

& Dermatologie Venereologie

Artikelen

Eruptieve naevi en immunosuppressie

Ulcus venosum van de onderarm

Anuscarcinoom bij een HIV-positieve
homoseksuele man

Het gebruik van koolteer in de dermatologie

Hemangioom: beleid en therapie

Leerzame ziektegeschiedenissen

Neutrofiele dermatose van de handruggen

Palliatieve radiotherapie met adjuvante hyperthermie
bij een gemetastaseerd melanoom

Verbeelding van de huid

Schuttingtaal

Verenigingsnieuws

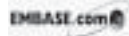
Promotie Ronald Laeijendecker



cover II

adv Roche Possay Cicaplast fc

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



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexed in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot

REDACTIE

Dr R.C. Beljaards
Dr. J.J.E. van Everdingen
Dr. C.J.W. van Ginkel
Dr. M.J. Korstanje
Dr. A.P. Oranje
Dr. P.C. van Voorst Vader
Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

Dr. R.L. van Leeuwen, Referaten
Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNVD
Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. T.J. Stoof, Referaten
Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen
Dr. F. Vermander, namens de SNNVD

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613724
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
Uitgever: M. Blanc
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Commercieel Manager: Jan Hendrik Fleury,
e-mail: janhendrik.fleury@reedbusiness.nl
Senior Accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hier tegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELEN

- 146 Eruptieve naevi en immunosuppressie**
H. Vermaat, H.J. Bovenschen, M. Tjioe, D. de Hoop, R.W.A. Janssens, T.J. Stoof
- 150 Ulcus venosum van de onderarm**
M.C.P. Pennings, R.H. Houwing, H.E. Sluiter, C.J.W. van Ginkel
- 154 Anuscarcinoom bij een HIV-positieve homoseksuele man**
E.M. van der Snoek, M.E. van der Ende, W.R. Schouten, J.C. den Hollander, W.I. van der Meijden
- 159 Het gebruik van koolteer in de dermatologie**
J.H.J. Roelofzen, K.K.H. Aben, P.G.M. van der Valk, J.L.M. van Houtum, P.C.M. van de Kerkhof, L.A.L.M. Kiemeney
- 164 Hemangioom: beleid en therapie**
A.P. Oranje, P.C.J. de Laat, G.C. Madern

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 171 Neutrofiele dermatose van de handruggen**
F. Rijken, R.P. Wegener, A.H. Preesman
- 173 Palliatieve radiotherapie met adjuvante hyperthermie bij een gemetastaseerd melanoom**
L.A.G. Sibelt, M.C.C. Hulshof, P.C.M. van de Kerkhof, R.J. van Dooren-Greebe

VERBEELDING VAN DE HUID

- 176 Schuttingtaal**
Frans Meulenbergh, Jannes van Everdingen

VERENIGINGSNIEUWS

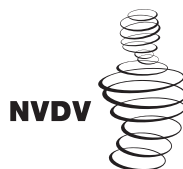
- 178 Promotie Ronald Laeijendecker**

INGEZONDEN REACTIE

- 181 Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering**
J.E. Zeegelaar, H.J.C. de Vries, W.R. Faber

COMMENTAAR

- 182 Leishmaniasis: opnieuw, met een leidraad voor de therapie**
E.M. van der Snoek, F.B. de Waard-van der Spek, J.C. den Hollander, K. Munte, J.F. Sluiter



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Eruptieve naevi en immunosuppressie

H. Vermaat¹, H.J. Bovenschen², M. Tjioe², D. de Hoop²,
R.W.A. Janssens³, T.J. Stoof¹

INLEIDING

In 1868 beschreef Hutchinson voor de eerste maal een 'outbreak of pigmented moles' bij een 22-jarige gezonde vrouw.¹ Vanaf dat moment werden in de literatuur meerdere casus beschreven van eruptieve naevi. De etiologie van het ontstaan van eruptieve naevi is niet geheel bekend. Immunosuppressie lijkt echter een belangrijke rol te spelen. Wij beschrijven drie patiënten met eruptieve naevi ontstaan tijdens immunosuppressieve therapie met onder andere de relatief recent beschikbare biologicals. Voorts bespreken we het onderwerp eruptieve naevi en zullen enkele hypothesen omtrent de ontstaanswijze aan de orde komen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Anamnese

Een 24-jarige vrouw werd in 2003 in de polikliniek gezien. Sinds 1996 wordt zij behandeld voor m. Crohn met mesalazine, prednison en azathioprine (monotherapie en verscheidene combinaties van deze therapieën). In 2003 wordt de patiënte behandeld met azathioprine en ontstaan er multipale naevi op het bovenlichaam en met name op de palmaire zijde van de handen.

Dermatologisch onderzoek

Palmair worden multipale 2 mm grote naevi waargenomen. Op de rest van het lichaam worden geen klinisch atypische naevi gezien.

Histopathologisch onderzoek

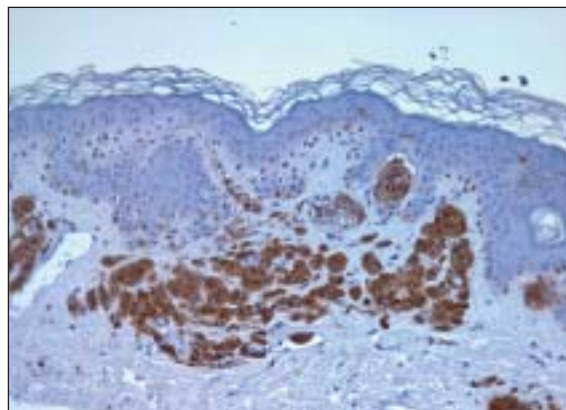
Beeld van een S-100 positieve intradermale melanocytair naevus zonder tekenen van dysplasie (fig. 1).

Samenvatting

Het plotseling ontstaan van multipale melanocytair naevi (eruptieve naevi) is geassocieerd met verschillende aandoeningen. Blaarziekten en systemische immunosuppressie worden in de literatuur het meest genoemd. Wij presenteren drie patiënten met eruptieve naevi na gebruik van systemische immunosuppressiva, waaronder biologicals. Wij concluderen dat het gebruik van biologicals geassocieerd kan zijn met het optreden van eruptieve naevi en dat men hierop alert dient te zijn. Hoewel het risico van het ontwikkelen van een maligne melanoom bij eruptieve naevi niet bekend is, adviseren wij periodieke huidcontroles en zonprotectie.

Summary

The phenomenon of suddenly arising naevi (eruptive naevi) has been associated with several conditions. Blistering diseases and immunosuppression have been reported most frequently. We describe three patients with eruptive naevi during immunosuppressive therapy, including biologicals. We conclude that treatment with biologicals may be associated with the formation of eruptive naevi. We advocate alertness on the development of eruptive melanocytic naevi in patients using biologicals. Although the risk on the development of malignant melanoma in patients with eruptive naevi is not known, we advice regular skin screening and sun protection.



Figuur 1. S-100 positieve intradermale melanocytair naevus zonder tekenen van dysplasie.

Patiënt 2

Anamnese

Een 27-jarige vrouw wordt sinds enkele jaren behandeld voor M. Crohn. De behandeling varieerde in de loop der jaren van mesalazine, orale corticosteroïden tot azathioprine en combinaties hiervan. In 2004 werd

Correspondentie-adres:

e-mail: h.vermaat@vumc.nl

¹Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

²Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud

³Afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

de patiënte behandeld met azathioprine en infliximab. Sinds ongeveer vier jaar heeft patiënte palmoplantair kleine moedervlekken bemerkt. Deze geven geen klachten. De persoonlijke en de familie-anamnese is negatief met betrekking tot het maligne melanoom.

Dermatologisch onderzoek

Palmoplantair worden multipele tot 2 mm grote gehyperpigmenteerde maculae gezien (fig. 2 en 3). Op de rest van het lichaam geen bijzonderheden. Dermatoscopisch onderzoek toont het beeld van naevi pigmentosi.

Patiënt 3 (a)

Anamnese

Een 59-jarige man met een sinds meer dan 40 jaar bestaande ernstige psoriasis vulgaris bezocht in januari 2004 de polikliniek. In de jaren hiervoor werd hij behandeld met methotrexaat, prednisolon, fumaraten, lichttherapie en met meerdere topicale middelen. In januari 2004 werd gestart met wekelijks 15 mg alefacept intramusculair gedurende 12 weken, met een goed klinisch resultaat. Gedurende deze behandeling bemerkte de patiënt dat er meerdere moedervlekken ontstonden op de romp, armen en bovenbenen.

Dermatologisch onderzoek

Op de romp en armen worden naast de erythemasquamuze plaques 10 tot 15 gehyperpigmenteerde maculae gezien. Bij totale lichaamsinspectie worden geen klinisch atypische naevi gezien en palmoplantair worden geen naevi waargenomen. Dermatoscopisch onderzoek toont het beeld van naevi pigmentosi.

Patiënt 3 (b)

Anamnese

In februari 2005 zagen wij patiënt 3 wederom in de polikliniek met een exacerbatie van zijn psoriasis. Deze keer werd de patiënt behandeld met 50 mg etanercept tweemaal per week met een goede klinische respons. Drie weken na aanvang van deze therapie verschenen er op de romp en benen multipele naevi. Weken later ontstonden wederom palmoplantaire naevi.

Dermatologisch onderzoek

Gedissemineerd op romp en extremiteiten en na verloop van tijd ook palmoplantair worden 1 tot 3 mm grote gehyperpigmenteerde maculae gezien. Dermatoscopisch onderzoek is niet afwijkend.

Histopathologisch onderzoek

Nesten naevocyten zonder tekenen van dysplasie.

Diagnose (patiënt 1, 2 en 3)

Eruptieve benigne melanocytair naevi, waarschijnlijk ten gevolge van behandeling met immunosuppressiva, waaronder biologicals.



Figuur 2. Tot 2 mm grote gehyperpigmenteerde maculae aan de binnenzijde van de hand.



Figuur 3. Tot 2 mm grote gehyperpigmenteerde maculae aan de binnenzijde van de voet.

BESPREKING

Eruptieve naevi kunnen ontstaan na lokaal trauma en worden geassocieerd met dermatologische ziektebeelden (bijv. bulleuze dermatosen) en systemische immunosuppressie. In de literatuur werden aanvankelijk casus beschreven van eruptieve naevi na het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.^{2,3}

Vanaf de jaren '80 in de vorige eeuw verschenen er artikelen over eruptieve naevi bij immuun-gecompromitteerde patiënten. Dit fenomeen werd beschreven bij HIV-positieve patiënten die AIDS ontwikkelden⁴, bij

patiënten met leukemie⁵ en bij het gebruik van immuno-suppressieve medicamenten.⁶⁻⁸ Verder werden eruptieve naevi beschreven gedurende de zwangerschap en reeds in 1868 bij gezonde mensen zonder een aanwijsbare oorzaak.^{1,9}

Het optreden van eruptieve naevi lijkt niet gerelateerd te zijn aan een specifiek immunosuppressief of chemotherapeutisch geneesmiddel, maar wordt veroorzaakt door het immunosuppressieve effect.^{7,8} Eruptieve naevi zijn ook beschreven na het gebruik van infliximab.⁶ Het ontstaan van eruptieve naevi na gebruik van alefacept en etanercept wordt hier voor het eerst door ons beschreven. Het optreden van eruptieve naevi bij het gebruik van biologicals is derhalve een fenomeen, waar dermatologen zich bewust van dienen te zijn.

De handpalmen en voetzolen lijken een voorkeurslocalisatie te zijn van eruptieve naevi.¹⁰ De reden waarom eruptieve naevi zich op deze plaatsen presenteren is niet duidelijk. Bij gezonde individuen worden palmoplantair slechts zeer zelden naevi waargenomen.¹¹

Het mechanisme dat het ontstaan van eruptieve naevi veroorzaakt is onbekend. Eruptieve naevi die ontstaan na blaarziekten kunnen worden veroorzaakt door deregulatie van lokale groeifactoren, die vrijkomen na epidermale schade. Deze hypothese verklaart het ontstaan van eruptieve naevi na of bij immuno-suppressie echter niet. Een van de hypothesen die hier betrekking op heeft is een verminderde en veranderde 'immunosurveillance'

in de huid bij immuungecompromiteerde patiënten.¹¹ Andere auteurs vermoeden dat genetische factoren een rol spelen.^{7,10} Een alternatieve hypothese is dat het optreden van eruptieve naevi bij immuno-suppressie wordt veroorzaakt door een falend afweersysteem, dat onder normale condities de proliferatie van melanocytair laesies remt.^{2,4} De rol van MGSA (melanoma growth stimulatory activity), een endogene groeifactor voor melanocyten, wordt genoemd als verklaring voor het ontstaan van eruptieve naevi bij immuno-suppressie. Deregulatie van het MGSA-gen in melanocyten kan worden geïnduceerd door reductie van het aantal T-lymfocyten of door verandering van de functie van T-lymfocyten. Deregulatie van het MGSA gen leidt tot expressie van het MGSA-proteïne dat de groei en ontwikkeling van melanocyten stimuleert.^{2,5}

Het risico op het ontstaan van een maligne melanoom bij eruptieve naevi is niet duidelijk.

Vele studies tonen echter aan dat een groot aantal naevi naevocellulair - evenals immuno-suppressie - het risico van het ontstaan van een maligne melanoom vergroot. Tevens zijn naevi op de voetzolen een risicofactor voor het ontwikkelen van een acraal melanoom. Wij adviseren derhalve patiënten met eruptieve naevi zonprotectie en periodieke huidcontroles.^{2,5,8}

Dit artikel wordt in een uitgebreidere vorm gepubliceerd in het British Journal of Dermatology.

LITERATUUR

- Hutchinson J. Outbreak of a large crop of moles. Remarks as to possible connection with melanosis. *J Cutan Med Dis Skin* 1868;1:170-1.
- Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB, Bhawan J. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:337-9.
- Goerz, Tsambaos D Eruptive nevocytic nevi after Lyell's syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114:1400-1.
- Duvic M, Lowe L, Rapini RP, Rodriguez S, Levy ML. Eruptive dysplastic nevi associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1989;125:397-401.
- Richert S, Bloom EJ, Flynn K, Seraly MP. Widespread eruptive dermal and atypical melanocytic nevi in association with chronic myelocytic leucemia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:326-9.
- Katsanos KH, Christodoulou DK, Zioga A, Tsianos EV. Cutaneous nevi pigmentosus during infliximab therapy in a patient with Crohn's disease: fallacy or coincidence? *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:279.
- Alaibac M, Piaserico S, Rossi CR, Foletto M, Zacchello G, Carli P, Belloni-Fortina A. Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: report of 10 cases with dermoscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1020-2.
- Kakrida M, Orengo I, Markus R. Sudden onset of multiple nevi after administration of 6-mercaptopurine in an adult with Crohn's disease: a case report. *Int J Dermatol* 2005;44:334-6.
- Onsun N, Saracoglu S, Demirkesen C, Kural YB, Atilganoglu U. Eruptive widespread Spitz nevi: can pregnancy be a stimulating factor? *J Am Acad Dermatol* 1999;40:866-7.
- Happle R, Koopman RJJ. Akrale Nävi nach Chemotherapie. *Hautarzt* 1990;41:331-2.
- Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:S96-100.

pag 149

adv Wyeth Enbrel fc

Ulcus venosum van de onderarm

**M.C.P. Pennings¹, R.H. Houwing², Dr. H.E. Sluiter³,
Dr. C.J.W. van Ginkel²**

INLEIDING

Een ulcus cruris venosum is het eindstadium van chronische veneuze insufficiëntie, een symptomcomplex dat gekenmerkt wordt door de gevolgen van een stoornis in de afvoer van het veneuze bloed.^{1,2,3} Door een verhoogde druk in de capillairen aan de venulaire zijde, ook aangeduid als veneuze hypertensie, ontstaan afwijkingen op microcirculatoir niveau die kunnen leiden tot een ulcus. De gebruikelijke lokalisatie van een ulcus venosum is het onderbeen (cruris = van het onderbeen). Deze casus laat zien dat door verhoogde veneuze druk ook op een andere plaats een veneus ulcus kan ontstaan.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 76-jarige vrouw werd door de nefroloog naar de polikliniek dermatologie verwezen in verband met een niet-genezende wond aan haar onderarm. Haar voorgeschiedenis vermeldde diabetes mellitus type II, sinds ruim 10 jaar bestaand en verder hypertensie, hyperlipidemie, angina pectoris, decompensatio cordis, obesitas, COPD en een CVA, waardoor zij een hemiparese links had. De patiënte rookte ruim twee pakjes shag per week. Anamnesticheer geen aanwijzing voor veneuze trombosen of stollingsstoornissen.

Sinds ongeveer 5 maanden werd de patiënte behandeld met hemodialyse in verband met terminale nierinsufficiëntie. Een Gracze-fistel en een Tesio-katheter in de vena subclavia werden hiertoe aangelegd aan de rechterzijde.* In verband met occlusie van de Tesio-katheter werd deze door de chirurg gewisseld, waarna hemodialyse weer succesvol kon plaatsvinden.

Een maand later kreeg de patiënte echter problemen met de rechteronderarm en er ontstond een wond aan de onderarm die niet gas.

¹ Co-assistent, Deventer Ziekenhuis, Deventer

² Dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer

³ Internist-nefroloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer

Correspondentie-adres:

Ronald H. Houwing, Deventer Ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer,
E-mail: houwingr@dz.nl.

Samenvatting

Meestal is een ulcus venosum gelokaliseerd aan het onderbeen. Wij presenteren een patiënte met een ulcus venosum op een ongewone lokalisatie, namelijk de onderarm. Bij deze patiënte met terminale nierinsufficiëntie werd op de overgang van de vena subclavia naar de vena cava superior een Tesio dialysekatheter aangelegd. Waarschijnlijk is hier een stenose ontstaan, die heeft geresulteerd in een gestoorde veneuze terugvloed en veneuze hypertensie met als gevolg het ulcus op de onderarm.

Summary

Usually a venous ulcer is localized on the lower leg. This case describes a venous ulcer in an unusual site: the forearm. In this patient with renal dysfunction, the ulcer was most likely due to a disturbed venous return and venous hypertension, caused by a stenosis at the transition of the vena subclavia to the upper vena cava, after placement of a Tesio dialysis catheter.

ulcus venosum, veneuze hypertensie, dialysekatheter

venous ulcer, venous hypertension, dialysis catheter

Dermatologisch onderzoek

De huid van de onderarm bleek bij palpatie verhard en geïnfiltrerd. Er bevond zich een klein ulcus (Ø 0,6 cm) in een gebied met erytheem, schilfering, pitting oedeem en lipodermatosclerose (figuur 1). Het beeld deed ons denken aan dat van veneuze insufficiëntie van het onderbeen.

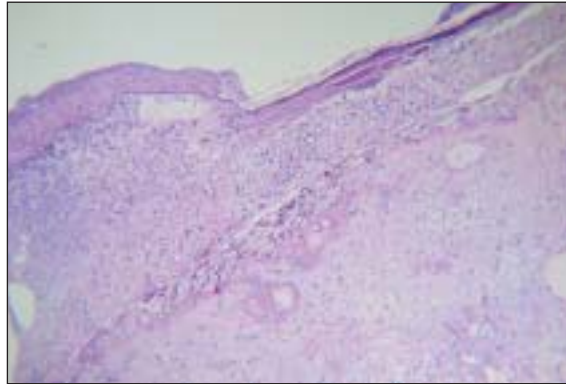
Histopathologisch onderzoek

Er werden twee biopten genomen, een van de ulcusrand en een naast het ulcus. Microscopisch tonen beide biopten een vergelijkbaar beeld van huid met enige parakeratose en intercellulair oedeem van de epidermis. In de dermis worden vele kleine bloedvatjes gezien waarvan het

* Voor hemodialyse is een toegang tot de bloedbaan nodig, waarvoor een arterioveneuze verbinding in de onderarm (Cimino-shunt) of elleboog (Gracze-fistel) wordt gebruikt. Na aanleg moeten deze shunts enige tijd 'rijpen' alvorens gebruik mogelijk is. Als tijdelijke oplossing kan worden gekozen voor een Tesio-katheter, die in de vena subclavia of vena jugularis wordt ingebracht. Nadeel van deze katheter is dat er soms een stenose van het bloedvat kan optreden.⁴



Figuur 1. Onderarm met een ulcus gesuperponeerd op een klinische veneuze insufficiëntie; oedeem, lipodermatoliposclerosis, atrofie.



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek; het beeld past goed bij chronisch veneuze insufficiëntie.

endotheel wat geprononceerd is. Er is een sterke solaire degeneratie van het bindweefsel. Rond sommige vaatjes is gering ontstekingsinfiltraat te zien van lymfocyten en plaatselijk ook granulocyten. Op verschillende plaatsen is ook extravasatie van erythrocyten te zien. Sommige bloedvaatjes hebben een verdikte wand. Het beeld past bij een chronisch veneuze insufficiëntie (figuur 2).

