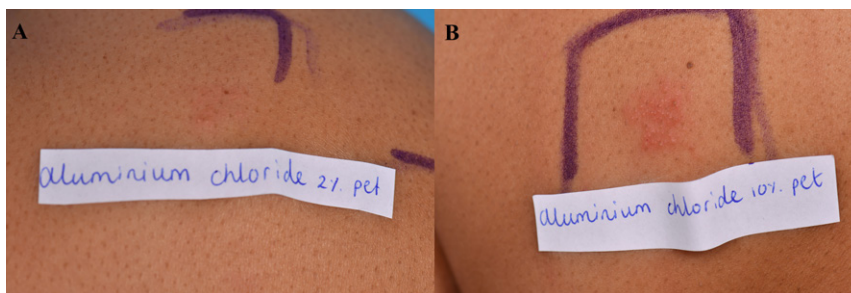
In de differentiële diagnose werd gedacht aan panniculitis, sarcoidose, fixed drug eruption, en contactallergie.

Een tweetraps biopt werd afgenomen uit de nodus op de linkerbovenarm. Het biopt toonde minimaal subcutaan gelegen infiltraat bestaande uit lymfocyten en enkele eosinofiele granulocyten. Hierop werd gedacht aan een overgevoeligheidsreactie.

Epicutane allergietesten werden uitgevoerd met de Europese standaardreeks met aanvullingen vanuit het UMCG. De testen werden afgelezen op dag 3 en dag 7. Positieve reacties werden gezien op cobalt chloride 1% (+ op dag 3 en dag 7), formaldehyde 2% aqua (++) op dag 3 en + op dag 7), propolis 10% petrolatum pet. (+ op dag 7), aluminium chloride hexahydrate 2% (+ op dag 3 en ++ op dag 7) en aluminium chloride hexahydrate 10% (pet.) (++) op dag 3 en dag 7). Zie figuur 2.

De samenstelling van de hepatitis B-vaccinatie werd geraadpleegd, waarbij aluminiumhydroxide als hulpstof werd vermeld.

Wegens aanhoudende klachten en verdenking op een vaccinatie granuloom door aluminium werd opnieuw histologie van beide bovenarmen afgenomen. Dit tweetraps biopt toonde



Figuur 2. Epicutane allergietesten op dag 3. A) Aluminium chloride hexahydrate 2% petrolatum (pet.) +; B) Aluminium chloride hexahydrate 10% pet. ++.

¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

een beeld van een lymfocyttaire lobulaire panniculitis. Er werden geen granulomen gezien. Er werd ook een kleuring op aluminium (EBER ISH van Roche) verricht, deze was negatief.

Concluderend lijkt er sprake van een persisterende inflammatoire nodulaire reactie ter plaatse van de hepatitis B-vaccinatie, mogelijk veroorzaakt door een contactallergie voor aluminium.

Behandeling met intralesionale injecties met Kenacort-A 10 leidde tot tijdelijke verbetering van de klachten. De klachten namen af na onderhoudsbehandeling met tacrolimus 0,1% zalf.

BESPREKING

Aluminium is een metaal dat in de vorm van zouten (zoals aluminiumhydroxide of -fosfaat) veelvuldig wordt toegepast als adjuvans in vaccins, waar het dient om de immuunrespons tegen het antigeen te versterken. Hoewel het precieze werkingsmechanisme hiervan nog niet volledig is opgehelderd, wordt aangenomen dat aluminium een zogenoemd 'depot' vormt op de injectieplaats wat voor constante stimulatie van het immuunsysteem zorgt. Aluminium activeert onder andere dendritische cellen wat leidt tot cytokineproductie. In vitro onderzoek toont aan dat aluminium vooral de Th2-immuunrespons stimuleert; bij mensen betreft dit een combinatie van Th1- en Th2-cellen. [1]

Granuloomvorming met een klinisch beeld van nodi wordt na vaccinatie en allergeen immunotherapie veelvuldig beschreven. [2] In deze casus bevatte het vaccin aluminiumhydroxide, één van de twee meest gebruikte aluminiumzouten in vaccins, naast aluminiumfosfaat. Uit onderzoek blijkt dat aluminiumhydroxide sterker is in het induceren van granuloomvorming dan aluminiumfosfaat. [3,4] In de huidige casus werd echter een lymfocyttaire lobulaire panniculitis vastgesteld bij histopathologisch onderzoek. Panniculitis wordt eveneens na vaccinatie frequent beschreven, waaronder panniculitis na toediening van een hepatitis B-vaccin. [5-7]

Wij veronderstellen dat bij deze patiënt met een type IV contactallergie voor aluminium, de toediening van het hepatitis B-vaccin met aluminium als adjuvans een T-celgemedieerde reactie heeft uitgelokt, leidend tot lokale panniculitis.

Opmerkelijk is dat de rechterbovenarm ook mee ging doen. Wij vermoeden dat het hepatitis B-vaccin in de linkerbovenarm de weefselresidente T-geheugencellen, die na een eerdere vaccinatie in de rechterbovenarm waren gevestigd, (re)activeerde wat opnieuw jeuk én zwelling veroorzaakte op de plaats van de eerdere vaccinaties. Een studie door Cosnes et al. beschrijft ook twee casussen waarin na hepatitis B-vaccinatie met aluminiumhydroxide jeukende nodi ter plaatse van de vaccinatie ontstaan, met nodi op locaties waar eerder een vaccinatie heeft plaatsgevonden. [8]

Samenvattend suggereert deze casus een verband tussen aluminium bevattende vaccins en persisterende inflammatoire nodulaire reacties ter plaatse van de injectieplaats bij een

patiënt met een contactallergie voor aluminium. Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om de causaliteit en onderliggende mechanismen beter te begrijpen.

LEERPUNTEN

- Persisterende nodulaire inflammatoire reacties op de injectieplaats na vaccinatie kunnen wijzen op een contactallergie voor aluminium

TREFWOORDEN

Contactallergie – aluminiumhydroxide – vaccinatie – plakproeven – vertraagd type overgevoeligheidsreactie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

LITERATUUR

1. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminium adjuvants. *Front Immunol.* 2013;3:406.
2. Hoffman SS. Children with vaccination granulomas and aluminium contact allergy. Denmark: University of Copenhagen; 2022.
3. Hogenesch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *npj Vaccines.* 2018;3(1):51.
4. Hoffmann SS, Thieson EM, Johansen JD, Hviid A. Risk factors for granulomas in children following immunisation with aluminium adsorbed vaccines: A Danish population-based cohort study. *Contact Dermatitis.* 2022;87(5):430-438.
5. Watanabe C, Hayashi S, Mori H, Igawa K. Erythema nodosum following COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *JEADV Clinical Practice.* 2023;2(4):932-936.
6. Choffray A, Pinquier L, Bachelez H. Exacerbation of lupus panniculitis following anti-hepatitis-B vaccination. *Dermatology.* 2007;215(2):152-4.
7. Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma) – clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. *Histopathology.* 2006;48(2):182-8.
8. Cosnes A, Flechet ML, Revuz J. Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminium sensitization. *Contact Dermatitis.* 1990;23:65-67.

CORRESPONDENTIEADRES

Isabella Atzeni

E-mail: i.m.atzeni@umcg.nl



Wat als rituximab tekortschiet?

Nieuwe behandelopties voor pemphigus vulgaris

Marjolein Hiel¹, Joost Meijer², Barbara Horváth²

Pemphigus vulgaris (PV) is een auto-immuun blaarziekte veroorzaakt door antistoffen tegen desmogleïne (DSG) 1 en/of 3, met pijnlijke blaren op de huid en slijmvliesen als gevolg. [1] Rituximab, een anti-CD20 monoklonaal antilichaam, is de eerstelijnsbehandeling. Hoewel veel patiënten met PV uitstekend reageren op rituximab, ervaren sommigen een onvolledige remissie of terugval. [2,3] Wat zijn de behandelopties als rituximab tekortschiet als eerstelijnsbehandeling? Wij beschrijven hier een casus met een nieuw anti-CD20 monoklonaal antilichaam als alternatief voor rituximab.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 57-jarige vrouw presenteerde zich met sinds twee jaar bestaande erosies en bullae op de romp en hoofdhuid, samen met enkele pijnlijke erosies in de mond. Initiële behandeling met orale en topische corticosteroïden en azathioprine had onvoldoende effect. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op de rug, schouders en coeur multipale nummulaire erythemateuze papels met grove gelige squamae. Buccaal en op de onderlip waren enkele lenticulaire bullae te zien. Histopathologisch onderzoek toonde suprabasale acantholyse. Directe immunofluorescentie liet depositie zien van IgG(2+) en C3c(2+) langs het epitheelceloppervlak. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) toonde de aanwezigheid van IgG-antilichamen tegen DSG 1 (126 U/ml) en DSG 3 (>100 U/ml). De diagnose mucocutane PV werd gesteld en behandeling met rituximab werd gestart. Echter, na twee giften 1000mg op

maand (M)0 en M0.5, kreeg de patiënt een exacerbatie (figuur 1 en 2) met hoge anti-DSG 1- en 3 titerwaarden en onvolledige B-celdepletie. Na toediening van rituximab 1000mg bij M6 en intraveneuze immunoglobuline (2 g/kg), verbeterden de symptomen en kwam de patiënt in partiële remissie met dalende anti-DSG 1- en 3 titers en voor het eerst volledige B-celdepletie. Vanwege de moeizame B-celdepletie werd 1000mg rituximab toegediend op M12, gevolgd door een extra dosis van 1000mg op M12.5. Omdat de patiënt nog steeds geen complete remissie bereikte, werd getest op de aanwezigheid van antirituximab-antistoffen, welke bij patiënt aanwezig bleken te zijn (110 AU/ml). Behandeling met obinutuzumab werd gestart 1000mg op M0 en M0.5, gevolgd door 500mg op M6 en M12. Na zeven maanden bereikte de patiënt complete remissie, welke 18 maanden aanhield tot het einde van de follow-up periode. Patiënt ervaarde geen bijwerkingen.



Figuur 1. Multipale slappe bullae en erosies van 1 tot 20 cm op het coeur.



Figuur 2. Erosies en blaardaken op de lippen, wangslimvlies en tong.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. ERN-SKIN

BESPREKING

Rituximab heeft de prognose van PV significant veranderd. Het is aangetoond dat patiënten die rituximab als eerstelijns-behandeling krijgen, betere uitkomsten en een langere ziekte-vrije overleving hebben dan patiënten die rituximab als twee-delijnsbehandeling krijgen. [4] Voor een optimale rituximab respons is het daarom belangrijk om rituximab al in een vroeg stadium van de ziekte te starten. Toch reageren sommigen patiënten onvoldoende. De vorming van antirituximab-antistoffen kan hiervoor een mogelijke verklaring zijn. Rituximab is een chimerisch anti-CD20 monoklonaal antilichaam, hetgeen inhoudt dat het zowel uit humane als dierlijke (muizen) componenten bestaat. Dit vergroot het risico op de ontwikkeling van anti-geneesmiddel antistoffen die de werking van rituximab verminderen danwel neutraliseren, hetgeen zoals onze casus illustreert, kan leiden tot rituximab-resistentie. [5] Het is daarom belangrijk om bij onvoldoende rituximab response met gebrek aan B-celdepletie te testen op de aanwezigheid van antirituximab-antistoffen. Om de behandelrespons voor deze 'non-responders' te verbeteren, zal in de toekomst meer worden ingezet op een patiëntspecifieke benadering. Dit kan door bijvoorbeeld gebruik te maken van gepersonaliseerde doseerschema's, (prognostische) risicofactoren en biomarkers. [6] Daarnaast zijn er tegenwoordig ook verschillende nieuwe anti-CD20 monoclonale antilichamen beschikbaar die volledig humaan zijn. Hierbij is de kans op het ontstaan van anti-geneesmiddelantistoffen veel kleiner. Een voorbeeld van een nieuw gehumaniseerd anti-CD20 monoclonaal antilichaam is obinutuzumab. Obinutuzumab heeft al veelbelovende resultaten laten zien bij rituximab resistente B-celtumoren, [7] maar het is nog onvoldoende onderzocht voor PV. Onze casus laat zien dat het ook bij patiënten met PV een goed alternatief kan zijn ingeval rituximab onvoldoende effect heeft.

LITERATUUR

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882-94.
2. Schmidt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol*. 2009;132(3):334-41.
3. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term pred-

LEERPUNTEN

- Het is voor een optimale rituximab respons bij patiënten met PV belangrijk om rituximab al in een vroeg stadium van de ziekte te starten.
- Test op antirituximab-antistoffen indien PV onvoldoende reageert op rituximab met gebrek aan B-celdepletie
- Obinutuzumab kan een effectieve behandeloptie zijn voor patiënten met PV waarbij rituximab onvoldoende werkt.

TREFWOORDEN

Pemphigus vulgaris – rituximab - antirituximab-antistoffen – rituximab-resistentie – obinutuzumab

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

nisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40.

4. Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, Mignard C, Golinski ML, Calbo S, et al. Sustained remission without corticosteroids among patients with pemphigus who had rituximab as first-line therapy: Follow-up of the ritux 3 trial. *JAMA Dermatol*. 2024;160(3):290-6.
5. Yuan H, Pan M, Chen H, Mao X. Immunotherapy for pemphigus: Present and future. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:901239.
6. Teisseyre M, Destere A, Cremoni M, Zorzi K, Brglez V, Benito S, et al. Artificial intelligence-based personalised rituximab treatment protocol in membranous nephropathy (iRITUX): protocol for a multicentre randomised control trial. *BMJ Open*. 2025;15(4):e093920.
7. Bacac M, Colombetti S, Herter S, Sam J, Perro M, Chen S, et al. CD20-TCB with obinutuzumab pretreatment as next-generation treatment of hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4785-97.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein Hiel

E-mail: m.a.j.hiel@umcg.nl



Pemfigoïd en (toekomstige) behandeling met dupilumab

Silke Bouwman¹, Barbara Horváth², Joost Meijer²

Pemfigoïd gestationis (PG) vormt een therapeutische uitdaging, met name omdat bij deze blaarziekte tijdens de zwangerschap conventionele immunosuppressiva gecontra-indiceerd zijn. Off-label behandeling met dupilumab, een IL-4/IL-13-receptorantagonist, kan overwogen worden als een corticosteroïd-sparende therapeutische optie en zorgen voor snelle verlichting van jeuk en verbetering van de kwaliteit van leven. Daarnaast toont dupilumab potentie bij andere vormen van pemfigoïd, wat nieuwe perspectieven opent voor de behandeling van deze auto-immuun blaarziekten.

CASUS

Een 37-jarige vrouw, gravida 2 para 1, presenteerde zich in haar tweede zwangerschap met hevige jeuk vanaf week 13, gevolgd door urticariële plaques en blaarvorming met dusdanige impact dat patiënte overwoog de zwangerschap af te breken. De uitgebreidheid van huidafwijkingen en invaliderende jeuk (NRS 10/10) was reden voor klinische opname. Terugkijkend, ontwikkelde patiënte bij de eerste zwangerschap post-partum jeukende huiduitslag met spontane remissie.

Bij dermatologisch onderzoek werden op de romp en extremiteiten annulaire grotendeels confluerende urticariële plaques gezien (figuur 1), met op de bovenarmen ook vesikels en bullae (figuur 2). Er werd een biopt voor directe imuunfluorescentie afgenomen, dit toonde een sterke lineaire aankleuring van IgG en complement C3c met n-serrated patroon langs de basale membraan, bevestigend voor de diagnose pemfigoïd gestationis.

(PG). In het bloed werden tevens circulerende IgG autoantistoffen tegen BP180 aangetoond.

Vanwege onvoldoende respons op lagere doses prednison, het uitbreidende huidbeeld en de ernstige jeuk werd er gestart met prednison 60mg/dag (0.8mg/kg/dag). Als corticosteroïd-sparende behandeling werd er gestart met off-label dupilumab (600mg s.c. gevolgd door 300mg per 2 weken) zoals voor constitutioneel eczeem. Binnen 2 dagen daalde NRS jeuk van 10/10 naar 3/10 en na 3 maanden daalde de DLQI van een hoge waarde van 26/30 naar 9/30. Na start van dupilumab ontstonden geen nieuwe blaren meer, verbeterde de nachtrust en was patiënte gemotiveerd de zwangerschap te volbrengen. De prednison kon verder worden afgebouwd en gestaakt ante partum, en de sectie verliep ongecompliceerd van een gezonde baby zonder blaren. Na de sectio ervoer patiënte een opvlaming van PG en nadien peri-menstrueel in afnemende mate



Figuur 1. Confluerende annulaire urticariële plaques peri-umbilicaal bij pemfigoïd gestationis.



Figuur 2. Vesikels en bullae op erythemateuze bodem op de bovenarm.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. ERN-SKIN

milde klachten. Daarom werd dupilumab post-partum nog gecontinueerd met verlengde doseerintervallen.

BESPREKING

Pemfigoïd is een auto-immuun blaarziekte die voornamelijk wordt gekenmerkt door een Th2-gemedieerde immuunrespons met symptomen van inflammatoire huidafwijkingen, sterke jeuk en mogelijk blaren. Bulleus pemfigoïd is meest voorkomende variant, terwijl pemfigoïd gestationis (PG) een zeldzame variant van BP is optredend rondom de zwangerschap. Behandeling van pemfigoïd gestationis bestaat uit sterke topicale en orale corticosteroiden waar de gebruikelijk adjuvante immuunsuppressiva niet van toepassing zijn.

Dupilumab (anti-IL4/IL13R α) is geregistreerd voor constitutioneel eczeem en prurigo nodularis. Gezien het pathomechanisme van BP/PG heeft dupilumab ook potentie in de behandeling. Recente case reports beschrijven succesvol en veilig gebruik van dupilumab bij PG, geïllustreerd door de gepresenteerde casus. [1,2] Over de veiligheid van dupilumab in de zwangerschap zijn er meta-analyses en retrospectieve cohortstudies gepubliceerd in eczeem met geen waargenomen

verhoogd risico op miskramen of aangeboren afwijkingen bij gebruik van dupilumab. [3]

Er zijn meerder case series en meta-analyses over de effectiviteit van dupilumab in BP gepubliceerd. [4-7] De resultaten van de fase 2/3 klinische studie zijn nog niet gepubliceerd, maar de LIBERTY-BP ADEPT-trial (NCT04206553) toonde aan dat dupilumab bij patiënten met BP leidde tot langdurige remissie op week 36 bij 20% van de deelnemers, vergeleken met 4% bij placebo ($p=0.0114$). Daarnaast bereikte 40% van de dupilumab groep een $\geq 90\%$ reductie in ziekteactiviteit (BPDAl), tegenover 10% bij placebo ($p=0.0003$), en ervoer 40% een sterke jeukvermindering, vergeleken met 11% in de placebogroep ($p=0.0006$). Dupilumab verlaagde ook de cumulatieve corticosteroïddosis met gemiddeld 1.678 mg en verminderde de behoefte aan rescue medicatie met 54%, terwijl het veiligheidsprofiel vergelijkbaar bleef met placebo.

Ondanks deze veelbelovende resultaten moet men nog de officiële goedkeuring en plaatsbepaling van dupilumab voor BP afwachten voor het medicijn kan worden ingezet in Nederland voor de behandeling van patiënten met BP.

LEERPUNTEN

- Off-label dupilumab (anti-IL4/IL-13R α) kan overwogen worden in de behandeling van therapieresistente pemfigoïd gestationis vanwege contra-indicaties voor immuunsuppressiva tijdens zwangerschap.
- Dupilumab kan snelle verlichting van jeuk geven, verbetering van kwaliteit van leven en kan tijdige afbouw van orale corticosteroiden mogelijk maken bij pemfigoïd gestationis.
- Ook voor andere vormen van pemfigoïd lijkt behandeling met dupilumab een potentiële toekomstige behandeloptie.

TREFWOORDEN

Bulleus pemfigoïd - pemfigoïd gestationis - auto-immuun blaarziekte – dupilumab - jeuk

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

B. Horváth en J. Meijer zijn adviseur en/of spreker voor Sanofi Genzyme.

LITERATUUR

1. Chen RE, Yokoyama CC, Anadkat MJ. Pemphigoid gestationis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2023 Sep 7;41:10-12.
2. Phong CH, Lee BA, Grando SA. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for pemphigoid gestationis: A new case report and review of literature. *JAAD Case Rep.* 2025 Apr 3;60:37-40.
3. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu JH, Bragazzi NL. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Sep;25(17):5448-5451.
4. Planella-Fontanillas N, Bosch-Amate X, Jiménez Antón A, Moreno-Vilchez C, Guerrero MG, Blanes Martínez MDM, et al. Real-world evaluation of the effectiveness and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: an ambispective multicentre case series. *Br J Dermatol.* 2025 Feb 18;192(3):501-509.
5. da Silva JON, E Silva RR, Zattar Ribeiro PV, Farah PS, Steglich RB. Efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate-to-severe bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *An Bras Dermatol.* 2025 May-Jun;100(3):429-438.
6. Avallone G, Maronese CA, Zussino M, Muratori S, Ferrucci SM, Quaglini P, et al. Dupilumab and omalizumab in bullous pemphigoid study group. Effectiveness of dupilumab and omalizumab in bullous pemphigoid: A nationwide retrospective cohort study. *J Dermatol.* 2025 Jun;52(6):983-1000.
7. Mainville L, Xu L, Piguet V, Drucker AM, Croitoru DO. Time to disease control with dupilumab for bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2025 May 27;105:adv43667.

CORRESPONDENTIEADRES

Silke Bouwman

E-mail: k.bouwman01@umcg.nl



Gentherapie voor epidermolysis bullosa

Agnes Grutters¹, Marieke Bolling²

Dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) is een ernstige erfelijke blaarziekte gekenmerkt door blaren, wonden en littekenvorming, waar tot voor kort geen moleculaire therapieën voor beschikbaar waren. Vyjuvek (beremagene geperpavec) is de eerste topicale gentherapie die beschikbaar komt op de Europese markt voor de behandeling van DEB patiënten. Deze topicale *COL7A1*-substitutietherapie bevordert significante en langdurige wondgenezing en biedt perspectief op het voorkómen van lange termijn complicaties zoals pseudosyndactylie en het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen. Een succesvolle implementatie van genetische therapie voor EB in de Nederlandse klinische praktijk kent echter aanzienlijke uitdagingen zoals de hoge kostprijs en de noodzaak tot logistieke en beleidsmatige herstructurering.