Overig onderzoek

Bij echografie werd geen trombose gevonden, maar flebografisch onderzoek toonde een gestoorde afvoer van contrastmiddel naar de vena cava superior. Als vermoedelijke oorzaak werd stenose van het vat op de overgang van de vena subclavia naar de vena cava superior aangegeven. Dergelijke stenosen worden vaker gezien na plaatsing van dialyse katheters.

Diagnose

De diagnose werd gesteld op een veneus ulcus aan de onderarm, als gevolg van een gestoorde veneuze terugvoer. Volgens de CEAP-classificatie: C6EsAdPo.^{5*}

THERAPIE EN BELOOP

Compressietherapie werd door patiënte, in verband met toename van de pijn, niet verdragen.

Na het verwijderen van de Tesio-katheter nam echter de stuw van de onderarm snel af. Het oedeem en de pijnklachten werden minder. Ook werd de huid rustiger en vertoonde het ulcus enige genezigstendens. Helaas overleed patiënte enige weken later aan complicaties van haar interne lijden.

BESPREKING

Veneuze ulcera komen voor bij 0,3% van de westerse volwassen bevolking. Het ulcus venosum ontstaat door een verhoogde veneuze druk, in 60% het gevolg van insuf-

ficiëntie van het diep veneuze systeem, aan de overige veneuze ulcera ligt een primaire insufficiëntie van het oppervlakkige veneuze systeem ten grondslag.^{1,2}

Veneuze hypertensie kan het gevolg zijn van obstructie van de veneuze stroom, door klepinsufficiëntie en/of het falen van de 'veneuze pomp', gevormd door de (kuit)spiers. Veneuze hypertensie geeft reflux en hypertensie in het oppervlakkige systeem. Hierdoor stijgt de intracapillaire druk, hetgeen leidt tot afwijkingen in het capillaire vaatbed, hypoxie en pathologische veranderingen in de cutis en subcutis (ontsteking en soms necrose).^{1,2,6}

Het beeld dat werd gezien aan de onderarm van de hier gepresenteerde patiënte was kenmerkend voor chronisch veneuze insufficiëntie. Het stuwingserythem wordt gevormd door gegroepeerde, confluërende, zeer kleine telangiëctasieën. Het pitting oedeem ontstaat ten gevolge van decompensatie van het veneuze systeem. Pathognomonisch voor veneuze insufficiëntie is lipodermatosclerosis, wat duidt op een verhoogd risico voor het ontstaan van een ulcus venosum.^{1,2} Histologisch treedt sclerosering op van vetweefsel en dermis.

Men ziet hard aanvoelende, gepigmenteerde plekken, die in het begin vaak vurig erythemateus en pijnlijk kunnen zijn. Bij langdurig bestaan wordt de oppervlakte squameus. Het ulcus venosum is een symptoom behorend bij het laatste stadium van chronische veneuze insufficiëntie.

Naast dermatologisch onderzoek is voor de diagnose flebografie en duplexscanning van belang.² Flebografie geeft informatie over de lokalisatie en morfologie van de kleppen in de venen en de mate van reflux of obstructie. Ook met

* De CEAP-classificatie is ontwikkeld door het American Venous Forum. In deze classificatie worden klinische symptomatologie, etiologie, anatomie en pathofysiologie samengebracht. Het is het meest complete systeem voor de classificatie voor veneuze ulcera op dit moment, maar heeft als nadeel dat etiologische en anatomische variaties, zoals ook in bovenstaande casus het geval is, moeilijker in te brengen zijn.

duplexscanning kan een beeld worden verkregen van de mate van reflux of obstructie. De behandeling van een ulcus venosum bestaat uit ambulante compressie en het opheffen van de oorzaak van de verhoogde veneuze druk.^{3,6}

Het opvallende van deze casus betrof de atypische lokalisatie van het ulcus aan de onderarm, door afvloedbelem-

mering van het veneuze bloed. Zoals aangetoond met behulp van flebografie bestond er een stenose in het vat op de overgang van de vena subclavia naar de vena cava superior ten gevolge van een Tesio-katheter, die waarschijnlijk in deze casus aan de veneuze hypertensie en het ulcus venosum aan de onderarm ten grondslag lag.

LITERATUUR

1. Neumann HAM, Tazelaar DJ. Leerboek Flebologie. Utrecht: Uitgeverij Lemma, 2003:147-51.
2. Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement. *Circulation* 2000;102:126-63.
3. Tazelaar DJ. Behandeling van het ulcus cruris venosum. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1576-9.
4. De Jong PE, Koomans HA, Weening JJ. Klinische Nefrologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2000: 397-8.
5. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
6. Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, Kirsner RS. Venous Ulcers: pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Management* 2005;51:38-54.

personeelsadvertentie La Roche

pag 153

adv 3M Aldara fc

Anuscarcinoom bij een HIV-positieve homoseksuele man

E.M. van der Snoek¹, M.E. van der Ende², W.R. Schouten³, J.C. den Hollander⁴ en W.I. van der Meijden¹

Anuscarcinomen komen frequenter voor bij HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM).¹⁻³ Terwijl de incidentie van het anuscarcinoom in de algemene bevolking in West-Europa en de Verenigde Staten varieert van 5 tot 9 per miljoen inwoners, schatten sommige Amerikaanse auteurs de incidentie van deze tumoren bij HIV-positieve MSM tussen de 70 en 100 per 100.000 mannen.⁴

In de afgelopen decennia is de incidentie van anuscarcinoom in West-Europa en de Verenigde Staten duidelijk toegenomen. Voor de jaren tachtig van de twintigste eeuw werden anuscarcinomen in de Verenigde Staten naar schatting gezien bij 37 op de 100.000 MSM. Sinds het begin van de HIV-epidemie in de jaren tachtig is dit aantal bij bepaalde MSM subpopulaties in San Francisco meer dan verdubbeld.⁴

Het anuscarcinoom wordt voorafgegaan door een voorstadium, de zogenaamde 'anale intra-epitheliale neoplasie' (AIN). Aan de hand van de ziektegeschiedenis van een HIV-positieve man wordt in dit artikel ingegaan op screening naar AIN en het anuscarcinoom en de behandelingsmogelijkheden van deze (pre)maligniteiten.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 45-jarige HIV-positieve man had sinds korte tijd een pijnlijk gevoel rond zijn anus. Sinds 15 jaar had hij wratten, jeuk en een branderig gevoel rond de anus. Hij ontkende rectaal bloedverlies te hebben en gaf aan dat zijn ontlasting dunner was dan normaal.

De medische voorgeschiedenis vermeldde vaststelling van HIV-seropositiviteit in 1988, verkregen via onbeschermd homoseksueel contact. In 1995 en 1996 bezocht hij vanwege perianale jeukklachten de chirurg. Bij proctoscopie werden bij herhaling in het rectum afwijkingen gezien met een histologisch beeld passend bij 'condyloma acuminatum met chronische ontsteking'. In 2000 bezocht hij opnieuw de chirurg in verband met

Samenvatting

De incidentie van anuscarcinoom bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) neemt sinds het begin van de HIV-epidemie sterk toe. In dit artikel wordt een anaal plaveiselcelcarcinoom beschreven bij een homoseksuele man van 45 jaar. Een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van anale (pre)maligniteiten zijn persistente 'hoog-risico' humaan papillomavirus (HPV)-infecties. Het precieze natuurlijke beloop van het voorstadium van het anuscarcinoom, 'anale intraepitheliale neoplasie' (AIN) geheten, is onbekend. Er bestaat geen algemeen geaccepteerde behandeling voor AIN, stadium I en II. Amerikaanse onderzoekers adviseren screening op het voorkomen van AIN en anuscarcinoom bij zowel HIV-positieve als HIV-negatieve MSM, omdat dit kosteneffectief en levensverlengend zou zijn. Een aantal behandelingsmogelijkheden van AIN en anuscarcinomen en de stand van zaken wat betreft vaccinatie tegen HPV worden besproken. Vooral bij HIV-positieve MSM moet men bedacht zijn op anuscarcinomen. Aangezien de overleving in deze groep dankzij 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) toeneemt, lijkt de kans dat de incidentie van het anuscarcinoom ook in Nederland de komende jaren zal stijgen niet onaanvaardbaar.

Summary

Since the HIV-epidemic, the incidence of anal cancer in men who have sex with men (MSM) is increasing. In this article a 45-year-old HIV-positive man with anal squamous cell carcinoma is described. A major risk factor in anal (pre)malignancies is persistent 'high-risk' human papillomavirus (HPV) infection. Very little is known about the natural history of the premalignancy 'anal intraepithelial neoplasia' (AIN). To date, a globally accepted treatment for AIN, stage I and II, does not exist. American researchers advise screening for AIN and anal cancer in both HIV-positive and HIV-negative MSM because of its proven benefits on life expectancy and cost-effectiveness. Treatment modalities are discussed together with the expected benefits of future HPV vaccination. Especially in HIV-positive MSM, the clinician should be alert for anal cancer. Now life expectancy has increased due to the availability of highly active antiretroviral therapy (HAART) a rise in the incidence of anal cancers in the Netherlands in the years to come is not unlikely.

anuscarcinoom - mannen die seks hebben met mannen (MSM) - anale intraepitheliale neoplasie (AIN) - humaan papillomavirus (HPV) - screening

anal cancer - men who have sex with men (MSM) - anal intraepithelial neoplasia (AIN) - human papillomavirus (HPV) - screening

Afdelingen: ¹Dermatologie en Venereologie, ²Interne Geneeskunde, ³Chirurgie en ⁴Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie-adres:

E.M. van der Snoek, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010-4635711, fax: 010-4633822, E-mail: e.vandersnoek@erasmusmc.nl.



Figuur 1. Papels en nodi in het perinale gebied; geen typische verruceuze papels zoals bij condylomata acuminata.



Figuur 2. Proctologisch onderzoek: azijnzuurwit gebied na applicatie van azijnzuur 3%.

rectaal bloedverlies. Bij onderzoek van het perianale gebied werden multipale ragaden gezien. Opnieuw werd histopathologisch onderzoek verricht van een periaanaal afgenomen stansbiopt, hetgeen wederom een beeld toonde passend bij condyloma acuminatum.

Tijdens de controles voor zijn HIV-infectie bleek in 1995 het aantal CD4⁺-lymfocyten gedaald te zijn naar 60x10⁶/l. In de periode 1996 tot 2000 werd de patiënt met vijf verschillende antiretrovirale regimes behandeld. De therapietrouw was slecht en de 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) werd op eigen initiatief bij herhaling gestaakt. Het klinisch beloop werd dan ook gekenmerkt door met HIV geassocieerde infecties, zoals een gedissemineerde *Mycobacterium avium*-infectie (1996), *Candida* oesofagitis (1997), herpes zoster (1998) en verder cachexie (2000), alopecia universalis (2001) en tenslotte HIV-encefalopathie (2003). De patiënt verblijft sinds 2003 in een verpleeghuis.

Als medicatie gebruikte hij op het moment van zijn bezoek aan de polikliniek dermatologie atazanavir, lamivudine, abacavir en als profylaxe voor *Pneumocystis carinii*-pneumonie co-trimoxazol.

Lichamelijk en proctologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden periaanaal multipale papels, nodi en plaques gezien (figuur 1). Geen van de afwijkingen toonde het typische aspect van een condyloma acuminatum. Bij zorgvuldige inspectie van de perianale huid bleek een ulcus aanwezig te zijn, met in de rand papillomateus en enigszins brokkelig weefsel. Bij palpatie van de liezen werden geen vergrote lymfklieren gevoeld.

Bij proctologisch onderzoek werd ter hoogte van de mucocutane overgang na applicatie van azijnzuur 3% een wit verkleurd gebied gezien met een mozaïekpatroon en punctatie (figuur 2).

Histologie

Het van de ulcusrand afgenomen incisiebiopt toonde een bekleding met verhoornend plaveiselepitheel dat acanthotisch verbreed was. In dit gebied werd tevens parakeratose gezien. In het dermale stroma werd een proliferatie van atypische plaveiselepitheelcellen gezien.

Aanvullend onderzoek

Een uitstrijk werd afgenomen ter hoogte van de mucocutane overgang voor onderzoek op de aanwezigheid van humaan papillomavirus (HPV). Met behulp van de PCR-methode werden hier de HPV-typen 11, 16, 31, 35, 51, 52, 53, 66 en 70 aangetoond.

Diagnose

Anaal matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom.

Behandeling

De patiënt werd verwezen naar een chirurg in ons ziekenhuis met expertise op het gebied van de anorectale pathologie. Behandeling zou in eerste instantie bestaan uit een combinatie van radiotherapie en chemotherapie.

BESPREKING

In een groep van ongeveer 965 HIV-positieve mannen die op de HIV-polikliniek van het Erasmus MC werden gecontroleerd, werd in de periode 1996 tot 2005 bij elf personen een anale maligniteit gediagnosticeerd. Negen van hen waren MSM en eveneens negen gebruikten antiretrovirale medicatie. Op het moment van diagnose bleken negen van de elf een CD4⁺-lymfocytenaantal te hebben onder de 350 x 10⁶/l, wijzend op matig-ernstige immunosuppressie, en hadden zeven van de elf een nauwelijks detecteerbare HIV viral load (< 1000 kopieën/ml; tabel 1).

Persisterende 'hoog-risico' HPV-infecties vormen net als bij het cervixcarcinoom een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van anale maligniteiten. In een studie in Seattle bleek HPV-DNA aantoonbaar bij 98% van alle maligne anale tumoren die tussen 1986 en 1998 bij MSM werden gediagnosticeerd. De HPV-typen 16 en 18 kwamen het meest frequent voor.⁵ Waarschijnlijk zijn dezelfde HPV-typen die ook verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van het cervixcarcinoom, betrokken bij het ontstaan van het anuscarcinoom.⁶

HPV-infecties van de anus komen frequent voor bij MSM. In de Rotterdamse cohortstudie werd periaanaal HPV-DNA met behulp van PCR-bepaling aangetoond

Tabel 1. Anuscarcinomen bij HIV-positieve bezoekers van de HIV-polikliniek van het Erasmus MC.

geslacht	geboortedatum	risicogedrag	HIV sinds	HAART sinds	CD4 ⁺ aantal/l	viral load
m	1956	IVDU druggebruik	1993	geen	110 x 10 ⁶	8,7 x 10 ⁴
m	1956	MSM	onbekend	geen	270 x 10 ⁶	5,8 x 10 ⁴
m	1945	MSM	1987	1997	170 x 10 ⁶	< 50
m	1958	MSM	1988	1996	250 x 10 ⁶	< 500
m	1949	onbekend	1994	1996 (ART)	820 x 10 ⁶	< 50
m	1948	MSM	1995	2003	280 x 10 ⁶	2,6 x 10 ⁴
m	1959	MSM	1996	1996	290 x 10 ⁶	< 50
m	1955	MSM	1996	1998	850 x 10 ⁶	< 50
m	1959	MSM	1994	1997	70 x 10 ⁶	2,1 x 10 ³
m	1957	MSM	1998	1998	130 x 10 ⁶	< 50
m *	1959	MSM	1988	1996	40 x 10 ⁶	< 1000

IVDU = intraveneus druggebruik

MSM = mannen die seks hebben met mannen

* Patiënt besproken in dit artikel

bij 65% van de HIV-positieve en bij 33% van de HIV-negatieve MSM. HIV-positieve MSM bleken frequenter hoog-risico HPV-typen te hebben. Daarnaast was de persistentie van het hoog-risico HPV-type 31 significant verlengd bij HIV-positieve individuen en leek er bij HIV-positieve MSM sprake van een grotere kans om HPV-16 en HPV-31 op te lopen.^{7,8} Een Amerikaanse studie toonde zelfs een prevalentie aan van 93% bij HIV-positieve MSM. In deze studie werd het hoog-risico HPV-16 het meest frequent aangetroffen.⁹ De wisselende percentages van HPV-infecties zijn afhankelijk van het land waar het onderzoek plaatsvond, de wijze van materiaalafname, de lokalisatie waar materiaal werd afgenomen en de gebruikte detectiemethode.¹⁰

AIN kan net als CIN bij het cervixcarcinoom een voorloper zijn van een anale maligniteit.⁶ Histologisch onderzoek toont bij AIN I in de onderste eenderde laag van het epitheel van de anus geringe celkernatypie en plaveisel-epitheelcellen met een vergrote, irregulaire kern, omgeven door een hof of halo (koilocytose). Wanneer deze afwijkingen worden gezien in het onderste en middelste eenderde deel van het epitheel is er sprake van AIN II. Bij AIN III is ook het bovenste eenderde deel van het epitheel bij het proces betrokken. Zodra er sprake is van invasie van atypische cellen met mitosefiguren tot in onderliggende structuren, spreekt men van anuscarcinoom.

Hoe vaak de verschillende stadia van AIN zich ontwikkelen tot een anuscarcinoom is nog onduidelijk. Diverse recente studies laten zien dat het gebruik van HAART geen invloed heeft op de prevalentie van HPV-infecties en HPV-persistentie en op het ontstaan van AIN.^{4,11-14} Bij het overgrote deel van de mensen die HAART gebruiken blijken AIN II en AIN III niet in regressie te gaan.⁴ Omdat HAART geen invloed heeft op AIN, noch op anuscarcinoom, en HIV-positieve MSM een hogere levensverwachting hebben dankzij deze therapie, lijkt het aannemelijk dat de incidentie van anale maligniteiten in deze groep in de komende decennia verder zal toenemen.

Immuunsuppressie bij HIV-positieve personen, maar ook bij orgaantransplantatiepatiënten, is geassocieerd

met persistentie van HPV-infecties en het ontstaan van AIN. Patiënten die een orgaantransplantatie ondergingen en aansluitend immunosuppressieve medicatie gebruikten, bleken een tienvoudig verhoogde kans te hebben op het ontwikkelen van een anuscarcinoom.¹⁵ Ook de incidentie van vulva- en vaginacarcinomen en maligniteiten van de mondholte was overigens sterk verhoogd in deze groep.¹⁶

De precieze rol van de immuunsuppressie op de progressie van AIN naar anuscarcinoom is onduidelijk. Er zijn studies die tonen dat er slechts in beperkte mate een relatie bestaat tussen de incidentie van anuscarcinoom en het aantal CD4⁺-lymfocyten of de virale load.¹⁷ Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom de start van HAART niet leidt tot het in regressie gaan van AIN. Volgens sommige auteurs zou door HIV geïnduceerde expressie van cytokines, zoals interleukine-6, leiden tot versterkte expressie van E6- en E7-genen van het HPV. Deze genen veroorzaken chromosomale instabiliteit en kunnen een verklaring zijn voor de verhoogde kans op AIN bij HIV-infectie.¹⁸

Goldie et al. postuleerden dat jaarlijkse screening bij HIV-positieve MSM op AIN en anale maligniteiten kosteneffectief is.¹⁹ Bij HIV-negatieve MSM adviseerden zij twee- tot driejaarlijkse cytologische screening naar (pre)maligne anale laesies. Ook dit zou kosteneffectief en levensverlengend zijn.²⁰

Screening zou relatief eenvoudig kunnen plaatsvinden door het afnemen van een cytologische smear in het anale kanaal. Na het vier tot vijf centimeter diep in het anale kanaal inbrengen van bijvoorbeeld een Cytobrush[®], wordt deze met een roterende beweging teruggetrokken en wordt het verkregen celmateriaal gefixeerd of in een testmedium geplaatst. Classificatie geschiedt net als bij cervicale cytologie, volgens het Bethesda-systeem.²¹ Bij normale celcytologie is aanvullend onderzoek niet noodzakelijk. Het uitsluiten en zo nodig behandelen van rectale SOA voorkomt fout-positieve uitslagen bij het cytologische onderzoek.

Bij een afwijkende cytologische bevinding wordt aangeraden aansluitend histologisch onderzoek te verrichten door het afnemen van een biopsie via de proctoscoop.²² Ongeveer een minuut na applicatie van azijnzuur 3% kan een biopsie plaatsvinden van met azijnzuur wit gekleurde punctatie (de uiteinden van de bloedvaatjes zijn zichtbare als rode puntjes) en/of een mozaïekpatroon (groepsgewijs liggende kleine witgekleurde ‘kinderkopjes’ omringd door een rode rand) tonende gebieden of gebieden met bloedvaten met wisselend diameter en een kurkentrekkerachtig verloop of ulceratie.²³

In hoeverre screening naar AIN en anuscarcinoom in Nederland op dit moment zinvol is, is niet duidelijk. Aanvullend onderzoek in Nederland naar de incidentie van AIN en het natuurlijke beloop hiervan, maar ook naar het effect van vroegtijdige behandeling is hiervoor nodig.

Op dit moment bestaat er overigens nog geen standaardbehandeling voor AIN I en II. Recentelijk publiceerden Chin-Hong en Palefsky een overzicht van behandelingsmogelijkheden bij AIN (tabel 2).⁴

Of behandeling bij AIN I zinvol is, staat ter discussie. Van het enigszins vergelijkbare CIN I gaat 57% in regressie en zou slechts 1% progressie tot invasief cervixcarcinoom vertonen. In twee Amerikaanse studies bleek echter dat meer dan 50% van de HIV-positieve MSM met AIN I binnen twee tot vier jaar progressie vertoonde naar AIN II of AIN III.^{9,24} Welk percentage zich hiervan weer verder ontwikkelt naar een anuscarcinoom is overigens nog onduidelijk.

Bij asymptomatische AIN I adviseren Chin-Hong en Palefsky desondanks een afwachtend beleid met halfjaarlijkse controle. Indien klachten ontstaan als anorectale pijn of bloedverlies, of als anorectale of inguinale zwellingen optreden, is uiteraard aanvullend histologisch onderzoek geïndiceerd. Bij kleine perianale AIN II- en III-laesies vindt dezelfde initiële behandeling plaats als bij een symptomatische perianale AIN I: applicatie van podofylloxine, imiquimod of fluorouracil of eventueel poliklinische behandeling met trichloorazijnzuur 80% of cryotherapie. Bij grotere AIN II-laesies kan CO₂ laserablatie, elektrocoagulatie of excisie plaatsvinden. Bij AIN III of anuscarcinoom is radio(chemo)therapie de

behandeling van eerste keus. Excisie is in sommige gevallen onvermijdelijk.²⁵

Excisie zal frequent leiden tot postoperatief rectaal bloedverlies maar gelukkig zelden tot infectie, stenose of incontinentie. Toch zijn deze complicaties bij chirurgische behandeling van grotere laesies niet uit te sluiten. Ook blijken recidieven na een op de drie chirurgische behandelingen op te treden. Net als voor de andere behandelingen geldt immers dat eradicatie van een HPV-infectie onmogelijk is.²⁶

Een recente studie in een kleine groep van vijf patiënten toonde aan dat behandeling van AIN III door middel van fotodynamische therapie (PDT) met oraal toegediend aminolevulinezuur (ALA) een succesvol alternatief was voor chirurgische behandeling.²⁷ Vier uur na orale toediening van ALA (60 mg/kg) vond met behulp van een anaal speculum in twee tempi behandeling plaats van de gehele omtrek van het anale epitheel. Aansluitend werden de patiënten gedurende 48 uur opgenomen vanwege gegeneraliseerde fotosensibiliteit. Overige nadelen van orale toediening van ALA, te weten hypotensie, misselijkheid en braken, traden niet op bij de behandelde patiënten. Slechts geringe en passagere leverfunctiestoornissen werden waargenomen en ook klachten van milde branderigheid en jeuk rond de anus. Van de vijf patiënten was bij cytologisch onderzoek vijf maanden na PDT bij twee patiënten nog geringe en bij 1 nog matige dysplasie aanwezig. Bij twee patiënten was de AIN III volledig verdwenen. De cytologisch aangetoonde matige dysplasie werd histologisch bevestigd. PDT is met wisselend succes toegepast als alternatieve behandeling van dysplasie in de oesofagus (Barrett) en bij de behandeling van vrouwen met CIN en VIN (vulvaire intraepitheliale neoplasie).²⁸⁻³⁰ Bij deze studies bleek dat gebieden met een hogere graad van dysplasie na behandeling soms tijdelijk afgedekt werden door ‘gezonder’ epitheel. De auteurs besluiten hun artikel dan ook met de mededeling dat ook op de langere termijn histologische evaluatie noodzakelijk blijft.

Onlangs toonde een studie met een profylactische vaccin tegen HPV-type 16 aan dat jonge HPV-16-negatieve vrouwen na vaccinatie een verlaagde incidentie van HPV-16 infecties en HPV-16-gerelateerde CIN hadden.³¹ Cervicale maar ook anale maligniteiten kunnen wellicht in de toekomst door dergelijke vaccins worden voorkomen. Het zal echter naar alle waarschijnlijkheid nog vele jaren duren voor een profylactisch vaccin tegen HPV-infecties routinematig toegediend kan worden.

Voor de grote groep reeds met HPV geïnfecteerde vrouwen en MSM zouden therapeutische vaccins een uitkomst zijn, maar behandeling met dit soort vaccins is voorlopig nog niet mogelijk.

Over de zin van screening en de behandeling van AIN bestaat nog onduidelijkheid. De kans op het optreden van anale (pre)maligniteiten bij HIV-positieve individuen lijkt ook in Nederland verhoogd. Het gebruik van HAART geeft wel een langere overleving maar geen bescherming tegen het optreden van deze maligniteiten.

Tabel 2. Behandelingsmogelijkheden bij AIN en anuscarcinoom.⁴

stadium	behandeling
AIN I	bij voorkeur expectatief indien symptomatisch: zie behandeling bij AIN II
AIN II	podofylloxine, imiquimod, trichloorazijnzuur 80%, fluorouracil of cryotherapie; bij grotere laesies: eventueel CO ₂ laserablatie of elektrocoagulatie
AIN III	radio(chemo)therapie; fotodynamische therapie (PDT) of excisie
anuscarcinoom	radiochemotherapie of excisie

LITERATUUR

1. Frisch M, Glimelius B, Van den Brule A, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
2. Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum* 2001;44:690-8.
3. Drobacheff C, Dupont P, Mougin C, et al. Anal human papillomavirus DNA screening by Hybrid Capture II in human immunodeficiency virus-positive patients with or without anal intercourse. *Eur J Dermatol* 2003;13:367-71.
4. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127-34.
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
6. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000;27:471-9.
7. Van der Snoek EM, Niesters HGM, Mulder PGH, Van Doornum GJJ, Osterhaus ADME, Van der Meijden WI. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Transm Dis* 2003;30:639-44.
8. Van der Snoek EM, Niesters HGM, Van Doornum GJJ, et al. Acquisition and clearance of perianal human papillomavirus infection in relation to HIV-positivity in men who have sex with men in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2005;85:437-43.
9. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998;177:361-7.
10. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 2004;189:677-85.
11. Piketty C, Darragh TM, Heard I, et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004;31:96-9.
12. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:2157-64.
13. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001;184:547-51.
14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intra-epithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:422-8.
15. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Mühlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transplant Int* 2004;17:366-9.
16. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
17. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. Aids-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA* 2001;285:1736-45.
18. Mathews WC. Screening for anal dysplasia associated with human papillomavirus. *Top HIV Med* 2003;11:45-9.
19. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;281:1822-9.
20. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefsky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med* 2000;108:634-41.
21. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
22. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:415-22.
23. Cartier R. Practical colposcopy. 2e ed. Paris: Laboratoire Cartier, 1984.
24. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12:495-503.
25. Clark MA, Hartley A, Ian Geh J. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5:149-57.
26. Scholefield JH. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 1999;86:1363-4.
27. Webber J, Fromm D. Photodynamic therapy for carcinoma in situ of the anus. *Arch Surg* 2004;139:259-61.
28. Wang KK. Photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:409-19.
29. Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, et al. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 1999;81:34-8.
30. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000;639-53.
31. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. Proof of Principle Study Investigators. *N Engl J Med* 2002;347:1645-1651.

De in de bespreking van deze ziektegeschiedenis vermelde informatie werd recentelijk gepubliceerd in het artikel 'Anuscarcinoom en voorstadia hiervan bij HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen', Van der Snoek EM, Van der Ende ME, Schouten WR, Den Hollander JC, Van der Meijden WI. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1989-93.

Het gebruik van koolteer in de dermatologie

J.H.J. Roelofzen¹, K.K.H. Aben^{1,4}, P.G.M. van der Valk²,
J.L.M. van Houtum², P.C.M. van de Kerkhof²,
L.A.L.M. Kiemeny^{1,3,4}

INLEIDING

Bij de behandeling van huidziekten wordt al eeuwenlang koolteer gebruikt. De laatste jaren is het gebruik van koolteer in de dermatologie ter discussie komen te staan. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te voeren. Er zijn problemen rond de verkrijgbaarheid van koolteerpreparaten. Door de overheid is vastgelegd dat koolteer als een potentieel carcinogene stof behandeld moet worden, waardoor apothekers verplicht zijn strenge voorzorgsmaatregelen te treffen bij het bereiden van koolteerpreparaten. Niet alle apothekers kunnen of willen nog langer teerpreparaten bereiden. Daarnaast wordt het gebruik van koolteer door sommige patiënten en dermatologen als patiëntonvriendelijk ervaren door de kenmerkende geur en het ontstaan van vlekken op kleding. De meest belangrijke reden voor de discussie omtrent het gebruik van koolteer is echter de verdenking op carcinogeniteit bij gebruik in de dermatologie. De carcinogeniteit van koolteer is aangetoond in dierstudies en in studies waarbij personen langdurig beroepsmatig waren blootgesteld. Na dermatologische behandeling met koolteer is in enkele studies een verhoogd voorkomen van huidtumoren gevonden; echter, nooit indien koolteer als monotherapie werd toegepast. Voor niet-huid tumoren is dit verband nooit aangetoond. Toch blijft er onzekerheid bestaan door gebrek aan grootschalige, goed uitgevoerde epidemiologische studies. De vraag is of het uitbannen van koolteer binnen de dermatologie gerechtvaardigd is, of dat patiënten ten onrechte een succesvolle therapie wordt onthouden. Om die vraag te kunnen beantwoorden dient een afweging te worden gemaakt tussen de doelmatigheid en de korte en langetermijnbijwerkingen van de behandeling met koolteer enerzijds en de voor- en nadelen van alternatieve behandelingen anderzijds.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de eigenschappen en het huidige gebruik van koolteer in de dermatologie. Hierbij wordt de nadruk gelegd op de mogelijke carcinogeniteit van koolteer. Tevens wordt

Samenvatting

Koolteer wordt al eeuwenlang toegepast bij de behandeling van psoriasis en eczeem. Koolteer werkt anti-inflammatoir, antibacterieel, jeukstillend en antimittotisch. Kortetermijnbijwerkingen zijn folliculitis, huidirritatie en allergisch contacteczeem. Koolteer bevat carcinogene bestanddelen. In dierstudies en bij chronische beroepsmatige blootstelling is de carcinogene werking aangetoond. Bij dermatologisch gebruik van koolteer zijn er tot nu toe onvoldoende aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van huid- en niet-huid tumoren. De tot dusverre uitgevoerde studies waren echter vaak klein van omvang en hebben niet specifiek koolteer onderzocht, maar een combinatie van koolteer met andere therapieën. Nieuwe, goed uitgevoerde epidemiologische studies zijn nodig om het risico op (huid)tumoren bij dermatologisch gebruik van koolteer te kunnen beoordelen.

Summary

Coal tar is one of the oldest treatments for psoriasis and eczema. Coal tar has an anti-inflammatory, antibacterial, antipruritic and antimittotic activity. Short-term side-effects are folliculitis, irritation, and contact allergy. Coal tar contains carcinogens. The carcinogenicity of coal tar has been shown in animal studies and studies in the occupational setting. In case of dermatological use clear evidence for an increased risk of skin and internal tumours is lacking. Most studies performed until now are too small and did not investigate the risk of coal tar alone, but the risk of coal tar combined with other therapies. New, well-designed epidemiologic studies are necessary to calculate the risk of (skin) cancer by dermatological use of coal tar.

koolteer, psoriasis, eczeem, carcinogeniteit coal tar, psoriasis, eczema, carcinogenicity

aangegeven welk onderzoek dient te geschieden om tot een gefundeerde plaatsbepaling van behandeling met koolteer in de dermatologische praktijk te komen.

PRODUCTIEWIJZE/BEREIDING

Teren zijn producten van anaërobe distillatie van organische verbindingen. De meest gebruikte teersoort in de dermatologie is koolteer. Minder vaak worden houtteer (pix liquida) en ichthyol (sulfobituminose-ammonium) gebruikt.

Koolteer wordt verkregen door gefractioneerde distillatie van ruwe steenkoolteer (RKT). RKT bestaat uit meer dan 10.000 componenten, waarvan slechts een

¹Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, ²Afdeling Dermatologie, ³Afdeling Urologie, UMC St Radboud Nijmegen; ⁴Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

Correspondentie-adres:

Prof.dr. L.A.L.M. Kiemeny, epidemioloog, Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613745, Fax: 024-3613505, E-mail: B.Kiemeny@epib.umcn.nl.



Figuur 1. Voorbeeld van een teerbehandeling bij een patiënt met eczeem. (a) de handen van de patiënt worden door een verpleegkundige ingesmeerd met donkere teer (pix lithantracis) (b) na afloop van de teerbehandeling worden de met teer behandelde delen van de huid voorzien van verband.

klein deel is geïdentificeerd. De samenstelling wordt voornamelijk bepaald door de temperatuur bij de distillatie, waarbij koolteer verkregen bij een hogere temperatuur van het distillatieproces relatief meer polycyclische koolwaterstoffen (PAK's) bevat.

De grondstof voor medische toepassingen is de pix lithantracis, die wordt verkregen door pek uit hoge-temperatuur-RKT te vermengen met teerolie (gedistilleerd tussen 220-270 °C). Dit gebeurt in een verhouding van 2/3 deel pek met 1/3 deel teerolie. Liquor (solutio) carbonis detergens (LCD) wordt verkregen door 20 gram pix lithantracis te extraheren met 100 ml alcohol en hieraan 5 g polysorbaat toe te voegen.

Houtteer wordt verkregen door destructieve distillatie van diverse houtsoorten (den, beuk, jeneverbes en berk). Ichthylol wordt geproduceerd door destructieve distillatie van bitumineuze gesteenten die fossiele visresten bevatten.

WERKINGSMECHANISME

Het exacte werkingsmechanisme van koolteer op moleculair niveau is onbekend. Koolteer is jeukstillend en werkt anti-inflammatoir en antibacterieel.¹ Bij een

behandeling ontstaat aanvankelijk een hyperplasie van de huid gevolgd door een cytostatisch effect waardoor een verdunning van de epidermis optreedt.^{2,3} Veranderingen in keratinisatie zijn ook in muismodellen aangetoond. Na applicatie van koolteer wordt in de epidermis een verandering gezien in het type prekeratine. Verder worden parakeratotische regio's in de epidermis vervangen door gebieden met orthokeratose in muizen die behandeld werden met koolteer.⁴ Tevens heeft koolteer een fotodynamische activiteit, waardoor de huid gevoeliger wordt voor licht. Hierop berust de werkzaamheid van de combinatie van koolteer en fotherapie.^{5,6}

TOEPASSING

Psoriasis

Er zijn meerdere middelen beschikbaar voor de lokale behandeling van psoriasis. Veel gebruikte uitwendige middelen zijn vitamine D3-preparaten en dermatocorticosteroiden. Regelmatig worden teerpreparaten en ditranol voorgeschreven. Dit bleek uit een recent onderzoek naar het behandelbeleid van psoriasis en eczeem van dermatologen in Nederland en Vlaanderen (tabel 1).⁷ Toch gaven ook een aantal dermatologen (24,6%) in het onderzoek aan dat zij gestopt waren met het voorschrijven van teerpreparaten of deze nu minder vaak voorschrijven. Behandelingen met koolteer (figuur 1) en ditranol worden niet door iedereen als patiëntvriendelijk beschouwd, omdat zij verkleuringen van kleding geven en irritatie van de huid kunnen veroorzaken. Bovendien ruikt koolteer niet prettig. De effectiviteit van koolteer als behandeling voor psoriasis is aangetoond in vele studies.^{8,9} Hoe deze effectiviteit zich verhoudt met die van andere lokale middelen blijft echter onduidelijk. In enkele klinische studies werd de effectiviteit van teerpreparaten en vitamine D3-preparaten vergeleken.¹⁰⁻¹² In één studie gaven beide preparaten na één maand behandeling vergelijkbare resultaten.¹² In de andere studies waren de vitamine D3-preparaten effectiever. Bij sterk jeukende psoriasis die onvoldoende op de eerste-keuze therapieën reageert, kan koolteer naast ditranol een belangrijk alternatief zijn.

Tabel 1. Het gebruik van lokale middelen bij de behandeling van psoriasis en eczeem door dermatologen in Nederland en Vlaanderen. Data zijn afkomstig van een enquête onder Nederlandse (N=360) en Vlaamse dermatologen (N=330)⁷. De respons onder Nederlandse dermatologen was 63,2% en onder Vlaamse dermatologen 41% * Teerpreparaten zijn pix lithantracis, liquor carbonis en pix liquida.

lokale middelen	Nederlandse dermatologen (%)		Vlaamse dermatologen (%)	
	eczeem	psoriasis	eczeem	psoriasis
corticosteroiden	100	100	99	99
vitamine D3-preparaten	-	100	-	100
teerpreparaten *	72	41	49	60
ditranol	-	56	-	30
calcineurine-inhibitoren	92	-	98	-



Figuur 2. Fototoxische reactie veroorzaakt door koolteer.

Eczeem

Ook voor de behandeling van eczeem zijn diverse uitwendige middelen beschikbaar. Met name dermatocorticosteroiden zijn zeer effectief gebleken en worden veel gebruikt bij de behandeling van eczeem (tabel 1). Sinds enkele jaren zijn calcineurine-inhibitoren beschikbaar, waarvan de effectiviteit bij kinderen en volwassenen is aangetoond.^{13,14} Toch blijft er ook een indicatiegebied voor het gebruik van koolteer. Koolteerpreparaten hebben een zeer goed en snel effect op jeukklachten bij eczeem. Tevens hebben koolteerpreparaten, met name de pix lithantracis, een goed therapeutisch effect op eczematuze laesies.¹⁵ Pix lithantracis wordt bijna uitsluitend klinisch en in dagbehandeling gebruikt, omdat deze producten in de thuissituatie moeilijk toe te passen zijn vanwege het veroorzaken van verkleuringen op kleding en meubels. Liquor carbonis detergens wordt ook poliklinisch voorgeschreven.

Overige aandoeningen

Koolteerpreparaten worden in verband met het jeukstillend en ontstekingsremmend effect ook gebruikt bij de behandeling van o.a. prurigo simplex en pustulosis palmo-plantaris.^{6,16}

BIJWERKINGEN

Korte termijn

Er zijn diverse kortetermijnbijwerkingen die kunnen optreden door behandeling met koolteer. In het bijzonder bij hogere concentraties van koolteer (boven 5%) wordt folliculitis gezien, met name op de onderbenen.² Irritatie van de huid kan optreden bij gebruik van koolteerpreparaten in lichaamspleoien en bij instabiele vormen van psoriasis, in het bijzonder pustuleuze en erythrodermische psoriasis. Allergisch contacteczeem door therapeutisch gebruik van koolteer is beschreven, waarbij kruisallergieën tussen houtteer en steenkoolteer voorkomen.¹⁷⁻²⁰

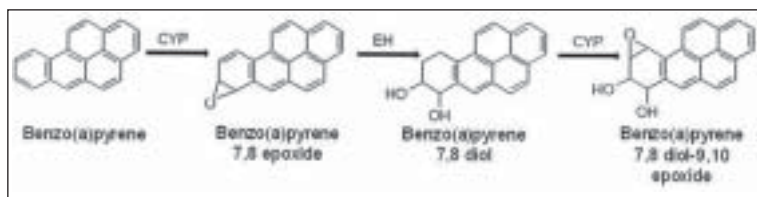
Koolteer kan ook een fototoxische reactie veroorzaken (figuur 2). Tijdens een koolteerbehandeling wordt aangeraden om blootstelling aan zonlicht te vermijden. Het deel van het zonlicht dat voor deze reactie verantwoordelijk is, ligt in het gebied van UVA-zichtbaar licht (340-430 nm). Omdat UVA ook door glas penetreert kan men ook achter glas verbranden.

Lange termijn

Koolteer bevat verschillende carcinogene PAK's, waaronder benzo(a)pyreen, benz(a)antracene en dibenz(a)anthracene. Deze PAK's worden door het cytochroom P450-systeem in de lever, huid en bloed omgezet tot reactieve metabolieten (figuur 3). Deze metabolieten kunnen binden aan macromoleculen zoals DNA, waardoor PAK-DNA-adducten worden gevormd. Deze adducten lijken een belangrijke rol te spelen bij de tumorinitiatie.²¹⁻²⁴ De carcinogene werking van PAK's is aangetoond in dierstudies en bij arbeiders die langdurig waren blootgesteld aan PAK's.²⁵⁻²⁷ Voor de carcinogene werking van koolteer in de therapeutische setting bestaat geen eenduidig bewijs.^{24,28} Een mogelijke verklaring hiervoor is dat beroepsmatige blootstelling aan koolteer vaak langdurig plaatsvindt in een lage concentratie in tegenstelling tot de therapeutische blootstelling die

Tabel 2. Epidemiologische studies naar het risico voor (huid)tumoren als gevolg van behandeling met koolteer (al dan niet in combinatie met UVB) bij patiënten met psoriasis en/of eczeem.