CASUS

Patiënte werd geboren met aplasia cutis congenita aan het rechteronderbeen in combinatie met gegeneraliseerde progressieve, mechanisch geïnduceerde blaarvorming over het gehele lichaam, klinisch verdacht voor epidermolysis bullosa (EB). Immunofluorescentieonderzoek op huidbiopsen toonden een reductie van type VII collageen (col7) (figuur 1). DNA-onderzoek bevestigde de klinische verdenking en toonde de compound heterozygote pathogene mutaties c.5499C>T, p.(=) en c.497dup, p.(Val168Glyfs*12) aan in het *COL7A1*-gen passend bij de diagnose recessieve dystrofische EB (RDEB). Bovenstaande gecombineerd leidt tot de definitieve diagnose RDEB-intermediate. [1]

RECESSIEVE DYSTROFISCHE EB (RDEB)

RDEB heeft een geschatte incidentie van 5,5 per miljoen levendgeborenen in Nederland. [2] Zoals de naam aangeeft, erft de aandoening recessief over. Dit betekent dat de ziekte zich manifesteert wanneer een individu van beide ouders een pathogene variant in het *COL7A1*-gen erft. De ouders zijn beide drager en vertonen zelf geen klinische symptomen. Het *COL7A1*-gen codeert voor het eiwit col7. Vele moleculen samen vormen de ankerfibrillen en zorgen voor de verankerung van de epidermis aan de dermis. Pathogene mutaties in het *COL7A1*-gen die leiden tot een verminderde of afwezige expressie van col7, veroorzaken gegeneraliseerde kwetsbaarheid van de huid met blaren en wonden bij minimaal trauma. In een gevorderd stadium van de ziekte ontstaat gegeneraliseerde littekenvorming van zowel de huid als de mucosae. Deze progressieve fibrose leidt tot ernstige complicaties, waaronder microstomie, oesofagusstricturen, pseudosyndactylie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen op niet-UV blootgestelde huid die lei-

den tot voortijdig overlijden. [1] De klinische ernst van de aandoening correleert in zekere mate met de resterende expressie van type col7 in de huid zoals gezien wordt bij immunofluorescentie. Desondanks blijft het klinisch beloop heterogeen en moeilijk voorspelbaar, zelfs binnen dezelfde EB-subtypes.

VERVOLG CASUS

Ten tijde van dit schrijven is patiënte zeven jaar oud. Zij vertoont chronische, migrerende wonden die moeilijk genezen en gepaard gaan met littekenvorming. Daarnaast zijn pseudosyndactylie en dystrofische nagels ontstaan (figuur 1). Deze huidafwijkingen veroorzaken aanzienlijke klachten waaronder pijn, jeuk, infecties en functionele beperkingen waardoor patiënte afhankelijk is van een rolstoel voor mobiliteit. De zorgbehoefte is intensief en heeft een diepgaande impact op de kwaliteit van leven van patiënte en haar familie. Momenteel is er geen curatieve of gerichte therapie beschikbaar. Conventionele behandeling is hoofdzakelijk gericht op wondverzorging, preventie van blaarvorming en het vertragen van ziekteprogressie en complicaties.

GENETISCHE THERAPIE

Op dit moment vindt er een transitie plaats in het behandel-perspectief van patiënten met dystrofische EB (DEB). Vyjuvek (beremagene geperpavec) is de eerste topicale gentherapie die beschikbaar komt op de Europese markt voor de behandeling van patiënten met DEB. Vyjuvek is een zalf met geïnactiveerd herpes simplex virus type 1 dat een gezonde kopie van het *COL7A1*-gen aflevert aan keratinocyten (figuur 2). [3] Studies tonen aan dat Vyjuvek een hogere kans op volledige wondgenezing na 3 en 6 maanden geeft in vergelijking met placebo: 67% van de wonden die met Vyjuvek behandeld werden waren volledig gesloten na 6 maanden, vergeleken met 22% van de

¹ Aios en klinische research fellow, afdeling dermatologie en genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

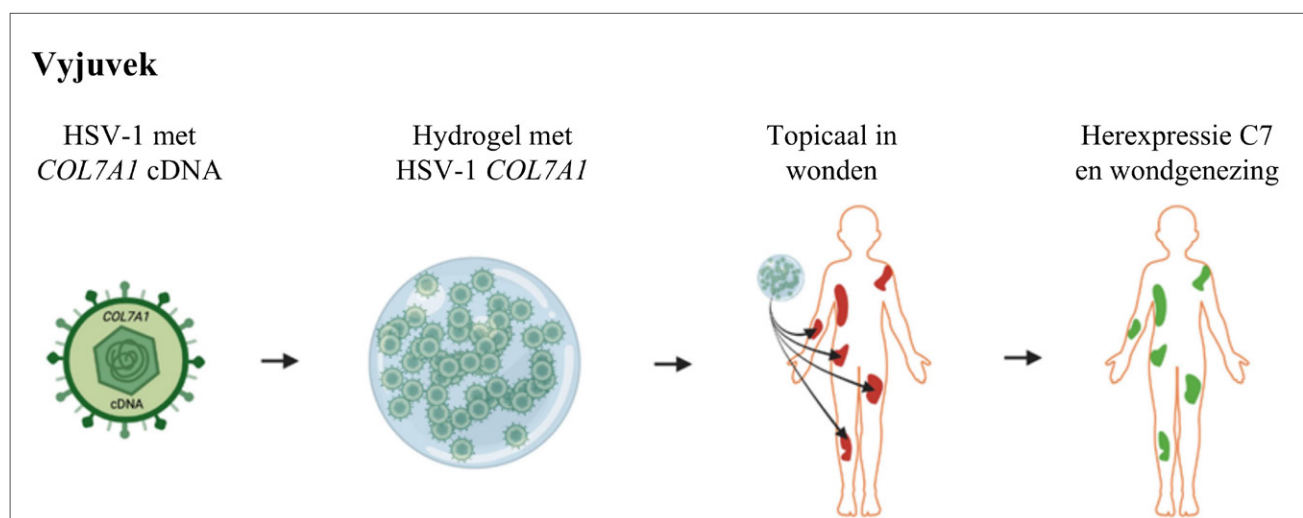
² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. ERN-SKIN

wonden die met placebo behandeld werden. [4] Een open-label vervolgstudie bij 47 patiënten, met een mediane behandelduur van 81 weken, toonde dat 37% van de wonden die eerder gesloten waren, ook gesloten bleven gedurende de open-label

vervolgstudie. De wonden die wel opengingen, reageerden opnieuw op de behandeling met Vyjuvek. [5] In deze vervolgstudie werd bovendien aangetoond dat langdurige toepassing van Vyjuvek veilig is en goed verdragen wordt, er deden zich



Figuur 1. Klinisch beeld neonataal en op zevenjarige leeftijd inclusief immuunfluorescentie kenmerken
A-B. Klinisch beeld neonataal; aplasia cutis aan het rechteronderbeen en uitgebreide blaarvorming aan de hand. C-E. Klinisch beeld op zevenjarige leeftijd: pseudosyndactylie en dystrofische nagels, chronische wonden gepaard gaande met littekenvorming. F-H. Immuunfluorescentieonderzoek toont aanwezigheid van type VII collageen (groen) in controlehuid (H), en reductie in niet-aangedane huid (G) en rand blaar van patiënte (H).



Figuur 2. Overzicht van Vyjuvek
HSV-1: Herpes Simplex Virus type 1; cDNA: coderend DNA; C7: type VII collageen. Figuur gemaakt met Biorender.com, overgenomen met toestemming van J. Bremer en P.C. van den Akker. [3]

geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling voor. Ondanks deze veelbelovende resultaten inclusief zicht op het voorkómen van lange termijn complicaties zoals pseudosyndactylie en het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen, dient men zich te realiseren dat Vyjuvek uitsluitend toepasbaar is op reeds bestaande open huidlaesies en geen permanente correctie geeft ('redosable'). Hierdoor is continue levenslange toepassing noodzakelijk om klinische voordelen te waarborgen.

IMPLEMENTATIE IN DE PRAKTIJK

Voor een succesvolle klinische implementatie van genetische therapie bij EB dienen nog diverse essentiële stappen te worden gezet. Ten eerste leidt de goedkeuring van Vyjuvek voor toetreding op de Europese markt niet automatisch tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in Nederland. Het is nu aan de fabrikant om een verzoek tot toetreding op de markt te doen bij het Zorginstituut Nederland. Ten tweede, hoewel Vyjuvek levensveranderend kan zijn, vormt de hoge prijs (\$24.250 per flacon, of naar schatting >\$500.000 per patiënt per jaar) een aanzienlijke barrière voor toegang tot behandeling. [6,7] Onderzoek toont aan dat farmaceutische bedrijven aanzienlijk hogere winstmarges hebben dan andere sectoren, dit leidt tot kritische vragen over de rechtvaardiging van deze prijs: weerspiegelt deze werkelijk de kosten van onderzoek, ontwikkeling en productie, of is er sprake van winstmaximalisatie ten koste van patiënten? [6] In Nederland zal naar verwachting een prijsonderhandeling tussen het ministerie van volksgezondheid en de fabrikant volgen. Ten derde vereist de integratie van dure genetische therapieën in de dagelijkse klinische praktijk een fundamentele herstructurering van de zorgorganisatie. Dit betreft onder meer logistieke uitdagingen, multidisciplinaire samenwerking en aanpassing van bestaande zorgpaden.

Voor patiënten met DEB en hun ouders blijft elke dag zonder toegang tot behandeling er één te veel. Vanuit het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten zetten wij ons met toewijding in voor een succesvolle, maatschappelijk verantwoorde en gecontroleerde implementatie.

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614-27.
2. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):995-1006.

LEERPUNTEN

- Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa wordt gekenmerkt door uitgebreide blaar- en wondvorming en fibrosering leidend tot microstomie, pseudosyndactylie en een verhoogt risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen. De zorgbehoefte is intensief met grote impact op kwaliteit van leven.
- Topicale COL7A1 genetische substitutietherapie (Vyjuvek) bevordert significante en langdurige wondgenezing en biedt perspectief op het voorkómen van langetermijncomplicaties.
- Implementatie van genetische therapie voor epidermolysis bullosa in de praktijk kent aanzienlijke uitdagingen zoals de hoge kostprijs en de noodzaak tot logistieke en beleidsmatige herstructurering.

TREFWOORDEN

Gentherapie - epidermolysis bullosa - COL7A1 - recessieve dystrofische epidermolysis bullosa - zorgsysteem

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

3. Bremer J, Van den Akker PC. Gentherapie voor epidermolysis bullosa. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2024(34):3:13-15.
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, et al. Trial of beremagene gperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2211-9.
5. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, et al. Long-term safety and tolerability of beremagene geperpavec-svdt (B-VEC) in an open-label extension study of patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2025.
6. Islam RK, Malek AJ, Islam KN, et al. VYJUVEK for dystrophic epidermolysis bullosa: Ethical dilemmas in access and pricing. *J Am Acad Dermatol*. 2025.
7. Raymakers AJN, Kesselheim AS, Mostaghimi A, Feldman WB. Estimated spending on beremagene geperpavec for dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol*. 2024;160(3):297-302.

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling

E-mail: m.c.bolling@umcg.nl



Pemfigoïd als neveneffect van immunotherapie

Pieter van Lith¹, Gilles Diercks², Barbara Horváth³, Joost Meijer³

Immunotherapie geeft patiënten met uitgezaaide maligniteiten nieuwe hoop en kansen, maar die winst heeft soms ook een keerzijde. Huidklachten zijn een veelvoorkomende bijwerking, maar wat begint als een onschuldige jeuk of roodheid, kan zich ontwikkelen tot ernstige immuun-gerelateerde bijwerkingen als gevolg van (over)activering van het immuunsysteem door immunotherapie. Pemfigoïd, een auto-immuun blaarziekte, komt regelmatig voor als bijwerking bij immunotherapie en verdient aandacht van de behandelend arts voor vroegtijdige herkenning. Wat als de jeuk eigenlijk het topje van de immunologische ijsberg is?

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met immunotherapie zijn huid-gerelateerd en komen bij 40 tot 60% van de patiënten voor. [1] Door de immuun-modulerende werking van deze middelen kan de opgewekte immuunrespons leiden tot ongewenste auto-immuun aandoeningen, zoals vitiligo of bulleus pemfigoïd (BP). [2] Er is nog weinig bekend over de andere vormen van pemfigoïd na of tijdens immunotherapie, die zich kunnen uiten als jeuk zonder blaarvorming (non-bulleus pemfigoïd, NBP) of vooral de slijmvliezen aantasten (slijmvliespemfigoïd, MMP). [3,4]

CASUS

Een 80-jarige man met een voorgeschiedenis van gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long werd behandeld met 52 cycli van de PD-1 remmer nivolumab, na eerdere chemotherapie. Vier maanden na de laatste kuur ontwikkelde de patiënt progressief jeukende papels op de benen, armen en de rug. Anamnestic had hij deze klachten in mindere mate al sinds de start van de behandeling.

Bij dermatologisch onderzoek werden verspreid over met name de extremiteiten multipale miliaire tot lenticulaire matig scherp begrensde erythemateuze geëxcorieerde papels gezien (figuur 1), zonder gangetjes of deltasign. Er werd geen blaarvorming of mucosale betrokkenheid waargenomen.

Klinisch werd gedacht aan papuleus eczeem, prurigo nodularis, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, toxicodermie, lymfomatoïde papulose of een folliculitis. Een lesionaal huidbiopt voor histologie liet een deels erosief oppervlak met focale grensvlakontsteking zien, waarbij in de dermis perivasculair een lymfocytair infiltraat met verspreid eosinofiele granulocyten (figuur 2). Met een werkdiagnose van lichenoid



Figuur 1. Multipale geëxcorieerde papels op het linker bovenbeen bij non-bulleus pemfigoïd tijdens nivolumab behandeling.

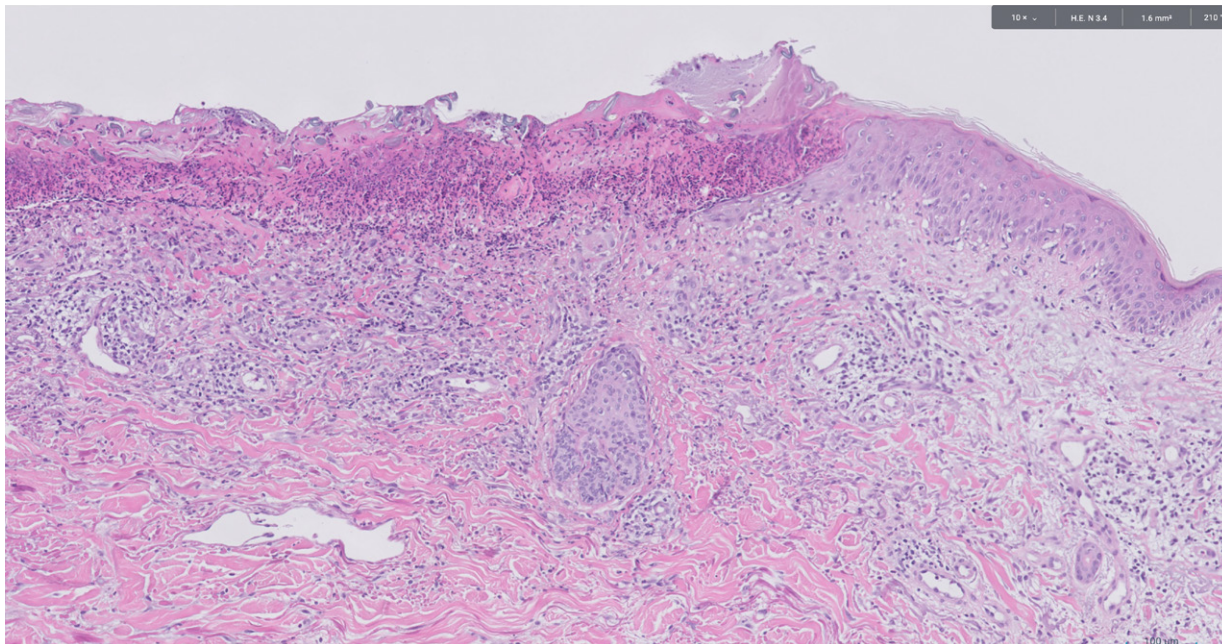
toxicodermie en een mogelijke tijdsrelatie met pantoprazol werd deze gestaakt gedurende 3 maanden en mometason vetzalf volgens een afbouwschema, onder een zink-lijmverband

Vanwege toenemende klachten van gegeneraliseerde pruritus werd met een verdenking op non-bulleus pemfigoïd na nivolumab werd aanvullende diagnostiek verricht naar auto-immuun blaarziekten. Directe immunofluorescentie liet

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, afdeling dermatologie en pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN



Figuur 2. Histologie (H-E) van een lesionaal biopt van een geëxcorieerde papel met kenmerken van een grensvlakontsteking.

positieve aankleuring zien van IgG en complement C3 langs de basaalmembraan, daarnaast bevestigde serologisch onderzoek met indirecte immunofluorescentie op zout-gespleten huid aankleuring van IgG antistoffen, en met ELISA antistoffen tegen BP180 en BP230. De diagnose non-bulleus pemfigoïd (NBP) werd gesteld, als immuun-gerelateerde bijwerking bij nivolumab.

Volledige remissie werd bereikt met lokale behandeling met klasse IV corticosteroïden (clobetasol crème) op het gehele lichaam behoudens het gelaat (transcutaan clobetasol schema), als alternatief voor oraal prednisolon. Nivolumab werd niet hervat, aangezien de patiënt inmiddels de geplande twee jaar behandeling had voltooid.

BESPREKING

Pemfigoïd als immuun-gerelateerde bijwerking van immuun-checkpointremmers (ICI's) presenteert zich met een opvallend breed klinisch spectrum. Huid- en/of slijmvliezen kunnen aangedaan zijn mét of zonder blaren en gepaard gaan met lichenoïde kenmerken in de histologie. Met name de variant non-bulleus pemfigoïd heeft potentieel een lange diagnostische vertraging, maar verdient aandacht bij therapieresistente jeuk tijdens of na immunotherapie. [4]

Eerdere studies tonen aan dat de meerderheid van de patiënten prodromale symptomen van jeuk heeft vóór de bevestiging van (non-)bulleus pemfigoïd. [5] De histologie van NBP is heterogeen, daarom is immuunfluorescentie onderzoek noodzakelijk bij de verdenking om de diagnose te stellen. Opmerkelijk is dat cohortstudies een verband suggereren tussen het optreden van cutane immuun-gerelateerde bijwerkingen, zoals pemfigoïd, en een betere respons op ICI-behandeling en verbeterde overlevingscijfers. [6] Hoewel dit perspectief biedt, mag de negatieve impact op de kwaliteit van

leven niet worden onderschat. In een aanzienlijk deel van de gevallen leidt pemfigoïd tot het (tijdelijk) staken van immunotherapie. [4]

Gezien het potentieel ernstige beloop en de therapeutische implicaties, is vroege herkenning essentieel. Bij aanhoudende of terugkerende jeuk – zowel tijdens als ná ICI-behandeling – is het belangrijk om laagdrempelig aanvullend diagnostisch onderzoek naar pemfigoïd te verrichten. De behandeling van immuun-gerelateerd pemfigoïd kan echter uitdagend zijn en vereist vaak afstemming met de behandelend oncoloog bij gebruik van immuunsuppressiva. Verdere klinische ervaring en onderzoek zijn noodzakelijk om een behandelstrategie te definiëren die huidmanifestaties effectief controleert, zonder afbreuk te doen aan de therapeutische werking van immunotherapie.

LEERPUNTEN

- Pemfigoïd bij immunotherapie: variërend van jeuk tot uitgebreide blaarvorming op huid en/of mucosa.
- Non-bulleus pemfigoïd: langdurige therapieresistente jeuk/papels en mogelijke gelijkenis met toxicodermie.
- Voor het stellen van de diagnose non-bulleus pemfigoïd is immuunfluorescentie essentieel.

TREFWOORDEN

Bulleus pemfigoïd – immunotherapie – chronische jeuk – immuun-gerelateerde bijwerkingen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Gault A, Anderson AE, Plummer R, Stewart C, Pratt AG, Rajan N, Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 2021(185);2:263–271. doi: 10.1111/BJD.19750.
2. Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: A review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2021(101);1:adv00377–adv00377. doi: 10.2340/00015555-3740.
3. Singer S, Nelson CA, Lian CG, Dewan AK, LeBoeuf NR. Nonbullous pemphigoid secondary to PD-1 inhibition. *JAAD Case Rep*. 2019(5);10:898–903. doi: 10.1016/j.jdc.2019.07.015.
4. Kotnik N, et al. Pemphigoid diseases as immune-related adverse effect following immune checkpoint inhibitors: A clinical case series of a diverse spectrum. *JAAD Case Rep*. 2025(61):100–106. doi: 10.1016/J.JDCR.2025.03.021.
5. Asdourian MS, Shah N, Jacoby TV, Reynolds KL, Chen ST. Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2022(158);8:933–941. doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2022.1624.
6. Tang K, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol*, 2022(158);2:189–193, Feb. 2022, doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2021.5476.

CORRESPONDENTIEADRES

Pieter van Lith

E-mail: p.e.a.van.lith@umcg.nl



Verdenking toxische epidermale necrolyse: een gids door het protocol

Nini Sieben¹, Gilles Diercks², Joost Meijer³, Barbara Horváth³

Wanneer spreek je van een verdenking op toxische epidermale necrolyse (TEN)? Wat doe je? Wat moet er in de acute fase en wat kan nadien? Allemaal vragen die op komen bij een patiënt met ernstige huidloslating. Het recent geüpdatet protocol voor Steven Johnson Syndroom – Toxische epidermale necrolyse begeleid je door de opvang van een patiënt met ernstige huidloslating. Het protocol is op te delen in de fases: acuut, subacuut en de lange termijn en zullen we in dit artikel toelichten.

Als dermatoloog kun je in elk centra betrokken worden bij een patiënt met ernstige huidloslating. Het beloop en de zorg van deze patiënten kun je opdelen in acuut, subacuut en de lange termijn.

ACUUT

Het begint met een beoordeling en anamnese. Het helpt om een tijdlijn te maken van het beloop.

- Wanneer was de prodromale fase (koorts, algehele malaise, bovenste luchtweg klachten)? Dit wordt gezien als dag 0.
- Datum en lokalisatie van de eerste huid en slijmvlies afwijkingen.
- Is het pijnlijk?
- Geneesmiddelengebruik: zijn er wijzigingen tot 2 maanden voor begin van de afwijkingen? Denk hierbij ook aan over-the-counter medicatie.
- Doorgemaakte bacteriële of virale infecties (mycoplasma pneumoniae, herpes labiales of genitales).
- Eerdere geneesmiddelenreacties, zo ja welke, wanneer en welk middel?

- Tractus anamneses, met name tractus respiratorius en digestivus.
- Overige medische voorgeschiedenis.

Bij verdenking op een ernstige geneesmiddelenreactie zoals een TEN worden alle niet levensreddende medicatie tot nader orde gestopt.

Er dient zo snel mogelijk een spoedbiopt voor vriescoupe te worden afgenomen. Let op dat de epidermis goed in het biopt zit. Je neemt het af op het rode gebied bij de overgang van een blaar met de rode huid.

Het dermatologische onderzoek is gericht op huidafwijkingen, slijmvliesafwijkingen (oculair, nasaal, oraal en genitaal) en de totale aangedane huid van de te verwachten huidloslating. Dit wordt berekend in het percentage van het Body Surface Area (BSA). Er wordt gelet op erytheem, blaren/erosies, target laesies, purpura en pustels.

Bij een histopathologisch bevestigde TEN dient patiënt opgenomen te worden op een afdeling waar de huidloslating verpleegd kan worden. Bij huidloslating boven de 20% wordt overwogen patiënt op te nemen in een brandwondencentrum. Bij een overname zijn bovenstaande gegevens vanuit de anamnese van belang, het geschatte BSA en de histopathologie. Er wordt verzocht om correspondentie, de histopathologie uitslag en foto's te mailen naar de dienstdoende van het betreffende centrum.

Bij een overplaatsing van de patiënt is het van belang kennis te nemen van het protocol t.a.v. vervoer: gebruik Metalline lakens, geen pleisters en geef pijnstilling met paracetamol en/of morfine.

Acuut	Subacuut	Lange termijn
• Dermatologisch consult • Spoeddiagnostiek • Stoppen niet levensreddende medicatie • Pijnstilling • Start dexamethason pulsetherapie i.v.	• Identificatie verdacht medicijn (ALDEN score) • Wondzorg • Multidisciplinaire aanpak (denk aan oogarts, diëtist, fysiotherapeut) • Aandacht voor complicaties	• Aandacht voor lange termijn complicaties • Aandacht voor psychologische impact • Melding bij Lareb • Verstrekken van allergiepaspoort

Figuur 1. De verschillende fases van de zorg voor een patiënt met SJS-TEN.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, afdeling dermatologie en pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN

In het UMCG nemen we na overname nieuwe spoedbipten voor vriescoupebeoordeling van peri-lesionaal erytheem, een spoedpathologie bipt op de overgang bulla/erosie en/of erytheem en een immunofluorescentie bipt peri-lesionaal. Omdat patiënten vaak erg ziek zijn maar ook omdat er meerdere ziektebeelden zijn die een TEN lookalike beeld kunnen geven dient er aanvullend bloedonderzoek, microbiologisch en huidonderzoek voor immunofluorescentie te worden afgenomen. [2] Deze onderzoeken worden vermeld in het protocol.

SUBACUUT

De diagnose is gesteld, alle niet levensreddende medicatie zijn gestaakt en patiënt ligt opgenomen op een plek waar de juiste zorg gegeven kan worden. Er wordt gestart met de therapie. Op dag 1 t/m 3 wordt in de crescendo fase dexamethason pulsetherapie i.v. 1,5mg/kg lichaamsgewicht gegeven.

Patiënt wordt opgenomen in strikte isolatie, met een verwarmde kamer met hoge luchtvochtigheidsgraad. De verzorging gebeurt zo steriel mogelijk, in het protocol is een aparte bijlage met verzorgingsadviezen voor de huid- en slijmvliezen en hoe om te gaan met de fragiliteit van de huid door de verpleging.

Heb aandacht voor het vochtbeleid en voedingsbeleid. Vochtintake en kcal intake voor de acute fase staat vermeld in het protocol.

Consulteer:

- Diëtist.
- Oogarts: dagelijkse controles, behandeladviezen van verklevingen ter voorkoming van irreversibele complicaties.
- Fysiotherapeut: goed doorzuchten, posturele drainage en preventie van contracturen en spieratrofie.
- Op indicatie: pijnteam, internist, KNO-arts, longarts, maatschappelijk werk, gynaecoloog/uroloog, diabetoloog en psychiatrie.

In de dagen na de start van de behandeling dient er aandacht te zijn voor progressie en de pijnklachten. Pijn kan één van de tekenen zijn van de epidermale necrolyse. Het wordt aangeraden om 3x per week de BSA vast te stellen van de losgelaten en de nog los te laten huid en fotodocumentatie te maken van het gehele lichaam.

In het protocol staat tevens wanneer kweken en bloedonderzoek geadviseerd worden.

Je spreekt van de droge fase als de barrièrefunctie van de huid hersteld is: <10% blaren/erosies. De beschermende verpleging is dan niet meer nodig en de therapie is nu gericht ter bevordering van de activiteit en mobiliteit van patiënt om verdere spieratrofie te bestrijden.

Met behulp van de ALDEN-score kan worden gekeken welke medicatie het meest verdacht is voor het veroorzaken van de TEN. [1] Voor de verdachte medicatie geldt een levenslange contra-indicatie.

LANGE TERMIJN

Patiënten met een bewezen TEN moeten worden gemeld bij Lareb. Doordat een TEN een ernstige geneesmiddelenreactie betreft, is dit wettelijk verplicht. TEN-patiënten kunnen na genezing last krijgen van langetermijn-complicaties. Advies om hier na 6-10 weken en zo nodig eerder aandacht voor te hebben op de polikliniek.

Voorbeelden van lange termijn complicaties zijn:

- Oculair: fotofobie, droge ogen, neovascularisatie en trichiasis
- Overige mucosa: droogte, verlittekening, respiratoire insufficiëntie,
- Hypohidrosis
- Contracturen
- Alopecie
- Hypo/hyperpigmentatie.

Naast lichamelijke langetermijn-complicaties dient er direct na de opname en in de weken en maanden nadien aandacht te zijn voor de psychische impact op patiënten. Patiënten die een ernstige geneesmiddelenbijwerking als een TEN hebben meegemaakt, ontwikkelen een angst voor het gebruik van medicatie en kunnen last krijgen van slaapstoornissen. Het is van belang dat hier bij de dermatologische controles actief naar te vragen. Psychologische begeleiding wordt laagdrempelig ingezet.

TREFWOORDEN

Toxische epidermale necrolyse – geneesmiddelenreactie - huidloslating

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

LITERATUUR

1. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed Drugs - The EuroSCAR-study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008(128):1:35-44.
2. Diercks GFH, Meijer JM, Bolling MC, Scholtens-Jaegers SMHJ, Bremer J, Horváth B. Absence of epidermal antibodies in Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients but beware of single positive results. *Dermatology research and practice*. 2024, 5504462. <https://doi.org/10.1155/2024/5504462>

CORRESPONDENTIEADRES

Nini Sieben

E-mail: n.e.sieben@umcg.nl



Kwetsbaarheid bij huidkanker: zinvolle screening

Alet Leus¹, Sanne Holman², Suzanne Festen³, Emőke Rácz⁴

De verschillende vormen van huidkanker komen vaak voor bij oudere, kwetsbare patiënten. Het screenen van kwetsbaarheid kan helpen om behandelingen beter af te stemmen op de algehele conditie en levensverwachting van de patiënt. In dit artikel bespreken we twee casus en onderbouwen we het belang van deze screening voorafgaand aan oncologische beslissingen.

INLEIDING

Huidkanker is de meest voorkomende kankersoort bij ouderen, met name doordat cumulatieve zonschade een belangrijke risicofactor is. [1] De gouden standaard voor behandeling is excisie, conform de Europese richtlijn. [2] Toch is deze aanpak niet voor iedere patiënt passend. Kwetsbaarheid (frailty) wordt in de geriatrie gedefinieerd als een biologisch syndroom dat wordt gekenmerkt door een afname van fysiologische reserves en verminderde weerstand tegen externe stressoren. [3] Hierdoor kan kwetsbaarheid behandeluitkomsten, complicaties en kwaliteit van leven beïnvloeden. [4] Het is belangrijk om de risico's en voordelen van over- en onderbehandeling voor de individuele patiënt af te wegen, wat kan leiden tot afwijken van de richtlijn. In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) wordt op de afdeling dermatologie frailty in kaart gebracht door dermatologie-verpleegkundigen met behulp van een kort geriatrisch assessment: een gesprek waarbij de patiënt in kaart wordt gebracht, aangevuld met vragenlijsten en fysieke testen. Dit assessment is ziekenhuisbreed opgesteld in samenwerking met de afdeling ouderengeneeskunde. Kwetsbare patiënten worden vervolgens besproken in een onco-geriatrisch multidisciplinair overleg (MDO), waarbij de geriater of internist ouderengeneeskunde aanwezig is en kwetsbaarheid, levensverwachting en behandelopties worden afgewogen en wordt besloten of een uitgebreider assessment bij de geriatrie noodzakelijk is. Onderstaande casus illustreren het nut van een frailty screening bij beslissingen rondom de behandeling van huidkanker.

CASUS 1: BELEID Aangepast door frailty screening

Mevrouw A, 85 jaar, werd in februari 2024 gediagnosticeerd met een melanoma in situ op de linkerwang, waarop zij werd verwezen naar het UMCG voor behandeling via Breuninger-excisie dan wel radiotherapie. Tijdens frailty screening bleek

zij beperkt mobiel (rolstoelgebonden), had zij Parkinson met cognitieve achteruitgang, en een lage zelfredzaamheid. Haar echtgenoot was overbelast als mantelzorger. Op basis van de screening werd zij verwezen naar de geriater, die bevestigde dat patiënte matig tot ernstig kwetsbaar was, met een verhoogd risico op functionele en cognitieve achteruitgang bij narcose. Hoewel de oorspronkelijke behandeloptie een Breuninger-excisie was, werd na multidisciplinair overleg in samenspraak met patiënte en familie gekozen voor een expectatief beleid. Patiënte overleed acht maanden na de diagnose, zonder complicaties van de tumor.

CASUS 2: GEEN FRAILTY screening bij eerste consult

Mevrouw S, 80 jaar, werd in juli 2024 verwezen voor de behandeling van een nodulair basaalcelcarcinoom in de mediale ooghoek rechts. In haar voorgeschiedenis had zij onder andere hypertensie, pulmonale hypertensie, atriumfibrilleren en chronische rugklachten. Zonder voorafgaande frailty screening werd conform de richtlijn een Mohs-excisie voorgesteld. De ingreep werd tweemaal afgezegd door patiënte: eenmaal vanwege het vroege tijdstip, en eenmaal wegens intercurrente ziekte. Naar aanleiding hiervan werd alsnog een frailty screening verricht. Hieruit bleek sprake van een verminderde algehele conditie en beperkte levensverwachting. In overleg met de geriater werd een conservatief beleid geadviseerd. Patiënte overleed kort na dit besluit. Achteraf was een frailty screening bij het eerste consult mogelijk helpend geweest om het behandelvoorstel beter af te stemmen op haar situatie en belastbaarheid.

BESPREKING

Deze casus illustreren dat frailty screening een belangrijke rol kan spelen bij behandelbeslissingen in de dermatologische oncologie. Waar bij patiënte A een invasieve ingreep is voor-

¹ Afdeling dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Verpleegkundige in opleiding tot specialist (vios), afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Internist ouderengeneeskunde, afdeling ouderengeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

komen door frailty mee te wegen, werd bij patiënt B een plan gemaakt dat achteraf te belastend voor patiënte bleek te zijn. Behandeling volgens de richtlijn kan bij kwetsbare patiënten leiden tot overbehandeling met mogelijke complicaties of een verminderde kwaliteit van leven. [4,5] Tegelijkertijd is onderbehandeling bij fitte ouderen uiteraard onwenselijk. Een frailty screening kan helpen om deze balans te vinden.

Richtlijnen geven vooralsnog weinig houvast in dergelijke afwegingen, hoewel de in 2023 aangepaste Europese richtlijn voor cPCC frailty wel noemt als een mee te wegen factor. [2] In een recente pilotstudie werd aangetoond dat bij kwetsbare patiënten vaker van de richtlijn werd afgeweken dan bij niet-kwetsbare patiënten, wat niet leidde tot slechtere oncologische uitkomsten. [6] Binnen de gescreende patiënten van de afdeling dermatologie in het UMCG, blijkt dat 1 op de 5 patiënten na screening een aangepast geïndividualiseerd beleid krijgt. Bij andere specialismen ligt dit aantal dichterbij 1 op de 3 patiënten. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door de minder belastende aard van onze ingrepen ten opzichte van de casus bij bijvoorbeeld de hoofd-halschirurgie. [7]

De screening in het UMCG bestaat uit een vaste set vragenlijsten en fysieke testen, opgesteld in samenwerking met de ouderengeneeskunde. Indien een patiënt door de screening als kwetsbaar wordt geïdentificeerd, wordt deze patiënt besproken in het MDO geriatrie, om te bepalen wat het beste geïndividualiseerde beleid is en of de patiënt verwezen zou moeten worden naar de geriater. Dezelfde aanpak wordt gehanteerd door andere afdelingen zoals KNO en MKA. Hoewel sommige screeningsinstrumenten wellicht minder relevant zijn voor de dermatologie, is de huidige aanpak breed en uniform met andere specialismen. Door de uitgebreidheid van de huidige screening is deze echter niet toepasbaar tijdens een kort consult. Verder onderzoek is nodig om de huidige screeningstools te evalueren en waar nodig aan te passen.

LITERATUUR

1. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). [Online]. [cited 2025 Juni 22. Available from: nkr-cijfers.iknl.nl.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. *European Journal of Cancer*. 2023;193:113251.

LEERPUNTEN

- Frailty screening kan leiden tot beter passende zorg bij oudere patiënten met huidkanker.
- Multidisciplinair overleg is waardevol bij kwetsbare patiënten.
- Inhoud van de screening moet lokaal worden afgestemd op basis van de lokale mogelijkheden en in overleg met de lokale afdeling geriatrie.

TREFWOORDEN

Frailty – huidkanker – ouderen - kwetsbaarheid

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

3. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, biological sciences and medical sciences*. 2001;56(3):146-156.
4. De Vries J, Heirman A, Bras L, Plaat B, Rácz E, Van Kester M. Geriatric assessment of patients treated for cutaneous head and neck malignancies in a tertiary referral center: predictors of postoperative complications. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46:123-130.
5. Powell JB, Dhesi JK, Harwood CA, McGrath EJ, Venables ZC, Chua SL, et al. How do we avoid over-treating skin cancer in people with severe frailty and limited life expectancy? *British Journal of Dermatology*. 2025 Mei.
6. Leus A, Haisma M, Terra J, Sidorenkov G, Festen S, Plaat B, et al. Influence of frailty and life expectancy on guideline adherence and outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective pilot study. *Dermatology*. 2023;239(1):48-157.
7. Dermatologie UMCG. Ongepubliceerde data frailty.

CORRESPONDENTIEADRES

Alet Leus

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



De waarde van familieanamnese als risicostratificatie voor melanoompatiënten

Marnix Jansen¹, Peter van den Akker², Emőke Rácz³

Periodieke huidscreening wordt in Nederland nauwelijks verricht en is voorbehouden aan mensen met een zeer hoog risico voor het ontwikkelen van een melanoom. Het juist selecteren van deze patiënten draagt bij aan het voorkomen van vergevorderde ziekte. Aan de hand van een illustratieve casus en recent onderzoek wordt het belang van familieanamnese als persoonlijke risicostratificatie voor screening voor melanoom toegelicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 69-jarige patiënt met in de voorgeschiedenis hypertensie en hypercholesterolemie werd door de huisarts, op advies van de klinisch geneticus, naar de dermatoloog verwezen. Deze patiënt had een positieve familieanamnese voor melanoom aangezien twee van zijn broers en zijn zus een melanoom na hun 60e levensjaar ontwikkelden. Genetisch onderzoek bij zijn broer en zus toonde echter geen erfelijke aanleg aan voor het ontwikkelen van melanoom.

Dermatologisch onderzoek

Inspectie van de huid toonde circa 40 symmetrische, egaal bruin gepigmenteerde maculae en papels die dermatoscopisch niet verdacht waren voor een maligniteit. Op de rechter schouder werd een irregulair gepigmenteerde, scherp begrensde ronde plaque van 10×9 mm gezien, met een excentrisch structuurloos zwart gebied, dikke zwarte lijnen segmentaal aan de periferie en centraal witte lijnen, welke wel suspect voor een melanoom. Lymfeklieren cervicaal en axillair waren niet palpabel.

Diagnose en beleid

Na diagnostische excisie van de laesie op de schouder bleek deze te berusten op een superficiael spreidend melanoom. De Breslow-dikte was 0,7 mm. Ulceratie was niet aanwezig. Het betrof hier een pT1a (AJCC 8th) melanoom. Volgens de huidige Nederlandse richtlijn was er een indicatie voor re-excisie met 1 cm marge. Er werd geen resttumor aangetroffen in het re-excisie preparaat. De snijvlakken waren vrij.

Er werd uitleg gegeven over het belang van zelfinspectie en ultraviolette (UV) straling protectie.

In de familie was er al sprake van familiair melanoom vanwege melanoom bij de twee broers en zus van patiënt; nu

werd hij ook als aangedane familielid beschouwd waarbij zijn eerstegraads familieleden ook in aanmerking kwamen voor periodieke dermatologische screening.

Beloop

In het eerste jaar na de diagnose werd een lentigo maligna melanoom (pT1a) verwijderd van de romp van patiënt; sindsdien wordt hij jaarlijks gecontroleerd waarbij alleen enkele basaalcelcarcinomen zijn gevonden en behandeld.

BESPREKING

Melanoom incidentie en risicofactoren

Het aantal personen met een melanoom is wereldwijd sterk toegenomen, met jaarlijks 3,9 nieuwe gevallen per 100.000 mensen, en een stijging van 4,1% per jaar in Nederland. [1] Belangrijke risicofactoren zijn blootstelling aan UV-straling, meerdere atypische naevi, een licht huidtype, en een persoonlijke of familiäre voorgeschiedenis van melanoom. [2] Tot 12% van de melanomen komen voor in familiäre setting, waarbij in maximaal 40% een genetische mutatie wordt gevonden. [3] In Nederland is de cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) p16-Leiden mutatie een bekende oorzaak van erfelijke melanoom. Individuen met een CDKN2A mutatie hebben tot wel 70% kans om gedurende het leven een melanoom te krijgen. [3,4]

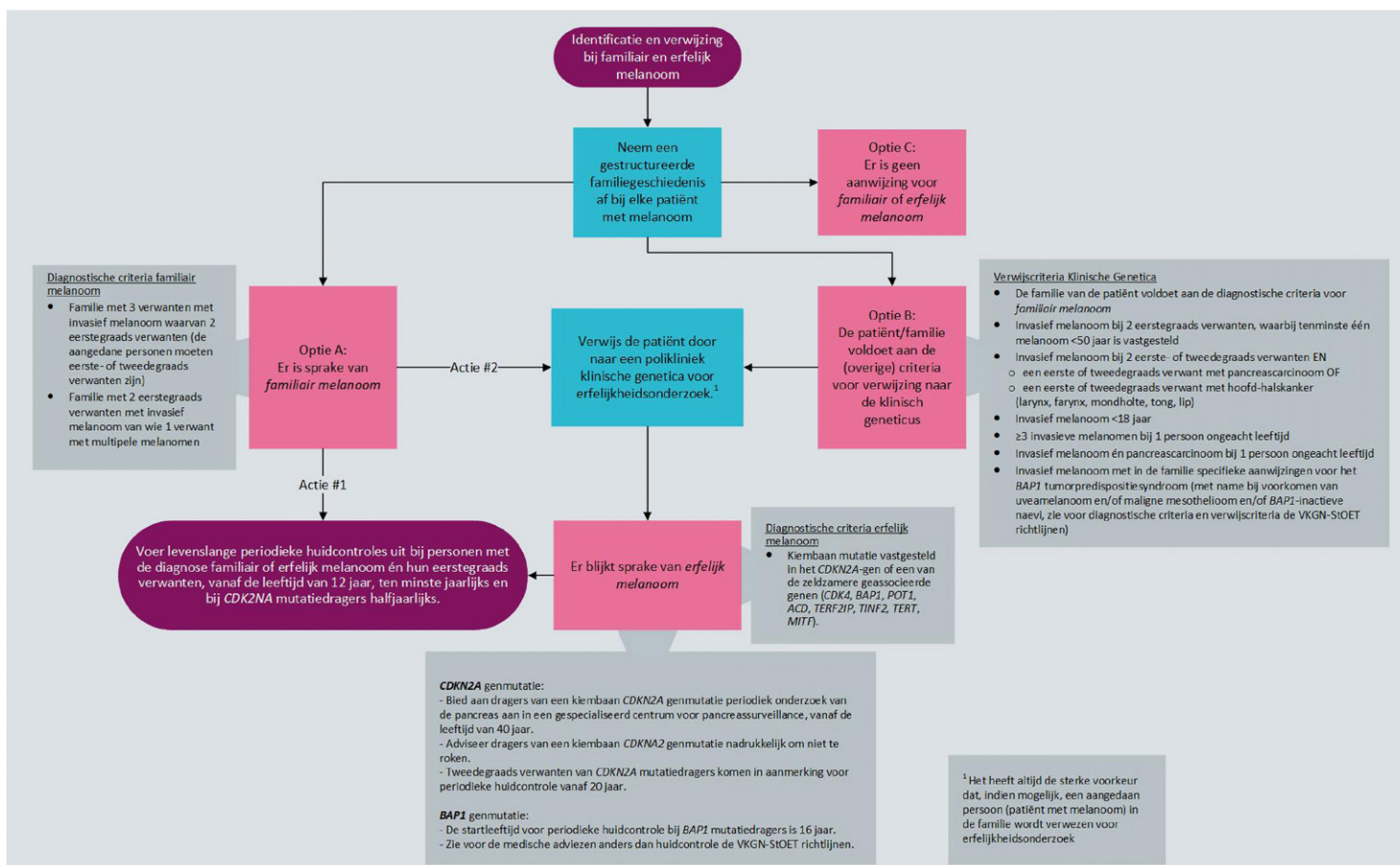
Het belang van een gedegen familieanamnese

De kans op een mutatie neemt toe bij meerdere melanoompatiënten in de familie, jonge leeftijd bij diagnose, meerdere primaire melanomen in de voorgeschiedenis, of een positieve familieanamnese voor pancreascarcinoom. [5] Toch blijft bij ruim 60% van de families de genetische oorzaak onbekend. [3] Het afnemen van een precieze familieanamnese is essentieel

¹ Arts-onderzoeker, afdeling chirurgische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Klinisch geneticus, afdeling klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1. Stroomdiagram voor identificatie en verwijzing bij familiair en erfelijk melanoom in de nieuwe Nederlandse richtlijn.

om mensen met verhoogd risico te herkennen. Vroeger werden individuen waarbij melanoom in de familie voorkwam standaard jaarlijks gecontroleerd, maar dit leidde vaak tot overdiagnostiek, onnodige ingrepen en hoge kosten. Daarom pleiten richtlijnen nu voor een gerichtere screening. De Europese richtlijn adviseert jaarlijkse controle van alle eerstegraads familieleden, terwijl onder andere de Nederlandse, Britse, en Duitse richtlijnen screening beperken tot families met meerdere aangedane personen en/of specifieke risicokenmerken.