Auteurs	Type studie	Psoriasis en/of eczeem	Therapie	Uitkomst	RR (95% BI)
Hannuksela-Svahn et al. (2000) ³³	Nested case-control	Psoriasis	Goeckerman regime	Plaveiscel carcinoom Non-Hodgkin lymfoom	1,5 (0,3-7,3) 1,2 (0,1-16,8)
Pittelkow et al. (1981) ³⁰	Historisch cohort	Psoriasis	Goeckerman regime	Huid (incl. melanomen) Overige tumoren	Geen toegenomen risico Geen toegenomen risico
Maughan et al. (1980) ²⁹	Historisch cohort	Eczeem	Goeckerman regime	Huid (incl. melanomen) Overige tumoren	Geen toegenomen risico Geen toegenomen risico
Jones et al. (1985) ³²	Historisch cohort	Psoriasis	Koolteer	Alle vormen van kanker	Geen toegenomen risico
Stern et al. (1980) ³¹	Nested case-control (PUVA study)	Psoriasis	Koolteer en/of UV	Huid	5,6 (1,9-16,2)



Figuur 3. Metabolische omzetting van polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK) naar PAK-DNA adducten. Benzo(a)pyreen (BaP) is als voorbeeld genomen. CYP = Cytochroom P450; EH = epoxide hydrolase.

meestal uit een kortdurende hoge concentratie bestaat. Daarnaast is de opnameroute verschillend; in de therapeutische setting vindt opname van koolteer grotendeels plaats via de huid, terwijl in de beroepsmatige setting ook opname via de luchtwegen een belangrijke rol speelt.

Er zijn verschillende studies uitgevoerd naar het risico op het ontwikkelen van (huid)tumoren als gevolg van behandeling met koolteer bij patiënten met psoriasis en eczeem. Slechts een beperkt aantal studies heeft specifiek gekeken naar het risico als gevolg van behandeling met koolteer (al dan niet in combinatie met UVB). De resultaten van de belangrijkste studies zijn samengevat in tabel 2.

In een Amerikaanse studie is retrospectief informatie verzameld over patiënten met psoriasis of eczeem gediagnosticeerd in de periode 1950-1954.^{29,30} Deze patiënten zijn behandeld met koolteer in combinatie met UV (Goeckerman-regime) en eventueel andere behandelingen. Vervolgens is na 25 jaar gekeken of deze patiënten meer (huid)tumoren hebben ontwikkeld dan verwacht op basis van de gegevens uit de algemene populatie. Informatie was beschikbaar van 260 patiënten met psoriasis en 305 patiënten met eczeem. Er werd geen verhoogd risico op huidkanker of andere tumoren gevonden. De duur en de intensiteit van de behandeling varieerde sterk in deze patiëntenpopulatie. Daarnaast is geen rekening gehouden met de invloed van andere behandelingen.

In een case control-studie van Stern et al. (1980)³¹ werd wel een verhoogd risico (RR=5,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,9-16,2) op huidtumoren gevonden bij patiënten met psoriasis na behandeling met koolteer (meer dan 90 maanden behandeld met teer) en UV (meer dan 300 behandelingen). Patiënten in deze studie waren afkomstig uit het PUVA-cohort, dus alle patiënten in deze studie waren blootgesteld aan PUVA.

Jones et al. (1985) onderzochten het risico op huidkanker en andere tumoren bij 719 patiënten met psoriasis die gedurende 10 jaar intermitterend met koolteer behandeld werden.³² Deze patiënten hadden in het verleden geen UVB, PUVA of cytotoxische medicatie gehad. In deze studie werd geen verhoogd risico gevonden op (huid)kanker na behandeling met koolteer.

In 2000 werden door Hannuksela-Svahn et al. de resultaten gerapporteerd van een redelijk grote cohortstudie.³³ In deze studie waren 5687 patiënten met psoriasis geïncludeerd en werd het risico op huid- en andere tumoren bekeken. Gedurende de follow-up (gemiddeld 14 jaar) werden 533 tumoren gediagnosticeerd. Op basis van cijfers van de Finse kankerregistratie werden 425,8 tumoren verwacht (standardized incidence ratio (SIR) =1,3; 95%-

BI: 1,2-1,4). Een verhoogde SIR werd gevonden voor het plaveiselcelcarcinoom van de huid (SIR= 3,2; 95%-BI: 2,3-4,4), non-Hodgkin lymfoom (SIR= 2,2; 95%-BI: 1,4-3,4), Hodgkin lymfoom (SIR= 3,3; 95%-BI: 1,4-6,4), larynxcarcinoom (SIR= 2,9; 95%-BI: 1,5-5,0), longcarcinoom (SIR= 1,5; 95%-BI: 1,2-1,8) en levercarcinoom (SIR= 1,5; 95%-BI: 0,9-3,3). In een nested case control-studie werd vervolgens geen verhoogd risico gevonden voor plaveiselcelcarcinoom van de huid (30 cases en 137 controles; RR= 1,5; 95%-BI 0,3-7,3) en non-Hodgkintumoren (19 cases en 110 controles; RR=1,2; 95%-BI: 0,1-16,8) als gevolg van behandeling volgens het Goeckerman-regime.

CONCLUSIE

Een overtuigend bewijs voor de (on)veiligheid van koolteer is tot op heden niet beschikbaar. De meeste studies tot dusver zijn te klein, zodat kleine verschillen in risico niet aan te tonen zijn. Er is een relatief grote cohortstudie uitgevoerd, maar deze studie heeft geen rekening gehouden met andere risicofactoren zoals roken, zonblootstelling en beroepsblootstelling aan PAK's.³³ Toekomstige epidemiologische studies zullen voldoende patiënten moeten includeren, deze patiënten voldoende lang moeten volgen en er zal gecorrigeerd moeten worden voor andere risicofactoren. Een van deze risicofactoren is wellicht een gestoord immuunsysteem van patiënten met psoriasis of eczeem. In theorie is het mogelijk dat niet de behandeling maar de indicatie voor behandeling bepalend is voor een eventueel verhoogd risico.

Naast het bestuderen van huidtumoren zullen toekomstige studies ook aandacht moeten schenken aan het optreden van niet-huid tumoren. Immers PAK's penetreren de huid, waardoor systemische opname plaatsvindt.³⁴⁻³⁶ Zoals eerder beschreven worden PAK's door het cytochroom P450-systeem omgezet tot reactieve metabolieten. Er zijn vele polymorfismen in genen voor cytochroom P450-enzymen beschreven. Deze polymorfismen kunnen leiden tot een variatie in activiteit van enzymen die betrokken zijn bij de metabolisatie van PAK's zoals aryl hydrocarbon hydroxylase.^{37,38} Het is daarom mogelijk dat een bepaalde groep patiënten meer gevoelig is voor het ontwikkelen van (huid)tumoren. Toekomstig onderzoek zal door rekening te houden met deze polymorfismen bij patiënten met psoriasis en eczeem wellicht nieuwe inzichten kunnen geven voor het risico op teer-geïnduceerde maligniteiten.

Concluderend kan gezegd worden dat koolteer een relatief veilige optie blijft als behandeling van psoriasis en eczeem, indien de gebruikelijke lokale therapieën onvoldoende effect hebben. Nieuw onderzoek is nodig om een goede risicoschatting voor het gebruik van teer te kunnen maken en om deze vervolgens te kunnen vergelijken met de risico's die verbonden zijn aan het gebruik van andere therapieën die beschikbaar zijn voor de behandeling van psoriasis en eczeem.

Eind 2003 is in het UMC St Radboud een groot-schalig onderzoeksproject gestart naar het risico van het ontwikkelen van (huid)kanker na teerbehandeling bij patiënten met psoriasis of eczeem. In deze cohortstudie (**Late effects of coal tar treatment in eczema and psoriasis. The Radboud study; LATER-study**) worden 10.000 patiënten met psoriasis of eczeem geïncludeerd die gediagnosticeerd zijn vóór 1990.

Aan de hand van informatie uit medische dossiers en vragenlijsten, gevolgd door koppelingen met ziekteregisters wordt nagegaan of patiënten die behandeld zijn met koolteer een verhoogd kankerrisico hebben in vergelijking met patiënten die geen koolteer kregen en in vergelijking met de algemene populatie. De resultaten van dit door KWF Kankerbestrijding gefinancierde onderzoek worden verwacht in 2007.

LITERATUUR

1. Diezel W, Gruner S, Anhalt GJ. ATPase positive epidermal Langerhans cells: inhibition of ATPase by ammonium bituminosulfonate (Ichthyol) and pix lithanthracis]. *Hautarzt* 1992;43:22-4.
2. Dodd WA. TARS. Their role in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 1993;11:131-5.
3. Lavker RM, Grove GL, Kligman AM. The atrophogenic effect of crude coal tar on human epidermis. *Br J Dermatol* 1981;105:77-82.
4. Bladon PT, Taylor M, Wood EJ, Cunliffe WJ. Effect of crude coal tar in the mouse-tail model of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985;277:121-5.
5. Arnold WP. Tar. *Clin Dermatol* 1997;15:739-44.
6. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:99-103.
7. Roelofzen JHJ, Khawar AJM, Aben KKH, Kiemeny LALM, van Houtum JLM, van der Valk PGM. De behandeling met teer van psoriasis en eczeem door dermatologen in Nederland en Vlaanderen in relatie tot therapeutisch alternatieven. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:231-4.
8. Williams RE, Tillman DM, White SI, Barnett EL, Mackie RM. Re-examining crude coal tar treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;126:608-10.
9. Young E. The external treatment of psoriasis. A controlled investigation of the effects of coal tar. *Br J Dermatol* 1970;82:510-5.
10. Pinheiro N. Comparative effects of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) and 5% coal tar/2% allantoin/0.5% hydrocortisone cream in treating plaque psoriasis. *Br J Clin Pract* 1997;51:16-9.
11. Tham SN, Lun KC, Cheong WK. A comparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131:673-7.
12. Veronikis IE, Malabanan AO, Holick MF. Comparison of calcipotriene (Dovonex) with a coal tar emulsion (Exorex) in treating psoriasis in adults: a pilot study. *Arch Dermatol* 1999;135:474-5.
13. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-S64.
14. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
15. Van de Kerkhof PC. Teer in de dermatologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2067-70.
16. Arnold WP. koolteer in de dermatologie. Ook na het jaar 2000? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1997;7:191-5.
17. Cusano F, Capozzi M, Errico G. Allergic contact dermatitis from coal tar. *Contact Dermatitis* 1992;27:51-2.
18. Goncalo S, Sousa I, Moreno A. Contact dermatitis to coal tar. *Contact Dermatitis* 1984;10:57-8.
19. Riboldi A, Pigatto PD, Innocenti MO, Giacchetti A, Morelli M. Contact dermatitis to coal tar in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1986;14:187-8.
20. Roesyanto ID, van den Akker TW, van Joost TW. Wood tars allergy, cross-sensitization and coal tar. *Contact Dermatitis* 1990;22:95-8.
21. Bickers DR. The carcinogenicity and mutagenicity of therapeutic coal tar: a perspective. *J Invest Dermatol* 1981;77:173-4.
22. Dipple A. Formation, metabolism, and mechanism of action of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Res* 1983;43:S2422-S2425.
23. Hemminki K. DNA adducts, mutations and cancer. *Carcinogenesis* 1993;14:2007-12.
24. Pion IA, Koenig KL, Lim HW. Is dermatologic usage of coal tar carcinogenic? A review of the literature. *Dermatol Surg* 1995;21:227-31.
25. Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J Occup Environ Med* 1995;37:597-604.
26. International Agency for Research on Cancer. Coal-tars and derived product. Polynuclear Aromatic Compounds, part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. IARC, *Monograph Eval Carcinog Risk Chem Humans* 1985;35:83-159.
27. Ronneberg A, Andersen A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes--Part II: Cancer morbidity. *Occup Environ Med* 1995;52:250-4.
28. van Schooten FJ, Godschalk R. Coal tar therapy. Is it carcinogenic? *Drug Saf* 1996;15:374-7.
29. Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, O'Brien PC. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with ocal tar. A 25-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:612-5.
30. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981;117:465-8.
31. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1980;1:732-5.
32. Jones SK, Mackie RM, Hole DJ, Gillis CR. Further evidence of the safety of tar in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 1985;113:97-101.
33. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-90.
34. Clonfero E, Zordan M, Cottica D, Venier P, Pozzoli L, Cardin EL et al. Mutagenic activity and polycyclic aromatic hydrocarbon levels in urine of humans exposed to therapeutic coal tar. *Carcinogenesis* 1986;7:819-23.
35. Clonfero E, Zordan M, Venier P, Paleologo M, Levis AG, Cottica D et al. Biological monitoring of human exposure to coal tar. Urinary excretion of total polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-hydroxypyrene and mutagens in psoriatic patients. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:363-8.
36. Godschalk RW, Ostertag JU, Moonen EJ, Neumann HA, Kleinjans JC, van Schooten FJ. Aromatic DNA adducts in human white blood cells and skin after dermal application of coal tar. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:767-73.
37. Ingelman-Sundberg M. Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutat Res* 2001;482:11-9.
38. Miller MC, III, Mohrenweiser HW, Bell DA. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol Lett* 2001;120:269-80.

Hemangioom: beleid en therapie

A.P. Oranje, P.C.J. de Laat, G.C. Madern

INLEIDING

Het hemangioom is de meest voorkomende benigne tumor bij zuigelingen. Het hemangioom bestaat uit immatuur vaatweefsel. Het hemangioom is meestal solitair en ontstaat in de regel in de eerste levensweken. Hemangiomen ontstaan meestal kort na de geboorte, de incidentie kan oplopen tot 10% in het 1^e levensjaar. Negentig procent van de hemangiomen ontstaat voor de 4^e levensweek.¹ De term hemangioom moet beperkt worden tot een vasculaire tumor die in de eerste levensweken ontstaat en die aanvankelijk snel in grootte toeneemt ten gevolge van endotheelcelproliferatie.² Deze veel voorkomende tumor wordt tijdens de snelle groeifase gekarakteriseerd door celrijkdome en endotheliale celvermenigvuldiging.

Het hemangioom komt veel vaker voor bij blanke kinderen, men schat zelfs een factor 10 in vergelijking tot gepigmenteerde kinderen. Ook wordt meestal gesteld dat de geslachtsverhouding vrouw-man 3:2 is. Het hemangioom komt veel vaker voor bij prematuren.^{1,3}

De nomenclatuur van vasculaire afwijkingen is verwarrend. Een onderscheid in capillaire, caverneuze, gemengde en verruceuze vasculaire afwijkingen suggereert een histologische onderbouwing, die meestal ontbreekt. In het tekstboek van Rook wordt een klinische naamgeving geprefereerd: oppervlakkig, subcutaan en gemengd.² De nomenclatuur van de vasculaire afwijkingen is recent aangepast: globaal worden vasculaire tumoren (hemangiomen) en vasculaire malformaties onderscheiden.³ In dit artikel worden alleen hemangiomen besproken.

hemangioom, 'wait and see'-beleid, laserbehandeling, systemische corticosteroiden, intralesionale corticosteroiden

hemangioma, wait and see policy, systemic corticosteroids, intralesional corticosteroids

Afdeling Dermatologie, Kindergeneeskunde en Kinderchirurgie, Erasmus MC, Rotterdam (de auteurs vormen in het Erasmus MC- Sophia het WEVAR team; WEVAR staat voor Werkgroep Vasculaire Afwijkingen Rotterdam).

Correspondentie-adres:

A.P. Oranje, (kinder)dermatoloog, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GD, Rotterdam

Samenvatting

Het hemangioom is de meest voorkomende benigne tumor bij de zuigeling, waarvan voorheen de nomenclatuur verwarrend en incorrect was. In de Engelstalige nomenclatuur spreekt men van "hemangioma of infancy". Het hemangioom bestaat uit immatuur vaatweefsel. Het hemangioom is meestal solitair en ontstaat in de regel in de eerste levensweken. De incidentie van het hemangioom kan oplopen tot 10% in het eerste levensjaar. Negentig procent van de hemangiomen ontstaat vóór de vierde levensweek. Het hemangioom komt vaker voor bij kinderen van het Kaukasische ras en bij prematuren. Bij het ongecompliceerde hemangioom bestaat de behandeling uit 'wait and see'-beleid, hetgeen veel overtuigingskracht behoeft. Bij alarmerende hemangiomen bestaat de behandeling in eerste instantie uit corticosteroiden per os (2-3 mg/kg/dag), rond het oog en soms ook rond het oor uit intralesionale therapie met corticosteroiden (combinatie van 3 mg bethamethason en 2 mg triamcinolon acetonide). Ulceratie van het hemangioom in de proliferatie fase, is de meest voorkomende complicatie en wordt behandeld met afsluitende of niet-verklevende verbandpleisters/gazen. Pulsed-dye lasertherapie is een tweede keuze (volgens anderen eerste keuze) bij ulcererende hemangiomen. Voorts is de pulsed-dye lasertherapie zeer geschikt voor de behandeling van vlakke oppervlakkige hemangiomen, en van telangiectasieën bij de residuale laesie van het geïnvolueerde hemangioom.

Summary

The hemangioma is the most frequently occurring benign tumor in the infant, of which the nomenclature was confusing and incorrect. One prefers the term 'Hemangioma of Infancy'. The hemangioma consists of immature vascular tissue, is usually solitary and develops as a rule during the first weeks of life. The incidence of the hemangioma may run to 10% in the 1st year of life. Ninety percent of the hemangiomas develop before the 4th week of life. The hemangioma is more often seen in Caucasian children and preterm infants. The treatment of uncomplicated hemangioma consists of a wait and see policy, which calls for considerable power of persuasion. With alarming hemangiomas, treatment initially consists of corticosteroids per os (2-3 mg/kg/day). In sites around the eye, and sometimes in sites around the ear, intralesional therapy with corticosteroids is initially preferred (a combination of 3 mg betamethasone and 2 mg triamcinolone acetonide). Ulceration of the hemangioma in the proliferation phase is the most frequently encountered complication and is treated with occlusive or non-adhesive plasters/gauzes. Pulsed-dye laser therapy is second-choice (according to others therapy of choice) in ulcerating hemangiomas. Furthermore, the pulsed-dye laser therapy is very suitable for the treatment of flat superficial hemangiomas and of telangiectases in the residual lesion of the involuted hemangioma.



Figuur 1. Hemangioom van het oppervlakkige type op het behaarde hoofd.

PATHOGENESE

Het exacte ontstaansmechanisme is niet bekend. Vermoedelijk is er sprake van een disregulatie van de normale angiogenese onder invloed van angiogenetische factoren als VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) en bFGF (basale fibroblasten-groeifactor).

Door Ritter et al. werd een insuline-achtige groeifactor 2 als potentieel belangrijke groeiregulator geïdentificeerd. Echter nog minder is bekend over het mechanisme van de involutie van hemangiomen. Het zou kunnen berusten op immuun-gemedieerde processen. Hemangiomen tonen ook expressie van indolamine^{2,3} dioxygenase, dat mogelijk kan verklaren waarom sommige hemangiomen een langzame regressie vertonen.⁴

GLUT-1 (een glucosetransportereiwit) is een specifieke marker voor hemangiomen: alle hemangiomen zijn positief, echter congenitale hemangiomen zijn GLUT-1 negatief. De volgende markers FcR2, mersin en LeY zijn ook specifiek voor hemangiomaweefsel en placentaweefsel. GLUT-1 wordt ook in bloedvaten van het hersenweefsel aangetoond. Deze markers vinden men ook in placentaweefsel. VEGF-A-expressie karakteriseert endotheelstructuren, terwijl VEGF-C een marker is voor lymfvaatweefsel.⁵ PIGF-expressie duidt in vasculaire afwijkingen involutie aan. Er zijn daarmee ook markers te identificeren die het verschil in klinisch beloop van het hemangioom verklaren.⁶ Dit kan uitermate belangrijk zijn om in de toekomst de juiste therapie te vinden.

Hemangiomen kunnen familiair voorkomen maar zijn in principe niet erfelijk. Mestcellen lijken een belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling van de kleine bloedvaten. Mestcellen zijn in de proliferatiefase toegenomen maar ook in de involutiefase.⁷

KLINIEK

Klinisch worden hemangiomen onderscheiden in oppervlakkige (aardbeivlek), diepe en gemengde vormen. Verreweg in de meeste gevallen is het hemangioom soli-



Figuur 2. Hemangioom aan de schouder waarin reeds vroeg vergrijzing, dus stabilisatie optreedt.



Figuur 3. Vlak hemangioom in de luierstreek.

tair aanwezig.⁸ Zestig procent van de hemangiomen is gelokaliseerd op het hoofd en in de nek, 25% op de romp en 15% op de extremiteiten (figuur 1-3).