Indicaties voor periodieke dermatologische screening

De huidige Nederlandse richtlijn adviseert bij alle melanoompatiënten uitgebreide familieanamnese af te nemen en de criteria voor erfelijk melanoom, familiair melanoom, en de 'verwijsriteria klinische genetica' te doorlopen (figuur 1). [6] Individuen met erfelijk melanoom zijn dragers van een genetische mutatie. Criteria voor familiair melanoom families zijn (1) ten minste drie melanoompatiënten van wie er twee eerstegraads familie van elkaar zijn, of (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één ten minste twee primaire melanomen heeft. Deze individuen moeten worden verwezen naar de afdeling klinische genetica voor genetische counseling en DNA-diagnostiek. Dat geldt ook voor individuen die niet aan deze criteria, maar wel aan de overige 'verwijsriteria klinische genetica' voldoen.

Levenslange periodieke dermatologische screening is geïndiceerd bij individuen met zowel de diagnose erfelijk als familiair melanoom én hun eerstegraads verwanten (vanaf de leeftijd van 12 jaar). De follow-up gebeurt idealiter ten minste jaarlijks, en halfjaarlijks bij *CDKN2A* mutatiedragers. Als er geen mutatie wordt gevonden bij individuen die aan de 'verwijsriteria voor klinische genetica' voldoen, dan is er ook geen indicatie voor periodieke dermatologische screening.

Verschillen met de voormalige Nederlandse richtlijn

In het verleden adviseerde de Nederlandse richtlijn ook periodieke dermatologische screening voor individuen die voldeden aan de criteria, dat destijds 'mogelijk familiair melanoom' genoemd werd. Dit zijn families met (1) één patiënt met ten minste drie primaire melanomen, (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 40 jaar, of (3) twee eerstegraads melanoompatiënten en een familielid met pancreascarcinoom. [6] Tegenwoordig worden individuen die voldoen aan deze criteria voor 'mogelijk familiair melanoom' niet meer gescreend, maar wel verwezen naar de afdeling klinische genetica voor genetische counseling en DNA-diagnostiek (aangezien deze criteria wel onder 'verwijsriteria klinische genetica' vallen).

Individen met ook een verhoogd risico

Recent onderzoek van Jansen MR et al. heeft het melanoomrisico onderzocht bij individuen uit het periodieke dermato-

Uitkomsten onder risicogroepen in het periodieke screeningsprogramma van het Universitair Medisch Centrum Groningen (n = 224).

Variabelen	Totaal	Risicogroep ^a						P-waarde*
		1	2	3	4	5	0	
Aantal patiënten	224	33 (14.7%)	52 (23.1%)	42 (18.8%)	30 (13.4%)	20 (8.9%)	47 (21.0%)	
Duur van de follow-up in jaren (IQR)	5.6 (3.7 – 7.8)	6.8 (4.0 – 10.6)	4.5 (3.3 – 7.5)	5.6 (3.8 – 7.2)	5.7 (3.3 – 10.3)	4.6 (3.9 – 7.5)	5.9 (4.9 – 7.3)	0.262
Aantal patiënten met minstens een melanoom gedurende de follow-up	38 (17.0%)	4 (12.1%)	15 (28.8%)	4 (9.5%)	9 (30.0%)	1 (5.0%)	5 (10.6%)	
Aantal melanomen gediagnosticeerd gedurende de follow-up	61	10	22	7	13	1	8	
Invasief	39 (63.9%)	8	13	5	6	0	7	
In situ	22 (36.1%)	2	9	2	7	1	1	
Breslow-dikte, mm (IQR)	0.35 (0.00 – 0.60)	0.35 (0.15 – 0.43)	0.55 (0.00 – 0.70)	0.60 (0.00 – 0.95)	0.10 (0.00 – 0.39)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.45 (0.23 – 0.58)	
Melanoom incidentiedichtheid per 60 maanden ^b	0.24	0.22	0.47	0.15	0.38	0.05	0.14	
Gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR), (95% CI) ^c	73 (51-100)	47 (13-121)	118 (66-159)	59 (16-150)	105 (48-199)	30 (0-164)	40 (13-94)	

Gegevens zijn weergegeven als n (%), of mediaan (IQR). a Gebaseerd op genetisch onderzoek en familieanamnese bij intake, zoals uitgelegd in de tekst. b Gedefinieerd door het aantal melanomen / follow-up duur in maanden x 60 / aantal patiënten in de groep. c Gestandaardiseerde incidentie ratio's (SIRs) zijn berekend voor het gehele cohort en de afzonderlijke risicogroepen, door het delen van het aantal gedetecteerde melanomen gedurende de follow-up in ons cohort door het aantal melanomen die te verwachten zouden zijn op basis van cijfers van de IKNL gebaseerd op leeftijd, geslacht en jaar van de diagnose. 95% confidence intervals zijn berekend door het gebruik van Poisson-regressie. * Follow-up duur van de risicogroepen werd vergeleken met de Kruskal-Wallis test.

logische screeningsprogramma van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) tussen 1995 en 2017. [7] De risicoclassificatie werd gebaseerd op de voormalige Nederlandse richtlijn, aangezien de individuen destijds op basis daarvan werden geïncludeerd in het periodieke dermatologische screeningsprogramma. Individen werden onderverdeeld in de volgende risicogroepen; erfelijk melanoom (1), melanoompatiënten en eerstegraads verwanten uit familiair melanoom families (2 en 3), melanoom patiënten en eerstegraads verwanten uit 'mogelijk familiair melanoom' families (4 en 5), en overige indicaties (0). De melanoom incidentie per 60 maanden follow-up werd berekend voor de genoemde risicogroepen. De incidentie werd vergeleken met de Nederlandse bevolking, zoals bijgehouden in de Nederlandse Kanker Registratie, en uitgedrukt in standardized incidence ratio (SIR), gecorrigeerd voor confounders.

Het totale studiecohort bestond uit 224 individuen, de gemiddelde leeftijd was 45 jaar, en 57% waren vrouwen. Gedurende een mediane follow-up van 5,6 jaar werden 61 melanomen ontdekt onder 38 (17%) van de participanten. Van deze individuen had 54,9% een melanoom in de voorgeschiedenis en 27,2% meerdere atypische nevi. Van de patiënten met erfelijk melanoom bleek 78,8% een mutatie in het CDKN2A gen te hebben. Het melanoomrisico van het studiecohort was significant verhoogd ten opzichte van de Nederlandse bevolking

(incidentie 0,24 per 60 maanden, SIR 73). Met name individuen die voldoen aan de criteria voor erfelijk melanoom (risicogroep 1; incidentie 0,22 per 60 maanden, SIR 47), melanoompatiënten met familiair melanoom (risicogroep 2; incidentie 0,47 per 60 maanden, SIR 118) en hun eerstegraads verwanten (risicogroep 3; incidentie 0,15 per 60 maanden, SIR 59), hadden een sterk verhoogd risico (tabel 1). Melanoompatiënten die voldeden aan de criteria 'mogelijk familiair melanoom' (risicogroep 4; incidentie 0,38 per 60 maanden, SIR 105) hadden in deze studie ook een verhoogd risico (tabel 1), terwijl hun eerstegraads verwanten (risicogroep 5) een vergelijkbaar risico met de algemene Nederlandse bevolking hadden. De fors verhoogde melanoom incidentie laat zien dat risicofructificatie via familieanamnese patiënten met een zeer hoog risico op melanoom kan identificeren.

IMPLICATIES?

De patiënt in onze casus werd als een eerstegraads familielid uit een familiair melanoom-familie naar ons verwezen, wat leidde tot het vroegtijdig ontdekken van een door hemzelf niet opgemerkt melanoom. Dit illustreert dat een gedegen familieanamnese helpt bij het identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor periodieke dermatologische screening.

LEERPUNTEN

- Een gedegen familieanamnese kan belangrijke aanvullende informatie bieden bij het bepalen van het risico op een melanoom.
- Individuen die voldoen aan de criteria voor erfelijk melanoom, en melanoompatiënten en hun eerstegraads familieleden die voldoen aan de criteria voor familiair melanoom hebben een aanzienlijk verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom. Periodieke dermatologische screening is momenteel alleen voor deze individuen geïndiceerd.
- In tegenstelling tot de huidige Nederlandse richtlijn laat recent onderzoek zien dat melanoompatiënten die voldoen aan de criteria voor 'mogelijk familiair melanoom', zoals genoemd in de voormalige Nederlandse richtlijn, ook een aanzienlijk risico hebben voor het ontwikkelen van een tweede melanoom. Dit zijn families met (1)

één patiënt met ten minste drie primaire melanomen, (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 40 jaar, of (3) twee eerstegraads melanoompatiënten en een familielid met pancreascarcinoom. Periodieke dermatologische screening kan daarom in deze individuen dus ook worden overwogen, met name in de aanwezigheid van andere risicofactoren van melanoom.

TREFWOORDEN

Erfelijk melanoom – familiair melanoom – familieanamnese – screening – risicofactoren – incidentie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol.* 2012;23(2):524–30.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018;392(10151):971–84.
3. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006;66(20):9818–28.
4. Hille ET, van Duijn E, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandenbroucke JP. Excess cancer mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830 to 1994. *J Invest Dermatol.* 1998;110(5):788–92.
5. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):677.e14– 677.e11.
6. Richtlijn melanoom. Federatie Medisch Specialisten (FMS). 2024. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/melanoom/screening/genetisch_verhoogd_risico.html [Geraadpleegd 28 juni 2025].
7. Jansen MR, El Moumni M, van Leeuwen BL, van den Akker PC, Rácz E. Identifying high-risk melanoma patients: The importance of acquiring a detailed family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;00:1–9.

CORRESPONDENTIEADRES

Emőke Rácz

E-mail: e.racz@umcg.nl



Neoadjuvante immunotherapie bij cutaan melanoom

Jahlisa Hooiveld-Noeken¹, Marjon Wiegman², Hilde Jalving³

Immuuncheckpointremmers zijn effectief voor patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom en hebben tot sterk verbeterde behandeluitkomsten geleid waarbij lange termijn overleving steeds vaker mogelijk is. Ook voor patiënten met operabele ziekte is er grote vooruitgang geboekt. Recente studies tonen een duidelijk verbeterde recidievrije overleving voor patiënten met stadium III melanoom die startten met immunotherapie voorafgaand aan operatie (neoadjuvant) in vergelijking met patiënten die alleen postoperatief werden behandeld (adjuvant). De volgende stappen zijn het beter begrijpen welke patiënten gunstig responderen, het beperken van chirurgische resecties en onderzoeken welke rol immunotherapie heeft bij patiënten met melanoom zonder lymfekliermetastasen.

Sinds 2011 worden immuuncheckpointremmers toegepast bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom. Immuuncheckpointremmers zijn monoklonale antilichamen gericht tegen immuuncheckpoints zoals CTLA4 of PD-(L)1 en kunnen een anti-tumor respons opwekken. [1] Deze middelen zijn effectief bij patiënten met melanoom en worden niet alleen in de inoperabele of gemetastaseerde setting ingezet, maar sinds enige tijd ook in de resectabele (neo)adjuvante setting (figuur 1).

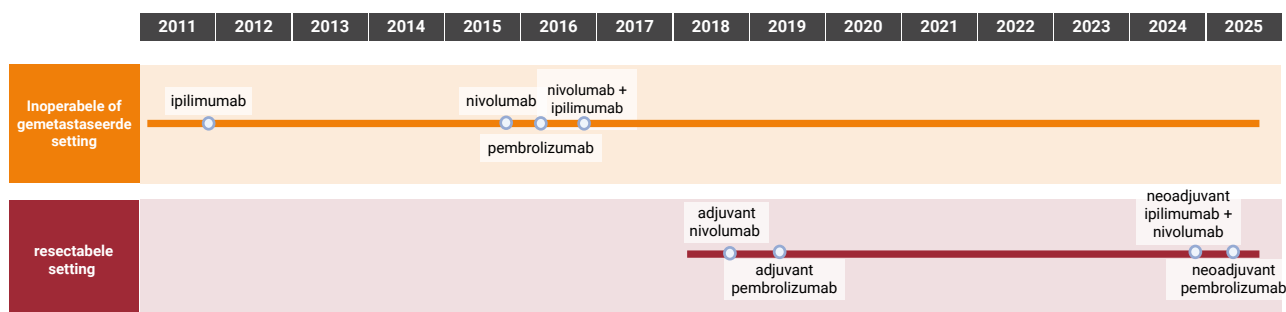
GEMETASTASEERDE SETTING

Waar voor de komst van immunotherapie het merendeel van de patiënten met gemetastaseerd melanoom <2 jaar overleed, is met de introductie van de combinatie ipilimumab (anti-CTLA4) en nivolumab (anti-PD-1) de melanoomspecifieke 10-jaars-overleving gestegen tot >50%. [2] Monotherapie met een anti-PD1 antilichaam is eveneens een zeer effectieve behandeloptie,

met name voor patiënten zonder hoogrisicokenmerken, zoals hoog LDH en/of hersenmetastasen. Ongeveer 50% van de patiënten heeft een BRAF-mutatie, waardoor zij ook in aanmerking kunnen komen voor doelgerichte behandeling met BRAF/MEK-remmers. Deze behandeling wordt vooral ingezet bij ernstige symptomen of progressie na immuuncheckpointremming.

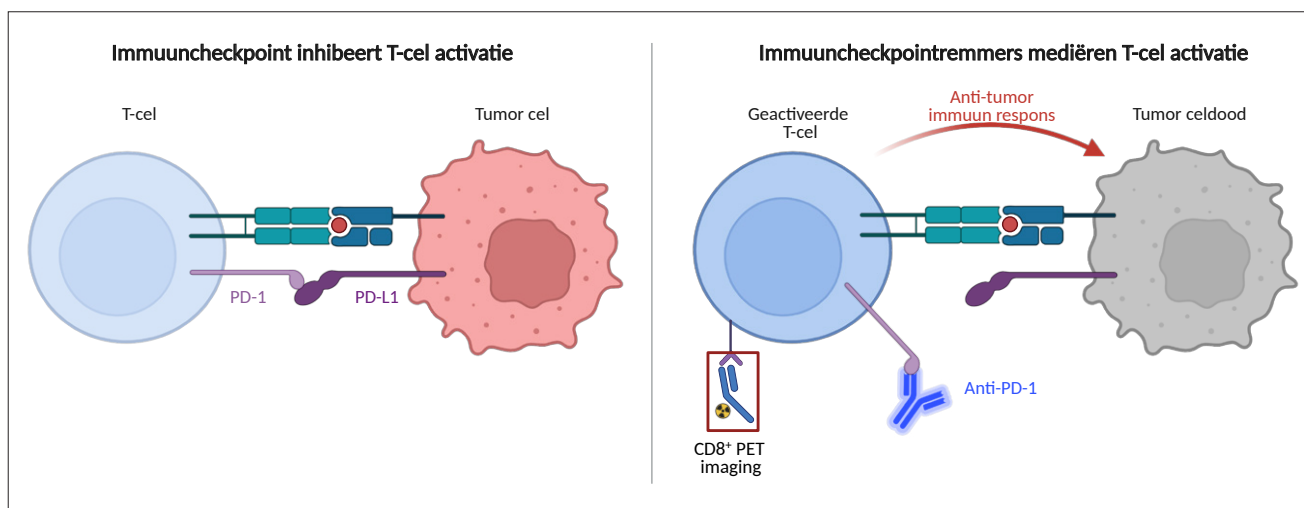
ADJUVANTE SETTING

Vanwege het succes in de gemetastaseerde setting, werd al snel onderzocht of aanvullende immunotherapie na resectie van operabel melanoom effectief is. Bij patiënten met stadium III ziekte, dat wil zeggen met regionale lymfekliermetastasen, is aangetoond dat een jaar adjuvante post-operatieve monotherapie met een anti-PD-1 antilichaam (nivolumab of pembrolizumab) het recidiefrisico verlaagt. [3] Tot op heden is echter niet aangetoond dat adjuvante immunotherapie leidt



Figuur 1. Tijdlijn van immunotherapie beschikbaarheid voor patiënten met melanoom in de inoperabele en resectabele setting in Nederland. Dit figuur is gemaakt met BioRender.com.

- ¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Schematische weergave van werking van immuuncheckpointremmers en CD8⁺ PET imaging. Links: Door binding van PD-L1 op de tumorcel aan PD-1 op de T-cel wordt de anti-tumor immuunrespons geremd. Rechts: Een anti-lichaam gericht tegen PD-1 (immuuncheckpointremmer) verbreekt deze verbinding waardoor er een anti-tumor immuunrespons kan optreden. CD8⁺ PET imaging is mogelijk door gebruik van een radioactieve hemibody welke bindt aan CD8⁺ T-cellen en in de patiënt in beeld gebracht kan worden met behulp van een PET-scan. Dit figuur is gemaakt met BioRender.com.

tot verbetering van de totale overleving. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de hoge effectiviteit van immunotherapie in de gemetastaseerde setting. Immuuncheckpointremmers worden steeds minder gegeven in de adjuvante setting door het uitblijven van overlevingsdata en door de opkomst van neoadjuvante immunotherapie.

NEOADJUVANTE SETTING

Bij patiënten met stadium III melanoom wordt momenteel neoadjuvante immunotherapie toegepast met combinatietherapie (ipilimumab/nivolumab) of monotherapie (pembrolizumab). Preoperatieve toediening van immunotherapie, in aanwezigheid van een tumorlaesie en dus veel tumorantigenen, leidt waarschijnlijk tot een sterkere en duurzamere immuunrespons dan toediening in de setting van alleen micrometastasen. De tumorantigenen stimuleren T-celgemedieerde tumorceldood wat kan bijdragen aan langdurige ziektecontrole.

Twee belangrijke gerandomiseerde studies, SWOG S1801 en NADINA, hebben de effectiviteit van neoadjuvante immunotherapie aangetoond. In beide studies werd een significant betere recidiefvrije overleving (RFS) waargenomen vergeleken met standaardbehandeling. In de fase II SWOG S1801-studie (n=313) werden patiënten met resectabel stadium IIIB-IVC melanoom gerandomiseerd tussen neoadjuvant pembrolizumab gevolgd door chirurgie en adjuvant pembrolizumab, versus de standaardbehandeling met chirurgie gevolgd door adjuvant pembrolizumab. [4] De 2-jaars RFS was 72% voor de neoadjuvante arm versus 49% voor de adjuvante arm. De Nederlandse NADINA-studie (n=423) vergeleek neoadjuvant ipilimumab/nivolumab gevolgd door chirurgie (met of zonder adjuvant nivolumab) met primaire chirurgie gevolgd door adjuvante behandeling. [5] Bij patiënten met een majeure pathologische respons (MPR; ≤10% vitale tumorcellen) na neoadjuvante therapie werd geen adjuvante therapie gegeven.

In de neoadjuvante groep behaalde 59% een MPR en ontving dus geen adjuvante therapie. De 12-maands RFS was 83,7% in de neoadjuvante groep versus 57,2% in de adjuvante groep.

De chirurgische ingrepen in deze studies bestonden uit standaard therapeutische lymfeklierdissecties. Gezien de hoge responspercentages rijst de vraag of volledige chirurgie in sommige gevallen achterwege kan blijven. Twee studies, de Nederlandse OMIT-studie en de internationale MSLT3-studie, gaan dit onderzoeken. OMIT is een cohortstudie waarin de lymfeklierdissectie achterwege blijft bij patiënten met stadium IIIB/C melanoom en MPR (in de indexlymfeklier) na neoadjuvante therapie. MSLT3 vergelijkt resectie van de indexlymfeklier (alleen gevolgd door volledige lymfeklierdissectie bij onvoldoende response) met volledige lymfeklierdissectie.

Daarnaast wordt onderzocht of lokale toediening van immunotherapie effectief en veilig is. De Nederlandse MARIANE-studie, bijvoorbeeld, onderzoekt intradermale toediening van immunotherapie bij het litteken van een pT3-4 melanoom voorafgaand aan re-excisie en schildwachtklierprocedure. Het doel is reductie van het risico op een positieve schildwachtklier en ziekterecidief.

PREDICTIEVE BIOMARKERS

Ondanks indrukwekkende en langdurige responsen op immunotherapie, reageert een aanzienlijke patiëntengroep niet op deze kostbare en potentieel toxische behandeling. Daarom zijn betrouwbare predictieve biomarkers essentieel. De momenteel geregistreerde biomarkers voor respons op immunotherapie – zoals PD-L1-expressie, tumor mutational burden en mismatch repair-deficiëntie/microsatellietinstabiliteit – zijn gebaseerd op weefselanalyse uit een enkel biopt. Deze benadering houdt echter geen rekening met de intra- en intertumorale heteroge-

niteit. Moleculaire PET-CT beeldvorming is een niet-invasieve methode om tumorkenmerken in het gehele lichaam in kaart te brengen met behulp van radioactief gelabelde tracers. [6] Aangezien de anti-tumorwerking van immunotherapie grotendeels T-celgedieerd is, met een belangrijke rol voor cytotoxische CD8⁺ T-cellen, is het logisch om juist deze cellen in beeld te brengen. Dit kan via PET-tracers die specifiek gericht zijn op CD8⁺ T-cellen. In Groningse studies bij patiënten met solide tumoren liet CD8⁺ PET voorafgaand aan immunotherapie een hogere traceropname zien bij patiënten die nadien een betere response hadden (figuur 2). [6,7] Deze resultaten onderstrepen de potentie van functionele beeldvorming als mogelijke aanvullende biomarker voor selectie van patiënten die baat hebben bij immunotherapie. Ook zijn er snelle ontwikkelingen in complexere serum- en tumorbiomarkers, zoals interferon-gamma signatuur, welke net als de functionele PET-scans nog gevalideerd moeten worden.

CONCLUSIE

Immuuncheckpointremmers hebben de overleving bij gemetastaseerd melanoom aanzienlijk verbeterd en neoadjuvante toediening toont superieure recidievrije overleving ten opzichte van adjuvante therapie bij patiënten met stadium III melanoom. Er blijft behoefte aan gevalideerde biomarkers om patiënten beter te selecteren voor deze behandelingen en aan verbeterde behandelingen voor patiënten die onvoldoende reageren.

LITERATUUR

1. Cancer research institute [internet]. FDA Approval Timeline of Active Immunotherapies. New York (US); 2025 [Updated March 4th, 2025, cited June 9th 2025] available from: <https://www.cancerresearch.org/regulatory-approval>
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2025;392:11-22.

TREFWOORDEN

Melanoom – immunotherapie - (neo)adjuvant – biomarker - PET imaging

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M. Jalving vermeldt institutionele financiële ondersteuning voor adviesraden/consultancy van Pierre Fabre, Regeneron and AstraZenica. J.S. Hooiveld-Noeken en M.J. Wiegman vermelden geen belangenconflict.

3. Donia M, Jespersen H, Jalving M, et al. Adjuvant immunotherapy in the modern management of resectable melanoma: current status and outlook to 2028. *ESMO Open.* 2025;10:104295.
4. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388:813-23.
5. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391:1696-1708.
6. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med.* 2018;24:1852-8.
7. Kist de Ruijter L, van de Donk PP, Hooiveld-Noeken JS, et al. Whole-body CD8⁺ T-cell visualization before and during cancer immunotherapy: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2022;28:2601-10.

CORRESPONDENTIEADRES

Jahlisa Hooiveld-Noeken

E-mail: j.s.noeken@umcg.nl



Agressieve plaveiselcelcarcinomen bij epidermolysis bullosa

Clara Harris¹, Marieke Bolling², Gilles Diercks³

Patiënten met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa severe (RDEB-severe) lopen een hoog risico op het ontwikkelen van agressieve cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCCs), vaak zonder klassieke risicofactoren of kenmerkende klinische presentatie. Deze casus beschrijft het agressieve beloop van een cPCC bij een patiënt met RDEB-severe, met recidieven, metastasering en uiteindelijk overlijden, ondanks de oorspronkelijke diagnose van een laag-risico cPCC. De casus benadrukt de tekortkomingen van huidige behandelopties en de noodzaak voor veilige en effectieve ziektecontrole van deze levensbedreigende complicatie bij RDEB-severe. Veelbelovende behandelingsmogelijkheden zoals immunotherapie en doelgerichte therapie bieden mogelijk perspectief.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

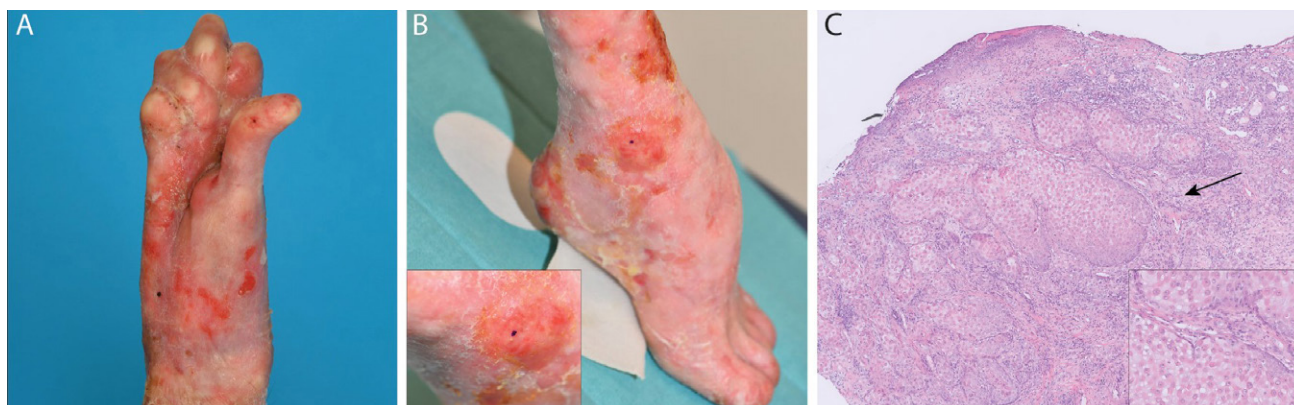
Anamnese en dermatologisch onderzoek

Een 33-jarige patiënt met epidermolysis bullosa (EB) presenteerde zich op het multidisciplinaire EB-spreekuur van het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. EB is een groep zeldzame genetische huidziekten, gekenmerkt door mucocutane fragiliteit met als gevolg blaar- en wondvorming. EB wordt ingedeeld in vier hoofdtypen en 34 subtypen en het klinische spectrum varieert van gelokaliseerde blaarvorming tot invaliderende, gegeneraliseerde vormen met extracutane betrokkenheid. [1]

Bij deze patiënt werd het subtype recessieve dystrofische EB severe (RDEB-severe) vastgesteld. Sinds de geboorte had de

patiënt blaren en uitgebreide chronische wonden, leidend tot littekenvorming met gewrichtscontracturen en vergroeiing van vingers en tenen (pseudosyndactylie) (figuur 1A). Daarnaast ontwikkelde hij vanaf zijn 27e levensjaar meerdere cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCCs, n=4), ontstaan in niet-zonbeschenen chronische wonden en radicaal verwijderd middels chirurgische excisie.

In maart 2017, negen maanden na excisie van het laatste cPCC, meldde de patiënt zich met een pijnlijke wond op de mediale malleolus links, aanwezig sinds ruim een jaar. Bij lichamelijk onderzoek werd een ulcus met hypergranulatie (Ø=4 cm) binnen een littekengebied gezien (figuur 1B).



Figuur 1. A: Klinische presentatie van de RDEB-severe patiënt met gegeneraliseerde wond- en littekenvorming, leidend tot pseudosyndactylie van de hand rechts. B: In 03-2017 presentatie van het pijnlijke ulcus op de mediale malleolus links met markering voor een diagnostisch stansbiopt. C: Het stansbiopt van het ulcus op de mediale malleolus toont infiltrerende nesten van keratinocyten met milde cytonucleaire atypie in de dermis (zwarte pijl), passend bij een goed gedifferentieerd cPCC. Vergroting van het cPCC rechtsonder: 50 x.

¹ Aios pathologie en PhD kandidaat, afdeling pathologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Patholoog, afdeling pathologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. A: In 01-2018 klinische presentatie van lokaal recidief op mediale malleolus links.
B: In 12-2019 tumorprogressie van het gemetastaseerd cPCC in de amputatiestomp onder immunotherapie.

Differentiële diagnose

De meest waarschijnlijke diagnose was een cPCC, aangezien cPCCs veel voorkomende complicaties zijn bij RDEB. [1,2] Een EB-gerelateerde ulcus bleef een differentiaaldiagnose, omdat cPCCs lastig te differentiëren zijn van niet-maligne EB-wonden. Echter, wonden die langer dan vier weken bestaan en meer pijn veroorzaken dan gebruikelijk, hebben een verhoogde kans maligne te zijn. Daarom werd besloten om een diagnostisch stansbiopt te verrichten.

Aanvullend onderzoek en behandeling

Histologisch werden in de dermis infiltrerende nesten van atypische keratinocyten aangetroffen, passend bij de diagnose van een goed gedifferentieerd cPCC (figuur 1C). Aangezien het cSCC geen kenmerkende klinische presentatie vertoonde en niet te onderscheiden was van het omliggende ulcus, was het lastig om de tumordiameter te bepalen en een adequate resectiemarge te creëren. Om die reden is ervoor gekozen om een ruime excisie (marge ≈ 20 mm) rondom het afgenomen stansbiopt uit te voeren en werd het cPCC radicaal verwijderd. Op basis van de excisie werd een tumordiameter van ≤ 2 cm geschat en er werden geen histopathologische hoogrisico-kenmerken aangetoond, zoals lymfangio-invasie of perineurale invasie. Vandaar werd volgens de risicoclassificatie geconcludeerd dat het gaat om een cPCC met een laag risico op een ongunstige uitkomst, zoals een recidief of (lymfeklier) metastasen. [3] Tevens werd echografisch onderzoek van de linkerlief verricht, waarbij geen evident pathologisch vergrote lymfeklieren werden gezien.

Postoperatief beloop

Tien maanden later echter, in januari 2018, werd een snel groeiend lokaal recidief ($\varnothing \approx 3,5$ cm) gediagnosticeerd (figuur 2A), waarvoor meerdere irradicale excisies werden uitgevoerd. Omdat lokale chirurgische behandelmogelijkheden ontbraken, werd een trans-tibiale amputatie verricht, waarbij de tumor radicaal werd verwijderd. Kort daarna werd een lymfekliermetastase vastgesteld, die door een lymfeklierdissectie krap werd gerececeerd.

In juli 2018 presenteerde de patiënt zich met een zwelling in de fossa poplitea, waarbij opnieuw lymfekliermetastasen werden aangetroffen. De lymfeklierdissectie was irradicaal en toonde

extranodale groei, waardoor, mede naar wens van patiënt, een transfemorale amputatie werd uitgevoerd. Acht maanden na de amputatie werd in de stomp een tumormassa aangetoond, wederom gediagnosticeerd als gemetastaseerd cPCC. Door gebrek aan curatieve behandelmogelijkheden werd in september 2019 gestart met immunotherapie (cemiplimab), op basis van gunstige resultaten bij niet-EB-patiënten. [4] Maar vanwege tumorprogressie met botinvasie en nieuwe lymfekliermetastasen werd de immunotherapie na drie maanden gestaakt (figuur 2B). Na multidisciplinair overleg koos de patiënt uiteindelijk voor palliatieve zorg en de patiënt is in augustus 2020 aan de gevolgen van het gemetastaseerd cPCC overleden.

BESPREKING

Deze casus illustreert dat cPCCs bij patiënten met EB een agressief beloop tonen ondanks het ontbreken van histopathologische hoogrisico-kenmerken. Ook recente studies, inclusief een onderzoek in het EB cohort van het UMCG, concludeerden dat cPCCs in patiënten met EB ook zonder histopathologische risicofactoren een hoog risico hebben op lokaal recidieven en metastaseringen. [2]

Het biologische gedrag van cPCCs in EB is duidelijk agressiever dan dat van UV-geïnduceerde cPCCs, maar de onderliggende pathogenese is nog niet volledig begrepen. De locatie van cPCCs bij patiënten met EB ondersteunt echter de hypothese dat persisterende wond- en littekenvorming een belangrijke rol speelt in het creëren van een 'tumor-prone microenvironment', waardoor mogelijk de ontwikkeling van agressieve tumoren wordt gefaciliteerd. [2] Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de ontwikkeling van het agressieve cPCC bij de beschreven patiënt, aangezien deze tumor ontstond in een gebied met atrofische littekenvorming. De huidige behandeling bestaat uit regelmatige screening en het verrichten van ruime chirurgische excisies. De behandelopties zijn echter ontoereikend, wat wordt onderstreept door een hoog percentage irradicaal gerececeerde tumoren en een slechte prognose, waaronder een mediane overleving van ≤ 5 jaar bij patiënten met RDEB-severe. [2] Daarom is er een dringende behoefte aan tijdige herkenning en veilige en effectieve ziektecontrole, met name met curatieve en preventieve intentie.

In de nabije toekomst zouden nieuwe behandel mogelijkheden, zoals immunotherapie en doelgerichte therapie, een essentiële bijdrage kunnen leveren aan de behandeling van gevorderde cPCCs bij EB. Hoewel bij de beschreven patiënt cemiplimab werd gestaakt vanwege ziekteprogressie, leidde cemiplimab in recente publicaties tot een langdurige klinische respons in patiënten met RDEB-severe met gemetastaseerde cPCCs. [5] Verder ondersteunen de resultaten van een klinische trial rigosertib als een veelbelovende doelgerichte therapie voor cPCCs in EB, aangezien rigosertib een complete respons induceerde bij patiënten met RDEB-severe. [6]

Tevens is er behoefte aan minder invasieve diagnostiek, aangezien cPCCs bij EB lastig te herkennen zijn en frequente

biopsieafname leidt tot nieuwe wondvorming en vertraagde genezing. In de toekomst zouden non-invasieve technieken kunnen worden geïmplementeerd, zoals 'in vivo staining', waarbij een fotosensitieve stof op de verdachte laesie wordt aangebracht en tumorcellen door belichting zichtbaar gemaakt worden. [7] Daarnaast zou 'swab-based RNA profiling' kunnen bijdragen aan de moleculaire identificatie van cPCC via RNA-sequencing van swabs genomen van verdachte EB-wonden.

Afsluitend kan worden geconcludeerd dat toekomstig onderzoek cruciaal is om de meest effectieve diagnostische methoden en behandel mogelijkheden voor deze levensbedreigende complicatie bij EB te bepalen.

LEERPUNTEN

- Cutane plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met epidermolysis bullosa (EB), met name het subtype recessieve dystrofische EB-severe, tonen agressief gedrag met een slechte prognose, ondanks het ontbreken van histopathologische risicofactoren.
- Cutane plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met epidermolysis bullosa tonen geen kenmerkende klinische presentatie en zijn niet te onderscheiden van chronische wonden, wat het lastig maakt om ze tijdig te herkennen, om de tumorgrenzen te bepalen en een adequate resectiemarge te creëren.
- Huidige behandelopties, met name voor lokaal gevorderde en/of gemetastaseerde cutane plaveiselcelcarcinomen bij

epidermolysis bullosa, zijn ontoereikend en er is dringende behoefte aan veilige en effectieve ziektecontrole.

- Immunotherapie (cemiplimab) en doelgerichte therapie (rigosertib) zijn veelbelovende behandel mogelijkheden voor patiënten met epidermolysis bullosa in de nabije toekomst.

TREFWOORDEN

Cutane plaveiselcelcarcinoom – epidermolysis bullosa – metastasering - immunotherapie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
2. Harris C, van den Akker PC, Baardman R, Duipmans JC, Horváth B, van Kester MS, et al. The aggressive behaviour of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa: analysis of clinical outcomes and tumour characteristics in the Dutch EB Registry. *Br J Dermatol*. 2022;187:824–6.
3. NVDV. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid. 2018.
4. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21:294–305. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4)
5. Trefzger L, Hess ME, Scholten L, Technau-Hafsi K, Meiss F, Boerries M, et al. Variable outcome of immunotherapy in advanced multiple cutaneous squamous cell carcinomas in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2023;103. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2024533857&from=export>
6. Laimer M, Andrew P, South AP, Elisabeth Mayr SK, Banner L, et al. Efficacy and safety of rigosertib in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa associated advanced/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2025;Accepted M:<https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf205>.
7. Yang N, Yang Y, Zhang W, Li X, Jiang H, Kou H, et al. Efficacy of PDD-guided tumor excision combined with photodynamic therapy in cutaneous squamous cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2025;51:104469. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104469>

CORRESPONDENTIEADRES

Clara Harris

E-mail: c.harris@umcg.nl



Een gezwollen rood oor

Tanly Su¹, Marjolein Koldijk², Hilde Bosker²

Een 59-jarige vrouw werd door een perifere KNO-arts verwezen naar het KNO hoofd-halsteam in het UMCG wegens verdenking maligniteit linker oorschelp. Op de MRI werd een proces in de oorschelp links gezien met uitbreiding tot in de parotis en uitwendige gehoorgang links met pathologische lymfadenopathie hals links. Echter gezien de verdenking op infectie werd zij vanuit de hoofd-halswerkgroep naar ons doorverwezen. Op geleide van de wondkweek werd antibiotische behandeling ingezet, maar de klachten bleven toenemen. Het linkeroor werd fors oedeemateus, ulcererend en pussend. Bij top-teen inspectie werden op een later moment ook diverse nummulaire deels annulaire plaques gezien waarna uiteindelijk, na nieuwe diagnostiek, de juiste diagnose gesteld kon worden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Sinds 4 maanden bestond er een paarsrode pussende zwelling van het linkeroor, spontaan ontstaan. Zij was nooit in de tropen geweest en heeft twee katten als huisdier. De voorgeschiedenis vermeldde constitutioneel eczeem. Behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur, flucloxacilline en oordruppels had geen effect.

Dermatologisch onderzoek

Er was sprake van fors oedeem van het gehele linkeroor. De externe gehoorgang doorlopend naar de concha was erosief en pussend [figuur 1a]. In de nek een tweetal lenticulaire erythemateuze plaques.

Differentiële diagnose (DD)

Er werd gedacht aan een infectie (bacterieel, mycologisch, viraal). Tevens werd een (ANCA) vasculitis, basaalceldcarcinoom en plaveiselceldcarcinoom overwogen.

Aanvullend onderzoek

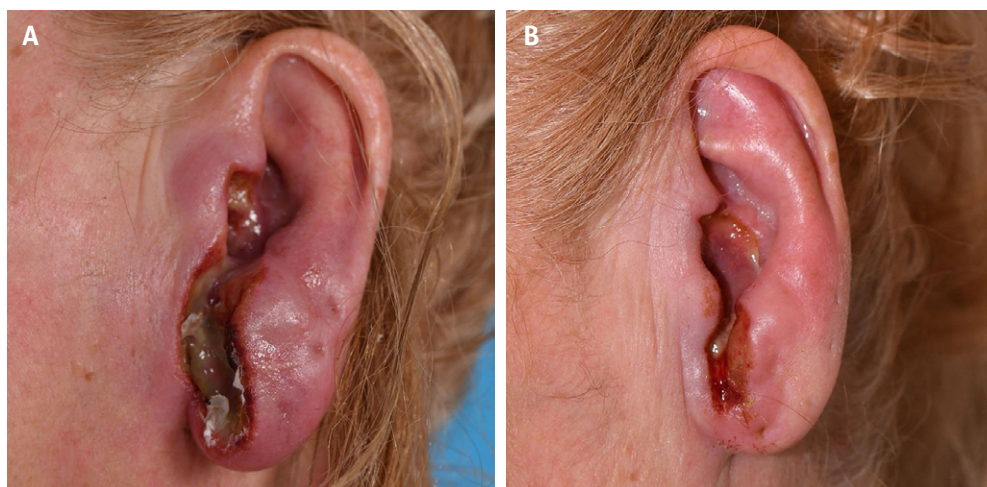
Aanvullend microbiologisch onderzoek toonde proteus mirabilis, verder waren de PCR varicella zoster virus, herpes simplex virus 1 en 2 en huidbiopt op (atypische) mycobacteriën negatief. In het lab waren borrelia, bartonella en ANCA negatief. Histopathologisch onderzoek van de concha toonde stroma met necrose.

Diagnose

De werkdiagnose oorinfectie o.b.v. proteus mirabilis werd gesteld.

Beleid en beloop

Behandeling met cotrimoxazol 3dd 960 mg gedurende 6 weken, clindamycine 3dd 600 mg gedurende 14 dagen en terracortil polymyxine B oortampons gaf geen verbetering. In verband met uitbreiding en forse pijn bezocht zij meermaals zowel de polikliniek dermatologie als KNO. Hier werd uitbreiding van het beeld gezien met lymfadenopathie hals links en bij top-teen inspectie werden tevens multipole nummulaire, deels



Figuur 1. A. Linkeroor bij eerste presentatie. B. Toename oedeem, pijn en ulceratie linkeroor bij volgende presentatie.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. A. Annulaire plaques romp.
B. Scherp begrensde erythematosquameuze plaques benen.

annulaire plaques gezien. [Figuur 1b, 2a en 2b] Anamnestic al jaren bestaand maar thans wel progressief en jeukend.

Er werd opnieuw aanvullend onderzoek ingezet waarbij de DD werd aangevuld met relapsing polychondritis en bestond de DD van het lichaam uit: eczeem, erythema annulare centrifigum, granuloma annulare, dermatomycose, subacute cutane lupus erythematosus, auto-immuunblaarziekte en interstitiële granulomateuze dermatitis. Echogeïde punctie van de halsklier toonde geen maligniteit. Immuunfluorescentie onderzoek was negatief. In de nieuwe bipten (hals en onderbeen) werd een sterk atypisch T-cel infiltraat met epidermotropisme aangetroffen passend bij mycosis fungoides (MF), met in beide bipten dezelfde T-cel kloon. Aanvullende bipten van het linkeroor toonden tumorstadium MF. Via PET-CT en flowcytometrie werd systemische betrokkenheid uitgesloten. De diagnose primair cutaan T-cel lymfoom, type MF tumorstadium IIB werd gesteld. Na multidisciplinair overleg werden het linkeroor en de linkerborst behandeld met radiotherapie met goede resultaten. De rest van de huid werd met lokale therapie behandeld met clobetasolcrème, kenacort A40 i.l. en UVB-lichttherapie.

BESPREKING

MF is het meest voorkomende type (T-cel) huidlymfoom. In Nederland krijgen jaarlijks 75 tot 100 mensen deze diagnose. [1] Het kent een heterogeen beeld met patches, plaques, tumoren en erythrodermie. Vaak wordt het onterecht langdurig aangezien voor eczeem, psoriasis of een andere benigne dermatose. De ziekte in stadium I staat bekend om zijn indolente beloop en wordt daarom in zekere zin als een chronische ziekte beschouwd. Vanaf tumorstadium wordt de prognose echter minder gunstig met een 5-jaars overleving van 69%. [2] Risico op progressie is geassocieerd met het stadium bij diagnose: vanaf ≥IIA werd bij 40% van de patiënten progressie gezien. [2] MF gelokaliseerd op het oor is zeldzaam. Het kan gepaard gaan met secundaire infectie en cerumen impactie. [3] Er is vaak een behandeldelay doordat het wordt aangezien voor een otitis externa. Bewustzijn hiervan leidt hopelijk tot een

snellere diagnose met als gevolg minder morbiditeit en betere prognose.

LEERPUNTEN

- MF is het meest voorkomende type huidlymfoom.
- Er is vaak een behandeldelay doordat het onterecht wordt aangezien voor eczeem, psoriasis (op het lichaam) of otitis (indien gelokaliseerd op het oor).
- Denk ook bij een pijnlijke zwelling van het oor aan een cutaan T-cel lymfoom, type mycosis fungoides.

TREFWOORDEN

Mycosis fungoides - cutaan T-cellymfoom - oortumor - otitis - radiotherapie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Ottevanger R, Bruin de DT, Willemze R et al. Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. 2021 Aug;185(2):434-435.
2. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5830-9.
3. Wilkinson AJ, Nader ME, Roberts D et al. Survival outcomes of patients with mycosis fungoides involving the external ear and ear canal. *Laryngoscope*. 2023 Jun;133(6):1486-1491.