Er is meestal sprake van een oppervlakkige en/of een diepe subcutaan gelegen component. Andere lokalisaties zijn de muceuze membranen (gastro-intestinaal, bovenste luchtwegen) en in de weke delen en organen (b.v. lever).⁵

Het hemangioom kenmerkt zich door een vasculaire tumor die aanvankelijk vast elastisch aanvoelt. De kleur is rood en aanvankelijk glanzend bij oppervlakkige componenten, of blauw bij diepere componenten en huidkleurig bij nog diepere componenten. Het hemangioom neemt in grootte toe ten gevolge van endotheelcelproliferatie in de eerste levensweken en in steeds mindere mate in de daarop volgende maanden. In algemene zin vindt de groei plaats tot en met de tiende levensmaand, waarna stabilisatie en geleidelijke regressie in jaren optreedt. De eerste kenmerken van stabilisatie zijn het doffer worden van de roodheid, vergrijzing en het slapper worden van de tumor. Op de leeftijd van 7 jaar is bij 70-75% van de kinderen het eindstadium van involutie bereikt (figuur 4a en 4b).



Figuur 4a. Hemangioom aan het voorhoofd.

Bij klachten die wijzen op inwendige hemangiomen en sterke verdenking bij multipale hemangiomen (zie later) op systemische hemangiomatose dient men nader onderzoek te doen naar inwendige hemangiomen. Hoewel geen ondergrens (20 of meer gewoonlijk) van het aantal hemangiomen bij hemangiomatose is gedefinieerd, doen wij bij meer dan 5 hemangiomen aan de huid een buikecho. Naar onze mening dient men dan rekening te houden met hemangiomen in inwendige organen, in het bijzonder de lever en de gastro-intestinale tractus. Inwendige hemangiomen komen vaker voor zonder dat er hemangiomen aan de huid zijn.

Diffuse neonatale hemangiomatose wordt gekenmerkt door vele cutane hemangiomen, gewoonlijk meer dan 20 in totaal. Men onderscheidt twee vormen; een beperkt tot de huid en een ander met viscerale hemangiomen. Systemische hemangiomatose kan potentieel een levensbedreigende aandoening zijn.

Congenitale hemangiomen zijn zeldzaam en vormen een geheel aparte groep met een ander klinisch beeld. Ze worden vaak gekenmerkt door een veel sneller optredende involutie, waarbij het eindstadium al op de leeftijd van 1-2 jaar bereikt kan worden. In de Engelstalige nomenclatuur wordt gesproken over RICH ('rapid involuting congenital hemangioma') en NICH ('non involuting congenital hemangioma').¹⁻³

HISTOPATHOLOGIE

Gewoonlijk wordt er geen histologisch onderzoek verricht bij hemangiomen mede vanwege de bloedingsneiging. Histologisch zijn capillairachtige elementen, caverneuze vasculaire ruimtes en mengvormen te onderscheiden. Vaatarchitectuur en endotheel/vasculaire celstatus verschillen bij de verschillende vaatafwijkingen

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Hemangiomen dienen onderscheiden te worden van vasculaire malformaties zoals in een vroeg stadium naevus flammeus en veneuze malformaties en van het kaposiform



Figuur 4b. Hetzelfde hemangioom na spontaan beloop op 4-jarige leeftijd.

hemangioendotheliom. Het granuloma teleangiectaticum wordt vaak ten onrechte aangezien voor een hemangioom. Het lijkt inderdaad sprekend op een oppervlakkig hemangioom, maar is meestal gesteeld, ontstaat later (op de leeftijd van enige maanden of ouder) en is gekenmerkt door een extreem snelle groei en grote bloedingsneiging.

Het Kasabach-Merritt-fenomeen kan bij het Kaposiform hemangio-endotheliom of een 'tufted angioma' optreden. Hierbij treedt verbruikcoagulopathie op met ernstige trombopenie en bloedingsneiging.⁹⁻¹¹ Zowel het hemangio-endotheliom en het 'tufted angioma' zijn geen hemangiomen.¹

Zelden is er sprake van een maligne tumor, die aanvankelijk aangezien wordt voor een hemangioom; voorbeelden hiervan zijn o.a. kiemceltumor en fibrosaroom.

DIAGNOSE

De medicus komt tot de juiste diagnose door het afnemen van een correcte anamnese, inspectie en palpatie van de huid en het beloop in de tijd.^{3,4} Veelal is aanvullend onderzoek niet noodzakelijk; de diagnose wordt gewoonlijk klinisch gesteld. Indien het noodzakelijk is de omvang of doorgroei van het hemangioom of vasculaire malformatie vast te stellen is echografisch onderzoek als eerste geïndiceerd. In geselecteerde gecompliceerde gevallen kan verder onderzoek bestaan uit MRI/MRA.¹⁰ Angiografie vindt bij voorkeur plaats op indicatie-stelling door een multidisciplinair team. Histologisch onderzoek van vasculaire afwijkingen is alleen nodig als er een verdenking is op een maligniteit. Adequate diagnose en behandeling van complexe vasculaire afwijkingen op de kinderleeftijd vereisen een multidisciplinaire benadering door een team van specialisten. In het Erasmus MC - Sophia functioneert al meer dan 10 jaar een werkgroep voor vasculaire afwijkingen bestaande uit de auteurs van dit artikel (team van kinderdermatoloog, kinderarts en kinderchirurg).



Figuur 5. Hemangioom in de mediale ooghoek waarvoor behandeling noodzakelijk is (het oog wordt bedreigd). Wij behandelen dergelijke hemangiomen met intralesionale corticosteroidtherapie..

Met de plastisch chirurg, de oogarts, de KNO-arts en de (interventie)radioloog is regelmatig overleg in voorkomende gevallen. Indien nodig wordt de patiënt ook door hen gezien. Landelijk zijn er ten minste 2 andere teams – één in Nijmegen en een in Amsterdam.

COMPLICATIES

De meest voorkomende complicatie is ulceratie, die kan optreden in snel prolifererende hemangiomen die meestal gespannen zijn.

Ulceratie treedt in 10% van de hemangiomen op. Archauer et al. rapporteerden zelfs ulceratie in 20,4% in een retrospectieve studie bij 245 kinderen. In latere stadia van het hemangioom kunnen er kleine defecten blijven optreden. Archauer et al. rapporteerden als overige complicaties obstructie bij het oog of het oor in 28,6%, bloeding in 14,7%, infectie in 4,9% en pijn in 0,4%. Behoudens de bloedingen, die wij slechts zelden waarnemen, komen onze eigen ervaringen hier in grote lijnen mee overeen (figuren 5-7).

Peri-oculair gelokaliseerde hemangiomen, vooral degenen die zich bevinden in het bovenooglid en in de mediale ooghoek, kunnen door obstructie van de visus leiden tot amblyopie. Door de druk van het hemangioom op de weke oogbol kan bovendien astigmatisme ontstaan. Medebehandeling door de (kinder)oogarts is essentieel.

Bij hemangiomen in de lumbosacrale regio dient men bedacht te zijn op spinale dysraphieën (spina bifida occulta en/of tethered cord). Een typische presentatie van deze hemangiomen is dat zij zich vanaf de geboorte presenteren met ulceratie in het peri-anale en genitale gebied (figuur 7).

Bij vlakke hemangiomen in de baardstreek dient men bedacht te zijn op hemangiomen in het laryngofaryngeale gebied.

Bij vlakke meestal segmentale of midface hemangiomen in het gelaat kan een zogenaamd PHACE(S)-syndroom bestaan met cerebrale, cardiovasculaire en oogafwijkingen. PHACE[S] staat voor Posterior fossa,



Figuur 6. Ulcererend hemangioom van de bilstreek.



Figuur 7. Ulcererend hemangioom waarbij de ulceratie op de voorgrond staat (ulceratie is het initiële symptoom). De bilnaad is gedeformeerd. Het hemangioom gaat samen met een tethered cord en behoeft intensieve begeleiding. Te zijner tijd kan neurochirurgische behandeling van het tethered cord noodzakelijk zijn.

Hemangioom, Arteriële afwijkingen, Coarctatio aortae, Eye (oog)- en Sternum-afwijkingen.¹¹

Tot slot kunnen psychosociale problemen optreden ten gevolge van ontsierende huidafwijkingen zoals hemangiomen. In de eerste vijf levensjaren is dit voornamelijk een probleem voor de ouders. Vanaf de leeftijd van ongeveer 5 jaar realiseert het kind zich ook zelf dat het anders is. Zichtbare ontsierende huidafwijkingen kunnen aanleiding geven tot pesten door leeftijdsgenoten. Stigmatisatie dient voorkomen te worden en speciale (psychologische) hulp kan noodzakelijk zijn voor kind en ouders.

BEHANDELING

Hemangiomen vertonen een spontaan beloop van ontstaan, groei, stabilisatie en regressie. In de proliferatieve fase kan actieve therapie nodig zijn. Bij het ongecompliceerde hemangioom is het natuurlijk resultaat vaak mooier dan dat na actieve interventie¹². Gezien het natuurlijk beloop van spontane regressie is daarom de behandelingsstrategie voor hemangiomen gebaseerd op het 'wait and see'-principe. Sommige ouders zijn hier moeilijk van te overtuigen; foto's van het beloop van de

Tabel 1. Hydrocortison stress-schema ter preventie van Addison-crisis na high-dose systemische corticosteroiden.

Indicatie	Koorts > 38,5 graden Celsius Ernstige infecties Operaties Ongevallen
Dosering	50 mg/m ² hydrocortison in 3 doses per dag gedurende 2-5 dagen

spontane regressie van een hemangioom kunnen hierbij behulpzaam zijn.

Ulceratie van het groeiende hemangioom komt relatief veel voor. Ulceratie wordt op diverse manieren behandeld. Wij doen dat door middel van afdekking met diverse wondpleisters, zoals hydrofiele wondbedekkers, Urgotul[®], polyurethaanfilm en andere. Wij hebben goede ervaring met bedekking met Urgotul en polyurethaanfilm, dat de wondgenezing versnelt en snelle reductie van de pijn geeft.¹³ Als tweede keus, kan bij hardnekkige ulceraties pulsed-dye lasertherapie toegepast worden. Andere experts behandelen ulcererende hemangiomen met de 'pulsed-dye' lasertherapie als eerste keuze. Weer anderen behandelen ulceraties met antibiotica per os vanwege secundaire infecties. Adequate pijnstilling met paracetamol is altijd onderdeel van de therapie.

In 10-20% van de patiënten ontstaan op grond van grootte en/of lokalisatie van het hemangioom dusdanige problemen (functioneel c.q. cosmetisch) dat intensieve systemische therapeutische interventie noodzakelijk is.¹⁴ Bij deze alarmerende hemangiomen is multidisciplinaire behandeling noodzakelijk. Voor alarmerende hemangiomen zijn de navolgende behandelingsmodaliteiten beschikbaar, echter al deze therapie-modaliteiten zijn weinig evidence-based onderbouwd.

CORTICOSTEROÏDEN

Corticosteroiden vormen de eerste keuze-middelen en zijn bijna alleen werkzaam in de proliferatiefase. Het effect is te verwachten in 1-2 weken. Ongeveer 30% van de hemangiomen toont versnelde regressie, bij 40% stabiliseert de groei en bij 30% is geen effect waarneembaar. Systemische behandeling met corticosteroiden wordt toegepast bij uitgebreide complexe hemangiomen. Wij geven de voorkeur aan oraal prednisolon in een dosering van 2-3 mg/kg/dag in 3 doses gedurende 2-3 weken, waarna de dosis in 2 weken wordt gestaakt. Zonodig wordt deze therapie herhaald. Puls-therapie beperkt het aantal ernstige bijwerkingen (groei retardatie, Cushing-syndroom en bijnierinsufficiëntie). Het eerste halfjaar na de therapie dient in voorkomende gevallen een stress-schema hydrocortison te worden toegepast teneinde een Addisonse crisis te voorkomen (tabel 1). Medebegeleiding door de kinderarts is essentieel. Er is geen consensus over de duur van de systemi-

sche corticosteroidtherapie, de tijdsduur en de hoogte van de dosis. Vergelijkende studies om te komen tot evidence-based therapie en beleid zijn tot nu toe niet verricht.

Intralesionale steroidinjecties met een combinatie van een kortwerkend (2 mg triamcinolon [Kenacort[®]]) en langwerkend corticosteroid (depotpreparaat; 3 mg bethametasoon [Celestone[®]]) kunnen worden toegepast bij hemangiomen, b.v. gelokaliseerd op het ooglid bij bedreiging van de visus. De behandeling dient plaats te vinden onder algehele anesthesie. Meestal is eenmalige behandeling afdoende, maar soms dient de behandeling 1 of meerdere malen herhaald te worden. Bijwerkingen door corticosteroiden worden in tabel 2 weergegeven.

INTERFERON-ALFA

Interferon-alfa (bij zuigelingen liefst interferon-alfa-2b) is de tweede keus bij de behandeling van alarmerende hemangiomen die niet reageren op corticosteroiden. De dosis bedraagt 3 miljoen E per dag (enkele dosis subcutaan). Het effect treedt zeer geleidelijk op en veel langzamer dan het effect door corticosteroiden. De behandeling dient gedurende enkele - zeker 3-6 - maanden te worden voortgezet. Bijwerkingen bestaan uit koorts en rillingen, arthralgieën, neutropenie en verhoogde transaminasegehalten. In de afgelopen jaren is een associatie beschreven met spastische diplegie.¹⁵ Deze ernstige bijwerking limiteert het gebruik van interferon-alfa tot streng geselecteerde patiënten, en wordt door ons vrijwel niet meer toegepast.

Bijwerkingen worden in tabel 2 genoemd.

PULSED-DYE LASER

Behandeling met de pulsed-dye laser is onderhevig aan veel controverse.¹⁶ De behandeling van prolifererende hemangiomen is beperkt daar de penetratiediepte hooguit 1-2 mm is, zodat alleen oppervlakkige hemangiomen effectief behandeld kunnen worden.¹⁷ Voor de pulsed-dye laser zijn er nog twee uitstekende indicaties: het ulcererend hemangioom (zie eerder) en telangiectasieën bij het restbeeld van het uitgebluste hemangioom. De KTP-laser kan gebruikt worden om grotere hemangiomen intralesionaal te coaguleren ('bare-fiber'-techniek).⁶

ANDERE THERAPIEËN

Het is beschreven dat met imiquimod 5% crème kleine oppervlakkige hemangiomen afdoende kunnen worden behandeld.¹⁸ Cryotherapie wordt door sommigen

onder gecontroleerde condities als een zeer goede therapie-modaliteit beschouwd.¹⁹ Chirurgische behandeling (excisie) of embolisatie van toevoerende vaten door de interventieradioloog is zelden geïndiceerd.

INVOLUTIE VAN HET HEMANGIOOM

Indien rond de leeftijd van 7-10 jaar het hemangioom maximaal geïnvolueerd is, zal meestal een residuele laesie achterblijven. Mochten hier veel telangiectasieën in aanwezig zijn, dan is de pulsed-dye laser het meest geschikt als behandelingsmodaliteit. Indien er een overmaat aan huidweefsel is ontstaan, dan kan de plastisch chirurg een correctieve ingreep uitvoeren.

PROGNOSE

In het merendeel van de patiënten is de prognose van hemangiomen uitstekend, waarbij nogmaals opgemerkt dient te worden dat een afwachtend beleid uiteindelijk cosmetisch het fraaiste resultaat oplevert. Eventuele restafwijkingen kunnen behandeld worden met (plastische) chirurgie of met 'pulsed-dye' lasertherapie voor kleurcorrectie. In sommige gevallen is camouflage door de gespecialiseerde schoonheidsspecialist een uitkomst.

EDUCATIE VOOR OUDERS EN KINDEREN

Uitleg en voorlichting over het natuurlijk beloop van het hemangioom is de eerste stap van de behandeling, waaraan veel aandacht dient worden geschonken. Een patiëntenfolder is hierbij van groot belang als aanvullende informatie. Bij psychische problemen is de constructie van een 'vlekkenschool' een belangrijk middel dat zowel de patiënt als de ouders kan helpen om met de aandoening om te gaan. In groepjes worden de patiënten en de ouders dan voorgelicht en geleerd om te gaan met de aandoening.

BESCHOUWING

Hemangiomen zijn de meest voorkomende benigne tumoren op de kinderleeftijd. Exacte diagnostiek was vaak gebrekkig en leidde tot verwarrende nomenclatuur.¹ De term hemangioom wordt door veel artsen vaak verkeerd gebruikt en toegepast voor alle vasculaire tumoren en malformaties. De term moet beperkt worden tot de juveniele hemangiomen (Engels: hemangioma of infancy = HOI). De ontwikkeling van een hemangioom is zoals een vliegreis (snelle expansie gedurende de eerste levensweken, daarna stabilisatie en dan een geleidelijke afname [glijvlucht]).

Hemangiomen komen vaker voor bij meisjes en prematuren; een relatie met afwijkingen van de placenta werden gelegd, maar zijn niettemin onbewezen.

De behandeling van hemangiomen is niet 'evidence based'. Er ontbreken gecontroleerde gerandomiseerde studies. De behandeling met prednison, op welke manier dan ook, heeft effect in meer dan de helft van de gevallen. Hemangiomen zijn ronde de ogen meer responsief voor prednison dan elders. Intralesionale therapie zoals door ons toegepast is onderhevig aan flinke kritiek. In case reports is er melding gemaakt van centrale retina vena-trombose. Rond het oor is er terughoudendheid ten opzichte van intralesionale therapie, echter in beperkte mate is er melding gemaakt van een zogenaamd 'lui oor'.

Dat wil zeggen doofheid ten gevolge van tijdelijk inactiveren van het oor.

In therapie-resistente non-responsieve gevallen op prednisontherapie van alarmerende hemangiomen wordt vrijwel nooit meer gebruik gemaakt van interferon vanwege de ernstige non-reversibele bijwerkingen. Door veel experts wordt dan aangeraden om in extreme gevallen vincristine aan te wenden.

In het algemeen geldt dat het ongecompliceerde hemangioom behandeld en begeleid wordt door de dermatoloog. In de alarmerende gevallen (minder dan 10% van alle gevallen) is multidisciplinaire behandeling noodzakelijk. Daarom is in een aantal academische ziekenhuizen een team gevormd om deze patiënten te begeleiden en te behandelen.

Tabel 2. Bijwerkingen van systemische en intralesionale medicatie.

Corticosteroïden oraal	Vertraging van de wondgenezing, groeiretardatie, steroïd acne, striae, opportunistische infecties, glucose-intolerantie (diabetes mellitus), maagbranden en ulcera, remming van de bijnierschors, hypertensie, Cushing's gezicht en buik, osteoporose, psychose, pseudo-tumor cerebri
Corticosteroïden intralesionaal	Huidatrofie, kalkhaarden, verhoging intra-oculaire druk, verhoogde kans op cataract, systemisch effect (zie boven)
Interferon-alfa subcutaan	Koorts en rillingen, artralgieën, neutropenie en verhoogde transaminasen. spastische diplegie.

LITERATUUR

1. Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB. Hemangiomas of infancy and other vascular tumours. In: Harper JI, Oranje AP, Prose NP. Textbook of Pediatric Dermatology. Malden: Blackwell Science, 2006.
2. Laats de PCJ, Madern GC, Oranje AP. Vasculaire afwijkingen. In: Oranje AP, Waard-van der Spek, de FB. Handboek Kinderdermatologie. Tweede druk. Maarssen: Elsevier, 2005.
3. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations. *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
4. Ritter MR, Moreno SK, Dorrell MI, et al. Identifying potential regulators of infantile hemangioma progression through large-scale expression analysis: a possible role for the immune system and indoleamine 2,3 dioxxygenase (IDO) during involution. *Lymphat Res Biol* 2003;1:291-9.
5. Paula E, North, et al. Unique Microvascular Phenotype Shared by Juvenile Hemangiomas and Human Placenta. *Arch Dermatol* 2001;137:573-7.
6. Frischer JS, Huang J, Serur A, et al. Biomolecular markers and involution of hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2004;39:400-4.
7. Chiller KG, Frieden IJ, Arbiser JL. Molecular pathogenesis of vascular anomalies: classification into three categories based upon clinical and biochemical characteristics. *Lymphat Res Biol* 2003;1:267-81.
8. Antaya R. Infantile hemangioma. eMedice on line, 2005.
9. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:459-62. Erratum in: *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:794.
10. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93.
11. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996.
12. Waner M, Suen JY. The natural history of hemangiomas. In: Hemangiomas and vascular malformations. New York: Wiley, 1999;13-45.
13. Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, Devillers AC et al. Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with a polyurethane film. *Dermatology* 2000;200:31-4.
14. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
15. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB. Spastic diplegia as a complication of interferon A1. *J Pediatr* 1998;132:527-30.
16. Batta K, Goodyear HM, Moss C et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002;17;360:521-7.
17. De Rie M. Lasertherapie. In: Handboek Kinderdermatologie. Redactie: Arnold P. Oranje, Flora B. de Waard-van der Spek. Maarssen: Elsevier, 2005.
18. Martinez MI, Sanchez-caprintero I, North PE et al. Infantile hemangioma : clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881-4.
19. Cremer H. Cryosurgery for hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1998;15:410-1.