CORRESPONDENTIEADRES

Tanly Su

E-mail: t.su@umcg.nl



Hidradenitis suppurativa bij jong en oud

Nicole Koerts¹, Barbara Horváth²

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, invaliderende huidaandoening met vele gezichten. In tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, bestaat er geen 'standaardpatiënt': sommigen zijn obees, anderen slank. De één heeft een duidelijke familiegeschiedenis, de ander niet. Waar sommigen roken, hebben anderen nog nooit een sigaret aangeraakt. Ook de leeftijd varieert: Hoewel HS vaak wordt gezien als een aandoening van (jong)volwassenen, komt de ziekte ook voor bij zowel kinderen als ouderen. In dit artikel verkennen we deze uitersten in het leeftijdsspectrum en laten we aan de hand van twee casus zien hoe divers het klinische beeld van HS is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A is een 12-jarig meisje dat werd verwezen door een dermatoloog in verband met recidiverende ontstekingen in de oksels en liezen. De klachten zijn sinds een jaar wekelijks aanwezig, vaak met pusafvloed. Ze gebruikte geen medicatie. Eerder werd zij behandeld met doxycycline en intralesionaal Kenacort-A10. Haar menarche trad op op 9-jarige leeftijd; ze rookt niet. De familieanamnese is positief (zus met HS) en haar BMI bedraagt 28 kg/m². Dermatologisch onderzoek toont beiderzijds confluerende sinussen in de oksels en littekenvorming in de liezen, zonder actieve inflammatie, passend bij refined Hurley stadium IIC. [1] Gestart werd met orale anti-conceptiva zonder stopweek, resorcinolcrème 15% en screening voor behandeling middels adalimumab werd ingezet.

Patiënt B is een 69-jarige man die door een waarnemend huisarts werd verwezen vanwege langdurige ontstekingen in de liezen en bilstreek. Sinds zijn 35e ervaart hij recidiverende ontstekingen op grotendeels gefixeerde locaties, zonder eerdere diagnose of behandeling. Hij is werkzaam als chauffeur, vijf jaar geleden gestopt met roken, en heeft een BMI van 24 kg/m². De familieanamnese voor HS is negatief. Bij onderzoek waren er op de nates en liezen meerdere geïndureerde erythemateuze plaques met drainerende sinussen aanwezig, passend bij refined Hurley stadium III. Er werd gestart met secukinumab, waarop de inflammatie afnam. In multidisciplinair overleg met een abdominaal en plastisch chirurg werd een chirurgisch behandelplan opgesteld. De patiënt staat op de wachtlijst voor chirurgisch ingrepen via STEEPs onder narcose.

BESPREKING

HS is een chronische auto-inflammatoire huidaandoening, gekenmerkt door ontsteking van haarfollikels. [2] De prevalentie ligt rond 1%, maar de diagnose wordt vaak pas na jaren

gesteld – gemiddeld 7 jaar na de eerste symptomen. [3] Patiënt B illustreert dit met een vertraging van 34 jaar.

Bij kinderen, zoals **patiënt A**, wordt HS vaak aanvankelijk miskend. Vroege vormen worden regelmatig aangezien voor acne, folliculitis of infecties. Toch vertonen kinderen vergelijkbare symptomen als volwassenen, zoals cysten en abcessen. [4] HS bij kinderen is geassocieerd met een positieve familieanamnese en beïnvloedt de levenskwaliteit in een cruciale ontwikkelingsfase, zowel fysiek als emotioneel. Behandelopties bij kinderen vereisen zorgvuldige afweging. Tetracyclines worden pas vanaf acht jaar aanbevolen vanwege het risico op tandverkleuring. Adalimumab is momenteel de enige geregistreerde biological vanaf 12 jaar, hoewel off-label gebruik van andere middelen mogelijk is.

Aan het andere uiteinde van het leeftijdsspectrum: HS bij ouderen. Recente studies tonen aan dat HS bij ouderen niet zeldzaam is (0.8%), met zowel persistente als late-onset vormen. [5] Zoals bij **patiënt B** komen bij ouderen vaak andere presentatievormen voor, waaronder meer gluteale en atypische locaties. [6] De man-vrouwverhouding verandert met de leeftijd, met afname van de typische 3:1-verhouding. [5,6] HS bij ouderen verloopt vaak ernstiger. Behandelkeuzes worden bemoeilijkt door multimorbiditeit en kwetsbaarheid. [5] Nieren en leverfunctiestoornissen beïnvloeden de farmacokinetiek, polyfarmacie verhoogt het risico op interacties en TNF- α -remmers zijn bijvoorbeeld gecontra-indiceerd bij hartfalen klasse III–IV. Chirurgie vereist een multidisciplinaire aanpak, met aandacht voor wondgenezing en anesthesierisico's.

Kortom, HS kent een breed klinisch spectrum, van vroege presentatie bij kinderen tot late vormen bij ouderen. Leeftijdsspecifieke benadering en behandeling zijn essentieel voor optimale zorg.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

LEERPUNTEN

- HS komt ook voor bij kinderen en ouderen.
- Diagnostische vertraging blijft een groot probleem.
- Klinische presentatie kan anders zijn bij verschillende leeftijdsgroepen.
- Behandeling van HS bij kinderen en ouderen is complex en er dient mogelijk afgeweken te worden van de richtlijn.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Horváth B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJ, Boer J, Mekkes JR, et al. Hurley staging refined: a proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol.* 2017 Mar 10;97(3):412-3. doi: 10.2340/00015555-2513. PMID: 27535129.
2. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Sep;23(9):985-98. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x. PMID: 19682181.
3. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
4. Hallock KK, Mizerak MR, Dempsey A, Maczuga S, Kirby JS. Differences between children and adults with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1095-1101. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2865. PMID: 34379074; PMCID: PMC8358812.
5. van der Weijden DAY, Koerts NDK, van Munster BC, van der Zee HH, Horváth B. Hidradenitis suppurativa tarda: defining an understudied elderly population. *Br J Dermatol.* 2023 Dec 20;190(1):105-113. doi: 10.1093/bjd/ljad317. PMID: 37665963.
6. Koerts NDK, van Huijstee JC, van der Weijden DAY, Spence CC, Horváth B, van der Zee HH. Clinical features of hidradenitis suppurativa among elderly: insights from a large multicenter tertiary cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2024 Nov;91(5):1012-5. doi: 10.1016/j.jaad.2024.07.1476. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39089588.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Koerts

E-mail: n.d.k.koerts@umcg.nl



Rode papel bij een pasgeborene: onschuldig of eerste manifestatie van pathologie?

Byrthe Vos¹, Leonie Naeije², Marcel Dijkstra³, Klazien Politiek⁴

Een ogenschijnlijk onschuldige solitaire papel op de handpalm van een twee maanden oude zuigeling bleek het eerste teken van langerhanscelhistiocytose met een zeldzame BRAF-mutatie. Deze casus illustreert dat minimale huidafwijkingen bij jonge kinderen kunnen wijzen op een onderliggende systemische aandoening. Vroege herkenning en adequate diagnostiek zijn essentieel om potentieel ernstige systemische manifestaties tijdig op te sporen en een passende behandeling te starten.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

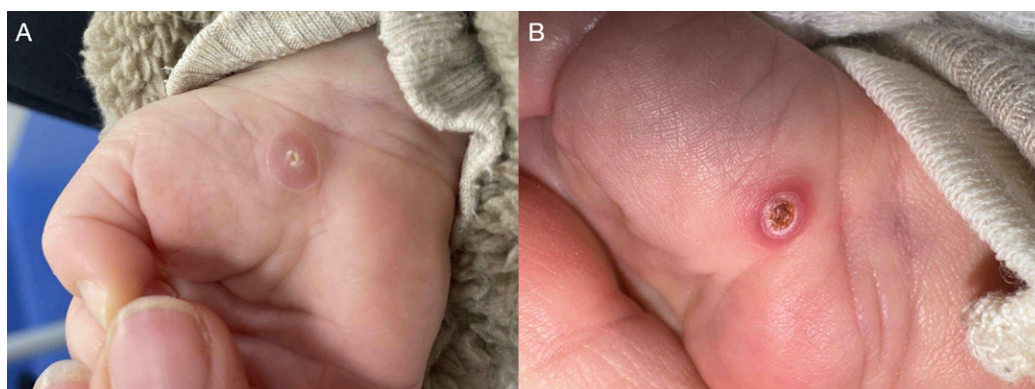
Een 2 maanden oude jongen, zonder relevante medische voorgeschiedenis, werd op de polikliniek dermatologie gezien vanwege een papel op de rechterhandpalm. De papel was één week na de geboorte door de ouders opgemerkt en vertoonde episodes van roodheid en zwelling, zonder tekenen van jeuk, pijn of systemische klachten. Er was geen voorafgaand trauma of insectenbeet. Zwangerschap en partus waren ongecompliceerd verlopen en de ontwikkeling van het kind was normaal. Ook de familie-, reis- en contactanamnese was zonder bijzonderheden.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een 7 mm grote papel met centraal hyperkeratose op de rechterhandpalm (figuur 1a). Er waren elders geen huidafwijkingen. Eerdere foto's toonden

een erythemateuze, ulcererende papel met een geïndureerde rand (figuur 1b).

De differentiaaldiagnose omvatte ecthyma, geïmpetiginiseerd molluscum contagiosum, langerhanscelhistiocytose (LCH), non-LCH (juвениel xanthogranuloom, reticulohistocytoom), congenitale Spitz naevus, infantiele myofibromatose, en hemangioom.

Histologisch onderzoek van een 3mm bipt toonde een infiltraat van grote epitheloïde cellen met enige kernpolymorfie met kleine nucleoli zonder mitosen, samen met eosinofiele granulocyten en lymfocyten. Immunohistochemisch onderzoek was positief voor CD1a, CD207 en S100; overige markers (SOX10, ERG, ALK1, pankeratine en BRAFV600E) waren



Figuur 1. A) Een erythemateuze papel met centraal hyperkeratose palmair rechts zoals gezien op de polikliniek; B) Eerdere foto van ouders toont een geïndureerde papel met ulceratie centraal en erythemateuze hof.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Kinderoncoloog, afdeling hemo-oncologie, Prinses Máxima Centrum, Utrecht

³ Patholoog, Pathologie Friesland, Leeuwarden

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Frisius MC Leeuwarden

negatief. Moleculaire analyse toonde een BRAF p. Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie, echter geen mutatie in BRAFV600E, ARAF of MAP2K1. Concluderend past het beeld bij LCH.

De patiënt werd verwezen naar het Prinses Máxima Centrum in Utrecht voor verdere analyse naar eventuele systemische betrokkenheid. De papel was inmiddels na het biopt zo goed als verdwenen en er trad vlot volledige remissie op.

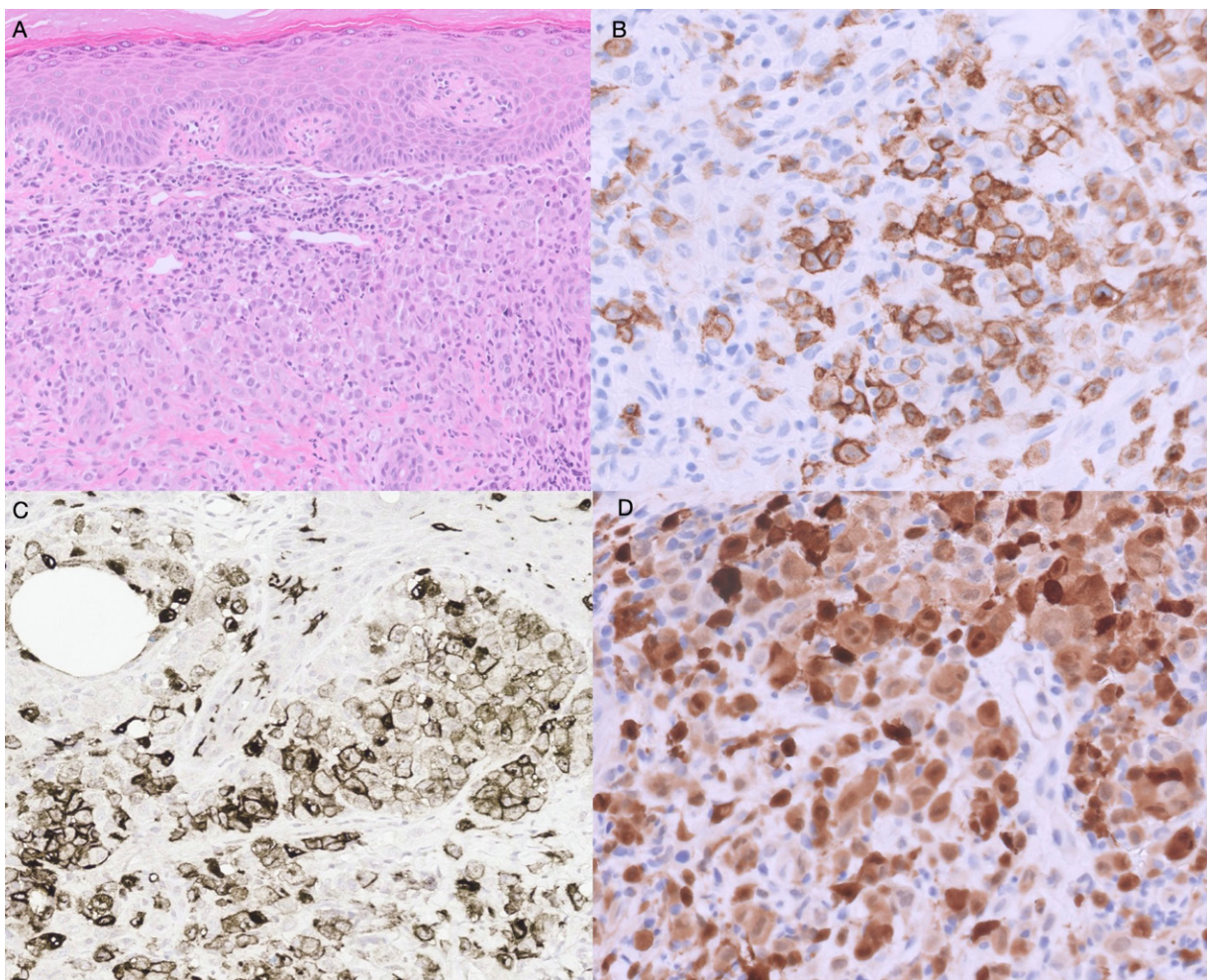
BESPREKING

LCH is een zeldzame inflammatoire myeloïde neoplasie, gekenmerkt door de ophoping van CD1a-positieve en Langerine-positieve (CD207) histiocyten. [1] Deze cellen kunnen verschillende weefsels infiltreren en beschadigen. De aandoening wordt meestal gedreven door mutaties in het MAPK-signalpad, in 50-60% van de gevallen door een BRAFV600E mutatie en in de overige gevallen meestal door andere (zeldzame) mutaties in het BRAF-gen (ca. 25%) of MAP2K1 (10-20%). [2] De ziekte treft vooral jonge kinderen, met een piekincidentie tussen 1 en 4 jaar. Cutane laesies zijn de op één na meest voorkomende manifestatie van LCH (30–60%), maar de klinische presentatie is vaak aspecifiek en imiteert veelvoorkomende dermatologische aandoeningen. [3] Dit maakt vroege herken-

ning lastig en benadrukt het belang van histologisch onderzoek bij niet-eenduidige huidlaesies.

Histopathologisch onderzoek met immunofenotypering is essentieel voor de diagnose. Kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen, positief voor CD1a, Langerine en S100. [4] Immunohistochemie met VE1 is beperkt tot detectie van de BRAFV600E-mutatie. Bij deze patiënt met de zeldzame p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie was daarom next-generation sequencing noodzakelijk om de afwijking te identificeren.

De prognose van LCH hangt sterk samen met de uitgebreidheid van de ziekte bij diagnose en de respons op therapie. Bij single-systeem uni-focale LCH, met aantasting van een enkel bot of een solitaire huidlaesie, is de prognose gunstig. [3] Huidafwijkingen kunnen echter ook onderdeel zijn van een multisysteem LCH, waarbij ook bot, lever en centraal zenuwstelsel betrokken kunnen zijn. Het onderscheid tussen zelfherstellende cutane LCH en multisysteemvorm is op basis van de huidafwijkingen niet te maken. Daarom is grondige diagnostiek en follow-up up in een gespecialiseerd centrum essentieel, ook bij aanvankelijk gelokaliseerde huidafwijkingen. De ziekte kan



Figuur 2. Histologie. A) Kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen (hematoxyline-eosinekleuring 20x) en positieve aankleuring met: B) CD1a; C) CD207; en D) S100.

progressief zijn en binnen een jaar na diagnose van single systeem naar multisysteem ziekte uitbreiden. De BRAF p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie is geassocieerd met zowel unifocale als multisystemische vormen van LCH. [5] Over de prognose van deze specifieke mutatie is nog onvoldoende bekend.

De behandeling is afhankelijk van uitgebreidheid en specifieke orgaanbetrokkenheid. Bij alleen cutane betrokkenheid kan een afwachtend beleid volstaan gezien potentieel spontane regressie, vooral bij congenitale vormen. [6] Soms is een behandeling met topicale corticosteroïden geïndiceerd. Ook bij de meeste manifestaties van mono-ostotische LCH kan een

afwachtend beleid worden aangehouden. Voor therapie bij kinderen wordt het internationale LCH IV protocol gevolgd [7]. Bij multisysteem LCH wordt prednison en vinblastine gegeven. Indien de ziekte refractair is en een ernstig beloop heeft, is 'targeted therapy' in de vorm van MEK-remmers soms een optie. Dit is een veelbelovende therapie, al is er nog geen consensus over wanneer deze therapie te staken. [8]

Bij onze patiënt was geen sprake van een multisysteem ziekte en werd een afwachtend beleid ingezet. In deze periode wordt met name gelet op groei en ontwikkeling en of er nieuwe huidafwijkingen ontstaan. Dat is tot op heden niet het geval.

LEERPUNTEN

- Cutane manifestaties van LCH zijn vaak weinig specifiek. Naast crusteuze of squameuze papels en papulovesikels ter plaatse van de romp (frequent), plooien en hoofdhuid kan LCH zich zoals in deze casus ook uiten als een solitaire papel.
- Histologisch en immunohistochemisch onderzoek zijn essentieel voor de diagnose van LCH; kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen, positief voor CD1a, Langerine (CD207) en S100.
- Moleculaire analyse kan pathogene BRAF-mutaties aantonen buiten de klassieke V600E-mutatie, zoals de BRAF p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie, hetgeen klinisch relevant is voor eventuele gerichte therapie.
- Behandelstrategie en prognose van LCH zijn sterk afhankelijk van de mate van orgaanbetrokkenheid; gelokaliseerde cutane vormen kunnen spontaan regressief

zijn, terwijl multisysteemziekte systemische behandeling vereist met potentiële bijwerkingen.

- Vroege herkenning en verwijzing naar een gespecialiseerd centrum is van belang, aangezien cutane LCH een uiting kan zijn van onderliggende multisysteemziekte. Het onderscheid tussen zelfherstellende cutane LCH en een multisysteemvorm is op basis van de huidafwijkingen niet mogelijk

TREFWOORDEN

Langerhanscelhistiocytose (LCH) – kinderen – BRAF - multisysteem aandoening

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Kaspers GJL, Dors N, Luijpers W, Benoit Y. Leerboek kinderoncologie. Utrecht: De Tijdstroom; 2019.
2. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA, Zinn DJ, Lim KP, Abhyankar H, et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2533-2537.
3. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. *Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Feb;35(1):6-17.
4. Emile JF, Abl O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2672-81.
5. Tang X, Gao J, Guo X, Wan Z, Sun JJ. Beyond BRAFV600E: Investigating the clinical and genetic spectrum of Langerhans cell histiocytosis in children. *Cancer Med*. 2024 Dec;13(24):e70532.
6. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocy-

tosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010 Feb;146(2):149-56.

7. Histiocyte Society. LCH-IV, International collaborative treatment protocol for children and adolescents with Langerhans cell histiocytosis. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT02205762. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02205762>.
8. Abl O. Langerhans cell histiocytosis: promises and caveats of targeted therapies in high-risk and CNS disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):386-395.

CORRESPONDENTIEADRES

Byrthe Vos

E-mail: b.vos01@umcg.nl

Leonie Naeije

E-mail: l.naeije-3@prinsesmaximacentrum.nl



Spot scheurbuik snel: let op details bij petechiën

Mitchell Siemensma¹, Marja Oldhoff², Angelique Rondags³

Op de afdeling dermatologie van het UMCG werd een jonge vader als second opinion gezien wegens een combinatie van onbegrepen klachten. Er werd reeds uitgebreid internistisch onderzoek verricht, waaronder beeldvorming, bloed-, vaat- en histologisch onderzoek, zonder richtinggevende afwijkingen. Patiënt had angst voor een maligniteit. Gedetailleerd dermatologisch onderzoek leidde tot een spotdiagnose.

ANAMNESE

Een 37-jarige man presenteert zich met rode stippen en onverklaarbare blauwe plekken op de benen in combinatie met loopbeperkingen en vermoeidheid. Ook heeft hij al jaren makkelijk bloedend en gezwollen tandvlees. Hij is een roker en drinkt sporadisch alcohol. Voedingsanamnese toont een weinig gevarieerd dieet, vrijwel zonder groenten en fruit. Hij werkt als schilder en zit sinds weken in de ziektewet.



Figuur 1. Overzichtsfoto mediale zijde bovenbeen rechts met folliculair gebonden petechiën en een ecchymose.

Dermatologisch onderzoek

Totaalinspectie toont een slanke, in een rolstoel zittende man. Oraal matige dentitie met gezwollen gingiva. Op de benen multipiele folliculair gebonden petechiën en purpura met meerdere kurkentrekkerharen (figuur 1). Aan de mediale zijde van het rechter bovenbeen een grote ecchymose (figuur 2).

Differentiaaldiagnose

Een vitamine C deficiëntie wordt vermoed als oorzaak van de klachten. Differentiaaldiagnose: onder andere vasculitis, vasculopathie, acute leukemie en purpura pigmentosa progressiva.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek toont een milde ijzergebreksanemie en milde leukocytose. Meest opvallend is een sterk verlaagd ascorbinezuur/vitamine C <1 umol/L (normaalwaarde >35 umol/L) en 25-OH-Vitamine D3 6,3 nmol/L (normaalwaarde 50-250 nmol/L).



Figuur 2. Dermoscopiefoto bovenbeen links met folliculair gebonden petechiën en een kurkentrekkerhaar.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Treant Zorggroep

Diagnose

Ernstige vitamine C deficiëntie, daarnaast ook een ernstige vitamine D deficiëntie.

Beleid en beloop

Voorlichting over een gevarieerd voedingspatroon is gegeven. Daarnaast is gesuppleerd met vitamine C 1000 mg 1dd 1 tablet en calciumcarbonaat/colecalciferol 500/800 EH 1dd 1 tablet. Patiënt werd ook doorverwezen naar een fysiotherapeut in verband met zijn mobiliteitsproblemen. Regelmatige tandartscontrole is geadviseerd. Na drie maanden waren de serumafwijkingen gecorrigeerd met een sterke toename van mobiliteit en verdwenen ook de petechiën en ecchymosen.