2x bijsluiter

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Redactie: P.C. van Voorst Vader, J. Toonstra

Neutrofiele dermatose van de handruggen

F. Rijken¹, R.P. Wegener², A.H. Preesman¹

Neutrofiele dermatose van de handruggen¹ behoort tot de groep van neutrofiele dermatosen en wordt gezien als een variant van M. Sweet. Uit de literatuur blijkt, dat deze zeldzame aandoening vaak wordt aangezien voor een infectieus proces. Wij beschrijven een patiënt met neutrofiele dermatose van de handruggen geassocieerd met doxycyclinegebruik.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 61-jarige man werd verwezen door de huisarts wegens zich progressief uitbreidende, pijnlijke, roodpaarse huidafwijkingen op de handruggen, sedert twee dagen bestaand. Drie dagen daarvoor was er gestart met een doxycycline kuur (200 mg op dag 1, 100 mg op dag 2-7) in verband met een kaakbijholteontsteking. Ten tijde van het bezoek aan de polikliniek dermatologie beperkten de klachten zich tot de handafwijkingen en milde algehele malaise, maar geen koorts of andere systemische verschijnselen. De dermatologische voorgeschiedenis was blanco. In het verleden toegediende antibiotica hadden nimmer huidreacties of opvallende bijwerkingen gegeven. De patiënt kon zich niet herinneren ooit eerder met doxycycline of een ander tetracycline te zijn behandeld.

Dermatologisch onderzoek

Op de dorsale en radiaire zijde van de handen en ter plaatse van het proximale gedeelte van de strekzijde van duim en wijsvinger werden gebieden waargenomen met onscherp begrensde, erythemateuze, confluërende papulonoduli (pseudovesikels) en plaques (figuur 1).

De rechterhand was wat sterker aangedaan dan de linkerhand. Bij palpatie was de huidruptie gevoelig tot pijnlijk. In de oksels waren geen lymfeklieren palpabel en de rest van de huid toonde geen afwijkingen.

¹ Afd. Dermatologie, Ziekenhuis Hilversum, Hilversum² Afd. Pathologie, Ziekenhuis Hilversum, Hilversum

Correspondentie-adres: F. Rijken, Afd. Dermatologie, Ziekenhuis Hilversum, van Riebeeckweg 212, 1213 XZ Hilversum; E-mail: F.Rijken@umcutrecht.nl.

Samenvatting

Beschreven wordt een patiënt met neutrofiele dermatose van de handruggen, geassocieerd met doxycyclinegebruik. Neutrofiele dermatose van de handruggen wordt beschouwd als een variant van M. Sweet, waarbij de huidafwijkingen zich beperken tot de dorsale zijde van de handen. De casus toont eens te meer aan hoe divers het klinische spectrum van geneesmiddelenreacties is.

Summary

A patient with neutrophilic dermatosis of the dorsal hands, associated with doxycycline medication, is described. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands is considered to be a variant of Sweet's syndrome. This case report is another example of the clinical diversity of drug reactions.

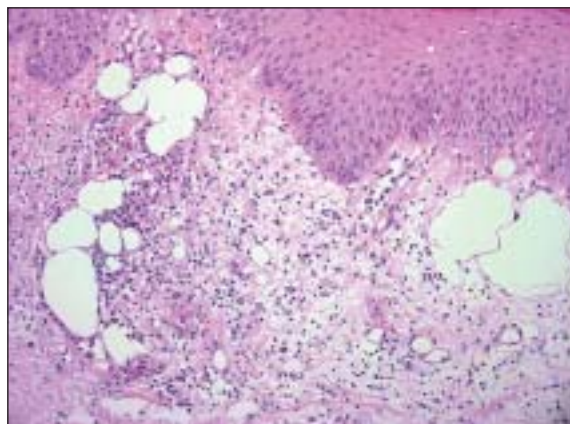
neutrofiele dermatose handruggen,
doxycycline, Sweet syndroomneutrophilic dermatosis, dorsal hands,
doxycycline, Sweet's syndrome

Histopathologisch onderzoek

Een lesionaal ponsbiopt toonde een nagenoeg normale epidermis met minimale exocytose. Subepidermaal werd een opvallend sterk oedeem in het stratum papillare vastgesteld met uitgezette vaatjes en een enigszins vaatgebonden ontstekingsinfiltraat bestaand uit neutrofiele granulocyten en een klein aantal lymfocyten (figuur 2). Op een wat dieper niveau werd een gelijksoortig ontstekingsinfiltraat waargenomen met neutrofiele granulocyten, lymfocyten en sporadisch eosinofiele granulocyten.



Figuur 1. Onscherp begrensde, wat livide verkleurde, papulonoduli en plaques aan de dorsale zijde van de handen.



Figuur 2. Oppervlakkig en diep dermaal gelegen ontstekingsinfiltraat hoofdzakelijk bestaand uit neutrofiële granulocyten.

Laboratoriumonderzoek

BSE 65 mm na 1 uur (↑), Hb 7,8 mmol/l (↓), Ht 0,38 (↓), leukocyten $13,4 \times 10^9/l$ (↑), neutrofiële granulocyten $10 \times 10^9/l$ (↑); absoluut aantal eosinofielen, basofielen, lymfocyten, erythrocyten en thrombocyten: normaal.

Diagnose

Neutrofiële dermatose van de handruggen, met neutrofilie in het perifere bloed, geassocieerd met doxycyclinegebruik.

Therapie en beloop

Doxycyclinegebruik werd gestaakt en de huidafwijkingen werden lokaal behandeld met een klasse 3 corticosteroid. Drie weken later was er een nagenoeg complete remissie van de huidruptie met normalisering van de laboratoriumparameters.

BESPREKING

Neutrofiële dermatosen bestaan, zoals de naam suggereert, uit een groep van huidaandoeningen, die histopathologisch gekenmerkt wordt door infiltrerende neutrofiële granulocyten.¹ De klinische presentatie is afhankelijk van de lokalisatie van het ontstekingsinfiltraat in de huid. Een belangrijk kenmerk van de neutrofiële dermatosen is, dat zij relatief frequent geassocieerd zijn met aandoeningen van de inwendige organen.¹ Tot deze groep van aandoeningen behoren: subcorneale pustulaire dermatose (M. Sneddon-Wilkinson), acute febriele neutrofiële dermatose (M. Sweet), erythema elevatum diutinum, eccriene neutrofiële hidradenitis, pyoderma gangrenosum en neutrofiële panniculitis. Klassieke M. Sweet wordt gekenmerkt door acuut optredende, pijnlijke erythemateuze nodi en plaques in het gelaat en op de ledematen, gepaard gaande met koorts en neutrofilie.²

In 1995 beschreven Strutton et al. zes vrouwelijke patiënten met een klinisch beeld passend bij de bovengenoemde M. Sweet, maar de huidafwijkingen beperkten

zich tot de rugzijde van de handen.³ Histopathologisch onderzoek toonde, naast een uitgebreid dermaal ontstekingsinfiltraat hoofdzakelijk bestaand uit neutrofiële granulocyten kenmerkend voor M. Sweet, ook duidelijke tekenen van een leukocytoclastische vasculitis. Door Strutton et al. werd de term “pustular vasculitis of the hands” geïntroduceerd.³ In 2000 echter beschreven Galaria et al. drie patiënten met gelijksoortige huidafwijkingen aan de handen, waarbij het histopathologisch beeld zich beperkte tot een dermaal ontstekingsinfiltraat zonder tekenen van een leukocytoclastische vasculitis.⁴ Zij stelden voor om deze aandoening een nieuwe naam te geven, namelijk “neutrophilic dermatosis of the dorsal hands” en suggereerden, dat het een variant was van M. Sweet. Recentelijk onderschreven Dicaudo et al. deze suggestie, maar zij stelden, dat histopathologisch onderzoek bij een neutrofiële dermatose van de handruggen in tegenstelling tot het onderzoek bij een klassieke M. Sweet frequent het beeld laat zien van een leukocytoclastische vasculitis.⁵ Anderen suggereren, dat het moment van afname van het biopt tijdens de evolutie van de huidafwijkingen bepalend is voor het histologisch beeld, omdat laat in het verloop van de aandoening vasculaire schade als secundair effect een vasculitisbeeld zou kunnen veroorzaken.⁶

De met M. Sweet geassocieerde, mogelijk oorzaaklijke, factoren zijn: bovenste luchtweginfecties, myeloproliferatieve aandoeningen, viscerale maligniteiten, inflammatoire darmziekten, bindweefselziekten, zwangerschap, infecties en geneesmiddelen.⁷⁻⁹ Over de factoren geassocieerd met neutrofiële dermatose van de handruggen is vooralsnog minder bekend wegens het beperkt aantal beschreven patiënten. Recentelijk werd een mogelijk door kunstmest uitgelokte neutrofiële dermatose van de handruggen beschreven.¹⁰

De volgende (aangepaste) criteria voor de diagnose geneesmiddel geïnduceerde M. Sweet werden door Walker en Cohen voorgesteld: a) het abrupt opkomen van pijnlijke erythemateuze plaques of nodi; b) een dicht dermaal ontstekingsinfiltraat bestaand uit neutrofiële granulocyten zonder tekenen van leukocytoclastische vasculitis; c) koorts $>38^\circ\text{C}$; d) een tijdsrelatie tussen geneesmiddel inname en het ontstaan van de huidafwijkingen of een tijdsrelatie tussen het heroptreden van de huidafwijkingen en orale provocatie; e) een tijdsrelatie tussen de resolutie van de huidafwijkingen en het stoppen van het geneesmiddel of de resolutie van de huidafwijkingen en toediening van systemische corticosteroiden.¹¹ De door ons beschreven patiënt voldeed grotendeels aan deze criteria. De huidafwijkingen beperkten zich echter tot de handen. Op basis hiervan stelden wij de diagnose “neutrofiële dermatose van de handruggen, doxycycline geassocieerd”. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat wij niet kunnen uitsluiten dat niet de doxycycline maar juist de bijholteontsteking, waarvoor het medicijn was voorgeschreven, de trigger voor de huidafwijkingen is geweest. Orale provocatie zou het vermoeden, dat deze door doxycycline werden geïnduceerd, kunnen bevestigen.

Herkenning van het ziektebeeld is belangrijk, omdat in de gepubliceerde casuïstiek meerdere malen in eerste instantie aan een infectieus proces werd gedacht. In de literatuur zijn enkele tientallen patiënten met neutrofiële dermatose van de handruggen beschreven. In de literatuur konden wij geen melding vinden van neutrofiële dermatose van de handruggen of M. Sweet geassocieerd met doxycyclinegebruik. Wel werden twee patiënten

beschreven met M. Sweet geassocieerd met minocyclinegebruik.¹⁰ De in Litt's Drug Eruption Reference Manual genoemde "painful eruption on the hands" betreft een fototoxische reactie bij het gebruik van doxycycline.^{12,13}

Dankbetuiging

Dank aan K. Boelhouwer, medisch fotograaf van het Ziekenhuis Hilversum, voor het fraaie klinische plaatje.

LITERATUUR

1. Wallach D. Neutrophilic dermatoses: an overview. *Clin Dermatol* 2000; 18: 229-31.
2. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
3. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 192-8.
4. Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 870-4.
5. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands: a report of 7 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2002; 138: 361-5.
6. Pereira Duquia R, De Lorangeira HL, Vettorato G, et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: acral Sweet Syndrome? *Int J Dermatol* 2006; 45: 51-2.
7. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 234-40.
8. Von den Driesch DP. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 535-56.
9. Beverdam E, Van Voorst Vader PC, Van Leeuwen M. Door naproxen geïnduceerd syndroom van Sweet. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994; 4: 11-2.
10. Aydin F, Senturk N, Yildiz L et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 716-7.
11. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 918-23.
12. Litt JZ. Litt's drug eruption reference manual, 10th ed., London & New York: Taylor & Francis, 2004: 176.
13. Levine N. Painful eruption on the hands. *Geriatrics* 1995; 50: 23.

Palliatieve radiotherapie met adjuvante hyperthermie bij een gemetastaseerd melanoom

L.A.G. Sibelt¹, M.C.C. Hulshof², P.C.M. van de Kerkhof¹, R.J. van Dooren-Greebe³

Radiotherapie kan een plaats hebben bij de behandeling van het primaire melanoom, curatief wanneer curatieve excisie niet mogelijk is of geweigerd wordt, als adjuvante therapie bij lymfeklierdissectie of ter palliatie van klachten door een locoregionaal recidief of metastasen.^{1,2} In een aantal gerandomiseerde studies werd aangetoond, dat hyperthermie het effect van radiotherapie kan versterken.^{3,4,5} Wij beschrijven een patiënte, die excisie van een groot cutaan primair melanoom weigerde en vervolgens door progressieve tumorgroei klachten ontwikkelde, die palliatief behandeld werden met deze gecombineerde therapie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 90-jarige, voor haar leeftijd zeer vitale vrouw werd naar de Afdeling Dermatologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch verwezen wegens een tumor op haar rechterenkel. De patiënte had, volgens haar zeggen, pas vier maanden eerder voor het eerst een vlakke donkere tumor ter plaatse opgemerkt. Geleidelijk aan werd deze groter en meer verheven. Patiënte ervoer af en toe plaatselijk een pijnscheut, zonder verdere klachten. Haar dermatologische en overige medische voorgeschiedenissen waren blanco en de patiënte gebruikte geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechterenkel werd ter hoogte van de laterale malleolus een grijs/zwarte tumor gezien met grillige, maar scherpe begrenzing en een doorsnede van ongeveer 6

¹ Afd. Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

² Afd. Radiotherapie-Oncologie, AMC, Amsterdam

³ Afd. Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Correspondentie-adres: Drs. L.A.G.Sibelt, Dermatologie 802, UMC St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; e-mail: l.sibelt@derma.umcn.nl

Samenvatting

Beschreven wordt een patiënte, die excisie van een groot cutaan melanoom met lymfekliermetastasen weigerde, waarna klachten van jeuk, foetor en pijn ontstonden door groei van de primaire tumor. Daarom werd patiënte behandeld met palliatieve radiotherapie met adjuvante hyperthermie. Hierop werd de tumor kleiner en verminderden de klachten. Radiotherapie met adjuvante hyperthermie dient als palliatieve behandeling overwogen te worden, indien een inoperabel melanoom leidt tot lokale klachten. De plaats van radiotherapie en radiotherapie met adjuvante hyperthermie volgens de richtlijn 'Melanoom van de huid' anno 2005 van de Nederlandse Melanoom Werkgroep wordt besproken.

Summary

A patient is described, who refused excision of a large cutaneous melanoma with lymphnode metastasis, with subsequent development of complaints of itching, odour and pain due to growth of the primary tumor. Therefore, the patient was treated with palliative radiotherapy in combination with hyperthermia. Tumour-size was reduced as well as the complaints. Palliative radiotherapy in combination with hyperthermia should be considered if an irresectable melanoma causes local complaints. The role of radiotherapy and radiotherapy in combination with adjuvant hyperthermia according to the Netherlands guideline 'Melanoma of the skin' of 2005 of the Netherlands Melanoma Work Group is discussed.

melanoom, hyperthermie, radiotherapie

melonoma, hyperthermia, radiotherapy

cm. Centraal was de laesie verheven, met ulceratie. In de lies werden enkele pathologisch vergrote, niet-pijnlijke lymfeklieren gepalpeerd.

Werkhypothese

Melanoom lateraal op de rechterenkel met inguinale lymfekliermetastasen.

Beloop

Aan patiënte werd voorgesteld de tumor te excideren in overleg met de chirurgen, met histopathologisch en stageringsonderzoek. Dit werd door de patiënte geweigerd. Zij prefereerde een expectatief beleid met wondverzorging en poliklinische controle.

Een half jaar later werd progressieve tumorgroei met enkele cutane in transit metastasen geconstateerd (figuur 1), hetgeen de klinische diagnose melanoom bevestigde. Ongeveer een jaar na het eerste bezoek begon de patiënte toename van haar klachten te ervaren: er was sprake van een sterk exsudatieve tumor met ter plaatse een onaangenaam gevoel, foetor en jeuk. Bovendien hadden zich maden in de laesie gevestigd. Patiënte had



Figuur 1. Melanoom op de laterale malleolus rechts met in transit metastasen.



Figuur 2. Dezelfde tumor drie maanden na behandeling met radiotherapie en hyperthermie.

onvoldoende baat bij lokale wondverzorging met onder andere zilver sulfadiazinecrème, betadinegazen, betadinebaden en azijnzuurbaden.

Behandeling

In overleg met de Afd. Radiotherapie-Oncologie in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam werd palliatieve behandeling gestart met radiotherapie gecombineerd met hyperthermie. Doel was de klachten te verminderen en effectieve wondverzorging in de toekomst mogelijk te maken. Patiënte kreeg fotonenbestraling met drie keer een dosis van 9 Gray op zowel de primaire tumor als de lokaal aanwezige in transit metastasen. Dit werd gecombineerd met drie oppervlakkige hyperthermie-sessies, waarbij gedurende een uur gestreefd werd naar een tumortemperatuur van 41-42 °C. Nabehandeling vond plaats met betadinescrub. Patiënte ondervond tijdens de sessies geen klachten, behoudens misselijkheid kort na behandeling.

Na de laatste radiotherapeutische behandeling was de tumor kleiner (figuur 2) en de foetor geheel verdwenen. Het nare gevoel ter plaatse was beduidend afgenomen, evenals de jeuk. Wel ontstond ter plaatse een ulcus. Dit leidde echter niet tot problemen bij de wondverzorging. Voor zowel patiënte als de verzorgenden betekende dit een forse verbetering van de situatie. Achttien maanden na het eerste polibezzoek en zes maanden na de palliatieve radiotherapie met hyperthermie overleed patiënte relatief plotseling, in alle rust, ten gevolge van uitgebreide systemische metastasen.

BESPREKING

Chirurgische excisie, in opzet curatief, is vanzelfsprekend de behandeling van eerste keus voor het cutane melanoom. Hoewel in het verleden wel werd aangenomen, dat melanomen niet sensitief waren voor radiotherapie, blijkt dit achterhaald.¹ Wel lijkt er een grote heterogeniteit in stralengevoeligheid te bestaan. Volgens de Nederlandse richtlijn 'Melanoom van de huid' anno 2005 valt curatieve radiotherapie van de primaire tumor te overwegen, indien curatieve resectie niet mogelijk of wenselijk wordt geacht of als de patiënt excisie weigert.² Ook bij lymfekliermetastasering is in opzet curatieve radiotherapie van de lymfomen een optie, indien dissectie niet mogelijk is of geweigerd wordt. Adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie is geen standaardbehandeling. Toepassing daarvan hangt af van de prognose van de patiënt en de kans op tumorrecidief in het gebied van de verwijderde lymfeklieren.² Palliatieve radiotherapie kan volgens de richtlijn geïndiceerd zijn bij klachten door een locoregionaal recidief, waarbij combinatie met hyperthermie overwogen kan worden, of bij metastasen. Gedacht wordt daarbij aan bot- of hersenmetastasen en uitgebreide lymfeklierpakketten.

Tegenvallende resultaten van radiotherapie worden vaak veroorzaakt door resistentie van de tumor voor bestraling. Hyperthermie kan het effect van radiotherapie sterk verbeteren. In een gerandomiseerd onderzoek verbeterde de 2-jaars lokale controle van 28% naar 46% door toevoeging van hyperthermie aan radiotherapie.^{3,4} Toename van toxiciteit werd niet gezien. Hyperthermie met een temperatuur variërend van 39-43 °C werkt

enerzijds direct cytotoxisch, maar daarnaast ook radiosensitiserend. Hyperthermie en radiotherapie werken complementair: cellen, die het minst gevoelig zijn voor radiotherapie (hypoxische cellen), zijn het meest gevoelig voor hyperthermie.

Over de optimale fractionering van de radiotherapie bij melanoom is de literatuur niet eenduidig. Algemeen wordt aangenomen, dat er voor lokale controle een hoge dosis nodig is (biologisch equivalent van 60-70 Gray) en dat de dagfractie meer dan 4 Gray moet zijn. Het optimale fractioneringsschema is echter mede afhankelijk van het toxische effect op het omliggende gezonde weefsel en is daarom afhankelijk van de tumorlokalisatie.^{3,5}

Uiteenlopende indicaties voor de combinatiebehandeling zijn beschreven, zoals curatieve therapie bij inoperabele primaire tumoren en palliatieve therapie bij pijnveroorzakende en bloedende melanomen.^{1,6} De plaats van radiotherapie met adjuvante hyperthermie is volgens de Nederlandse melanoomrichtlijn anno 2005 beperkt: het valt te overwegen bij een klachtgevend locoregionaal recidief.

Acute bijwerkingen van hyperthermie kunnen lokale pijn en erytheem zijn, soms met blaarvorming. Ulceraties na behandeling zijn beschreven doch gezeen veelal restloos. Bij een hoge dosering van de radiotherapie is er een risico op blijvende weefselbeschadiging, hetgeen voor de huid chronische ulceratie betekent. Deze dienen in een palliatief traject zorgvuldig afgewogen te worden tegen de voordelen.^{1,2,3,6}

Radiotherapie met adjuvante hyperthermie kan als palliatieve behandeling gegeven worden, indien een progressief groeiend primair cutaan melanoom of een metastase leidt tot lokale klachten, zoals in de beschreven casus.

LITERATUUR

1. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 607-18.
2. van Everdingen JJ, van der Rhee HJ, Koning CC, et al; Nederlandse Melanoom Werkgroep. Richtlijn 'Melanoom' (3e herziening). *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 1839-43.
3. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Eur Soc Hypertherm Oncol. Lancet* 1995; 345: 540-3.
4. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079-85.
5. Schmidt-Ullrich RK, Johnson CR. Role of radiotherapy and hyperthermia in the management of malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 407-15.
6. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18: 99-107. *Discussion* 107-10, 113-4.

VERBEELDING VAN DE HUID

Schuttingtaal

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Leven is een spel van aantrekking, afstoting en soms versmelting. Individueel en maatschappelijk. Met dit laatste bedoelen wij dat onze westerse maatschappij een dynamisch geheel is. Bepaalde krachten steunen het systeem, andere krachten proberen de bestaande orde aan te tasten, en soms zelfs aan te vallen. Hoe gaat de samenleving om met tegenkrachten? Aanvankelijk reageert men verbaasd en mogelijk ontstemd, maar uiteindelijk – en daarin schuilt de perfiditeit van ons maatschappelijk bestel – neutraliseert het systeem alle tegenkrachten. Of het langharig tuig is, provo, skinhead, punker dan wel kraker, of uitingen als tatoeages en piercings: het spijsverteringsorgaan van het logge maatschappijlief ‘verorbert’ alles. Of eigenlijk vrijwel alles, want de sporen van de oorspronkelijke protestbewegingen blijven aan de randen zichtbaar. Deze zijn alleen – denk aan mannelijke managers met paardenstaart – geïstitutionaliseerd, ‘normaal’ geworden.

Taal verandert mee met de maatschappij. Echter niet slaafs, want ook bepaald taalgebruik komt van origine uit een soort ‘verzetshoek’. De oudste vormen zijn verwensingen, scheldwoorden en schuttingtaal. Taalhistoricus en journalist Ewoud Sanders – vooral bekend van zijn taalrubriek *De Woordhoek* in NRC Handelsblad – onderscheidt acht typen verwensingen, zoals bijvoorbeeld doodverwensingen, ironische verwensingen en rijmende verwensingen. De grootste categorie bestaat echter uit... ziekteverwensingen. Bijvoorbeeld het nog steeds uiterst gangbare ‘krijg de kleren’. Sanders maakt daarnaast meteen duidelijk dat de oorspronkelijke betekenis (ingeval van ‘krijg de kleren’ is dat ‘krijg de cholera’) onderduikt in vergetelheid.¹

Wij veroorloven ons even een zijstapje. Men hoort wel eens verzuchten dat taal aan het verloederen is – niet alleen door schuttingtaal, maar ook door invloeden als graffiti of de toenemende druk vanuit het Engels. Maar... taalverloedering bestaat niet. Taal kan niet ‘achteruitgaan’. Taal is een autonoom verschijnsel, en goed en fout, vooruit en achteruit zijn ijdele begrippen in de linguïstiek. De acceptatie van scheldwoorden – of de intro-

ductie van leenwoorden uit het Engels – is niet schadelijk voor een taal. Elke taal verandert door schuttingtaal – of onder invloed van andere talen. Er is geen taal zonder ambivalente woorden of zinsneden. In het geval van delicate of niet-delicate woordkeus is de taal niet de schuld-



De illustratie is ontleend aan het tijdschrift Huid.

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en adjunct-directeur medisch-specialistische kwaliteit van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische etiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

van de verloedering, maar betreft het meer een sociale ontwikkeling. Veel verstandiger is het om zich te bezinnen op de vraag waarom deze en andere veranderingen in de taal zich voltrekken. Taal verandert niet zomaar. Er is een behoefte aan verandering in de taal zelf.

Tegenbewegingen - of, zo men wil, 'tegentaal' - ontstaan in de regel vanuit een uiterst kritische maatschappijvisie, en vaak zelfs vanuit een negatieve grondhouding. Maar er is ook een opmerkelijke vorm van positieve 'tegentaal' of - in dit geval letterlijke - schuttingtaal: de spreuken van *Loesje*...

LANDVEROVEREN

Het fenomeen 'Loesje' - opererend sinds 1983 - is bekend van de zwart-wit tekstaffiches met eigenzinnig commentaar op actuele zaken. De 'ouders' van Loesje waren mensen afkomstig uit een aantal actiebewegingen, zoals de anti-kernenergie- en de krakersbeweging. Maar van meet af aan koos het collectief dat achter Loesje schuilt voor een verrassende insteek: een positief-kritische grondhouding. In die volgorde: positief en toch wenkbrauwfronsend. Met als uitingsvorm een eenvoudig affiche met originele zinnen dat zelfs taalkundigen tot analyse aanzet², vanuit de overtuiging dat het 'zeer wel mogelijk is om met posters haar betrokkenheid bij de wereld te ventileren en dat op zo'n manier te doen dat ze andere mensen aan het denken zet over diezelfde wereld en hun betrokkenheid.'³ Met als doel? 'Loesje wil de wereld veroveren' heet het met gepaste ironie op de website: 'Dat klinkt misschien wat groots, maar Loesje behapt de wereld op haar eigen manier. Gewoon bij de lekkerste stukjes beginnen.' Een ware Loesjetekst 'moet wat anders zijn dan een gewoon statement en daarmee verschilt hij dan ook van de tegelspreuk voor op de wc. Een Loesjetekst moet iets met je doen: je aan het denken zetten of een glimlach oproepen, en daarnaast moet hij verrassend en positief geformuleerd zijn'.² Een voorbeeld, Loesje over het nieuwe zorgstelsel: 'Ik geloof niet zo in aderaltingen'. Of 'Een bord voor je kop is niet zo erg als er "sorry" op staat'. De tekstschrijvers van Loesje zijn

dol op associaties, paradoxen en woordspelingen. En zij houden van de huid... , want als een variatie op het bord-voor-de-kop gezegde: 'liever een vlek op je huid, dan een plank voor je kop'.

HUIDLEZEN

Het team van Loesje is bereid om workshops te verzorgen en zij deden dat, onder andere, voor de Nederlandse Psoriasis Vereniging. Wij stelden al eerder: op hun affiches tonen zij zich liefhebbers van de letterlijke en spreekwoordelijke aantrekkingskracht van de huid. Het bewijs hiervan zijn Loesjeteksten als (zie illustratie) 'Jeuken is voelen of je er nog bent', 'Toen ik nog zielig en onzeker was, werd mijn huidziekte ook steeds erger' of 'Hij heeft een prachtige huid... er staat zoveel op te lezen' zijn typerend.⁴ En die laatste zin is exemplarisch voor de aanpak van het Loesjeteam. De huid is als een lege en kale wand. Een blinde muur. Pas als die wand of huid is aangetast (door vocht, door ziekte, of door het opplakken van een affiche) krijgt die muur of huid betekenis. 'Van een goede zin krijg je de mooiste muren', heet dat in Loesjeterminologie. Zelden is de intieme relatie tussen muur (huid) en zin (zingeving) speelser verwoord. Derhalve luidt ons advies: in de spreekkamer van elke dermatoloog hoort een Loesjespreuk.

Loesje is niet als een soort tegenkracht geïnstitutionaliseerd, maar als positieve factor een instituut op zich geworden. Waarbij op de afficheteksten de oorspronkelijke frisheid bleef behouden van decennia geleden. De verklaring voor die frisheid? Loesje zit de lezer dicht op de huid.

LITERATUUR

1. Sanders E. Krijg alles! - Infectieziekten als verwensing. In: Van Steenberghe J, Van Everdingen JJE (red). Waar zouden we zijn zonder infecties? - Essays over infectieziekten. Overveen/Alpen aan den Rijn: Medidact, 2005: 129-37.
2. Drijber J. "Van een goede zin krijg je de mooiste muren" - De taal van Loesje. *Onze Taal* 2005;12:336-7.
3. www.loesje.nl
4. Anoniem. Elke huid zijn eigen verhaal - Schrijven met Loesje. *Huid; december 2005:24-5.*

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie Ronald Laeijendecker

Op 17 november 2005 promoveerde Ronald Laeijendecker, dermatoloog, werkzaam in het Albert Schweitzer Ziekenhuis te Dordrecht en Sliedrecht aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift 'Oral lichen planus'.

De redactie feliciteert collega Ronald Laeijendecker, zijn promotor prof. dr. H.A.M. Neumann en copromotor dr. B. Tank van harte met deze promotie. Het doel van het proefschrift was het geven van een overzicht van de literatuur over orale lichen planus (OLP), het geven van klinische richtlijnen voor de benadering van patiënten met OLP en een poging om verschillende hardnekkige controverses in OLP op te lossen.¹

In 1991 werd begonnen met het onderzoek in samenwerking met prof. dr. Th. van Joost op de Afdeling Dermatologie in het Academisch ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt (thans: Erasmus Medisch Centrum Rotterdam) en later werd dit voortgezet in het Albert Schweitzer Ziekenhuis.

In hoofdstuk 1 worden een algemene inleiding over OLP, de doelstellingen van dit proefschrift en een korte verhandeling over de geschiedenis van de geneeskunde, dermatologie en lichen planus beschreven.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht van de literatuur over OLP gegeven. De prevalentie van OLP varieert van ongeveer 0,5 tot 2% in de gehele bevolking. Het komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen en meestal op middelbare of oudere leeftijd. Er bestaan verschillende klinische varianten van OLP zoals de reticulaire (=klassieke) vorm, de papuleuze variant en de vorm met plaques. Deze varianten geven meestal weinig tot geen klachten. Daarnaast bestaan er de erosieve, de ulceratieve of bulleuze en de erythematuze of atrofische varianten

van OLP, die veelal hardnekkige symptomen van pijn of branderigheid in de mondholte geven, hetgeen erg belastend voor de patiënt kan zijn. De afwijkingen bij OLP zijn meestal symmetrisch gelokaliseerd op de binnenzijden van het wangslimvlies, de zijkanten van de tong en op het tandvlees. Ongeveer 15 tot 35% van de patiënten met OLP hebben ook afwijkingen op de huid passend bij LP (CLP). De diagnose OLP wordt in het algemeen gesteld op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek en histopathologisch onderzoek. De exacte oorzaak van OLP is niet bekend, maar een immuun-gemedieerde (T-cel afhankelijke) pathogenese wordt verondersteld. Orale lichen planus kan worden verergerd of zelfs worden veroorzaakt door diverse factoren zoals stress, specifieke voedingsbestanddelen (b.v. sappen van citrusvruchten, kruidige ingrediënten en knapperig voedsel), mechanische traumata (Köbner-fenomeen), slechte mondhygiëne en door irritatie of allergie voor (metalen) tandheelkundige materialen.

Vele soorten geneesmiddelen kunnen betrokken zijn bij een orale lichenoid geneesmiddeleruptie. Hierbij worden afwijkingen gezien die klinisch en histopathologisch niet of nauwelijks te onderscheiden zijn van OLP.

De essentiële kenmerken van OLP bij histopathologisch onderzoek zijn een dicht bandvormig ontstekingsinfiltraat in de lamina propria voornamelijk bestaand uit T-lymfocyten en een liquefactiedegeneratie van de basale epitheliale cellen.

Orale lichen planus is gewoonlijk een gedurende vele jaren bestaande aandoening ondanks diverse vormen van behandeling en vertoont meestal een chronisch beloop met remissies en exacerbaties. De reticulaire variant van OLP met asymptomatische afwijkingen behoeft in het algemeen geen behandeling i.t.t. de diverse andere, veelal symptomatische vormen van OLP.

Lokale behandeling kan bestaan uit corticosteroïden, fungistatische of fungicide middelen, vitamine-A-zuurverbindingen, tacrolimus en ciclosporine. Persistierende, omschreven letsels kunnen ook worden behandeld met analgetica, intralesionale corticosteroïden, CO₂-laser of locale PUVA. Systemische therapie met corticosteroïden, retinoiden, ciclosporine, hydroxychloroquine of azathioprine kan noodzakelijk zijn bij uitgebreide, ernstig symptomatische vormen van OLP. Patiënten met OLP dienen in het algemeen mede afhankelijk van symptomen, bijkomende risicofactoren en behandeling in ieder geval een of twee keer per jaar te worden gecontroleerd.

In hoofdstuk 3 wordt een studie beschreven met 80 patiënten overwegend gebaseerd op de topografische relatie van de slijmvliesafwijkingen en amalgaamvullin-



gen.² Epicutane tests werden uitgevoerd met een standaardreeks en een tandheelkundige (metalen)reeks.

In 8 (35%) van de 23 patiënten werden positieve uitslagen voor geammonieerd kwik (1% in vaseline), elementair kwik (0,5% in vaseline) of amalgaam (5% in vaseline) bij epicutane tests pas gezien na het reguliere aflezen op de derde dag, variërend van 5 tot 18 dagen (gemiddeld 8 dagen). Het positieve resultaat van het vervangen van amalgaamvullingen werd meestal gezien na 1 tot 4 maanden (gemiddeld 3 maanden). Positieve uitslagen bij plakproeven voor kwikbestanddelen werden niet gezien bij patiënten met OLP die ook CLP hadden.

Conclusies: een contactallergie voor kwikbestanddelen kan van belang zijn in de pathogenese van OLP, met name wanneer er een direct contact bestaat tussen de mondafwijkingen en de amalgaamvullingen en er geen bijkomende CLP bestaat. Wanneer er een positieve uitslag voor geammonieerd kwik, elementair kwik of amalgaam bestaat bij epicutane tests, zal gedeeltelijke of gehele vervanging van de amalgaamvullingen leiden tot een significante verbetering bij nagenoeg alle patiënten met OLP.

In hoofdstuk 4 wordt er een recent overzicht gegeven over allergie voor goud en wordt er een studie overwegend over mondafwijkingen in relatie tot allergie voor goud beschreven.³

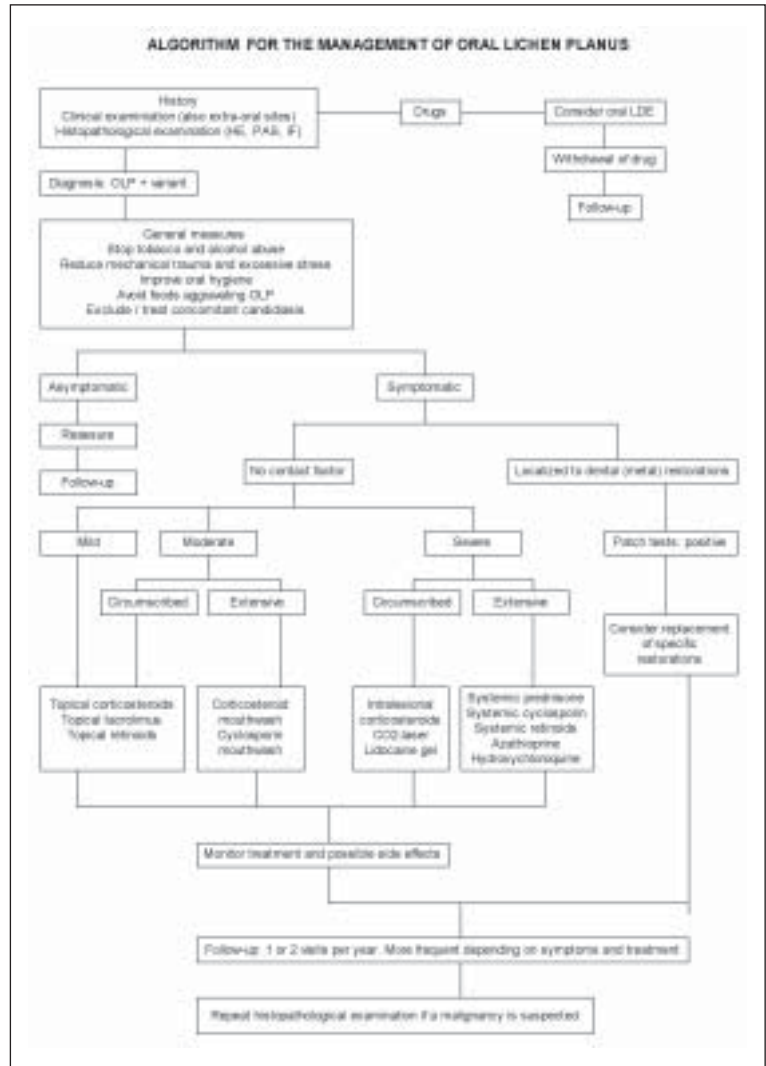
GOUD

Goudallergie blijkt in het algemeen veel meer voor te komen dan men voorheen dacht. In de literatuur wordt goudnatriumthiosulfaat (0,5% in vaseline) beschouwd als het meest betrouwbare allergeen bij epicutane tests om een goudallergie aan te tonen. Het meest betrouwbare allergeen volgens Fisher was echter goud(tri)chloride.

In onze studie werden 200 patiënten met persistente afwijkingen van de mondholte of van de huid, mogelijk gerelateerd aan een allergie voor tandheelkundige (goud) materialen of voor gouden sieraden, onderzocht met epicutane tests om de frequentie van sensibilisatie vast te stellen. Bij 17 vrouwelijke patiënten (8,5%) met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar werden positieve uitslagen gevonden voor goud(tri)chloride 0,5% en 1% in water. Positieve uitslagen voor goud(tri)chloride bij plakproeven waren persistent positief bij 16 patiënten, variërend van één tot verscheidene weken (gemiddeld 4 weken). Bij 3 patiënten werden slechts laat positieve uitslagen voor goud gezien na respectievelijk 5, 6 en 14 dagen.

Conclusie: sensibilisatie voor goud kan als mogelijke oorzaak worden beschouwd bij patiënten met allergisch contacteczeem en allergische contactstomatitis en als een pathogenetische of verergerende factor in OLP.

In hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven met 200 patiënten met OLP. Hierbij werd onderzocht of orale maligniteiten geassocieerd kunnen zijn met OLP en of er een intrinsiek maligne potentieel van OLP bestaat of



dat andere, externe factoren ook verantwoordelijk kunnen zijn.⁴

De mogelijke maligne ontanding van OLP blijft nog steeds een controversieel onderwerp. De percentages in de literatuur die worden opgegeven voor maligne ontanding van OLP in een plaveiselcelcarcinoom variëren van 0 tot 10%. Bekende risicofactoren voor orale maligniteiten zijn roken, alcoholmisbruik, ondervoeding, leukoplakie en erythroplakie.

De periode van het vervolgen van de patiënten varieerde van 7 tot 13 jaar (gemiddeld 10 jaar). Drie (1,5%) patiënten ontwikkelden een plaveiselcelcarcinoom in de mondholte op de aanvankelijke plaats van OLP na een periode van 3 tot 6 jaar (gemiddeld 4 jaar). Twee patiënten hadden echter aantoonbare externe risicofactoren (respectievelijk roken en systemische immunosuppressieve therapie).

Conclusies: de resultaten van deze studie geven enig, maar geen overtuigend bewijs voor het feit dat OLP een premaligne aandoening is. Het exacte percentage van eventuele maligne ontanding van OLP is moeilijk vast te stellen, enerzijds omdat er relatief weinig patiënten aanwezig zijn en anderzijds omdat de mogelijke rol van

externe risicofactoren voor orale maligniteiten lastig te bepalen is.

In hoofdstuk 6 wordt een studie beschreven met een groep van 100 patiënten met OLP en een controlegroep van 100 patiënten met psoriasis vulgaris. De doelstellingen waren om de mogelijke relatie in Nederland vast te stellen tussen OLP en hepatitis-C-virusinfectie en of routineonderzoek op hepatitis-C-antilichamen en leverenzymen noodzakelijk is.⁵

In de literatuur wordt de mogelijke relatie tussen OLP en hepatitis-C-virusinfectie nogal tegenstrijdig opgegeven. In bepaalde delen van de wereld met een hoge prevalentie van hepatitis-C-virusinfecties, zoals Brazilië, Japan en Spanje, wordt een positief verband beschreven. Geen positief verband tussen OLP en hepatitis-C-virusinfectie wordt vermeld in gebieden met een lage prevalentie van hepatitis-C-virusinfecties, zoals het Verenigd Koninkrijk en Scandinavië.