BESPREKING

Vitamine C (ascorbinezuur) is een wateroplosbare vitamine. Het is betrokken bij de biosynthese van collageen, wondgenezing en het stabiliseren van bloedvaten. [1,2] De mens kan geen vitamine C synthetiseren en is daarmee afhankelijk van een gevarieerd voedingspatroon met groenten en fruit. [1-3] Een vitamine C deficiëntie (hypovitaminosis C, scheurbuik, scorbutus of scrobuut) is zeldzaam zonder bekende incidentiecijfers in Nederland. Vooral bij een voedingspatroon dat groenten en fruit uitsluit, alcoholisme en psychiatrische stoornissen kan het voorkomen. [1,3-6]

Dermatologisch wordt een vitamine C deficiëntie gekenmerkt door perifolliculaire bloedingen, kurkentrekkerharen, petechiën, ecchymosen en gingivale bloedingen. Systemische symptomen zijn vermoeidheid door een verlaagde ijzeropname, pijnlijke en stijve ledematen en stemmingsstoornissen. Overigens, een tekort aan vitamine D kan ook onder andere vermoeidheid en spierpijn of -zwakte veroorzaken. [1-6] De behandeling van een vitamine C deficiëntie bestaat uit suppletie van 300-1000 mg vitamine C/dag. [4,5] Bij suppletie van >2000 mg/dag neemt de kans op toxiciteit met maag-darmklachten, nierstenen en hemolyse toe. [2,6]

Naast suppletie is leefstijlverandering in de meeste gevallen noodzakelijk. Nederlandse richtlijnen voor volwassenen adviseren een gevarieerd voedingspatroon met minimaal 200 gram groenten en 200 gram fruit per dag. [7]

LEERPUNTEN

- Een vitamine C deficiëntie is zeldzaam maar komt zeker nog voor.
- Let bij petechiën op de rangschikking en begeleidende haargroei.
- De voedingsanamnese is een belangrijk aanvullend diagnosticum voor een vitamine C deficiëntie.

TREFWOORDEN

Vitamine C deficiëntie – scheurbuik – petechiën – kurkentrekkerharen – ecchymose - voeding

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
2. Russell RM, Suter PM. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL et al, red. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
3. Plevin D, Galletly C. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020;20:315-315.
4. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, et al. Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol*. 2006;45:909-913.
5. De Luna RH, Colley BJ, Smith K, et al. Scurvy: an often forgotten cause of bleeding. *Am J Hematol*. 2003;73:85-87.
6. Gandhi M, Elfeky O, Ertugrul H, et al. Scurvy: rediscovering a forgotten disease. *Diseases*. 2023;11:78-78.
7. Kromhout D, Spaaij CJ, de Goede J, et al. The 2015 Dutch food-based dietary guidelines. *Eur J Clin Nutr*. 2016;869-878.

CORRESPONDENTIEADRES

Mitchell Siemensma

E-mail: m.siemensma@umcg.nl



Een exotische digitale uitdaging

Diederik van Loon¹, Laurens Barkema², Herman Barkema³

Huidinfecties worden vaak geassocieerd met bekende pathogenen zoals *Staphylococcus aureus*, maar soms duikt een onverwachte boosdoener op. In dit artikel bespreken we een casus waarbij aanvankelijk aan een doorgemaakte paronychia van een teen werd gedacht. De patiënt heeft een jaar na de infectie nog steeds opvallende verkleuring van zijn teen. Er werd een bijzondere verwekker gevonden met een therapeutische uitdaging als gevolg.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 56-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie vanwege een persisterende kleurverandering van de vierde teen van zijn rechtervoet. Een jaar voorafgaand aan het bezoek is de patiënt in Ghana geweest. Na een wandeling door een modderige rivier ontstonden er blaren aan de teen. Bij terugkomst in Nederland is er behandeld met mometasonzalf, terbinafine-crème en kreeg de patiënt flucloxacilline van de huisarts. De ontsteking nam af, maar vooral bij koude bleef de kleur van de teen rood-paars. Er waren geen pijnklachten. Op advies van de chirurg werd een X-teen gemaakt, waarop geen aanwijzing voor osteomyelitis werd gezien.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie werd een rood-paarse verkleuring van de distale helft van de digitus IV van de rechter voet gezien (afbeelding 1). Op de dorsale zijde van de teen waren meerdere miliaire vesikels aanwezig. De teen was niet pijnlijk bij palpatie.



Figuur 1. Rood-paarse verkleuring van de vierde teen met meerdere miliaire vesikels. De locatie van het stansbiopt is omcirkeld.

Differentiële diagnose en aanvullend onderzoek

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een dermatomycose (mould), postinfectieuze vaatschade en een persisterende bacteriële verwekker zoals een atypische mycobacterie. Er werd een PCR op dermatofyten uitgevoerd, een stansbiopt genomen en een kweek van het blaasjesvocht afgenomen. De PCR test toonde geen dermatofyten. Het biopt toonde een chronische ontsteking met mogelijke grensvlakontsteking, er werd geen schimmel aangetoond. De kweek van het blaasjesvocht liet geen groei van gisten zien, maar toonde wel een bacteriële verwekker: *Bacillus cereus* (3+). Het antibiogram liet in eerste instantie een gevoeligheid voor vancomycine en linezolid zien. Op basis van de kweek, het klinisch beeld en de (reis)anamnese werd de diagnose *B. cereus*-infectie van de teen gesteld.

Beleid en beloop

Aangezien het antibiogram alleen gevoeligheid liet zien voor antibiotica met een minder aantrekkelijk bijwerkingenprofiel, werd in overleg met de arts-microbioloog een aanvullende gevoeligheidstest voor ciprofloxacin gedaan. Deze bleek intermediate sensitief waarop werd gestart met ciprofloxacin 750mg 2dd gedurende 14 dagen. Hiermee verdwenen de vesikels. De rood-paarse kleur verdween (nog) niet.

BESPREKING

Bacillus cereus is een staafvormige, Gram-positieve, aerobe en facultatief anaerobe, sporenvormende bacterie die algemeen voorkomt in natuurlijke omgevingen. De bacterie zit vaak in de grond en in water en wordt daarom weleens als contaminatie gezien bij een kweek. [1] Sommige stammen kunnen voedselvergiftiging veroorzaken door productie van toxines, gevolgd door misselijkheid en braken door het emetische toxine cereulide, of diarree door enterotoxines. De hittestabiele sporen, die bijvoorbeeld in opgewarmde rijst voorkomen, zijn hierbij berucht. Extra-gastrointestinale infecties zijn zeldzaam, maar omvatten bacteriëmie, endocarditis, endoftalmitis, pneumonie, meningitis en weke delen-infecties. Hoewel de meeste gevallen verband houden met onderliggende aandoeningen

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Antonius Ziekenhuis, Sneek

³ Hoogleraar epidemiologie van infectieziekten, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit van Calgary, Canada

zoals diabetes of immunosuppressie, kan de bacterie ook infecties veroorzaken bij gezonde patiënten. Een trauma kan dan een aanleiding zijn voor de infectie. [2,3] Bij dieren komt de *B. cereus*-infectie voor bij koeien, waarbij de bacterie mastitis kan veroorzaken en overdracht in melk kan optreden. [4] *Bacillus cereus* wordt gekenmerkt door resistentie voor bètalactamantibiotica en kan ook resistentie ontwikkelen voor andere veelgebruikte antibiotica zoals tetracycline, erythromycine, streptomycine en ciprofloxacin. [5] De behandeling van een *B. cereus* infectie is daarom afhankelijk van het antibiogram.

LITERATUUR

1. Koop L, Garg R, Nguyen T, Gujjula NR, Velagapudi M. *Bacillus cereus*: Beyond Gastroenteritis. *WMJ*. 2021 Jul;120(2):145-147.
2. Esmkhani M, Shams S. Cutaneous infection due to *Bacillus cereus*: a case report. *BMC Infect Dis*. 2022;22:393.
3. Sada A, Misago N, Okawa T, et al. Necrotizing fasciitis and myonecrosis "synergistic necrotizing cellulitis" caused by *Bacillus cereus*. *J Dermatol*. 2009 Jul;36(7):423-6.
4. Eid RH, Aref NE, Ibrahim ES. Phenotypic diagnosis and genotypic identification of *Bacillus cereus* causing subclinical mastitis in cows. *Vet World*. 2023 May;16(5):888-94.
5. Fiedler G, Schneider C, Igbinosa EO, et al. Antibiotics resistance and toxin profiles of *Bacillus cereus*-group isolates from fresh vegetables from German retail markets. *BMC Microbiol*. 2019 Nov 9;19(1):250.

LEERPUNTEN

- *Bacillus cereus* is een zeldzame verwekker van huidinfectie.
- Denk niet alleen aan schimmels of gisten als 'normale' antibiotica niet werken.
- Start antibiotische behandeling op basis van het antibiogram.

TREFWOORDEN

Bacillus cereus - tropische infectie – voedselvergiftiging - chronische huidinfectie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Diederik van Loon

E-mail: d.m.van.loon@umcg.nl



Genitaal oedeem

Kirsten van Duinen¹, Malou van Zanten²

Genitaal oedeem heeft diverse uitingsvormen en kan zowel bij kinderen als volwassenen voorkomen. Het vereist een zorgvuldige diagnostische en therapeutische aanpak vanwege de uiteenlopende oorzaken en complexiteit van de aandoening.

CASUS 1

Een 29-jarige man werd op de polikliniek gezien in verband met spontaan ontstaan recidief scrotaal en peniel oedeem. Patiënt heeft dit oedeem eenmaal eerder doorgemaakt dat in eerste instantie verbeterde met orale antibiotica. Bij recidief bleef de zwelling aanhouden en presenteerde patient in het Expertisecentrum Lymfovasculaire geneeskunde. Er was geen sprake van pijnklachten, wel ongemak en onzekerheid. De medische voorgeschiedenis was blanco behoudens Pierre Robin Syndroom. Patiënt bleek niet eerder erysipelas doorgemaakt te hebben in het genitaal gebied en soa testen waren negatief. Hij had wel eens darmklachten inclusief diarree. Patiënt is niet normactief. Het genitaal oedeem geeft hem geen belemmeringen in het dagelijks leven. Bij dermatologisch onderzoek zagen we non-pitting oedeem van de penis en rechterzijde van het scrotum (afbeelding 1). Zijn benen waren niet aangedaan. Daarnaast zagen we pes planus beiderzijds en in de bilnaad was matig begrensd erytheem zichtbaar. Zijn BMI was 25. Differentieel diagnostisch werd gedacht aan een chronische inflammatoire ontsteking, anogentiale granulomatose of primair lymfoedeem met late aanvang.



Afbeelding 1. Casus 1: Non-pitting oedeem van de penis en rechterzijde van het scrotum.

Bij aanvullend laboratoriumonderzoek kwamen opvallende afwijkingen aan het licht: een verhoogd CRP 100, BSE 63 en verlaagd Hb 72. Histopathologisch onderzoek van het erytheem van de bilnaad liet een granulomateuze ontsteking zien. Uit eerder biopt van elders werd alleen oedeem beschreven. Echo-onderzoek van het scrotum liet geen afwijkingen van testis zien, wel oedeem in de huid. Bij lymfscintigrafie onderzoek van de benen werd een vertraagd lymftransport capaciteit gezien van het linkerbeen. Hierop werd hij verwezen naar Maag-, darm- en lever-(MDL)arts waarbij na colonoscopie de diagnose ziekte van Crohn werd gesteld. Dit resulteerde in de diagnose secundair lymfoedeem van genitale gebied bij ziekte van Crohn. Door de behandeling van ziekte van Crohn met TNF alpha blokkers door de MDL-arts verbeterde het genitaal oedeem. Hij heeft tijdens klinische opname in de lymfoedeemkliniek geleerd zelfmanagement toe te passen via compressietherapie van het genitaal. Omdat er klinisch geen oedeem aan het linkerbeen zichtbaar was, werd hierop geen verdere actie genomen.

CASUS 2

Een 68-jarige man presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds 20 jaar bestaande zwelling van het scrotum. Dit was destijds spontaan ontstaan. Hij heeft vele artsen bezocht zonder duidelijk diagnose en behandeling van de scrotale zwelling. Hij heeft dit laten bestaan zonder ingrijpen uit schaamte. In de laatste vier jaren ontstond er een forse toename van de zwelling van het scrotum, waarop hij opnieuw contact zocht met de uroloog. De klachten bestonden vooral uit het ongemak met het bewegen en het moeten dragen van aangepaste kleding. Daarnaast ontstond ook een huidbeeld wat jeuk en pijn gaf.

Bij lichamelijk onderzoek zagen we een zeer fors gezwollen scrotum met fors erytheem en schilfering aan de liezen en bovenbenen beiderzijds, forse buikomvang en pitting oedeem aan de onderbenen bij slanke voeten met BMI 37 (afbeelding 2). Bij aanvullend onderzoek liet echo van scrotum oedeem zien zonder afwijkingen van het genitaal en testis en benigne vergrote prostaat.

¹ Dermatoloog, afdeling dermatologie & Expertisecentrum Lymfovasculaire geneeskunde, Nij Smellinghe, Drachten

² Physician assistant, afdeling dermatologie & Expertisecentrum Lymfovasculaire geneeskunde, Nij Smellinghe, Drachten



Afbeelding 2. Casus 2: Pitting en non-pitting oedeem scrotum met stuwung erytheem.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan secundair lymfoedeem door overgewicht, secundair lymfoedeem bij recidiverende infectie of secundair lymfoedeem bij onderliggende obstructie/maligniteit. Met de diagnose fors secundair lymfoedeem scrotaal met elefantiasis bij morbide obesitas werd hij opgenomen voor een drieweekse conservatieve behandeling in het Expertisecentrum Lymfovasculaire geneeskunde. Er werd een goede afname bereikt door compressietherapie van het genitaal gebied. Tevens werden er zelfmanagement vaardigheden aangeleerd. Tijdens opname werd er een onbehandelde hypertensie ontdekt waarvoor de internist een behandeling met medicatie startte.

Met een aangemeten compressiebroek en zelfmanagement instructies werd het oedeem afname helaas niet behouden in de thuissituatie. Bij follow up, anderhalf jaar na initiële opname, werd een reductieve scrotale operatieve behandeling verricht door de uroloog en vaatchirurg. Daarbij was een reconstructie van de penis noodzakelijk. Bij deze ingreep was 2,7 kg overtollig weefsel verwijderd. Hierdoor heeft zijn activiteiten kunnen oppakken, kan makkelijker lopen en fietsen en is er verbetering in kwaliteit van leven. Ook is het gewicht gere-

duceerd met 6 kg. Hij blijft voorlopig een compressiebroek dragen en heeft thuiszorg voor verzorging en controle van de huid en het oedeem.

BESPREKING

Lymfoedeem is een chronische aandoening waarbij het lymfesysteem functioneel of anatomisch inadequaat is bij een normaal aanbod van vocht, wat leidt tot zwelling en verandering van de aangetaste weefsels. Lymfoedeem is een klinisch symptoom van onderliggend lijden met zwelling. Dit kan aangeboren zijn of later in het leven ontstaan secundair aan een onderliggende aandoening.

Wanneer er sprake is van lymfoedeem aan de romp of het genitale gebied spreekt men over midline lymfoedeem. Lymfoedeem van de externe genitalia komt minder vaak voor omdat de lymfeafvoer enerzijds naar de inguinale lymfeknopen en ander zijde naar de lymfeknopen in de onderbuik plaatsvindt.

Deze aandoening kan een aanzienlijke impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten, niet alleen door fysieke ongemakken maar ook door psychosociale uitdagingen.

Oorzaken van genitaal oedeem kan worden onderverdeeld in drie groepen, namelijk genitaal oedeem bij een vorm van primair lymfoedeem, bij secundair lymfoedeem en overige differentiaaldiagnose.

Primair lymfoedeem:

- Gegeneraliseerde lymfatische dysplasie.
- Lymfoedeem bij GATA2 mutatie.
- Lymfoedeem distichiasis syndroom, FOXC2 mutatie.
- Syndroom zoals bij Noonan syndroom.

Secundaire oorzaken:

- Infecties zoals recidiverende erysipelas.
- Chronische inflammatoire ziekten, zoals inflammatoire darmziekten of anogenitale granulomatose.
- Contact dermatitis, lichen chronicus en hidradenitis suppurativa.
- Trauma, zoals chirurgische ingrepen in het kleine bekken of radiotherapie.
- Maligne obstructie of oncologisch gerelateerde complicaties, zoals lymfklierdissectie.

Overig differentiaaldiagnose:

- Hydrocele, varicocele.
- Infecties; bijvoorbeeld bof.
- Seksueel overdraagbare aandoeningen.
- Hypoalbuminemie.
- Nefrotisch syndroom.

In de eerste casus is er sprake van genitaal oedeem als uiting van een chronische inflammatoire ziekte. Wanneer het onderliggend lijden niet wordt gevonden, wordt de differentiaaldiagnose anogenitale granulomatosis overwogen. Dit is een zeldzame chronisch inflammatoire granulomateuze ziekte van

onbekende origine met uitingen van diffuse peniel, scrotaal vulvair of anoperianeale zwelling. Histologisch is er sprake van een granulomateuze inflammatie.

Behandeling van oedeem van de genitale regio is een uitdaging en is afhankelijk van de oorzaak. Een bijzondere plaats in de behandeling is compressietherapie. Hier is ervaring met zwachtelen en toepassen van compressiematerialen van belang om resultaat te bereiken.

In casus 2 is afname van oedeem te bereiken door zwachteltherapie met daarnaast compressiebroek, dragen van bretels en zelfmanagement. Een suspensor en/of pelottes kan ook worden toegepast. Uiteindelijk was bij casus 2 een operatieve reductieve operatie in interdisciplinaire setting noodzakelijk om ervaren beperkingen in onder andere bewegen te verbeteren. Educatie, patiëntvoorlichting, zelfmanagement vaardigheden en preventie maatregelen zijn onontbeerlijk. Daarnaast is psychologische ondersteuning en begeleiding van belang. De zorg voor midline lymfoedeem is complex waarvoor interdisciplinaire samenwerking voor effectieve diagnostiek en beleid van groot belang is.

LITERATUUR

1. Vignes S, Trevidic P. Lymphedema of male external genitalia: a retrospective study of 33 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(1):21–5.
2. Smith SL. Lymphedema: the aspects of the condition no one likes to discuss. *Oedeminus.* 2008;28–30.
3. Garaffa G, Christopher N, Ralph DJ. The management of genital lymphoedema. *BJU Int.* 2008;102(4):480–4.

LEERPUNTEN

- Midline lymfoedeem heeft vele oorzaken en diagnostiek is complex.
- Midline lymfoedeem geeft fysieke ongemakken en psychosociale uitdagingen.
- Gezien de complexiteit: verwijs naar interdisciplinair team voor diagnose en behandeling.

TREFWOORDEN

Genitaal oedeem - midline lymfoedeem - compressie therapie - anogenitale granulomatose

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

4. Saracino A, Gordon K, Folkes L, Mortimer P. Intralymphatic granulomas in lymphoedema secondary to anogenital granulomatosis. *Australas J Dermatol.* 2012;54(3):e59–61.
5. Genital oedema: improving diagnosis, management and education [special supplement]. *J Wound Care.* 2021 Sep;30(Suppl 12a):S1–S40.

CORRESPONDENTIEADRES

Kirsten van Duinen

E-mail: k.duinen@nijsmellinghe.nl



Eosinofiele cellulitis: well(e)s of nietes?

Ilse Bakker¹, Rob Volkering², Angelique Poot³, Joost Meijer⁴

De ziekte van Wells (eosinofiele cellulitis) is een zeldzame inflammatoire dermatose met een heterogene kliniek. Huidmanifestaties zijn variabel en kunnen gelijkenis tonen met infectieuze cellulitis, blaarziekten of exogene dermatosen. Histopathologisch kunnen afhankelijk van de fase eosinofiele infiltraten en flame figures worden gezien, hoewel deze niet specifiek zijn. Het stellen van de juiste diagnose kan daarom uitdagend zijn. In dit artikel bespreken we aan de hand van twee casussen de diagnostische uitdagingen, histopathologische kenmerken en therapeutische opties bij de ziekte van Wells. De behandeling bestaat meestal uit corticosteroïden, maar bij therapieresistente gevallen kan dupilumab een optie zijn.

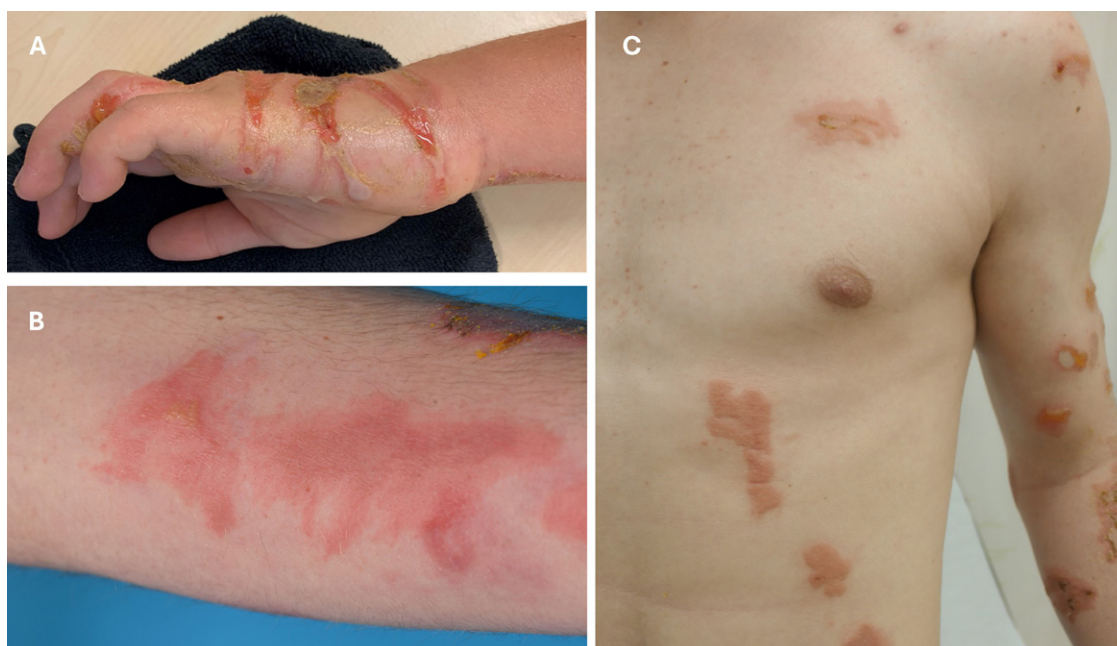
CASUS 1

Een 15-jarige jongen, bekend met constitutioneel eczeem en hooikoorts, presenteerde zich met sinds drie jaar recidiverende bulleuze huidafwijkingen. De klachten leidden de afgelopen jaren tot vier ziekenhuisopnames en onderbreking van zijn opleiding. Het huidige beeld begon met branderigheid op de linkerpols, ter plaatse van een oud litteken na trauma. Binnen enkele dagen ontstonden grillige en lineaire erythemateuze plaques en bullae in het litteken, op de linkerarm, linkerzijde romp en linkerbovenbeen (figuur 1). Fotodocumentatie

van drie jaar geleden liet indrukwekkende deels druppelvormige bullae en erosies op de linkerhandrug zien, de genezende laesies vertoonden een grijzige verkleuring.

De klinische differentiaaldiagnose omvatte impetigo bullosa, varicella zoster (mogelijk bij immuundeficiëntie), een auto-immuun bulleuze dermatose, ziekte van Wells maar ook een dermatitis artefacta. Er was geen tijdsrelatie met medicatie.

Vijf huidbiopten toonden oppervlakkige en diepe perivasculaire ontsteking met spongiose, met in drie van de vijf biopten



Figuur 1. A-C Erythemateuze plaques, bullae en erosies, deels lineair en druppelvormig, op romp en ledematen.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Antonius Ziekenhuis Sneek

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Medisch Spectrum Twente

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

subepidermale blaarvorming, avitale epidermis en re-epithelialisatie met veel eosinofielen maar geen flame figures. Bij directe immunofluorescentie en serologie werden geen aanwijzingen gevonden voor een auto-immuunblaarziekte. PCR op herpes simplex/varicella zoster en bacteriële kweken waren negatief. Laboratoriumonderzoek toonde alleen een milde eosinofilie ($0,58 \times 10^9/L$; referentie $0,04 - 0,38 \times 10^9/L$).

Vanwege de diagnostische onduidelijkheid is patiënt verwezen naar het UMCG. Opname omvatte onder andere behandeling met zinklijmverband, beoordeling door de kinderimmunoloog en de kinderarts sociale pediatrie, alsmede bespreking in een multidisciplinair overleg. Onder het zinklijmverband ontstonden nieuwe blaren en na meerdere gesprekken met patiënt en familie werd een dermatitis artefacta onwaarschijnlijk bevonden. De diagnose bulleuze ziekte van Wells werd gesteld.

Vanwege ziekteactiviteit onder orale corticosteroïden (tot 30 mg prednisolon/dag, overeenkomend met $0,45 \text{ mg/kg/dag}$) en het bekende atopisch eczeem, werd er gestart met dupilumab volgens het doseringsschema voor atopisch eczeem, in combinatie met prednisolon in afbouwschema. Zes weken na start was er ziektecontrole en ontstonden geen nieuwe blaren meer.

CASUS 2

Een 35-jarige vrouw presenteerde zich bij de dermatoloog met sinds tien dagen acuut ontstane, jeukende huiduitslag. Enkele weken eerder was ze tijdens het tuinieren herhaaldelijk in contact gekomen met guldenroede, een plant behorend tot de familie compositae. Patiënt is bekend met hooikoorts. Ondanks behandeling met prednisolon, antihistaminica en een topicaal corticosteroïd via de huisarts bleef verbetering van de klachten uit.

Op armen en benen werden matig tot vrij scherp begrensde erythemateuze deels annulaire papels en plaques gezien met hierin multipale vesikels (figuur 2). Er waren geen mucosale afwijkingen.



Figuur 2. Op de linkerarm erythemateuze plaques met vesikels

Er werd gedacht aan acuut contacteczeem door blootstelling aan guldenroede, met in de differentiaaldiagnose ziekte van Sweet, ziekte van Wells, bulleus pemfigoïd, cutane lupus erythematoses, urticariële vasculitis, erythema exsudativum multiforme minor, diepe mycose, sarcoïdose en erythema annulare centrifugum.

Histologisch onderzoek toonde aanvankelijk dermatitis met veel eosinofiele granulocyten, mogelijk passend bij eczeem. Een later afgenomen biopt van de linkerarm toonde tevens beginnende vorming van flame figures. Een perilesionaal afgenomen biopt voor directe immunofluorescentie was negatief. Laboratoriumonderzoek toonde een eosinofilie van $0,5 \times 10^9/L$. De diagnose ziekte van Wells werd gesteld, mogelijk uitgelokt door contact met guldenroede.

Initiële behandeling bestond uit prednisolon in afbouwschema gecombineerd met clobetasol zalf. Na een week ontstond secundaire impetiginisatie waarvoor amoxicilline/clavulaanzuur werd gestart. Na aanvankelijke verbetering ontstond een fors papuleus exantheem, klinisch en histologisch passend bij een toxicodermie. Dit ging in remissie na staken van het antibioticum. Bij controle na 6 weken was de ziekte van Wells in remissie, waarbij post-inflammatoire hyperpigmentatie resteerde.

BESPREKING

De ziekte van Wells, ook wel eosinofiele cellulitis genoemd, is een zeldzame diagnose met circa 200 beschreven patiënten in de literatuur. De aandoening kan op elke leeftijd voorkomen, maar presenteert zich vooral bij volwassenen. [1] De karakteristieke kliniek omvat recidiverende episodes van prodromale pruritus of branderigheid, gevolgd door het ontstaan van erythemateuze en oedemateuze plaques met een annulaire of arciforme configuratie. Soms zijn vesikels en bullae aanwezig, zoals bij onze patiënten. In de literatuur wordt een bulleuze variant in de minderheid van de patiënten beschreven. [2]

De pathogenese van de ziekte van Wells is niet volledig opgehelderd, maar vermoedelijk speelt een lokale overgevoeligsreactie een rol, mogelijk getriggerd door infecties, insectenbeten, medicatie of myeloproliferatieve aandoeningen. Geactiveerde eosinofielen, die onder andere via IL-5 gestimuleerd kunnen worden, lijken hierbij een centrale rol te spelen. [3]

De differentiaaldiagnose omvat infecties zoals cellulitis, maar ook insectenbeten, auto-immuun bulleuze dermatosen, geneesmiddelreacties, geïmpetiginiseerd atopisch eczeem, mastocytose en de zeldzamere eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA). Daarnaast behoren exogene dermatosen, waaronder contacteczeem en dermatitis artefacta, tot de overwegingen.

In de histopathologie worden eosinofiele infiltraten in de dermis waargenomen, soms gepaard gaande met oedeem leidend tot subepidermale blaarvorming. Kenmerkend zijn de flame figures, die bestaan uit depositie van eosinofiele granules op collageenvezels met rondom gelegen eosinofiel en histiocytair

infiltraat. Deze zijn echter niet specifiek en kunnen ook voorkomen bij andere eosinofiele aandoeningen zoals parasitaire infecties, dermatomycosen, diverse auto-immuun bulleuze dermatosen en EGPA. [4] Een belangrijk onderscheid met EGPA is dat bij de ziekte van Wells er niet tot nauwelijks sprake is van systemische betrokkenheid (zie ook tabel 1).

Tabel 1. Voorgestelde diagnostische criteria voor de ziekte van Wells.
Noot. Aangepast uit [Heelan, 2013].

Major criteria (>2)	Minor criteria (>1)
Klinische uitingsvormen: papels/plaques, vesikels, urticaria, bullae, noduli of annulaire livide plaques	Uitlokkende factor (bijvoorbeeld medicatie)
Recidiverend beloop	Perifere eosinofilie (voorbijgaand en $<1,5 \times 10^9/L$)
Geen systemische betrokkenheid	Histopathologie: flame figures
Histopathologie: eosinofiele infiltraten, geen vasculitis	Histopathologie: granulomateuze veranderingen

Omdat de kliniek variabel is en histologie niet altijd eenduidig, zijn in 2013 door Heelan et al. diagnostische criteria voorgesteld (tabel 1). [5-6] De casussen uit het huidige artikel voldoen aan de diagnostische criteria, met een corresponderend klinisch beeld, afwezigheid van systemische betrokkenheid, histopathologische aanwezigheid van eosinofiele infiltraten, perifere eosinofilie en bij één casus het optreden van beginnende flame figures.

De laesies genezen doorgaans binnen enkele weken, echter recidieven kunnen optreden. In milde gevallen volstaat behandeling met topicale corticosteroïden. Prednisolon (0.5-1 mg/kg/dag gedurende 5-7 dagen, daarna geleidelijk afbouwend), geeft meestal snelle verbetering. Er is beperkt bewijs voor steroïdsparende middelen zoals antihistaminica, minocycline, colchicine, antimalaria-middelen, dapson, griseofulvine en interferon- α . [3] Bij therapieresistente patiënten kunnen off-label omalizumab en dupilumab een nieuw behandelperspectief bieden; over dupilumab zijn tot op heden slechts enkele case reports gepubliceerd. [6-7]

LEERPUNTEN

- De ziekte van Wells kan zich uiteenlopend presenteren en kan lijken op een exogeen geïnduceerde huidaandoening zoals een contacteczeem of dermatitis artefacta.
- De afwezigheid van flame figures in een huidbiopt sluit de ziekte van Wells niet uit.
- Overweeg off-label dupilumab bij de ziekte van Wells wanneer conventionele therapieën onvoldoende effect hebben.

TREFWOORDEN

Ziekte van Wells - eosinofiele cellulitis - flame figures - dupilumab

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING
Geen

LITERATUUR

1. Toumi A, Yarrarapu SNS, Litaïem N. Wells Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
2. Guglielmo A, Filippi F, Pileri A, Misciali C, Bardazzi F. Bullous Wells Syndrome: a needle in the haystack. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):e150-e153.
3. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 5th Edition. 2025.
4. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*. 6th Edition. 2025.
5. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep*. 2013 Dec 30;7(4):113-20.
6. Ahmed A, Cahn B, Haber R. Wells syndrome: emerging triggers and treatments - an updated systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2025 Jun 9;317(1):805.
7. Shah D. Revolutionizing Dupilumab Treatment in Refractory Eosinophilic Cellulitis: A Case Report and Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2023 Dec 11;15(12):e50333.

CORRESPONDENTIEADRES

Ilse Bakker

E-mail: i.c.a.bakker@umcg.nl



Een PeINlijke plek op de penis

Mara Willems¹, Marja Oldhoff²

Een persisterende genitale afwijking kan een aanwijzing zijn voor de diagnose peniele intra-epitheliale neoplasie (PeIN), een premaligne aandoening met risico op progressie naar invasief plaveiselcelcarcinoom. Hoewel zeldzaam, moet men in geval van therapieresistentie bedacht zijn op deze diagnose. In dit artikel wordt een casus gepresenteerd die het belang van tijdige herkenning illustreert. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de klinische presentatie, differentiaaldiagnostiek, etiologie en behandelopties, mede aan de hand van de recent verschenen multidisciplinaire richtlijn PeIN.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 53-jarige man werd verwezen naar de polikliniek dermatologie in verband met een sinds drie jaar persisterende afwijking op de glans penis. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een balanitis plasmocellularis, waarvoor eerder topicale corticosteroiden zijn gebruikt. Ondanks therapie bleven de plekken echter aanwezig.

Bij presentatie werden op de glans penis een drietal pijnlijke erosieve glanzende papels gezien, waarvan één met opgeworpen fijne witte rand. Klinisch bestond de verdenking op een erosieve lichen planus, balanitis plasmocellularis of peniele intra-epitheliale neoplasie (PeIN). Histopathologie liet ernstige dysplasie van het bekledend epitheel zien, goed inpasbaar bij PeIN.

Er werd gestart met 5-fluorouracil (5-FU) crème tweemaal daags voor drie tot vier weken. Na drie weken werd behandeling gestaakt wegens erosievorming. Zes weken later bleek er klinisch sprake van een klein residu, waarvoor opnieuw 5-FU crème werd gesmeerd tot erosievorming na zes dagen. Twee maanden later waren er geen afwijkingen meer zichtbaar en werd expectatief beleid afgesproken. Een jaar later presen-

teerde patiënt zich weer opnieuw met een scherp begrensde huidkleurige tot witte plaque op het preputium. Biopsie toonde ernstige dysplasie. Patiënt werd verwezen naar de uroloog voor CO₂-laserbehandeling. Vijf jaar follow-up toonde geen aanwijzingen voor recidief. In overleg werd besloten om circumcisie te verrichten om de recidiefkans te verkleinen. Nadien werd patiënt ontslagen uit de controle.

BESPREKING

Peniele intra-epitheliale neoplasie (PeIN, voorheen afhankelijk van de kliniek ook wel erythroplasie van Queyrat, M. Bowen of Bowenoid papulose genoemd) is de premaligne variant van plaveiselcelcarcinoom van de penis en is onderverdeeld in de HPV-geassocieerde of niet HPV-geassocieerde vorm. De exacte incidentie van PeIN is niet bekend, maar uit recent Zweeds onderzoek blijkt een incidentie van 1,40 per 100.000 mannen, waarbij er sprake is van een licht stijgende trend.[1] De mediane leeftijd bij diagnose ligt in Nederland rond 58 jaar. [2]



Figuur 1. Voor behandeling 5-FU.



Figuur 2. Na behandeling 5-FU.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

PeIN presenteert zich klinisch vaak als een chronisch persisterende, scherp begrensde erythemateuze, erosieve of hyperkeratotische plaque op de glans penis of voorhuid. De differentiaaldiagnose is breed en omvat onder meer candida balanitis, balanitis plasmacellularis, erosieve lichen planus, genitale psoriasis en lichen sclerosus. [3] Bij mannen met een persisterende, therapieresistente afwijking op de penis is histopathologisch onderzoek essentieel voor het stellen van de diagnose

Er bestaat een duidelijke relatie tussen humaan papillomavirus (HPV), met name type 16 en het ontwikkelen van PeIN. [4] De niet- HPV-geassocieerde variant komt vaker voor in het kader van chronische inflammatoire aandoeningen zoals lichen sclerosus. Immunosuppressie, roken en een phimosis zijn additionele risicofactoren. [5]

De behandeling van PeIN is gericht op het volledig verwijderen of vernietigen van de afwijking. Patiënten worden wisselend door de dermatoloog of uroloog behandeld, afhankelijk van de primaire verwijzing van de huisarts. Recent is er in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Urologie om die reden een richtlijn PeIN gepubliceerd vanuit de NVDV. Afhankelijk van locatie (preputium, glans penis of schacht), grootte en histologisch subtype kan behandeling bestaan uit circumcisie, excisie, lasertherapie, imiquimod of 5-fluorouracil. [6] In de richtlijn is een stroomschema opgenomen voor aanbevolen behandeling per lokalisatie. Regelmatige follow-up is noodzakelijk, vanwege een hoog risico op recidief, zoals ook bij onze patiënt na de eerste behandelingen met 5-FU. Daarnaast is er ook kans op progressie naar invasief carcinoom. [6] Door de zeldzame incidentie van PeIN is het aanbevolen om een samenwerking op te bouwen tussen een 'dedicated' dermatoloog en uroloog voor het leveren van optimale zorg.

SAMENVATTING

Peniele intraepitheliale neoplasie (PeIN) is een premaligne aandoening die kan leiden tot peniel plaveiselcelcarcinoom. Risicofactoren zijn HPV-infectie of een chronische inflammatoire aandoening, zoals lichen sclerosus. Immunosuppressie, roken en een phimosis zijn additionele risicofactoren. De diagnose wordt vaak vertraagd door de specifieke presentatie waarbij histopathologisch onderzoek essentieel is bij het stellen van de diagnose. Behandeling is van belang om progressie naar invasief carcinoom te voorkomen. Na behandeling is follow-up geïndiceerd vanwege kans op recidief zoals beschreven in deze ziektegeschiedenis.

LEERPUNTEN

- PeIN is een premaligne aandoening die kan ontaarden in invasief peniskanker.

- Risicofactoren van PeIN zijn positieve HPV-status, roken, chronische inflammatie en/ of (para)phimosis.
- Histopathologisch onderzoek is essentieel in het stellen van de diagnose.
- Gebruik het stroomdiagram van de richtlijn om samen met patiënt tot een behandelkeuze te komen en werk hierbij samen met een "dedicated" uroloog.

TREFWOORDEN

PeIN – peniscarcinoom – HPV – premaligne laesie - bowenoide papulose – M Queyrat

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Kristiansen S, et al. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. *BJU Int.* 2022 Jun;129(6):752-759.
2. Hoekstra RJ, et al. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol.* 2019;26(3):353-357.
3. Engelskjerd JS, Leslie SW, LaGrange CA. Penile cancer and penile intraepithelial neoplasia. 2024 Sep 2. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
4. da Costa Nunes, et al. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. *Current Opinion in Urology.* March 2020.30(2):p 208-212.
5. Bologna E, et al. Characteristics, trends, and management of penile cancer in the United States: A population-based study. *Urol Oncol.* 2024 Oct;42(10):334.e11-334.
6. Issa A, et al. Treatment options and outcomes for men with penile intraepithelial neoplasia: A systematic review. *Eur Urol Focus.* 2022 May;8(3):829-832.

CORRESPONDENTIEADRES

Mara Willems

E-mail: m.s.willems@umcg.nl



Mooi grijs is niet lelijk

Manon Zweers

Donderdag, spreekuur in polikliniek Oss. Een vluchtige blik op mijn spreekuurlijst belooft me een grijze dag in figuurlijke zin. Vandaag is een derde van de patiënten op mijn spreekuur tachtig jaar of ouder. Begrijp me niet verkeerd, ik vind de zorg voor ouderen interessant door de vaak uitdagende problematiek en de soms ontroerende of inspirerende levensverhalen. Maar deze hoogbejaarde populatie vraagt over het algemeen meer tijd en daar ontbreekt het nou net aan in mijn spreekuur.

Er is sprake van een dubbele vergrijzing; naast de stijging van het aantal ouderen neemt ook de levensverwachting toe en hiermee de zorgvraag. De zorgvraag van ouderen is bovendien vaak complexer, vanwege multimorbiditeit, polyfarmacie, en een grotere kwetsbaarheid. Daarnaast komt de geriatrische patiënt zelden met maar één dermatologisch probleem. Dit wordt steeds duidelijker merkbaar in de spreekkamer en de vraag rijst hoe we dit in de toekomst kunnen organiseren. Want hoewel het aantal mensen met een zorgvraag groeit, neemt het aantal zorgverleners niet evenredig toe. Sterker nog, terwijl we met zijn allen ouder worden, willen we minder lang en minder hard werken. Bijna de helft van de dermatologen (in opleiding) verwacht voor de AOW-leeftijd te stoppen en ze zouden idealiter gemiddeld 10 uur minder per week werken (loopbaanmonitor 2024). De vraag is: hoe kunnen we mensen interesseren/enthousiasmeren/zo gek krijgen dat ze langer of meer willen werken?

De schaarste in de zorg is een grote uitdaging die vraagt om passende oplossingen. Hoe houden we de zorg voor de dermatologische patiënt toegankelijk? Er zijn verschillende denkbare oplossingsrichtingen. Verschuiving van laag-complexe zorg naar de eerste lijn, verpleegkundig specialisten, physician assistants en wellicht huidtherapeuten zou de druk op de tweede lijn kunnen verminderen. Hiervoor is een voorwaarde dat de kennis bij deze beroepsgroepen op voldoende niveau is. Dit betekent een gedegen opleiding en onderwijs voor deze zorgverleners. Hierin ligt naar mijn mening een taak voor de dermatologen. Nauwere samenwerking met huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde en misschien wondverpleegkundigen uit de wijkzorg zal ook bijdragen aan passender zorg. En hoewel 1,5 lijns-zorg niet aantoonbaar het aantal verwijzingen naar de tweede lijn vermindert, resulteert het wel in zorg op maat en kortere lijnen tussen de zorgverleners. Het periodiek verrichten van poliklinische consulten in het verpleeghuis of in de huisartsenpraktijk samen met de specialist ouderengeneeskunde of huisarts heb ik persoonlijk altijd als heel erg leuk en leerzaam ervaren.

De overheid moedigt het gebruik van digitale zorg aan om de zorg toegankelijk en betaalbaar te houden. Digitale zorg is binnen

de dermatologie natuurlijk niet nieuw; er wordt al lang gebruik gemaakt van teleconsulten en er zijn zelfs enkele Nederlandse online aanbieders van dermatologische zorg. Digitale vaardigheden zijn niet altijd goed ontwikkeld bij de geriatrische patiënt dus maakt het voor deze doelgroep minder geschikt. Het is dus belangrijk om in te zetten op verbeteren van digitale vaardigheden van de oudere patiënt. Echter, door digitale zorg zal mogelijk de zorgvraag toenemen door onze 24-uurs 'on-demand' economie. We zullen dus tevens moeten inzetten op innovaties zoals artificial intelligence om de werkdruk van de dermatologen te verminderen.

Schaarste vraagt om het maken van keuzes: moet alles wat kan? Passende zorg is soms zorg juist niet doen, zoals bijvoorbeeld het niet behandelen van laag-risico basaalcelcarcinomen bij kwetsbare ouderen. [1] Zo kan men zich in het verlengde hiervan afvragen of behandeling van lentigo maligna en morbus Bowen bij de geriatrische patiënt bijdraagt aan kwaliteit van leven of dat we verantwoord kunnen afzien van behandeling hiervan. Het verminderen van controles na operatieve behandeling van laag-risico plaveiselcelcarcinoom en melanoom in de recent herziene richtlijnen zal meer ruimte geven in het spreekuur. Met de onlangs aan de NVDV toegekende subsidie voor het 'Less is More'-project zal onderzocht worden of de monitoring en controles bij hidradenitis, psoriasis en eczeem verminderd kunnen worden. De implementatie van zorg met behoud van kwaliteit van zorg leidt naar verwachting uiteindelijk tot efficiëntere en duurzamere zorg.

Tot slot is preventie absoluut cruciaal om de schaarste in de zorg aan te pakken. Voorkomen is beter dan genezen, maar helaas hebben preventieve maatregelen vaak pas op langere termijn resultaat. En de langere termijn van de oudere patiënt is nou juist korter, hoewel...

Aan het einde van mijn spreekuur neem ik afscheid van een kwieke 90-plusser, na een aantal jaar kunnen we volgens de richtlijn de follow-up afronden. Ik zeg dat ik hoop hem niet meer te zien, niet op mijn spreekuur althans. Met een twinkeling in zijn ogen antwoordt hij: "Mijn vader werd 96 jaar, dus wie weet..." Met een glimlach ga ik 's avonds naar huis, mooi grijs is niet lelijk.

LITERATUUR

1. van Winden M, *A patient-centered approach in geriatric dermatology*, Radboud Universiteit, Nijmegen 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Manon Zweers

E-mail: m.zweers@bernhoven.nl

Dermatoloog, Bernhoven, Uden en penningmeester NVDV



Aantekeningen

[illegible]