Conclusies: onze studie geeft aan dat er geen indicatie is voor routinematig onderzoek op antilichamen tegen hepatitis-C-virus bij patiënten met OLP in Nederland. Leverenzymwaarden dienen alleen te worden bepaald in specifieke, klinisch relevante situaties. De discrepantie in de literatuur omtrent het mogelijke verband tussen OLP en hepatitis-C-virusinfectie zijn grotendeels te verklaren op grond van substantiële verschillen in prevalentie van zowel hepatitis-C-virusinfecties en mogelijk ook van OLP in de wereld.

In hoofdstuk 7 worden gevallen van OLP op kinderleeftijd en een beschouwing van de literatuur beschreven.⁶

Ongeveer 10.000 patiënten jonger dan 18 jaar werden over een periode van 10 jaar gezien op onze polikliniek en slechts bij 3 patiënten kon de diagnose OLP op kinderleeftijd worden vastgesteld.

Ook in de literatuur is OLP op kinderleeftijd zeldzaam en er zijn dan ook maar enkele artikelen over dit onderwerp geschreven. De grote verschillen in de prevalentie van OLP op kinderleeftijd t.o.v. OLP op volwassen leeftijd kunnen slechts ten dele worden verklaard door een lager aantal geassocieerde aandoeningen, auto-immuun fenomenen, infecties, medicamenten en tandheelkundi-

ge vullingsmaterialen bij kinderen. In de literatuur blijkt OLP op kinderleeftijd meer bij kinderen van Aziatische afkomst voor te komen. Ook in onze studie waren 2 van de 3 kinderen van Aziatische afkomst.

Conclusies: orale lichen planus op kinderleeftijd is zeldzaam en daarom is het niet goed mogelijk om definitieve uitspraken te doen over diverse aspecten van dit onderwerp. Orale lichen planus op kinderleeftijd blijkt met name voor te komen bij Aziatische kinderen. De klinische presentatie van OLP op kinderleeftijd lijkt overeen te komen met de presentatie van OLP op volwassen leeftijd. De prognose van OLP op kinderleeftijd lijkt echter in het algemeen gunstiger te zijn dan van OLP op volwassen leeftijd.

In hoofdstuk 8 wordt een studie beschreven met 40 patiënten met een symptomatische vorm van OLP.⁷ Het doel van de studie was het vergelijken van de behandelingsresultaten tussen lokale behandeling met tacrolimuszalf en triamcinolonacetonidezalf en het beoordelen of er verschillen zijn in de perioden van remissie tussen de beide vormen van behandeling. Twintig patiënten werden behandeld met 0,1% tacrolimuszalf en 20 andere patiënten werden behandeld met 0,1% triamcinolonacetonide in 20% hypromellosezalf, beide gedurende 6 weken 4 keer per dag.

Conclusies: behandeling met tacrolimuszalf is aanvankelijk effectiever bij patiënten met OLP dan behandeling met triamcinolonacetonidezalf. Tijdelijke irritatie op de plaats van applicatie van beide zalven komt regelmatig voor, maar leidt niet tot het voortijdig stoppen van de behandeling. Helaas treden er frequent recidieven op binnen enkele weken na het beëindigen van de behandeling in beide groepen van patiënten met OLP.

In hoofdstuk 9 worden klinische richtlijnen voor de benadering van patiënten met OLP beschreven. Diverse belangrijke aspecten zoals anamnese, lichamelijk onderzoek, histopathologie, diagnose, aanvullend onderzoek, algemene adviezen, specifieke behandeling, resultaat van behandeling en het vervolgen van de patiënten met OLP worden in het kort besproken en samengevat in een algoritme (figuur 1).

LITERATUUR

1. Laeijendecker R. Thesis (Erasmus MC Rotterdam): Oral lichen planus. Ridderkerk: Drukkerij Ridderprint, 2005. ISBN 90-5335-068-3.
2. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PGH, van Joost Th, Neumann HAM. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004;140:1431-8.
3. Laeijendecker R, van Joost Th. Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 205-9.
4. Laeijendecker R, van Joost Th, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HAM. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2005;85:516-20.
5. Laeijendecker R, van Joost Th, Tank B, Neumann HAM. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 2005;141:906-7.
6. Laeijendecker R, van Joost Th, Tank B, Oranje AP, Neumann HAM. Oral lichen planus in childhood. *Pediatric Dermatol* 2005;22:299-304.
7. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HAM. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone actonide ointment. *Acta Derm Venereol*, in press.

INGEZONDEN REACTIE

Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering

Graag willen wij bij het recent verschenen artikel "Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering" (Ned Tijdschr Derm Venereol 2005;15:270-6) enige kanttekeningen plaatsen.

Door het willen beschrijven van alle facetten van leishmaniasis aan de hand van een casuïstiek hebben de auteurs en het tijdschrift een onmogelijke taak willen volbrengen, en dat blijkt uit de volgende onderdelen:

1. Voor de Nederlandse situatie is met name Suriname belangrijk. Er wordt melding gemaakt dat er in de Guyana's - waaronder Suriname - een toename van leishmaniasis is geconstateerd. De auteurs verwijzen hiervoor naar het artikel van Herwald in de Lancet uit 1999. In dit artikel wordt echter geen melding gedaan over de situatie in de Guyana's. Er zijn wel andere publicaties waarin een toename is gemeld van cutane leishmaniasis in dit gebied.¹

2. Er wordt in het artikel vervolgens een 29-jarige vrouw beschreven bij wie na een trektocht door de jungle van Bolivia een niet-genezende wond aan het rechter onderbeen ontstond. Er wordt helaas niet vermeld of de wond pijnlijk is (cutane leishmaniasis is niet pijnlijk, behalve bij een secundaire pyodermie).

3. Er wordt niet vermeld of er sprake was van nodulaire lymfangitis. Dit is zeer wel mogelijk bij leishmaniasis die is opgelopen in het Amazonegebied en dit is van belang voor de therapiekeuze.

4. Vervolgens is er onduidelijkheid over het aanvullend onderzoek. Er wordt een *Leishmania*-kweek op *Drosophila*-medium verricht, maar er is niet bij vermeld wat er gekweekt is (bloed, exsudaat, weefsel?) Verderop vermeldden de auteurs dat de *Leishmania*-kweek van een biopt mislukte, omdat er te weinig materiaal was. Onze ervaring is dat een 2-mm biopt uit de rand van de laesie meer dan voldoende materiaal oplevert voor een kweek op de *Leishmania*-parasiet. Nieuwe-wereld *Leishmania*-parasieten zijn moeilijker te kweken dan de oude wereld-varianten, hetgeen de auteurs mogelijk parten heeft gespeeld.²

5. Onder oorzaak wordt de antroponotische cyclus niet besproken.

6. Onder het kopje diagnostiek worden in het artikel de klinische kenmerken van cutane leishmaniasis beschreven. Er wordt vermeld dat het om pijnloze diepere ulcera op de onbedekte huid gaat die maanden bestaan en niet verbeteren met de gebruikelijke lokale behandelingen bij mensen afkomstig uit een endemisch gebied. De ervaring is echter dat de klinische presentatie zeer gevarieerd is. Vaak gaat het om nodulaire, crusteuze en later al dan

niet ulcererende laesies. Zoals eerder vermeld kan een nodulaire lymfangitis aanwezig zijn.³

7. In tabel 2 van het artikel wordt een opsomming gegeven van de meest bekende therapieën, waarbij helaas geen duidelijkheid wordt verschaft bij welke klinische presentaties deze geïndiceerd zijn. Met name verwarrend hierin is de mededeling dat pentamidine om de dag, 4 mg/kg intramusculair gedurende 2 maanden, gegeven moet worden. Al geruime tijd is pentamidine de eerste keus voor de behandeling van cutane leishmaniasis uit de Guyana's. Ook in Colombia zijn goede resultaten gemeld. De behandeling bestaat doorgaans uit 3 tot 5 doseringen van 2-4 mg/kg verdeeld over 2 weken. De in het artikel beschreven bijwerkingen treden bij een hogere dosis op.^{1,4,5,6} Kortom, hier worden niet de huidige inzichten weergegeven en wij ontraden derhalve om deze tabel als leidraad bij een keuze voor therapie alsmede duur en dosering, te gebruiken

8. Als laatste is referentienummer 17 van el-Hassan et al. nergens in een artikel vermeld.

J.E. Zeegelaar
H.J.C. de Vries
W.R. Faber

LITERATUUR

- Lai A Fat EJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, Lai A Fat RF. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol* 2002;41:796-800.
- Faber WR, Oskam L, van Gool T, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 70-4.
- Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi A-G. Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 291-296.
- Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis* 1993;16: 417-25.
- Nacher M, Carme B, Ste Marie D, et al. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guyana. *Ann Trop Med Parasit* 2001;95: 331-336.
- Zeegelaar JE, Steketee WH, van Thiel PP, Wetsteyn JC, Kager PA, Faber WR. Changing pattern of imported cutaneous leishmaniasis in the Netherlands. *Clin Exp Dermatol* 2005;30: 1-5.

COMMENTAAR

Leishmaniasis: opnieuw, met een leidraad voor de therapie

In ons artikel met de titel 'Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering' beschreven wij een jonge vrouw die een ulcus ontwikkelde op haar rechter onderbeen na terugkomst uit het Amazonewoud van Bolivia.¹ In hun ingezonden brief geven de collegae Zeegelaar, De Vries en Faber aan in de beschrijving van de ziektegeschiedenis te missen of de wond pijnlijk was en of er sprake was van nodulaire lymfangitis.

Uit onze bespreking komt duidelijk naar voren dat er bij leishmaniasis sprake is van *niet*-pijnlijke ulcera en dat

was ook het geval bij deze patiënte. Er werd geen beeld van een pyodermie waargenomen, zodat aanvullende therapie niet noodzakelijk was. Onze patiënte had geen nodulaire lymfangitis. Zo dat wel het geval geweest zou zijn, dan hadden we dat natuurlijk beschreven. De aanwezigheid van nodulaire lymfangitis is immers belangrijk, daar dit sneller zal doen besluiten tot het geven van een systemische behandeling.

De bij patiënte uitgevoerde *Leishmania*-kweek op *Drosophila*-medium werd verricht op materiaal verkre-

Tabel 1. Leidraad voor antiparasitaire therapie op basis van determinatie d.m.v. PCR van *Leishmania*-parasieten^a.

Parasiet	Diagnose	Geneesmiddel	
		Eerste keuze	Alternatief
<i>Leishmania braziliensis</i> -complex, ^b (<i>Viannia</i> subgenus) waaronder: <i>L. braziliensis (sensu lato)</i>	(Muco-) cutane leishmaniasis ^c	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)	Amfotericine B (i.v.) Amfotericine B liposomaal (i.v.)
	<i>L. panamensis</i>	Miltefosine (p.o.)	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)
	<i>L. guyanensis</i>	Cutane leishmaniasis (Suriname) ^c	Pentamidine isethionaat (i.m.)
<i>Leishmania donovani</i> -complex	Viscerale leishmaniasis Middellandse Zee gebied	Amfotericine B liposomaal (i.v.)	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)
	Elders	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)	Amfotericine B liposomaal (i.v.) Miltefosine (p.o.)
	Cutane leishmaniasis ^c	Natriumstibogluconaat (lokaal) Overweeg bij klein ulcus ook cryotherapie of geen therapie	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)
<i>Leishmania infantum</i> -complex (inclusief syn. <i>L. chagasi</i>)	Viscerale leishmaniasis Middellandse Zee gebied	Amfotericine B liposomaal (i.v.)	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.) Miltefosine (p.o.)
	Elders	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)	Amfotericine B liposomaal (i.v.)
	Cutane leishmaniasis ^c	Natriumstibogluconaat (lokaal) Overweeg bij klein ulcus ook cryotherapie of geen therapie	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)
<i>Leishmania major</i> -complex	Cutane leishmaniasis ^c	Fluconazol (p.o.) Overweeg bij klein ulcus ook cryotherapie of geen therapie	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.) Paromomycine (lokaal) Itraconazol (p.o.)
<i>Leishmania mexicana</i> -complex (waaronder <i>L. amazonensis</i>)	Cutane leishmaniasis ^c	Natriumstibogluconaat (lokaal) Overweeg bij klein ulcus ook cryotherapie of geen therapie	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.) Paromomycine (lokaal)
<i>Leishmania tropica</i> -complex	Cutane leishmaniasis ^c	Natriumstibogluconaat (lokaal) Overweeg bij klein ulcus ook cryotherapie of geen therapie	Natriumstibogluconaat (i.v./i.m.)

a. Indeling naar de huidige (begin 2005) mogelijkheden van diagnostiek (PCR).

b. Betrek bij de interpretatie van de onderzoeksresultaten de herkomst van de patiënt. (Muco-)cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. braziliensis (sensu lato)* dient in alle gevallen te worden behandeld. *L. panamensis* geeft bij uitzondering mucocutane leishmaniasis. In Suriname komt *L. guyanensis* voor die alleen een huidaandoening veroorzaakt.

c. Bij huidleishmaniasis veroorzaakt door parasieten behorend tot de soortcomplexen *L. donovani*, *L. infantum*, *L. major*, *L. tropica* (opgelopen in de Oude Wereld) kan spontane genezing optreden. Ook een eenvoudig ulcus door parasieten van het *L. mexicana* complex uit Zuid- en Midden Amerika kan spontaan genezen. Lokalisatie in het gelaat dient echter behandeld te worden ter vermindering van littekenvorming.

Tabel 2. Doseringen van de middelen bij leidraad antiparasitaire therapie bij leishmaniasis (tabel 1).

Geneesmiddel	Diagnose	Keuze*	T.W.	Dosering
Amfotericine B	Mucocutane leishmaniasis	2	i.v.	0,5 mg/kg om de dag, tot klinische genezing
Amfotericine B liposomaal	Viscerale leishmaniasis Middellandse Zee gebied (<i>L. donovani</i> -complex, <i>L. infantum</i> -complex) Elders	1	i.v.	4 mg/kg/dg, dag 1-5 en dag 10 (totale dosis 20 mg/kg) Bij recidief zelfde dosering gedurende 10 aaneengesloten dagen (totale dosis 40 mg/kg)
		2		
	Mucocutane leishmaniasis	3		Alleen bij viscerale vorm uit Middellandse Zee gebied: overweeg korte kuur: 10 mg/kg/dg, 2 dagen. Bij immunosuppressie (co-infectie met HIV): tenminste 20 aaneengesloten dagen + onderhoudstherapie (ook tijdens HAART) 4 mg/kg éénmalig per 2-4 weken.
Fluconazol	Cutane leishmaniasis door <i>L. major</i>	1	p.o.	6 mg/kg/dag (max. 200 mg) 6 weken
Itraconazol	Cutane leishmaniasis door <i>L. major</i>	4	p.o.	6 mg/kg/dg (max. 400 mg/dg) in 2x tot 1 maand na klinische genezing, maximaal 2 maanden.
Miltefosine	(Muco-)cutane leishmaniasis door <i>L. panamensis</i> Viscerale leishmaniasis	1	p.o.	2,5 mg/kg/dg, 28 dagen
		2		
Natriumbisphogluconaat	Viscerale leishmaniasis (Muco-)cutane leishmaniasis	1, 2	i.v./i.m.	20 mg Sb/kg/dg 21 dagen herkomst Middellandse Zee gebied 20 mg Sb/kg/dg 28 dagen, herkomst elders Bij viscerale vorm en co-infectie met HIV + onderhoudstherapie (ook tijdens HAART) 20 mg Sb/kg éénmalig per 2-4 weken
		1, 2		
	Cutane leishmaniasis Cutane leishmaniasis	2 1	lokaal	20 mg Sb/kg/dg, 10-20 dagen (maximaal 850 mg/dg) 100 mg Sb/ml in rand van laesie en 1 ml/cm ² tot laesie wit uitslaat 1x per 2 weken tot genezing
Paromomycine	Cutane leishmaniasis	3	lokaal	15% Paromomycine in zalf, 2x daags, 20 dagen
Pentamidine isethionaat	Cutane leishmaniasis (alleen <i>L. guyanensis</i>)	1	i.m.	4 mg/kg, 1x daags om de dag; totaal 4-7 injecties

* Keuze 1: Eerste keus middel; Keuze 2: Tweede keus middel; etc.

gen na het inbrengen van een steriele fysiologisch zoutoplossing in de rand van het ulcus, dat vervolgens weer werd geaspireerd. Van het oorspronkelijke 3-mm biopt bleef, ten gevolge van het verrichte PA-onderzoek, geen materiaal over om een *Leishmania*-kweek uit te voeren. Gezien de resultaten van de PCR werd het opnieuw afnemen van een biopt niet noodzakelijk geacht.

De anthroponotische cyclus zoals die is waar te nemen bij epidemische verheffingen van leishmaniasis in Soedan, India en Afghanistan² hebben we inderdaad niet beschreven. We hebben ons vooral gericht op de klinische presentatie van leishmaniasis en hebben zeker niet de intentie gehad om alle facetten van leishmaniasis te bespreken.

Onder de paragraaf 'Diagnostiek' werden enkele klinische kenmerken genoemd van cutane leishmaniasis. De briefschrijvers zijn van mening dat de klinische presentatie meer gevarieerd is dan daar wordt aangegeven. Zeegelhaar et al. gaan hierbij voorbij aan de zeer uitgebreide beschrijving van de variaties in de klinische presentatie die wij in het artikel bespreken onder het kopje 'Vormen van leishmaniasis' op pagina 272-274.

Terecht stellen de schrijvers dat de tabel waarin de meest gebruikte therapieën, dosering en belangrijkste

bijwerkingen zijn genoemd, niet als leidraad bij een keuze van therapie gebruikt kan worden. Zou dat onze bedoeling geweest zijn, dan hadden we zeker de ziekteverwekker en de klinische presentatie daarbij betrokken. Ook hier geldt dat het niet onze bedoeling was om het onderwerp leishmaniasis allesomvattend te behandelen.

De hier gepresenteerde tabellen 1 en 2, met toestemming overgenomen uit het Vademecum Pediatrische Antimicrobiële Therapie, kunnen wel als een leidraad voor behandeling dienen.³ Daar wordt ook de korte kuur met pentamidine voor *L. guyanensis*-infecties genoemd. Een weken-durende kuur met pentamidine wordt gegeven bij de door ons uiterst zelden geziene *L. aethiopica*-infecties. In dat geval zijn de bijwerkingen te verwachten die wij in tabel 2 van ons artikel hebben aangegeven.

Het door ons aangehaalde artikel van Herwaldt uit 1999 beschrijft inderdaad weliswaar een toename van leishmaniasis in verschillende werelddelen, maar niet specifiek in de Guyana's.⁴ Opmerkelijk genoeg bevat het artikel van Lai A Fat, dat door de schrijvers wordt aangehaald als bron om aan te geven dat er een toename zou zijn in Suriname, hiervoor geen enkele aanwijzing!⁵

Het aantal importinfecties van cutane leishmaniasis uit de Guyana's lijkt toegenomen, maar een toename van

leishmaniasis in die regio wordt niet gestaafd door de literatuur.^{6,7} Op dit moment vindt nader onderzoek en analyse plaats van aanwezige gegevens in Suriname (pers. mededeling, drs. W. van der Meide, K.I.T. Amsterdam). Die studie zal moeten uitwijzen of er daar een toename is van de incidentie.

Om ten slotte te reageren op de laatste opmerking van de brievenafzenders: naar referentie 17 van el-Hassan is wel degelijk verwezen en wel onderaan tabel 1 op pagina 271.

E.M. van der Snoek
F.B. de Waard-van der Spek
J.C. den Hollander
K. Munte
J.F. Sluimers

De tabellen werden met toestemming overgenomen uit Vademecum Pediatrische Antimicrobiële Therapie.³

LITERATUUR

1. Van der Snoek EM, De Waard-van der Spek FB, Den Hollander JC, Munte K, Sluimers JF. Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:270-6.
2. Reithinger R, Mohsen M, Aadil K, Sidiqi M, Erasmus P, Coleman PG. Anthroponotic cutaneous leishmaniasis, Kabul, Afghanistan. *Emerg Infect Dis* 2003;9:727-9.
3. Sluimers JF. Antiparasitaire therapie. In: Hartwig NG, de Laat PCJ, Hanff LM (Red.). *Vademecum Pediatrische Antimicrobiële Therapie*. 3e Ed. Rotterdam: Erasmus MC, 2005: 88-101 (ISBN-13 97-89075340-10-5).
4. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-9.
5. Lai A Fat EJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, Lai A Fat RF. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol* 2002;41:796-800.
6. Carme B, Aznar C, Pradinaud R. Absence of a proven resurgence of Chagas disease or cutaneous leishmaniasis in French Guiana over the last two decades. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:623-5.
7. Carme B. Les parasitoses humaines en Guyane française. *Presse Med* 2001;30:1601-8.

De redactie waardeert de bijdragen van de collegae Zeegelaar e.a. en Van der Snoek over het artikel 'Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering', maar beschouwt de discussie nu als gesloten.

2x bijsluiter

cover III

adv Glaxo Zelitrex fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc