

DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

ARTIKELLEN

De diagnostiek en behandeling van diabetische ulcera

Dermatologie en burn-out

Succesvolle behandeling van ernstig voeteceem met de combinatie van iontoforese en lokale bad-PUVA

Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom (HUVS)

Unilaterale segmentale M. Darier

REFERAAT

Behandeling van lentigo maligna met imiquimod 5% crème

VERBEELDING VAN DE HUID

Kleur bekennen

HABARI ZA KAZI?

Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (III)

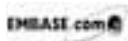
VERENIGINGSNIEUWS

- Promotie N.W.J. Smeets
- Boekbespreking



cover II
adv Wyeth Enbrel 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 geïndexerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

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

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. R.I.F. van der Waal

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

Dr. R.L. van Lecuwen, Referaten
 Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNVD
 J.E. Snauwaert, namens de SNNVD
 Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem
 Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem
 Dr. T.J. Stooft, Referaten
 Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen
 Dr. P.C. van Voorst Vader, Leerzame Ziektegeschiedenissen

REDACTIEADRES

Dr. A.C. de Groot, Schipslootweg 5, 8351 HV Waperveen
 e-mail: ac.degroot@home.nl

INZENDING VAN KOPIJ

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



Reed Business Information

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 MAARSSEN
 Uitgever: M. Blanc
 Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl
 Coverontwerp: Mariël Lam

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. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Chris Janssen, tel.: 0346-577779, e-mail: Chris.Janssen@reedbusiness.nl; Jean-Michel Butter, tel.: 0346-577351, e-mail: Jean-Michel.Butter@reedbusiness.nl. Orderververking, verkoopbewerking of aanleveren advertentiemateriaal: telefoon 0346-577245; telefax 0346-577333.

COPYRIGHT

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaardigd, 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 bedochte 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.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponcerd 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 hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



Nederlands
uitgeversverbond
 Groep uitgevers voor
 vak en wetenschap

INHOUD

ARTIKELN

- 254 **De diagnostiek en behandeling van diabetische ulcera**
Miriam A.M. Loots, Jan R. Mekkes
- 262 **Dermatologie en burn-out**
W. Bergman
- 267 **Succesvolle behandeling van ernstig voeteceem met de combinatie van iontoforese en lokale bad-PUVA**
Ron Tupker
- 270 **Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering**
E.M. van der Snoek, F.B. de Waard-van der Spek, J.C. den Hollander, K. Munte, J.F. Sluiters

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 277 **Hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom (HUVS)**
L.E. Vos, S. de Winter, M.H. Vermeer, N. Kukutsch
- 281 **Unilaterale segmentale M. Darier**
A.J. Jensema, J.D. Bos

REFERAAT

- 284 **Behandeling van lentigo maligna met imiquimod 5% crème**
Tim van Meurs, Gudula Kirtschig

VERBEELDING VAN DE HUID

- 287 **Kleur bekennen**
Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

HABARI ZA KAZI?

- 289 **Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (III)**
Jacqueline Engelen

268 ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

291 BOEKBESPREKING

VERENIGINGSNIEUWS

- 292 **Promotie N.W.J. Smeets**



De diagnostiek en behandeling van diabetische ulcera

Miriam A.M. Loots¹, Jan R. Mekkes²

Ongeveer 15% van alle diabetespatiënten wordt ten minste éénmaal in het leven geconfronteerd met een voetwond.¹ Naar schatting zijn er op dit moment in Nederland minimaal 12.000 patiënten met diabetes die een voetwond hebben.² Dergelijke wonden zijn verantwoordelijk voor 6-20% van alle ziekenhuisopnamen die deze patiënten ondergaan. De opnameduur in een ziekenhuis van een patiënt met diabetes neemt gemiddeld met 59% toe als er sprake is van een wond. Amputatie van een teen, straal of zelfs – in zeer ernstige gevallen – een onderbeen is een gevreesd gevolg van een diabetisch ulcus (figuren 1a en b).

PATHOFYSIOLOGIE VAN DIABETISCHE ULCERA

Bij het ontstaan van diabetische ulcera spelen vaak verschillende factoren gelijktijdig een rol. De belangrijkste oorzaken zijn perifere neuropathie (60-70%)³, arteriële insufficiëntie (15-20%) of een combinatie van beide (15-20%).⁴ Door het ontbreken van de pijnzin worden knellende schoenen, scherpe voorwerpen of een te hoge belasting op de drukplaatsen (vooral over uitstekende gewrichten) niet tijdig opgemerkt. In combinatie met een beperkte gewichtsbeweeglijkheid ontstaat een onnatuurlijke (over)belasting van de voet, die resulteert in weefselschade. De incidentie van perifeer arterieel vaatlijden bij diabetespatiënten ligt 4 tot 5 keer hoger dan bij niet-diabetici. Het betreft bij hen vooral occlusie van de arteriae tibiales en de arteriae peroneae.^{3,5} Infecties dragen bij aan de ernst en de chroniciteit van het diabetisch ulcus. Door hoge glucosebloedspiegels en gestoorde granulocytenchemotaxis is de kans op een wondinfectie verhoogd en verlopen infecties bij diabetici heftiger dan bij niet-diabetici.⁶

DIAGNOSTIEK

Algemeen

Bij de inspectie van de voet let men op afwijkende vormen van de voet en het voetskelet, en op de aanwezigheid van abnormale drukpunten, vaak gekenmerkt door toe-

Samenvatting

De wondgenezing van een diabetische voetwond verloopt over het algemeen zeer traag: 24% van de ulcera geneest binnen 12 weken en 31% binnen 20 weken. Tevens kunnen ernstige complicaties optreden, zoals infectie, sepsis en osteomyelitis, waarvoor amputatie van ledematen noodzakelijk kan zijn. De belangrijkste oorzaken van het chronisch diabetisch ulcus zijn een combinatie van neuropathie, ischemie en infectie. De standaardbehandeling bestaat uit maximale drukontlasting, herstel van de circulatie bij ischemie, behandeling van bijkomende complicaties zoals infecties, optimale diabetesregulatie, débridement en intensieve wondverzorging. De meeste diabetische wonden zullen uiteindelijk met deze standaardtherapie genezen.

Summary

Diabetic leg and foot ulcers are notorious for their slow healing rates and complications such as infection, sepsis and osteomyelitis, which may lead to amputation. The underlying pathology consists of a combination of neuropathy, ischemia and infection. The mainstays of therapy are: 1) off-loading, 2) ensuring appropriate blood flow, 3) treatment of infection, 4) glycemic control, 5) thorough removal of non-vital tissue 6) maintaining a moist wound environment, and 7) patient education. With these measures, the majority of diabetic ulcers will eventually heal.

diabetisch ulcus, pathofysiologie, diagnostiek, antibiotica, wondbehandelingsproducten

diabetic ulcer, pathophysiology, diagnostics, antibiotics, wound dressings

genomen verhoorning (callus, clavus) en/of huidbloedingen. Dikke lagen callus moeten worden verwijderd om eventuele onderliggende huiddefecten zichtbaar te maken. Huiddefecten kunnen met een knopsonde worden gesondeerd om fistels of uitbreiding naar de diepte te onderzoeken.

Neurologisch

Om de aanwezigheid van diabetische polyneuropathie te beoordelen wordt meestal het 10 grams Semmes-Weinstein monofilament (5.07) gebruikt.⁷ Hiermee bepaalt men de protectieve sensibiliteit, wat een goede indruk geeft over het risico dat de patiënt heeft op het ontwikkelen van een ulcus. Aanvullend neurologisch

¹ Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, 010-4616127, m.loots@sfg.nl.

² Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

onderzoek bestaat uit het testen van de aan- of afwezigheid van de achillespeesreflex met de reflexhamer en de vibratiezin van de hallux met behulp van de stemvork⁸. Er is in de literatuur nog geen consensus over de beste criteria op grond waarvan de diagnose diabetische polyneuropathie gesteld moet worden. Geadviseerd wordt om 1 of 2 testen te gebruiken, in de dagelijkse praktijk heeft het gebruik van de monofilamenten - eventueel tezamen met de stemvork - de voorkeur.⁹

Vasculair

Adequaat vasculair onderzoek omvat het beoordelen van de huidtemperatuur en de 'capillary refill', en het palperen van de a. dorsalis pedis en de a. tibialis posterior. Bij twijfel over de pulsaties dient een enkel/arm-indexmeting verricht te worden (systolische tensie gemeten over de a. dorsalis pedis gedeeld door systolische tensie gemeten aan de a. radialis). Een index tussen de 0,9 en 1,15 wordt als normaal beschouwd. Bij diabetici kan de meting foutief te hoog uitvallen door verminderde comprimeerbaarheid van de onderbeenarteriën ten gevolge van mediasclerose.¹⁰ Meting van de systolische bloeddruk aan de teen kan dan aanvullende informatie geven. Duplex-onderzoek en ten slotte angiografie, de gouden standaard voor het in

kaart brengen van de arteriën, maken het vaatonderzoek compleet.¹¹

Bacteriologisch

Vrijwel alle chronische wonden zijn secundair gekoloniseerd door bacteriën, maar dit heeft meestal geen klinische betekenis. Het besluit om antibiotica voor te schrijven wordt dan ook niet genomen alleen op basis van een kweekuitslag, maar op grond van klinische tekenen van infectie zoals koorts en lokale ontstekingsverschijnselen (roodheid, warmte, pijn, zwelling). Verder dient men zich te realiseren dat bij het afnemen van een wondkweek alleen de oppervlakkige flora wordt gekweekt; diep in de wond kan een heel andere flora aanwezig zijn. Bij osteomyelitis is het van groot belang representatief materiaal (kweken, liefst kweekbiopten) uit de diepte te nemen, bij voorkeur uit het bot.¹² Osteomyelitis is op een gewone röntgenfoto niet altijd vast te stellen, een MRI-scan of een botscaan met gelabelde leukocyten zijn gevoeligere methoden.¹³ In recent onderzoek bij de neuropathische voet als gevolg van M. Hansen is de MRI zeer bruikbaar gebleken bij het opsporen van osteomyelitis (bijna even betrouwbaar als een positieve kweek van verkregen bot).¹⁴ De MRI komt in steeds meer ziekenhuizen beschikbaar, een klein apparaat voor de voet is in ontwikkeling.



Figuur 1a. Diabetisch ulcus op de plantaire zijde van de rechtervoet bij een patiënt met NIDDM. De tweede, derde en vierde teen zijn reeds geamputeerd als gevolg van osteomyelitis.



Figuur 1b. Dezelfde voet, 3 jaar later. Een nieuw diabetisch ulcus ontwikkelde zich aan de mediale zijde van het metatarso-falangeale gewricht. Hierop ontstond een therapie resistente artritis en osteomyelitis waarvoor amputatie noodzakelijk was.

BEHANDELING

De standaardbehandeling van het diabetisch voetulcus bestaat uit de behandeling van infecties, herstel van de circulatie bij ischemie, optimale diabetesregulatie, maximale drukontlasting en intensieve wondverzorging, waaronder chirurgisch wondtoilet.

De behandeling van infecties¹⁵⁻¹⁸

De keuze van de antibiotica wordt afgestemd op het klinisch beeld en de gekweekte bacteriën, waarbij men rekening moet houden met niet-representatieve kweekuitslagen. Bij nog onbekende kweek kiest men (blind) een breed middel of een combinatie van antibiotica, gericht op de meest voorkomende bacteriën (tabel 1). Antibiotica die hiervoor in aanmerking komen zijn opgesomd in tabel 2 met de juiste doseringen. In tabellen 3 (oraal) en 4 (parenteraal) wordt een overzicht gegeven van de gevoeligheid van de diverse bacteriën voor de meest gebruikte antibiotica. Bij een oppervlakkig ogende infectie is flucloxacilline (Floxapen[®]) 4 d.d. 500 mg gedurende 10 dagen een goede keuze. Een alternatief is het iets breder werkende amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin[®]) 3 d.d. 625 mg. Bij het vermoeden op anaëroben en een diepere infectie verdient de combinatie van ciproxin 2 d.d. 750 mg met clindamycine 4 d.d. 300 mg de voorkeur. In laatst genoemd geval dient de duur van het antibioticagebruik af te hangen van het klinisch beeld. De dosering en de wijze van toediening zijn afhankelijk van de ernst van de infectie. In de meeste gevallen volstaan orale antibiotica zoals genoemd in tabel 3, die – mits in voldoende hoge dosering gegeven – goed doordringen in alle weefsels en botten. In een aantal gevallen zal intraveneuze toediening nodig zijn (tabel 4). Bij osteomyelitis wordt geadviseerd niet alleen met een hoge dosering, maar ook langdurig (minimaal 6 weken, daarna op gelei-

Tabel 1. Meest frequent gekweekte bacteriën uit weefsel en bot bij de geïnfecteerde diabetische voet.

Aërobe bacteriën	Anaërobe bacteriën
Gram-positief	Gram-positief
- <i>Staphylococcus aureus</i>	- <i>Peptococcus</i> species
- <i>Streptococcus</i> species	- <i>Peptostreptococcus</i> species
- <i>Enterococcus</i> species	- <i>Clostridium</i> species
- <i>Corynebacterium</i>	
- <i>Bacillus</i> species	
Gram-negatief	Gram-negatief
- <i>Proteus</i> species	- <i>Bacteroides fragilis</i>
- <i>Enterobacter</i> species	- <i>Bacteroides</i> species
- <i>Escherichia coli</i>	
- <i>Klebsiella</i> species	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
- <i>Morganella morganii</i>	
- <i>Serratia marcescens</i>	
- <i>Acinetobacter</i>	
- <i>Bacillus</i> species	

Tabel 2. Antibiotische therapieschema's (blind) bij de geïnfecteerde diabetische voet.

Milde infectie / oppervlakkige infectie / geen bedreigde voet

oraal

- flucloxacilline (Floxapen[®]) 4 d.d. 500 mg
- clindamycine (Dalacin[®]) 4 d.d. 300 mg
- amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin[®]) 3 d.d. 500/125 mg
- cefalexine (Keforal[®]) 4 d.d. 500 mg
- ciprofloxacine (Ciproxin[®]) 2 d.d. 500-750 mg

parenteraal

- amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin[®]) 3 d.d. 1000/200 mg
- cefazoline (Kefzol[®]) 3 d.d. 1-2 g of cefradine (Maxisporin[®]) 4 d.d. 500-1000 mg
- clindamycine (Dalacin[®]) 4 d.d. 600 mg

Ernstige infectie / diepe infectie / bedreigde voet

oraal

- ciprofloxacine (Ciproxin[®]) 2 d.d. 750 mg + clindamycine (Dalacin[®]) 4 d.d. 300 mg
- amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin[®]) 3 d.d. 500/125 - 1000/250 mg

parenteraal

- cefuroxim (Zinacef[®]) 3 d.d. 1.5 g of ceftriaxon (Rocephin[®]) 2 d.d. 1 g + metronidazol 4 d.d. 500 mg of clindamycine (Dalacin[®]) 4 d.d. 600 mg
- cefazoline (Kefzol[®]) 3 d.d. 1-2 g + metronidazol 3 d.d. 500 mg
- amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin[®]) 3-4 d.d. 2000/200 mg
- cefoxitine (Mefoxin[®]) 2-3 d.d. 1 g of cefotaxim (Claforan[®]) 4 d.d. 1 g
- piperacilline-tazobactam (Tazocin[®]) 3 d.d. 4g/500 mg
- ceftazidim (Fortum[®]) 3 d.d. 500-1000 mg

Zeer ernstige infectie / sepsis / levensbedreigende situatie

parenteraal

- ceftazidim (Fortum[®]) 3 d.d. 1000 mg
- imipenem-cilastatine (Tienam[®]) 4 d.d. 500 mg*
- ceftazidim (Fortum[®]) 3 d.d. 500-1000 mg + clindamycine (Dalacin[®]) 4 d.d. 600 mg*
- piperacilline-tazobactam (Tazocin[®]) 3 d.d. 4g/500 mg*
- vancomycine 2 d.d. 1 g + metronidazol + aztreonam (Azactam[®]) 2-3 d.d. 1-2 g
- flucloxacilline (Floxapen[®]) 6 d.d. 1 g + gentamycine of tobramycine 1 d.d. 4 mg/kg

* tobramycine of gentamicine 1 d.d. 240 mg (3 mg/kg) kan worden toegevoegd gedurende de eerste 3-5 dagen

Tabel 3. **Orale antibiotica bij de geïnfecteerde diabetische voet.**

	flucloxacilline	clindamycine*	amoxicilline-clavulaanzuur	Cefalexine	ciprofloxacine	clindamycine + ciprofloxacine	metronidazol
<i>Staph. aureus</i> MSSA	+	+	+	+	+	+	-
<i>Staph. aureus</i> MRSA	-	-	-	-	-	-	-
<i>Staph. β-lactamase</i> +	+	+	+	±	+	+	-
<i>Streptococcus</i> species	+	+	+	+	±	+	-
<i>Enterococcus</i> species	-	-	+	-	±	±	-
<i>Corynebacterium</i>	-	-	-	-	+	+	-
<i>Proteus</i> species	-	-	±	+	+	+	-
<i>Enterobacter</i> species	-	-	-	-	+	+	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+	+	+	-
<i>Klebsiella</i> species	-	-	-	+	+	+	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	±	±	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	±	±	-
<i>Acinetobacter</i>	-	-	-	-	+	+	-
<i>Peptococcus</i> species	-	+	+	+	-	+	+
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	±	+	+	+	-	+	+
<i>Clostridium</i> species	+	+	+	-	-	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	±	+	-	-	-	+	+

+: gevoelig, -: niet gevoelig, ±: meestal gevoelig.

MSSA: methicillin-sensitieve *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*.

* *S. aureus* kan resistent worden voor clindamycine.

Tabel 4. **Parenterale antibiotica bij de geïnfecteerde diabetische voet.**

	cefa-zoline	clinda-mycine	cefuroxim + metronidazol	cefuroxim + clinda-mycine	cefazoline + metronidazol	amoxi-cilline - clavulaanzuur	cefoxitine of cefotaxim*	pipera-cilline + tazobactam	cefta-zidim	imipe-nem - cila-statine	cefta-zidim + clinda-mycine	flucloxacilline + gentamycine	vanco-mycine + metronidazol + aztreonam
<i>Staph. aureus</i> MSSA	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±	+	+
<i>Staph. aureus</i> MRSA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Staph. β-lactamase</i> +	±	+	+	+	±	+	±	+	±	±	+	+	+
<i>Streptococcus</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterococcus</i> species	-	-	-	-	-	+	-	+	-	±	-	+	+
<i>Corynebacterium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Proteus</i> species	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter</i> species	+	-	±	±	-	-	-	+	±	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella</i> species	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	+	+	+
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Acinetobacter</i>	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+	±	±	±
<i>Peptococcus</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+
<i>Clostridium</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	±	+

+: gevoelig, -: niet gevoelig, ±: meestal gevoelig.

MSSA: methicillin-sensitieve *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*.

* Cefotaxim is werkzaam tegen *Serratia* en sommige *Enterobacter*, *Pseudomonas* en *Acinetobacter* species.

de van het klinisch beeld) te behandelen. Compromissen zoals eerst 2 weken i.v. behandelen en dan 4 weken of langer oraal voortzetten zijn mogelijk. Goede evidence-based richtlijnen zijn niet voorhanden, de diversiteit en de complexiteit van de diabetische voetulcera maakt dit soort onderzoek ook moeilijk. Gentamycine en tobramycine i.v. zijn effectieve middelen bij o.a. *Pseudomonas*,

maar ook vrij toxisch, vooral ototoxisch. Het risico kan worden beperkt door de dagdosering in één gift te geven en de duur te beperken tot 3-5 dagen.

Herstel van circulatie bij ischemie

Ernstige arteriële insufficiëntie vereist een vaatchirurgische behandeling, die kan bestaan uit een femoro-pop-

Tabel 5. Wondbehandelingsproducten voor diabetische voetulcera.

Oppervlakkige, niet-ondermijnde wonden zonder tekenen van wondinfectie	<ul style="list-style-type: none"> - hydrofiber - dun schuimverband - folie - hydrocolloïden (dun) - vet gaas + secundair verband - nonadherente wondcontactlaag + secundair verband
Diepere wonden en holten zonder tekenen van wondinfectie <i>NB: bij veel wondvocht frequent verwisselen en geen occlusief secundair verband toepassen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - hydrogel - hydrofiber - alginaat, eventueel bevochtigd
Oppervlakkige wonden met tekenen van wondinfectie <i>NB: bij infectie altijd ook systemische antibiotica</i>	<ul style="list-style-type: none"> - povidon-jood zalfgaas - chloorhexidine zalfgaas - fusidinezuur zalfgaas - hydrofiber met zilver - zilververband
Diepe wonden met tekenen van infectie <i>NB: bij infectie altijd ook systemische antibiotica</i>	<ul style="list-style-type: none"> - cadexomeerjoodpasta - hydrofiber met zilver - zilververband
Diepe wonden met veel necrose en tekenen van wondinfectie <i>NB: bij infectie altijd ook systemische antibiotica</i>	necrotomie, gevolgd door: <ul style="list-style-type: none"> - gazen gedrenkt in EUSOL of EUSOL – paraffine - gazen gedrenkt in andere antiseptische oplossingen
Droge necrose zonder ontstekingsverschijnselen	- droog verbinden en beschermen tot aan chirurgisch ingrijpen
NB. Uiteraard geldt voor de poliklinische patiënt dat het wondbehandelingsproduct van keuze geen drukverhogend moment (of zo weinig mogelijk druk) voor de voet mag opleveren.	

litale of crurale bypass of andere, intravasculaire technieken zoals ballondilatatie, atherotomie, endovasculaire laserchirurgie of het plaatsen van stents.¹⁹

Optimale diabetesregulatie

Het nauwkeurig stabiel instellen van de bloedglucosepiegels is van wezenlijk belang om de late vasculaire en neurologische complicaties van diabetes te beperken.^{16,20} Onderzoek is gaande naar nieuwe methoden om insuline toe te dienen, zoals via inhalatie of door middel van een volledig autonoom functionerende geïmplanteerde pancreas.^{21,22}

Drukontlasting

Drukontlasting is essentieel voor de genezing van het diabetisch ulcus. Herhaalde beschadiging van de huid door slecht passend schoeisel is de meest voorkomende oorzaak van recidiverende diabetische ulcera. Een andere oorzaak is het ontstaan van abnormale drukpunten ten gevolge van structurele voetdeformaties (artrose, standsafwijkingen, ingezakt voetgewelf). Er is geen consensus over de beste methode van drukontlasting. Er is één gerandomiseerde studie waarin de effectiviteit van de behandeling met gips (total contact cast) vergeleken is met andere drukreducerende technieken.²³ Armstrong en co-auteurs concludeerden daaruit dat door ingipsen een significant groter aantal diabetische ulcera in kortere tijd geneest.

Deze methode is gecontra-indiceerd bij geïnfecteerde of ischemische ulcera. Het plantair ulcus dient dan ook, indien er geen sprake is van infectie, bij voorkeur behandeld te worden met 'total contact casting', waarbij het gips wordt gemodelleerd naar de vorm van de voet.

Ofschoon er geen goede studies zijn die het nut van therapeutisch schoeisel aantonen,²⁴ is een voor de hand liggend advies dat diabetespatiënten goed passende, niet-knellende schoenen moeten dragen, met een zool van drukabsorberend materiaal, waarbij de druk over de gehele voetzool verdeeld wordt, en waarbij ruimte is gemaakt ter plaatse van uitstekende botdelen. Recentelijk beschreven Dahmen et al. een leidraad voor de medische vereisten voor en de technische mogelijkheden van orthopedisch schoeisel.²⁵ Therapietrouw is in de praktijk een groot probleem, patiënten dragen maar al te vaak hun kostbare aangemeten orthopedische schoenen niet.

Wondverzorging

Chirurgische verwijdering van necrotisch materiaal tot aan vitaal bloedend weefsel heeft een bewezen positief effect op de wondgenezing bij diabetische ulcera.²⁶ Er is geen bewijs voor de effectiviteit van enzymatische wondreiniging (bijvoorbeeld collagenase) of andere niet-mechanische débridementtechnieken zoals reiniging middels maden, hydrogel, mono- en polysacchariden (Debrisan,) en cadexomeerjood (Iodosorb®).²⁷

Wondbehandelingsproducten

Evidence-based adviezen?

Er zijn veel verschillende wondbedekkers en wondverzorgingsproducten op de markt voor de behandeling van chronische ulcera.^{28,29} Er is echter weinig gecontroleerd vergelijkend onderzoek gedaan naar hun effectiviteit bij de behandeling van diabetische voetulcera. In twee eerdere, gedetailleerde systematische reviews over wondbehandeling bij diabetische ulcera en bij andere chronische wonden werd geconcludeerd dat de kwaliteit van de studies (opzet, eindpunten, patiëntenaantallen) onvoldoende is om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van wondbedekkers.^{30,31} De consequentie daarvan is dat het helaas niet mogelijk is om een behandeladvies te geven dat volledig evidence-based is. De hieronder genoemde adviezen zijn daarom gebaseerd op studies van lager bewijsniveau en op expert opinies.

Keuze van wondbedekkers (tabel 5)

De algemene principes die voor wondbehandeling gelden, waarbij de keuze van wondbedekkers wordt gemaakt op grond van het aspect van de wond (zwartnecrotisch, geel débris/beslag, of rood granulerend) en op de mate van exsudaat (droog, gering exsudaat, sterk exsudatief) zijn ook bruikbaar voor de diabetische voet, met enkele aanpassingen.

De eerste aanpassing heeft te maken met de voortgaande discussie over *nat versus droog*. Het is bewezen dat wonden waarin een vochtig klimaat wordt gecreëerd sneller genezen dan droge wonden.^{32,33} Dit principe geldt ook voor het diabetische ulcus.³⁴ Een vochtig wondklimaat kan worden gerealiseerd met verschillende wondbedekkers zoals occlusieve hydrocolloïdverbanden, hydrogels, hydrofibers, films, schuimverbanden en bij voldoende exsudaat ook alginaten.^{28,29} Door vochtige wondbehandeling toe te passen wordt autolytisch débriement gestimuleerd. Er worden condities geschapen waarin leukocyten en macrofagen optimaal functioneren, groeifactoren vrijkomen, fibroblasten en endotheelcellen aangezet worden tot proliferatie en de epithelialisatie sneller verloopt.³⁵ *Occlusieve verbanden* zijn echter niet voor alle typen diabetische ulcera geschikt, vooral niet indien het om diepe ondermijnde ulcera gaat of ulcera waarin pezen bloot liggen.³⁶ Occlusie kan averechtse effecten hebben als exsudaat wordt ingesloten met mogelijke uitbreiding van infectie als gevolg. Hydrogels, hydrofibers, schuimverbanden of alginaten zijn dan een betere keuze, aangezien de afvoer van wondexsudaat daardoor niet belemmerd wordt en tegelijkertijd een vochtige wondomgeving wordt gegarandeerd.^{36,37}

Hydrocolloïden zijn vanwege hun occlusieve karakter wel geschikte producten in de preventieve sfeer (bescherming van de huid) en voor oppervlakkige, niet-ondermijnde wonden, zonder tekenen van wondinfectie.³⁶ Bij gebruik van een hydrocolloïd moet de dikte van het verband en de frequentie van verbandwisselen worden afgestemd op de hoeveelheid wondvocht om ophoping van vocht en maceratie van wondranden te voorkomen. Wondranden kunnen worden beschermd

tegen de inwerking van vocht met barrièrecremes of films. *Hydrogels* zijn bij uitstek geschikt voor droge wonden, *hydrofibers* voor exsudatieve wonden.^{38,39} Vanwege hun sterk absorberende eigenschappen zijn *alginaten* geschikt voor sterk exsudatieve wonden, ook geïnfecteerde ulcera, onder voorwaarde dat het verband frequent wordt verwisseld en dat alle resten goed worden verwijderd. Hydrogels zijn overigens ook effectiever en eenvoudiger in het gebruik dan frequente verbandwisseling met vochtige (NaCl) gazen.^{40,41}

Films zijn occlusief, dus daarvoor gelden dezelfde beperkingen als voor de hydrocolloïden. Daarnaast hebben films geen absorberende laag. Ze zijn daarom hooguit geschikt bij oppervlakkige, weinig exsudatieve wonden, bijvoorbeeld oppervlakkige drukulcera (decubitus graad 2) bij patiënten met diabetes. *Schuimverbanden* worden vaak gebruikt bij de diabetische voet. Vrijwel alle producten bestaan uit een poreus polyurethaanschuim voorzien van een occlusieve folie-toplaag. Ook deze producten kunnen worden gebruikt bij oppervlakkige ulcera zonder tekenen van wondinfectie. Er is geen bewijs dat binnen deze categorieën verbandmiddelen het ene product beter werkt dan het andere.

De tweede nuancering met betrekking tot vochtige wondbehandeling betreft het diabetisch ulcus met droge necrose zonder ontstekingsverschijnselen. Een dergelijk ulcus kan beter droog verbonden worden met een beschermend verband tot aan het moment van chirurgisch ingrijpen. Verder is vochtige wondbehandeling nooit een op zichzelf staande therapie bij de diabetische voet, maar een aanvulling op andere handelingen zoals het verwijderen van necrotisch weefsel en het controleren van wondinfectie middels systemische antibiotica.

De zilver-bevattende wondbedekkers zijn (nog) niet systematisch onderzocht bij diabetische voetulcera. Op grond van de producteigenschappen lijken zilververbanden geschikt voor de diabetische voet.^{34,36} Acticoat is zeer dun en kan bij oppervlakkige wonden gebruikt worden. Voor Aquacel Ag geldt dezelfde toepassing. Deze hydrofiber kan ook in holtes toegepast worden, in droge vorm bij exsudatieve wonden en eventueel bevochtigd met water - NaCl is niet nodig - bij droge wonden. Ook Actisorb kan bij exsudatieve wonden worden toegepast. Bij het gebruik van zilververbanden moet men zich realiseren dat de prijs vele malen hoger is dan die van de bekende andere antiseptica, terwijl nog niet aangetoond is dat ze effectiever zijn.

Goed wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van antiseptica ontbreekt. Er is slechts één studie bij 35 patiënten, waaruit bleek dat cadexomeerjood (Iodosorb[®]) minstens zo effectief is als frequent aangebrachte NaCl-gazen.⁴² Iodosorb is beschikbaar als een pasta met wondvochtabsorberende eigenschappen die kan worden gemodelleerd naar de vorm van de wond. Experts menen verder dat Iodosorb een geschikt product lijkt voor diepere wonden (cavity wounds) en dat povidonjoodgazen (Betadine[®]) geschikt zijn voor oppervlakkige wonden.³⁶ Bij allergie voor jodium kunnen chloorhexine- of fusidinezuurgazen gebruikt worden.

Bij sterk gecontamineerde wonden kan (naar analogie van het beleid bij decubitus ulcera) EUSOL (Edinburgh University Solution Of Lime) worden toegepast, of gazen gedrenkt in chloorhexidine-oplossing. Mits op goede indicatie toegepast (gecontamineerde/geïnfec-teerde wonden) en aanvullend op standaardbehandelingen zoals necrotomie en systemische antibiotica, is er zeker een plaats voor producten die de hoeveelheid bacteriën in een wond verminderen of de wond beschermen tegen nieuwe infecties. In schone wonden behoren antiseptica niet te worden gebruikt.^{34,36,37}

Een andere eis die gesteld wordt aan wondbedekkers die poliklinisch gebruikt worden voor diabetische ulcera op basis van neuropathie is dat ze dun moeten zijn, zodat zij geen extra drukverhogend moment voor de voet opleveren. Dit maakt hydrofibers met of zonder zilver en dun schuimverband met de plakkant op het ulcus tot zeer geschikte producten voor de behan-

deling van het diabetisch ulcus. In tabel 5 wordt per indicatie (diepte, infectie, mate van exsudatie) aangegeven welke wondbehandelingsproducten hiervoor geschikt zijn.

Nieuwe technologische ontwikkelingen voor therapieresistente ulcera

De meeste diabetische wonden genezen uiteindelijk met standaardtherapie. Ongeveer 24% van de patiënten geneest binnen 12 weken en 31% binnen 20 weken.⁴³ Ongeveer 15% van alle patiënten reageert echter onvoldoende op conventionele therapie en komt dan in aanmerking voor behandelingen die voortkomen uit nieuwe technologische ontwikkelingen, zoals de applicatie van groeifactoren, het gebruik van extracellulaire matrixproducten, huidvervangende materialen en hyperbare zuurstoftherapie. Hierop zullen we in een volgend artikel nader ingaan.

LITERATUUR

- Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(suppl.):5-10.
- Bakker K, Schaper NC. Het diabetisch voetulcus: nieuwe ontwikkelingen in de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:409-12.
- Shaw EJ, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes* 1997;46(suppl.):58-61
- Pecaro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-521.
- Sumpio BE. Foot ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:787-793.
- Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 1999;34:738-746.
- Mayfield J, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract* 2000;49(suppl.):17-29.
- De Heus-Van Putten MA, Schaper NC, Bakker K. The clinical examination of the diabetic foot in daily practice. *Diab Med* 1996;13(suppl.):55-57.
- CBO. Diabetische voet. Utrecht: CBO, september 1998.
- Wutschert R, Bounameaux H. Predicting healing of arterial leg ulcers by means of segmental systolic pressure measurements. *Vasa* 1998;27:224-228.
- Dyett JF, Nicholson AA, Ettles DFE. Vascular imaging and intervention in peripheral arteries in the diabetic patient. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl.):16-22.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-1912.
- Morrison WB, Ledermann HP, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;9:603-613.
- Maas M, Slim EJ, Hoeksma AF, et al. MR imaging of neuropathic feet in leprosy patients with suspected osteomyelitis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002;70:97-103.
- Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Diabetische voet. In: NDF-CBO. Diabetische retinopathie, diabetische nefropathie, diabetische voet & hart- en vaatziekten bij diabetes mellitus. Utrecht: CBO, 1998:53-93 (ISBN 90-6910-217-X).
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994;331:854-860.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering Jr RC, et al. The Sanford Guide to antimicrobial therapy. Vienna (Virginia): Antimicrobial Therapy Inc, 1997.
- Sauerwein RW, Netten PM, Koopmans PP. Antibiotische therapie bij diabetische voetulcera. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:557-560.
- Bell P. Surgical reconstruction for critical ischemia. In: Dormandy JA, Stock G, (red.). Critical leg ischemia - it's pathophysiology and management. Berlijn: Springer-Verlag, 1990:73-86.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- Gonda I. The ascent of pulmonary drug delivery. *J Pharm Sci* 2000;89:940-945.
- Jaremko J, Rorstad O. Advances towards the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:444-450.
- Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound. A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24:1019-1022.
- Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
- Dahmen R, Haspels R, Koomen B, et al. Therapeutic footwear for the neuropathic foot: an algorithm. *Diabetes Care* 2001;24:705-709.
- Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-64.
- Bradley M, Cullum N, Sheldon T. The debridement of chronic wounds: a systematic review. *Health Technology Assessment* 1999;3:1-78.
- Ovington LG. Dressings and adjunctive therapies: AHCPR guidelines revisited. *Ostomy/Wound Management* 1999;45(suppl.):94-106.
- Fisken RA, Digby M. Which dressing for diabetic foot ulcers? *Pract Diab Int* 1996;13:107-109.
- Majid M, Cullum O, O'Meara S, Sheldon T. Systematic review of wound care management (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000;4:111-153.
- Bradley M, Cullum N, Nelson EA, et al. Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assess* 1999;3 (17 Pt 2).

32. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-294.
33. Jonkman MF, Hoeksma EA, Nieuwenhuis P. Accelerated epithelialization under a highly vapor-permeable wound dressing is associated with increased precipitation of fibrin(ogen) and fibronectin. *J Invest Dermatol* 1990;94:477-84.
34. Brem HB, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004;187:1S-10S.
35. Field CK, Kerstein MD. Overview of wound healing in a moist environment. *Am J Surg* 1994; 167(suppl.):2-6.
36. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller R, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:S100-S103.
37. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S78-S89.
38. Piagessi A, Bacetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L. Sodium carboxyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabet Med* 2001;18:320-324.
39. Brunner U, Eberlein T. Experiences with hydrofibres in the moist treatment of chronic wounds, in particular of diabetic foot. *Vasa* 2000;29:253-257.
40. Jensen JL, Seeley J, Gillin B. Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998;11:S1-S4.
41. Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers. The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
42. Apelqvist J, Tennvall R. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Dermatol Venereol* 1996;76:77-83.
43. Margolis DJ, Kantor J, Jesse BA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. *Diabetes Care* 1999;22:692-695.

3x bijsluiter

Dermatologie en burn-out

W. Bergman

INLEIDING

In dit artikel wil ik laten zien dat het vak van dermatoloog enkele risicofactoren in zich heeft voor burn-out, zal ik het "klinisch beeld" van deze aandoening beschrijven en de fasen van herstel bespreken. Velen van u zijn ervan op de hoogte dat ik zelf enkele jaren geleden een periode van burn-out heb doorgemaakt en deze ervaring vormt ook de motivatie voor het schrijven dit artikel. Ik hoop hiermee collegae die zich hierin herkennen te bemoedigen en vooral te bewegen snel werk te maken van (het zoeken naar) professionele begeleiding. Het staat vast dat hoe eerder men professionele hulp zoekt, hoe korter de periode van werkonderbreking hoeft te zijn en hoe kleiner de kans op een recidief. Een goede burn-out supervisor zal niet alleen terugkeer naar het werk faciliteren, maar zelfs uw gehele kwaliteit van leven een impuls ten goede geven!

WAT IS BURN-OUT?

Burn-out is een werkgerelateerd stressbeeld als gevolg van een zeer chronische disbalans tussen draaglast en draagkracht, stressbestendigheid en stresshantering, tussen moeten en willen, tussen plicht en plezier. Het beeld is in 1974 voor het eerst beschreven door de Amerikaanse psychiater Freudenberg¹ en is vooral van toepassing op mensen werkzaam in de gezondheidszorg en het onderwijs. De drie kernsymptomen zijn mentale uitputting, distantie van het werk en competentieverlies. In tabel 1 zijn de symptomen samengevat zoals genoemd in de literatuur; er zijn accentverschillen tussen de diverse auteurs.^{2,3} De volgorde van de symptomen in de tabel is willekeurig. Tot de symptomen die het gemakkelijk opvallen behoren afkeer van het werk, cynisme, prikkelbaarheid en vluchtgedrag ("escapisme"). Bij escapisme moet ook worden gedacht aan minder voor de hand liggende symptomen zoals te veel televisie kijken, het lezen van stapels thrillers, koopverslaving (consumentisme) en dergelijke.

Het meest kenmerkende gevoel bij patiënten met burn-out is weliswaar de mentale vermoeidheid, maar daarnaast zie je vaak een scala aan vage lichamelijke

Samenvatting

Burn-out werd in 1974 herkend als een werkgerelateerde, chronische stress bij werkers in de gezondheidszorg. Burn-out is het gevolg van een zeer langdurig verstoorde balans tussen draaglast en draagkracht, stressbestendigheid en stresshantering. De drie kernsymptomen zijn mentale uitputting, distantie van het werk en competentieverlies. Ziek makende werkomstandigheden zijn onder andere het hebben van veel taken tegelijk en korte consulten met veel administratie, kenmerkend voor (o.a.) de dermatologische praktijk. Persoonsgebonden kenmerken zoals een neiging tot perfectionisme, een groot verantwoordelijkheidsgevoel en ambitie spelen ook een grote rol bij burn-out. Burn-out kan worden voorkomen door de persoonlijke draagkracht te vergroten en persoonlijke valkuilen te herkennen.

Summary

Burn-out has been recognised since 1974 as a work-related, chronic stress in medical professionals. Burn-out is a syndrome defined by the three principal components of emotional exhaustion, depersonalisation, and diminished feelings of personal accomplishment. As dermatology is characterized by multi-tasking and high patient turn-over, dermatologists are at risk for burn-out. Personal characteristics (e.g. perfectionism, feelings of responsibility) may also be major factors in developing burn-out. Strategies to prevent burn-out consist of strengthening the personal bearing power and recognizing personal pitfalls.

burn-out - beleid bij burn-out - preventie van burn-out - persoonlijke groei

burn-out - management of burn-out - prevention of burn-out - spiritual growth

klachten (lichamelijke vermoeidheid, slaapproblemen en functionele pijnklachten), die veelal passen in het kader van reeds bekende medische problemen en daarom langdurig onjuist geïnterpreteerd worden. Artsen zijn sterk in het rationaliseren van hun klachten, in plaats van te komen tot introspectie.

RISICOFACTOREN

In tabel 2 worden de risicofactoren voor burn-out weergegeven, zowel die welke gerelateerd zijn aan werkomstandigheden als die relatie hebben met persoonsgebonden

Correspondentie-adres:

W. Bergman, dermatoloog LUMC, Marelaan 19, 2341 LA Oegstgeest,
Tel. 071-5190436, E-mail: wilmabergman@planet.nl

Tabel 1. Kenmerken van burn-out.

- psychische vermoeidheid
- emotionele en lichamelijke uitputting
- prikkelbaarheid, ook in andere levensdomeinen
- afkeer van het werk, cynisme
- verminderde competentie, onzekerheid
- concentratie- en geheugenstoornissen
- neiging tot het krijgen van ongelukjes (accident-proneness)
- vluchten in alcohol of pijnstillermisbruik (of andere vormen van escapisme)
- piekeren, slecht slapen
- moeite met opstaan
- niet meer kunnen genieten

Tabel 2. Risicofactoren voor burn-out.

- Aan het werk gerelateerde factoren
- hoge werkdruk
 - gebrek aan autonomie
 - gebrek aan sociale steun
 - gebrek aan waardering
 - veel wijzigingen in de werkcontext
 - interpersoonlijke factoren/conflicten
- Aan de persoon gerelateerde factoren
- perfectionisme
 - groot verantwoordelijkheidsgevoel
 - ambitie
 - moeite met delegeren
 - behoefte aan controle
 - narcisme en ijdelheid
 - niet naar eigen signalen luisteren, geen introspectie

den kenmerken.⁴ Tot aan het werk gerelateerde factoren behoren hoge werkdruk, gebrek aan autonomie, gebrek aan sociale steun en gebrek aan waardering. Bij aan de persoon gerelateerde factoren moet men onder meer denken aan perfectionisme, groot verantwoordelijkheidsgevoel en ambitie.

Wat draaglast betreft, uiteraard verschilt deze van mens tot mens. Daarbij is de objectieve zwaarte van een last minder belangrijk dan de manier waarop mensen tegen hun verplichtingen aankijken. Of iets als een "probleem" of als een "uitdaging" wordt gezien, beïnvloedt natuurlijk sterk de vatbaarheid voor burn-out.²

DE DIAGNOSE BURN-OUT

Bij het stellen van de diagnose wordt vaak gebruik gemaakt van checklists waar een bepaalde score de diagnose bevestigt. Een - ook internationaal - veelgebruikte checklist is de Utrechtse Burn-out Schaal.⁵ Als de diagnose officieel door een "autoriteit" (bedrijfsarts, huisarts) wordt gesteld, kan een geweldige opluchting worden ervaren, met name omdat menig arts allang zelf de mogelijkheid van burn-out had overwogen en weer snel als ongewenst had weg gerationaliseerd. Het officieel stellen van de diagnose geeft hoop op hulp en uitzicht op genezing.

In de differentiaaldiagnose van burn-out staat de midlifecrisis, een episode van persoonlijke ontreddeering op de leeftijd van 35-42 jaar, de "deadline decade".⁶ Hierbij kan de beroepskeuze mede in het geding zijn, waardoor verwarring mogelijk is met burn-out.

KOMT BURN-OUT VEEL VOOR?

Over het voorkomen van burn-out zijn geen eenduidige getallen te vinden in de literatuur. Vaak wordt burn-out onderzocht middels enquêtes die worden toegezonden aan bepaalde beroepsgroepen. Het betreft dus niet werknemers die daadwerkelijk thuis zitten, maar percentages

werknemers die op een bepaald burn-out gerelateerd item positief scoren. Deze percentages zijn onder artsen zeer hoog. Volgens een in de JAMA gepubliceerde meta-analyse heeft 46-80% emotionele uitputting, 22-93% gevoelens van depersonalisatie en 16-79% een lage zelfwaardering.⁷

Uit een Fins onderzoek onder medici bleek dat de dermatologen tot de high-risk medische beroepen behoort, samen met huisartsen, sociaal geneeskundigen, internisten, radiologen en neurologen.⁸

Hoewel er onder veel verschillende specialismen burn-out-onderzoek is verricht, heb ik geen artikel over burn-out specifiek onder dermatologen kunnen vinden. De enige 'hit' was een commentaar van Teresa Brandt in de *Archives of Dermatology* genaamd "Burn-out and the Buddha", geschreven naar aanleiding van de nieuwe discussiegroepen over burn-out bij de AAD-bijeenkomsten.⁹ In dit commentaar bespreekt zij op gekserende wijze enkele opties om burn-out te bestrijden (een populaire anti burn-out maatregel: cosmetische dermatologie!), maar wordt ze vervolgens serieus in haar aanbeveling van de Boeddhistische methode van het Aandachtig Aanwezig zijn (vide infra).

PLEZIER IN HET WERK

Het verschijnsel plezier te beleven (in je werk) en daarvoor positief gemotiveerd te worden, wordt "flow" genoemd. De term wordt ook gebruikt voor plezier in bezigheden in het algemeen. Bij burn-out is de flow tot stilstand gekomen, de drijfveer is overwegend plichtsbef.

Flow-bevorderende factoren en flow-reducerende factoren zijn daarom interessant om te bezien in het kader van burn-out. Dé onderzoeker van flow is de Amerikaan Csikszentmihalyi, die een populair-wetenschappelijke samenvatting van 20 jaar research op dit gebied heeft geschreven.¹⁰

Tabel 3. Kenmerken van werk waar men plezier (flow) aan kan beleven.¹⁰

- het werk moet kunnen worden afgemaakt
- het moet mogelijk zijn je te kunnen concentreren op het werk
- het werk heeft een duidelijk doel
- er komt af en toe een teken dat het goed gaat
- de aandacht moet door het werk geboid blijven
- je hebt controle over het werk
- je kunt jezelf in het werk verliezen (het ego doet even niet mee)
- de tijd vliegt...

Flow ervaren op het werk is mogelijk als aan (de meeste van) de voorwaarden wordt voldaan die staan genoemd in tabel 3. Tot die voorwaarden behoren dat het werk moet kunnen worden afgemaakt, dat het mogelijk moet zijn je te kunnen concentreren op het werk, dat er af en toe een teken komt dat het goed gaat en dat je controle hebt over het werk.

Uitgaande van de genoemde kenmerken van leuk werk, kunnen we nagaan waar de dermatologische praktijkvoering anno 2005 aan deze lijst voldoet of niet voldoet.

Kenmerkend voor een dermatologische polikliniek zijn de zeer kortdurende consulten, waar tussendoor vaak ook een "open been" op het verpleegkundig spreekuur een minuutje aandacht vereist en een patiënt op de afdeling lichttherapie, bij wie het therapeutisch resultaat tegenvalt, even moet worden gezien. Dit verschijnsel heet tegenwoordig "multi-tasking". Het je rustig kunnen concentreren (concentreren als aandachtig aanwezig zijn in het hier en nu) is onder deze omstandigheden niet gemakkelijk.¹¹ Bovendien zijn er na afloop van de polikliniek nog veel patiënten waar je nog niet klaar mee bent, letterlijk en figuurlijk! Een chirurg daarentegen die 5 uur opereert en uiteindelijk de laatste hechting legt en de anesthesist te kennen geeft dat hij klaar is met de patiënt, heeft gemakkelijker herkenbare mogelijkheden flow te ervaren!

Met de bovenstaande wetenschap is het misschien mogelijk de omstandigheden voor het ervaren van flow te optimaliseren, bijvoorbeeld door niet alle kleine verrichtingen op één middag te doen maar tussen gewone spreekuren in te plannen. Gezelligheid is ook een flow-bevorderende factor die zeker niet onderschat moet worden. In tabel 4 staan nog enkele andere bezigheden genoemd die flow in 't algemeen bevorderen.

Het geen controle hebben over het werk is een bekende stressor. De toenemende eisen op administratief gebied worden door veel artsen als niet beïnvloedbaar ervaren. Waar uit de zuiver medische bezigheden nog veel positieve energie wordt gehaald, leiden administratieve bezigheden tot ergernis en tot verlies van flow: de balans komt in gevaar....

Andere flow-reducerende factoren zijn het werken in een organisatie waar veel impliciete afspraken

Tabel 4. Bezigheden die positieve energie kunnen opleveren in de balans tussen plezier en plicht.

Muziek	- zingen in een koor - musiceren - naar muziek luisteren
Sport	- individuele sporten, zoals yoga en fitness - wandelen, fietsen - teamsport
Vrijwilligerswerk	- buurtwerk - verenigingswerk/kerkenwerk
Dieren	- werken met dieren, zoals hondentraining - observeren van dieren in de vrije natuur - zelf dieren (vogels) houden
Creativiteit	- zelf creatief zijn - kunst kijken of verzamelen.
Diversen	- hobbykoken - tuinieren - binnenhuisarchitectuur - bezoeken van beurzen, tentoonstellingen of veilingen. - verwenarrangementen/thermale baden

onderling zijn (onduidelijkheid t.a.v. taken en verantwoordelijkheden) en organisaties waar tekorten zijn zoals gebrek aan leermiddelen, ruimtegebrek, gebrek aan carrièremogelijkheden en ook onvervulbare vacatures. Gebrek aan waardering is eveneens een negatieve factor voor het ervaren van flow, waar dokters in toenemende mate mee geconfronteerd worden. Ook anonimiteit in het werk bevordert niet de ervaring van flow. Deze laatste factor is voor ons vak niet relevant, maar is soms wel van toepassing op managementwerkzaamheden die we (moeten) doen of activiteiten voor de beroepsgroep, bijvoorbeeld in een Commissie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Waardering voor onze inspanningen is wel zo prettig!

GENEZEN VAN BURN-OUT

Een plan van aanpak zal in overleg met de bedrijfsarts moeten worden gemaakt en ondersteund door een burn-out supervisor, meestal een gespecialiseerde psycholoog. De sessies kunnen in de vorm van een cursus worden gegeven en de kosten kunnen als beroepskosten worden aangemerkt. Nederlandse huisartsen krijgen zelfs nascholingspunten voor een dergelijke cursus.

Langdurig thuiszitten komt niet voor in de moderne inzichten voor de behandeling van burn-out. Na enkele

weken zal al een voorzichtig werkschema worden opgesteld, dat langzaam opgevoerd wordt. Het is van belang het in de supervisiesessies geleerde direct te kunnen oefenen in de praktijk en er zijn praktijksituaties van de eigen werkplek nodig om te kunnen bespreken met de supervisor. Zolang de patiënt echter nog niet geheel genezen is, is het niet reëel een inbreng in de "productie" te verwachten die verhoudingsgewijs overeenkomt met het aantal werkuren.

Complicaties die het herstel sterk negatief kunnen beïnvloeden zijn conflicten op het werk en onderliggende persoonlijkheidsproblemen, bijvoorbeeld depressie. Deze complicaties moeten eveneens worden aangepakt om een snel recidief van burn-out te voorkómen. Een goede burn-out supervisor zal de mogelijke aanwezigheid van complicaties onderzoeken en adviseren ten aanzien van conflictbemiddeling of psychologische/psychiatrische behandeling.

De herstelperiode kan worden ingedeeld in fasen: de fase van herstel van de relatie met het lichaam (body), de fase van herstel van de relatie met de geest (mind) en de fase van herstel van de relatie met de ziel (soul). Uiteraard zijn deze fasen niet strikt gescheiden.

HERSTEL VAN DE RELATIE MET HET LICHAAM

In deze eerste fase zullen maatregelen op de voorgrond staan die de lichamelijke klachten aanpakken. Bekende klachten zijn verergering van astmatische bronchitis, waarvoor ademhalingsoefeningen kunnen worden gedaan onder leiding van een Cesar-therapeut, of rug-, schouder- of nekklachten, die eveneens door een fysiotherapeut kunnen worden aangepakt. Later kan worden nagedacht over de ideale sport in relatie tot de lichamelijke klachten. Mogelijkheden zijn (de diverse vormen van) yoga, Oosterse vechtsporten, fitness, joggen, wandelen of fietsen.

In deze fase is ook plaats voor het ontwerpen van een persoonlijk dieet, in 't ene geval een vermageringsdieet, in 't andere geval bloedsuiker-stabiliserend of cholesterol-verlagend. Dit kan desgewenst onder leiding van een diëtiste. Nagedacht kan worden over lacunes in de voeding en de eventuele noodzaak van voedings-supplementen of multivitaminen. Dit alles in het kader van aandacht voor het lichaam, dat in veel opzichten is verwaarloosd, vooral waar het verwennerij betreft, want daar was immers geen tijd voor.

Alle bezigheden, waarbij aandachtig tijd wordt besteed aan lichaam en gezondheid kunnen in deze fase thuis horen: schoonheidsspecialiste, sauna, massage, etc.

In deze fase is het zaak heel actief te werk te gaan, allerlei "specialisten" voor je in te schakelen zodat als eerste de dodelijke vermoeidheid plaats maakt voor een fit gevoel elke morgen bij het opstaan. Uitslapen is overigens taboe: de dag moet een gezond ritme hebben waarbij men redelijk op tijd opstaat, een middagdutje doet en vervolgens weer redelijk op tijd naar bed gaat.

HERSTEL VAN DE RELATIE MET DE GEEST

De gesprekken met de supervisor zullen persoonlijke factoren opleveren die hebben bijgedragen tot de burn-out. Perfectionisme is een veel voorkomende factor, evenals het niet kunnen aangeven van de eigen grenzen. Daar patiënten met een ongecompliceerde burn-out geen grote achterliggende psychopathologie zullen hebben, zal veelal gebruik worden gemaakt van cognitieve therapieën, dat werkt het snelst. Vaak weet men zelf al wat de grootste valkuil is!

In veel gevallen zal het bij terugkeer op de werkplek alleen mogelijk zijn de persoonsgebonden factoren te hebben aangepakt, omdat werkgebonden factoren mogelijk niet beïnvloedbaar zijn. Deze persoonlijke factoren zijn dus voor de genezing van groot belang en het nieuwe gedrag moet grondig worden ingeslepen tijdens de therapeutische werkperiode. Hiervoor is het nodig eerst de aandacht te leren beheersen, waarvoor ook weer oefeningen en cursussen bestaan. Het Aandachtig Aanwezig zijn in het hier en nu is bovendien een sterk flow-bevorderende staat van zijn!^{10,11}

De supervisor zal ook onderhandelingsgesprekken, die de burn-out-patiënt wenst aan te gaan op het werk, kunnen helpen voorbereiden en achterliggende gedachten (meestal angsten) proberen boven tafel te halen.

Een methode van genezing die juist artsen zal aanspreken is de "bibliotherapie": het lezen over de eigen ziekte en proberen te begrijpen hoe het gelezene in relatie staat tot de eigen situatie. Er bestaat een groot aantal boeken over burn-out en daaraan gerelateerde levensvragen van zakelijk tot filosofisch en van populair-wetenschappelijk tot spiritueel. Achter de literatuurlijst heb ik een aantal leessuggesties gedaan.

HERSTEL VAN DE RELATIE MET DE ZIEL

In deze fase bestaat de mogelijkheid van persoonlijke groei en krijgt men het gevoel zelfs nog beter dan voorheen uit deze crisissituatie te voorschijn te zijn gekomen. Dit wordt wel de "genade van de crisis" genoemd.⁹ Een gevoel van dankbaarheid een Les te hebben mogen leren zonder blijvende schade op te hebben gelopen (zoals na een hartinfarct), dient zich aan. Deze laatste stap is echter niet noodzakelijk voor volledig herstel en succesvolle terugkeer op het werk.

Wat is de essentie van deze fase? Daar kan alleen een persoonlijk antwoord op gegeven worden, want het gaat hier om metafysische zaken die een intuïtief "weten" betreffen, die van een andere orde zijn dan de meetbare feiten van het momenteel vigerende materialistisch realisme.¹⁰ Het herstel van de relatie met de ziel wil zeggen dat je denken (en handelen) in overeenstemming wordt gebracht met je authentieke Zelf. Dit levert gemoedsrust op en een grote mildheid ten opzicht van je medemens.¹²

Volgens de Amerikaanse filosoof Ken Wilber groeit een mens in bewustzijn in 9 stappen¹³, waarbij de bovenste 4 op het terrein thuishoren van de spiritualiteit. Een gemiddelde, geestelijk gezonde volwassene zit in het 4de (logical mind) of 5de (higher mind) stadium qua bewustzijnsniveau. Het is niet mogelijk stappen over te slaan en in Wilbers' visie is eerst een gezonde geest nodig om vervolgens pas door te kunnen groeien naar hogere

bewustzijnsniveaus.¹⁴ De theorie is dat hogere bewustzijnsniveaus gelukkiger zouden maken, want het Ego zit niet meer in de weg!

Al met al is het een mooi vervolg op een periode van burn-out om te groeien in bewustzijnsniveau en om een stabiele balans tussen plezier en plicht te verwerven voor de rest van het (werkzame) leven.

LITERATUUR

1. Freudenberger HJ. Staff Burn-out. *J Social Issues* 1974; 30: 159-65.
2. Bergen A van. De lessen van Burn-out. Utrecht: Het Spectrum, 2000.
3. Schaufeli WB, Enzmann D. The Burn-out companion to study and research. Londen: Taylor and Francis, 1998.
4. Demerouti E, Bakker AB, Nachreiner F, Schaufeli WB. The job demands- resource model of Burn-out. *J Appl Psychol* 2001; 86: 499-512.
5. Schaufeli WB, Bakker A, Schaap C, et al. On the clinical validity of the Maslach Burn-out inventory and the Burn-out measure. *Psychol Health* 2001; 16: 565-582.
6. Prick L. Démonen van de middag. Baarn: Ambo, 1991.
7. Chopra SS, Sotile WM, Sotile MO. Physician Burnout. *JAMA* 2004; 291: 633.
8. Olkinuora M, Asp S, Juntunen J, Kaultu K, Strid L, Aarimaa M. Stress symptoms, burnout and suicidal thoughts in Finnish physicians. *Soc Psychiatr Epidemiol* 1990; 25: 81-6.
9. Brandt TP. Burnout and the Buddha. *Arch Dermatol* 2002; 138: 587-8.
10. Csikszentmihalyi M. Flow. The psychology of optimal experience. New York: Harper & Row, 1990.
11. Tolle E. De Kracht van het Nu. Deventer: Ankh-Hermes, 2001.
12. Grün A. Boek van Levenskunst. Kampen: Ten Have, 2003.
13. Wilber K. The Atman Project. Wheaton: Quest books, 1980.
14. Visser F. Ken Wilber - Denken als passie. Rotterdam: Lemniscaat, 2001.

LEESSUGGESTIES

- van Bergen A. De lessen van Burn-out. Utrecht: Het Spectrum, 2000 (ISBN 90274-6902-4).
- Bennett-Goleman T. Emotional Alchemy. New York: Three Rivers Press, 2000 (ISBN 0-609-80903-2).
- Covey SR. The 7 habits of highly effective people. New York: Simon & Schuster, 1990 (ISBN 0-671-70863-5).
- Csikszentmihalyi M. Flow, the psychology of optimal experience. New York: Harper & Row, 1990 (ISBN 0-06-016253-8).
- Goleman D. Emotionele intelligentie. Amsterdam: Olympus, 1996 (ISBN 90-254-9973-2).
- Grün A. God ervaren. Kampen: Ten Have, 2001 (ISBN 90-259-5248-8).
- Goswami A. Het visionaire venster, een kwantum fysicus over verlichting. Deventer: Ankh-Hermes, 2000 (ISBN 90-202-8266-2).
- Hamaker-Zondag KM. Van Burn-out naar Heelheid. Amstelveen: Symbolon, 2001 (ISBN 90-74899-19-6).
- McGraw Ph. C. Leef voor jezelf. Utrecht: Het Spectrum, 2002 (ISBN 90-274-7679-9).
- Tolle E. De kracht van het Nu. Deventer: Ankh-Hermes, 2001 (ISBN 90-202-8230-1).
- Wilber K. The Eye of Spirit, an integral vision for a world gone slightly mad. Boston: Shambhala, 2001 (ISBN 1-57062-871-8).
- Zukav G. The seat of the soul. New York: Simon & Schuster, 1989 (ISBN 90-215-854-5).

Succesvolle behandeling van ernstig voeteceem met de combinatie van iontoforese en lokale bad-PUVA*

Ron Tupker

Eczeem aan de voeten is soms zeer lastig te behandelen. Deze therapieresistentie geldt voor alle typen eczeem, te weten allergisch contacteczeem, atopisch eczeem en endogeen eczeem. Bij de aanpak van allergisch contacteczeem is het uiteraard van het grootste belang contact met voor het eczeem relevante allergenen, zoals chromaat of rubber, in schoenen te vermijden. Toch leidt het dragen van allergeenvrije schoenen niet altijd tot remissie van het eczeem. Het chronische beloop van de diverse eczeemtypen kan (mede) worden verklaard door het occlusieve effect van schoenen en door zweten. Overmatige zweetactiviteit (hyperhidrosis) kan, vooral bij dyshidrotische, vesiculeuze vormen van eczeem, het eczeem negatief beïnvloeden.

Iontoforese met kraanwater is met succes toegepast als behandeling voor palmoplantaire hyperhidrosis.¹ Iontoforese is ook gebruikt om acrovesiculeus handeczeem te behandelen, waarbij het een duidelijk effect had op de jeuk en de blaasjes, maar niet op de roodheid en schilfering.² In een ander onderzoek had iontoforese een gunstig effect op de duur van het exacerbatievrije interval en was er een tendens tot snellere genezing van het dyshidrotisch palmoplantair eczeem.³

Een andere behandelingsvorm bij hand- en voeteceem is lokale bad-PUVA, dat bij deze indicatie een effectieve en veilige modaliteit bleek te zijn.^{4,5} Bij ernstige gevallen van voeteceem echter bleek het succespercentage van lokale bad-PUVA in onze kliniek niet zo hoog te zijn als wordt aangegeven in de literatuur.

In dit artikel worden vier patiënten beschreven met ernstig eczeem en hyperhidrose aan de voeten. Bij de eerste twee patiënten werd aanvankelijk alleen iontoforese gegeven, met goed effect op de zweetactiviteit maar niet op het eczeem. Derhalve werd besloten de iontoforese te combineren met lokale bad-PUVA bij deze twee en twee andere patiënten.

METHODE

Vier patiënten met een langdurig bestaand ernstig voeteceem, onvoldoende reagerend op clobetasolproprio-

Samenvatting

Voeteceem is vaak moeilijk te behandelen, onafhankelijk van de oorzaak. Zweten en occlusie dragen waarschijnlijk bij aan het chronische beloop ervan. Wij behandelden vier patiënten die leden aan ernstig voeteceem met lokale bad-PUVA-therapie tegen eczeem, *in combinatie met* iontoforese, een methode om zweetactiviteit tegen te gaan. Bij vier van de vijf behandelingen (één patiënt kreeg twee behandelingen) bleek deze combinatietherapie succesvol.

Summary

Dermatitis of the feet is often difficult to treat, independent of its cause. Sweating and occlusion probably attribute to the chronicity of foot dermatitis. We treated four patients suffering from severe foot dermatitis with local bath PUVA against dermatitis *in combination with* iontophoresis, a modality to suppress sweating. This combination therapy was successful in four out of five treatment courses (one patient was treated twice).

**voeteceem - iontoforese -
lokale bad-PUVA - hyperhidrosis**

**foot dermatitis - iontophoresis -
local bath-PUVA - hyperhidrosis**

naatzalf, werden behandeld met de combinatie iontoforese en bad-PUVA-therapie. Patiënt 1 was allergisch voor chromaat en N-isopropyl-N-phenyl-paraphenyleendiamine (tabel 1). Allergeenvermijding had geen effect. Patiënt 2 had endogeen eczeem op de handpalmen en voetzolen en in wisselende mate ook op de armen en de benen. Hij werd tweemaal behandeld met iontoforese en bad-PUVA-therapie en wel in 2000 en in 2002.

Patiënt 3 had eczeem aan de voeten en in veel mindere mate ook aan handen en elders op het lichaam, waarbij er een duidelijke relatie aanwezig was met vitamine B12-injecties. Patiënt 4 had een zeer ernstig endogeen acrovesiculeus palmoplantair eczeem, waarvoor zelfs azathioprine 100 mg/dag en prednisolon 15 mg/dag gegeven moesten worden. Allen behalve patiënt 4 waren rokers. De duur van bestaan van het eczeem en de atopieanamnese staan vermeld in tabel 1.

De iontoforese werd 3x per week gedurende 10 minuten gegeven met de Phyaction 796 (Uniphy, Eindhoven). De stroomsterkte werd steeds langzaam opgevoerd tot-

* Dit artikel verscheen eerder als *Successful treatment of severe foot dermatitis by iontophoresis and local bath-PUVA*. *Acta Derm Venereol* 2004;84:70-71.

Correspondentie-adres:

Dr. R.A. Tupker, St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, tel.: 030-6099111, E-mail: r.tupker@antonius.net

Tabel 1. Kenmerken van patiënten en resultaten van gecombineerde behandeling met iontoforese en lokale bad-PUVA.

patiënt/ geslacht	geboortjaar	allergie	duur eczeem (jaren)	atopie	therapie duur (weken)	effect
1 / v	1961	chromaat N-isopropyl-N- phenyl-PPD	1,5	-	8	genezen
2 / m	1964	-	12	-	9 10*	sterk verbeterd verslechterd
3 / v	1977	parfumstoffen vit. B12	0,5	+	8	sterk verbeterd
4 / m	1980	-	5	-	10	sterk verbeterd

* combinatiebehandeling werd herhaald na 2 jaar.



Figuur 1a. Voeten van patiënt 4 vóór behandeling.



Figuur 1b. Voeten van patiënt 4 na behandeling.

dat tinteling optrad. De maximale stroomsterkte was 16 mA. De iontoforese werd steeds direct gevolgd door lokale bad-PUVA, waarbij gebruik gemaakt werd van 8-methoxypsoralenoplossing met een concentratie van 3 mg/l. Na 10 minuten baden hierin werden de voeten (en handen) belicht met UVA-stralen van een PUVA 180 unit (Waldmann, Vilingen-Schwenningen, Duitsland) met Sylvania F15W/T8-buizen (Waldmann). De initiële dosis varieerde van 0,08–0,20 J/cm², afhankelijk van het huidtype. De dosis werd verhoogd met 0,04–0,20 J/cm² per keer tot een maximale dosis van 4,5–43 J/cm², afhankelijk van het huidtype. Het effect van de behandeling werd gescoord met behulp van een 4-punts schaal: genezen, sterk verbeterd, redelijk verbeterd, of niet verbeterd/verslechterd. “Genezen” betekende de afwezigheid van tekenen van eczeem en subjectieve klachten. “Sterk verbeterd” betekende een uitstekende respons, maar met nog wat blijvende infiltratie en/of schilfering. “Redelijk verbeterd” gaf aan dat er een duidelijk zichtbare, maar nog onvoldoende verbetering was.

RESULTATEN

Het gebruik van clobetasolzalf werd niet direct gestopt tijdens de combinatiebehandeling. Het kon wel worden afgebouwd en gestopt in het verloop van de behande-

ling bij alle patiënten, behalve bij patiënt 2 tijdens zijn tweede combinatiebehandeling. Bij 1 van de 5 behandelingen was er sprake van genezing, terwijl bij 3 een sterke verbetering werd gezien (tabel 1). Bij patiënt 4 (figuur 1) maakte de verbetering het mogelijk de azathioprine en prednisolon te staken. Alle gunstige effecten hielden tenminste 3 maanden aan.

BESPREKING

Het werkingsmechanisme van iontoforese is waarschijnlijk gebaseerd op een postsynaptische functionele verstoring van de zweetsecretie.^{1,6} Ook is verondersteld dat iontoforese interfereert met neuropeptiden en cytokinen in de zweetklieren, wat mogelijk verantwoordelijk zou zijn voor de verbetering van het eczeem.³ Bij patiënten met eczeem en hyperhidrosis zou de transpiratie een negatief effect kunnen hebben op de activiteit van het eczeem; het opheffen van het zweten zou dan gunstig kunnen werken op het eczeem. PUVA-therapie vermindert het aantal ontstekingscellen (waaronder Langerhanscellen) en hun functie.

Zoals uit onze resultaten blijkt is de combinatie van iontoforese en bad-PUVA een krachtige modaliteit bij de aanpak van ernstig hand- of voeteeczeem. Het is niet mogelijk om op grond van deze waarnemingen conclusies te trekken over de relatieve bijdrage van iontoforese

of lokale bad-PUVA bij de verbetering van het eczeem. Ook is het onduidelijk in hoeverre patiënten met ernstig voeteceem zonder hyperhidrosis zullen profiteren van deze combinatiebehandeling. Bovendien kan er uiter-

aard ook sprake zijn van een placebo-effect. Derhalve is er thans een multicenter onderzoek gaande met een gecontroleerde opzet, in een poging deze vragen te kunnen beantwoorden.

LITERATUUR

1. Reinauer S, Neusser A, Hölzle E. Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC/DC iontophoresis): a new approach for the treatment of hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1993;129:166-169.
2. Oda S, Vocks E, Rakoski J, Ring J. Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol* 1996;76:472-474.
3. Wollina U, Uhleman C, Elstermann D, Köber L, Barta U. Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese. Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuss-Ekzemen. *Hautarzt* 1998;49:109-113.
4. Schempp CM, Müller H, Czech W, Schöpf E, Simon JC. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:733-737.
5. Behrens S, von Kobyletzki G, Gruss C, Reuther T, Altmeyer P, Kerscher M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:47-51.
6. Reinauer S, Schauf G, Hubert M, Hölzle E. Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese: Funktionelle Störung des sekretorischen Epithels. *Z Hautkr* 1992;67:622-626.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Redactie: Dr. J.V. Smit en Dr. E.M. van der Snoek

ISOPENTENYL PYROFOSFAAT-REACTIEVE V GAMMA 9 V DELTA-2 T-HELPER-1-CELLEN ZIJN DE BELANGRIJKSTE GAMMA DELTA T-CELLEN IN LAESIES VAN PATIËNTEN MET RECIDIVERENDE HERPES GENITALIS
Journal of Infectious Diseases 2004; 190:489-493.

(Originele titel: *Isopentenyl pyrophosphate-reactive Vgamma9Vdelta 2 T helper 1-like cells are the major gammadelta T cell subset recovered from lesions of patients with genital herpes*)

Georges M. G. M. Verjans¹, R. Wim Roest^{1,2}, Alex van der Kooi¹, Grietje van Dijk², Wim I. van der Meijden² en Albert D. M. E. Osterhaus¹
Afdelingen ¹Virologie en ²Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Achtergrond. Herpes genitalis (HG) is wereldwijd een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen. Deze infectie wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door het herpes simplex-virus (HSV) type 2. HSV-specifieke T-cellen zijn essentieel in de locale cellulaire immuunrespons bij herpes genitalis (HG). Bij de mens bestaat ongeveer 0,5 tot 6% van de T-cellen in het perifere bloed uit zogenaamde gamma-delta-T-cellen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat V gamma 9 V delta 2 T-cellen het acute fase eiwit isopentenyl pyrofosfaat

herkennen en hierdoor betrokken zijn bij diverse bacteriële, parasitaire en virale infecties. De mogelijk directe rol van HSV-specifieke gamma-delta-cellen bij het ontstaan van beschermende immuniteit is aangetoond bij HSV type 1-infecties in experimentele muismodellen.

Studieopzet. Om de mogelijke betrokkenheid van gamma-delta-T-cellen bij de mens te onderzoeken, werden T-cellen geïsoleerd van genitale laesies bij 17 HG-patiënten en 5 controlepatiënten met lichen sclerosus, pruritus vulvae of condylomata acuminata. Uit deze T-cellen werden T-cellijnen en T-celklonen gecreëerd door middel van mitogene stimulatie.

Resultaten. Relatief hoge hoeveelheden gamma-delta-T-cellen, hoofdzakelijk V gamma 9 V delta 2, werden gevonden in de T-cellijnen van de HG-patiënten en niet bij de controlepatiënten. Intralaciale V gamma 9 V delta 2 T-cel klonen herkenden geen HSV-geïnfecteerde cellen maar vertoonden wel reactiviteit op isopentenyl pyrofosfaat. Na stimulatie met isopentenyl pyrofosfaat produceerden de T-celklonen wel interferon-gamma, tumor necrosis factor-alfa, interleukine (IL)-8, macrofaag inflammatie proteïne-1-alfa en RANTES (regulated on activation, normally T-cell expressed or secreted), maar geen of geringe hoeveelheden IL-4. Dit pleit voor een T-helper-1-achtige immuunreactie passend bij virale infecties.

Conclusies. De resultaten van dit onderzoek maken waarschijnlijk dat isopentenyl pyrofosfaat-reactieve V gamma 9 V delta-2 T-helper-1-cellen betrokken zijn bij de locale cellulaire immuunrespons bij individuen met HG. Aanvullend immunohistologisch onderzoek op biopsiemateriaal van patiënten met HG is nodig om de exacte cascade van deze immuunreactie en het tijdspad daarvan nader te onderzoeken.

In deze rubriek wordt interessant wetenschappelijk werk samengevat, dat recentelijk door dermatologen (in opleiding) is gepubliceerd in internationale tijdschriften. Op deze wijze kunnen de lezers van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie op de hoogte worden gebracht van uw publicaties zonder op alle internationale dermatologische bladen geabonneerd te zijn. U kunt uw bijdrage in maximaal 350 woorden in het Nederlands (abstractformaat) zenden aan Jürgen Smit (j.smit@derma.umcn.nl) of aan Eric van der Snoek (e.vandersnoek@erasmusmc.nl).

Leishmaniasis: een vervelende vakantieherinnering

E.M. van der Snoek¹, F.B. de Waard-van der Spek¹,
J.C. den Hollander², K. Munte¹, J.F. Sluiter³

Met de toegenomen mondialisering en een groeiende belangstelling voor exotische en enerverende reizen neemt de kans toe dat de Nederlandse dermatoloog 'tropische ziekten' zoals leishmaniasis op het spreekuur aantreft.^{1,2} Terwijl leishmaniasis ook in Spanje, Zuid-Frankrijk, Italië, Griekenland en Turkije voorkomt, is de ziekte vooral bekend in India, bepaalde landen in het Midden Oosten en landen in Zuid-Amerika als Brazilië, Mexico, Bolivia en Peru. Er is ook een toename van leishmaniasis in de Guyana's waaronder Suriname geconstateerd.³ Aan de hand van onderstaande ziektegeschiedenis zal het ziektebeeld leishmaniasis worden besproken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 29 jarige vrouw verscheen op de polikliniek met een sinds 6 weken bestaande niet-genezende wond op haar rechteronderbeen (figuur 1). Ongeveer drieënehalf maand daarvoor maakte zij tijdens haar vakantie een jungletocht door het Amazonewoud van Bolivia in Zuid-Amerika. Vier weken na haar terugkomst in Nederland ontstond de wond. In Bolivia werd zij herhaaldelijk door insecten gebeten, ondanks het consequente gebruik van DEET. Tijdens haar vakantie heeft zij niet gezwommen



Figuur 1. Sinds 6 weken bestaand ulcus aan de mediale zijde van het rechteronderbeen na toepassing van Betadine en Eusol.

Samenvatting

Een 29-jarige vrouw kreeg vier weken na haar vakantie in Bolivia een niet-genezende wond op haar rechterbeen. De PCR verricht op materiaal verkregen door een perilesionale stansbiopsie bevestigde de klinisch gestelde diagnose leishmaniasis. Leishmaniasis is een complex van ziekten veroorzaakt door een infectie met parasieten. De bij patiënte via een 'zandvlieg' overgebrachte parasietensoort behorende tot het *Leishmania braziliensis*-complex kan langs hematogene weg of lymfogene een mutilerende mucocutane leishmaniasis veroorzaken. Systemische behandeling met natriumstibogluconaat (Pentostam) was daarom geïndiceerd.

Summary

A 29-year old woman developed an ulcer on her right lower leg four weeks after her holiday in Bolivia. PCR on material taken by a perilesional punch biopsy confirmed the clinical diagnosis of leishmaniasis. Leishmaniasis is a complex of diseases caused by parasites. The species complex of *Leishmania braziliensis* detected in this patient is transmitted by sandflies and can spread hematogenously or by lymphatic vessels and can cause disfiguring mucocutaneous leishmaniasis or *espundia*. Systemic treatment with sodium stibogluconate (Pentostam) was therefore indicated.

**leishmaniasis - *L. braziliensis*-complex
- natriumstibogluconaat (Pentostam)
- antimoontherapie - tropische ulcera**

**leishmaniasis - *L. braziliensis*-complex
- sodium stibogluconate (Pentostam)
- antimone therapy - tropical ulcers**

met uitzondering van kortdurend 'pootjebaden'. Een specifieke insecten- of tekenbeet kan zij zich niet herinneren. Als malariaprofylaxe gebruikte zij Malarone® (atovaquon & proguanilhydrochloride).

De wondbehandeling bestond uit het gebruik van Betadine®-crème gedurende circa vier weken, met aansluitend 4 dagen Eusol. De laatste weken voorafgaande aan haar polibezoek gebruikte ze 'trekzalf'. De wond werd niet groter, maar wel dieper.

Dermatologische en overige voorgeschiedenissen zijn blanco. Als medicatie gebruikt de patiënte momenteel alleen een oraal anticonceptivum.

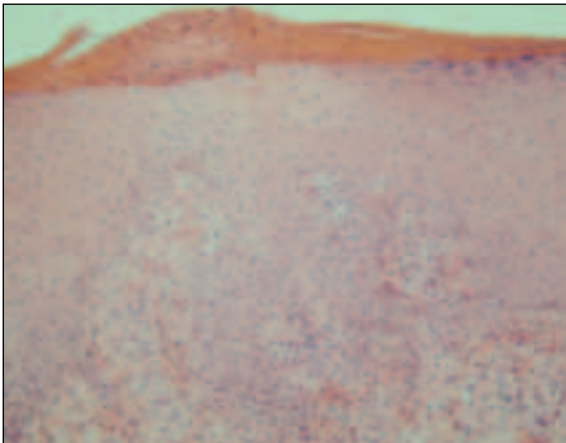
Lichamelijk onderzoek

Aan de mediale zijde van het rechteronderbeen bevindt zich een ulcus met een omvang van 6 bij 10 millimeter

Afdelingen ¹Dermatologie en Venereologie, ²Pathologie en ³Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

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



Figuur 2. Stansbipt van de rand van het ulcus: licht verbrede, licht hyper- en parakeratotische epidermis. Oppervlakkig en dieper in de dermis wordt perivascular een wisselende hoeveelheid lymfohistiocytair infiltraat gezien met verspreid meerdere segmentkernige granulocyten.

met een deels gelig en deels necrotisch beslag. Het ulcus wordt omgeven door een onscherp begrensde erythemateuze hof met een doorsnede van circa 1,5 cm.

Histologie

Stansbipt van de rand van het ulcus: licht verbrede, licht hyper- en parakeratotische epidermis. Oppervlakkig en dieper in de dermis wordt perivascular een wisselende hoeveelheid lymfohistiocytair infiltraat gezien met verspreid meerdere segmentkernige granulocyten. Tevens is er enige vaatproliferatie (figuur 2).

Het infiltraat breidt zich uit tot bovenin het aangrenzende subcutane vetweefsel.

In PAS-, Giemsa- en gramkleuring worden geen micro-organismen gezien.

De conclusie van de patholoog luidt: chronisch actieve ontsteking met enige epidermale hyperplasie.

Aanvullend onderzoek

Banale kweek: *Kingella kingea*, groeidichtheid graad 2 (twee weken later: negatief).

Auramine-kleuring (*Mycobacterium*): negatief.

Mycobacteriumkweek op biopt: negatief.

Leishmania-kweek op Drosophila-medium: negatief.

Leishmania-kweek op biopt: niet verricht (te weinig materiaal).

Leishmania-PCR op biopt (LUMC, Leiden): *Leishmania braziliensis*-complex (*viannia* subgenus).

Diagnose

Gelokaliseerde cutane leishmaniasis veroorzaakt door parasieten behorend tot het *Leishmania braziliensis*-complex.

Therapie en beloop

Vanwege de kans op hematogene of lymfogene verspreiding en het ontstaan van een mutilerende mucocutane leishmaniasis werd de patiënte intraveneus behandeld met natriumstibogluconaat (Pentostam) gedurende



Figuur 3. Oppervlakkig, erythemateus en iets verzonken litteken vijf maanden na antimoontherapie.

20 achtereenvolgende dagen. Volgens protocol vond voorafgaande aan de behandeling en wekelijks gedurende de gehele behandeling bloedonderzoek (volledig bloedbeeld, leukocyten en differentiatie, trombocyten, lever- en nierfuncties, lipase en amylase) plaats en werd wekelijks een ECG gemaakt.

Langzaam werd het ulcus minder diep en toonde het genezingstendens. Bijna tien maanden na het ontstaan van het ulcus is er sprake van een oppervlakkig, erythemateus en iets verzonken litteken (figuur 3).

BESPREKING

Historie en voorkomen

Van de parasitaire infectie leishmaniasis bestaan al beschrijvingen uit de eerste eeuw na Christus. Ook kunstwerken uit de vierde eeuw afkomstig uit Peru en Ecuador illustreren vermoedelijk door leishmaniasis aangetaste gezichten. In 1903 identificeerde Leishman als eerste de parasiet in de milt van een Engelsman in India.⁴

De incidentie van leishmaniasis stijgt ten gevolge van toegenomen migratie, ontbossing van oerwoud en gestegen interesse voor verre reizen, waardoor contacten tussen mens en vector toenemen. Circa 350 miljoen mensen lopen risico op expositie in vijf verschillende

Vorm	Oude Wereld	Nieuwe Wereld
Cutaan	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. mexicana</i> -complex <i>L. braziliensis</i> -complex
Mucocutaan	(*)	<i>L. braziliensis</i> -complex
Visceraal	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. donovani</i> -complex

(*) mucocutane leishmaniasis wordt heel zelden gezien in Soedan op basis van *L. donovani*.^{6,17}

werelddelen en ongeveer 1,5 miljoen mensen raken per jaar geïnfecteerd.⁴

Over de gehele wereld komen vormen van leishmaniasis voor, behalve in Australië en Antarctica. Een veel gebruikte indeling in het voorkomen van de infectie is Oude Wereld leishmaniasis (Zuid-Europa, Midden-Oosten en Noord-Afrika) en Nieuwe Wereld leishmaniasis (Midden- en Zuid-Amerika) (tabel 1). Ongeveer 90% van de jaarlijks optredende nieuwe infecties is Oude Wereld cutane leishmaniasis, in landen zoals Afghanistan, Saoedi-Arabië, Irak en Syrië.^{1,5} Zeer actueel is het grote aantal gevallen van (veelal cutane) leishmaniasis in Kaboel, Afghanistan, en bij veteranen uit de Golfoorlog.¹

Oorzaak

Leishmaniasis ontstaat na een beet door een vrouwelijke exemplaar van 'zandvliegen' behorend tot de genera *Phlebotomus* (Oude Wereld), *Lutzomyia* of *Psychodopygus* (Nieuwe Wereld). Hoewel de naam 'zandvlieg' wordt gebruikt, zijn het in werkelijkheid kleine, onopvallende mugjes. Beten van de zandvlieg treden meestal tijdens de avond en nacht op en overdag bij verstoring van de rustplaatsen van de zandvlieg. De beten zijn te vinden op onbedekte huiddelen zoals het gezicht, de nek, de armen en de benen. In endemische gebieden zijn kinderen vaak aangedaan. In sommige regionen blijkt bijna 100% van de volwassen bevolking een oud litteken of een positieve Leishmanin skin test te hebben, wijzend op een zekere immuniteit.⁵ Transmissie kan ook optreden door gemeenschappelijk gebruik van naalden bij intraveneuze druggebruikers.⁶

Voor zijn ontwikkelingscyclus heeft de parasiet een zoogdiergastheer nodig om zich van het extracellulaire promastigoot stadium (flagellaat) in de zandvlieg naar het intracellulaire amastigoot stadium (zonder flagel) in het zoogdier te ontwikkelen. Bij een beet van de zandvlieg spelen ook speekselcomponenten (zoals het vasodilerende peptide maxadilan) van de zandvlieg een faciliterende rol voor een adequate overdracht. De promastigoot wordt geïnoculeerd en opgenomen door cellen van het mononucleaire fagocytensysteem.¹ De flagel gaat verloren en de promastigoot verandert in het amastigoot stadium. Zodra een zandvlieg opnieuw

een gastheer (meestal hond, vos of knaagdier) bijt, kunnen parasieten in het maagdarmkanaal van de zandvlieg komen. Aldaar vindt weer transformatie plaats van de amastigoot naar het promastigoot stadium. In sommige gebieden (Israël en Jordanië) is ongeveer de helft van alle zandvliegen door de leishmaniasis-parasiet geïnfecteerd. Mensen worden daar gezien als accidentele gastheer.⁶

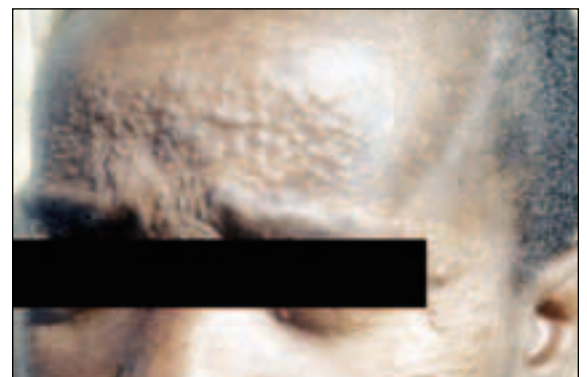
Vormen van leishmaniasis

Leishmaniasis uit zich bij de mens in verschillende vormen: gelokaliseerde cutane leishmaniasis (CL), diffuse cutane leishmaniasis (DCL), mucocutane leishmaniasis (MCL), leishmaniasis recidivans (LR), viscerale leishmaniasis (VL) en post-kala azar dermale leishmaniasis (PKDL). De verschillende vormen van leishmaniasis zijn in de loop van de jaren bekend geworden onder vele namen zoals *Oriental sore*, *Aleppo boil*, *Delhi boil*, *Bagdad sore* en *Rose of Jericho* voor de Oude Wereld cutane leishmaniasis, als *Chiclero's ulcer*, *uta*, *espundia* en *forest yaws* voor de Nieuwe Wereld mucocutane en cutane leishmaniasis en als *Dumdum fever*, *kala azar* en *black fever* voor de viscerale leishmaniasis.^{5,7}

Gelokaliseerde cutane leishmaniasis treedt op na de beet van een geïnfecteerde zandvlieg op een onbedekt huidgebied. Na een incubatietijd van één week tot drie maanden (soms tot 1 jaar) ontstaat er een erythemateuze papel, die verandert in een nodulus of plaque en zich ten gevolge van centrale necrose ontwikkelt tot een pijnloos, vaak diep ulcus met een erythemateuze, geïndureerde hof (figuur 4). De diameter is maximaal 6 centimeter, maar het ulcus kan groter zijn na het gebruik van topische corticosteroïden. Lymfklieren in het drainagegebied kunnen vergroot zijn. Afhankelijk van de soort parasiet kunnen zich meerdere noduli en ulcera ontwikkelen rondom de primaire laesie. Een gegeneraliseerde papuleuze eruptie met geringe jeuk- of pijnklachten kan optreden. Spontane genezing kan, weer afhankelijk van de soort parasieten, plaatsvinden na twee maanden tot vijf jaar (gemiddeld tussen 6 tot 12 maanden) met achterlaten van een iets verzonken litteken met hypo- of hyperpigmentatie. In de meeste gevallen (Oude Wereld) zijn de betrokken personen na spontane genezing of succesvolle behandeling immuun voor dit soort parasiet.¹



Figuur 4. Gelokaliseerde cutane leishmaniasis uit Irak. Meestal blijft hier een ontsierend litteken achter.



Figuur 5. Diffuse cutane leishmaniasis. In deze noduli is de parasiet in grote getallen aanwezig.



Figuur 6. Mucocutane leishmaniasis door *L. braziliensis*-complex uit Brazilië.

Diffuse cutane leishmaniasis ontstaat meestal na infectie met *L. aethiopica* in landen als Ethiopië en Kenia maar kan ook ontstaan bij enkele andere soorten. De afwijking begint meestal met een initiële primaire laesie die zich uitbreidt naar andere huddelen. De gedissemineerde laesies bestaan uit niet-ulcererende noduli (stampvol parasieten) op de extremiteiten, billen en gelaat (figuur 5). Deze vorm van leishmaniasis wordt toegeschreven aan een variatie in de specifieke immuniteit. Deze vorm van leishmaniasis is resistent voor therapie en recidieven treden frequent op.

Mucocutane leishmaniasis wordt gezien in de Nieuwe Wereld en dan meestal ten gevolge van *L. braziliensis*-complex en minder vaak door *L. mexicana*-complex. Na het optreden van de primaire laesie vindt er hematogene of lymfogene verspreiding plaats, waarbij meestal de mucosa en onderliggende structuren van het neusseptum aangedaan raken. Door inflammatie en necrose treedt perforatie en deformatie van de neus op, bekend onder de namen *espundia* en 'tapirneus'. Ook het palatum, de farynx, de tonsillen, het tandvlees en de lippen kunnen aangedaan zijn (figuur 6). Ogen en genitaliën zijn vrijwel nooit betrokken in het proces. Bij betrokkenheid van larynx, trachea en bronchiën kan de dood optreden ten gevolge van ondervoeding en pneumonie. Ofschoon *L. braziliensis* in de meeste gevallen een cutane leishmaniasis en slechts in minder dan 5% mucocutane manifestaties veroorzaakt, is systemische behandeling bij *L. braziliensis* altijd geïndiceerd.^{1,6}

Bij *leishmaniasis recidivans* ontstaan nieuwe laesies in of rond een 'genezen' litteken, meestal op basis van *L. tropica*. Het zou volgens sommigen gaan om exogene reïnfecties, maar volgens anderen is er sprake van reactivering door latent aanwezige parasieten.



Figuur 7. Viscerale leishmaniasis bij een kind.

Viscerale leishmaniasis of kala azar ontstaat door verspreiding van *L. donovani*, *L. infantum* of *L. chagasi* naar het reticuloendotheliale systeem van lever, milt en beenmerg, waarbij klachten als koortsperioden, algemene malaise, diarree, neusbloedingen en vermagering optreden. Bloedonderzoek toont pancytopenie, vooral IgG-klasse hypergammaglobulinemie en lage albumine-waarden. Splenomegalie is vrijwel altijd aanwezig (figuur 7). Viscerale leishmaniasis ten gevolge van *L. donovani* is vooral bekend in India, maar wordt ook gezien in Zuid-Europa en daar veroorzaakt door *L. infantum*.

Tijdens de actieve periode van de viscerale leishmaniasis treedt er bij de vorm in India hyperpigmentatie van de huid op in de handpalmen, op de voetzolen, de buik en het gelaat (kala azar betekent 'zwarte koorts'). Ook een droge huid met haaruitval komt voor. Viscerale leishmaniasis is ook beschreven bij VS-soldaten die deelnamen aan de Golfoorlog.^{1,3,8} Bij HIV-positieve patiënten blijkt viscerale leishmaniasis een dramatischer beloop te hebben en blijken de parasieten soms ongevoelig voor therapie te zijn. Vooral in Zuid-Europa worden bij intraveneus druggebruikende HIV-positieve patiënten met lage CD4-positieve T-lymfocyten coïnfecties met *L. infantum* gezien. Vaak is onduidelijk of het om een recent opgelopen infectie gaat via de zandvlieg of door het gemeenschappelijke gebruik van besmette naalden, of dat het een reactivering van een oude, latente besmetting betreft.³ Er is een verschuiving opgetreden van een ziekte voornamelijk voorkomend bij kinderen naar een ziekte waarbij de meeste ziektegevallen te vinden zijn bij volwassenen.

De mortaliteit van onbehandelde viscerale leishmaniasis is hoog. In India blijkt er bij ongeveer de helft van de door *L. donovani* veroorzaakte gevallen van viscerale leishmaniasis een probleem te zijn met ongevoeligheid voor therapie.³



Figuur 8. Post-kala azar dermale leishmaniasis uit Soedan op de neusrug en de bovenlip.

Post-kala azar dermale leishmaniasis ontstaat in Oost-Afrika bij circa 5 tot 10% en in India bij circa 20% van de mensen die genezen van een viscerale leishmaniasis. Een huiduitslag bestaande uit discrete erythemateuze papels ontstaat op de wangen, de kin, de oren, de strekzijde van de onderarmen en van de onderbenen (figuur 8). Deze huidafwijking geneest meestal spontaan in een aantal maanden, waarschijnlijk door verworven cellulaire immuniteit.

In India ontstaan gehypopigmenteerde maculae, symmetrisch en bilateraal op de borst, de rug, de nek en de armen ongeveer 1 tot 2 jaar na herstel van de viscerale leishmaniasis. In de gehypopigmenteerde maculae ontstaan erythemateuze afwijkingen die overgaan in pijnloze, niet-ulcererende geel-roze noduli. Deze vorm van leishmaniasis is weinig gevoelig voor behandeling, zelfs bij hoger dan gebruikelijke dosering van systemische therapie.

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek berust deels op de klinische kenmerken. Pijnloze, diepere ulcera ('vulkaan-ulcera') op onbedekte huddelen die maanden bestaan en niet verbeteren met gebruikelijke lokale behandelingen bij mensen afkomstig uit of na een bezoek aan endemische gebieden zijn verdacht. Op materiaal verkregen door een perilesionale stansbiopsie kunnen histologisch onderzoek, een kweek en een polymerase chain reaction (PCR) worden verricht. De PCR is zeer belangrijk om de exacte verwekker te kunnen determineren.^{2,9,10} De verwachting is dat door de grote gevoeligheid van de PCR deze techniek het kweken in voedingsmedia in de diagnostiek zal gaan vervangen.

Het histologisch onderzoek toont afhankelijk van het stadium (acuut of chronisch) hyper- en parakeratose en folliculaire plugging. Acanthose en intraepidermale abcessen zijn soms aanwezig. Er is een overwegend mononucleair ontstekingsinfiltraat aanwezig in de dermis bestaande uit lymfocyten en histiocyten. Deze laatste kunnen gevuld zijn met ronde en ovale protozoa, de Leishman-Donovan bodies. Bij langer bestaande vormen van leishmaniasis worden vaak bij histologisch onderzoek geen Leishman-Donovan bodies meer gevonden.

Schraapsel van (onder) de rand van het ulcus kan gebruikt worden voor Wright's, Giemsa- of Leishman's kleuring op een objectglaasje. Een kweek kan gedaan worden op een Novy-MacNeal-Nicolle (NNN)-kweekbodem, waarbij als medium konijnenbloed wordt gebruikt en waarin na twee dagen tot twee weken promastigoten aantoonbaar zijn. Deze kweken kunnen pas als negatief afgegeven worden na vier weken. Sneller is de kweek op een *Drosophila*-medium. Hier is de uitslag al na 14 dagen bekend.

Bij viscerale leishmaniasis kunnen met een directe agglutinatie-test in het bloed anti-Leishmania antilichamen opgespoord worden. Bij cutane leishmaniasis is de serologie vaak negatief. In uitzonderlijke gevallen kunnen in een uitstrijkje van perifeer bloed amastigoten in monocytten gezien worden. De intradermale leishmanine-test (of Montenegro test) kan in niet-endemische gebieden gebruikt worden als diagnosticum. Hierbij wordt een suspensie van dode promastigoten intradermaal ingespoten; de test wordt na 48 tot 72 uur afgelezen en erythem groter dan 10 mm in diameter is een positief testresultaat. De test differentieert niet tussen een oude en een actieve infectie.

THERAPIE

Behandeling is geïndiceerd bij mucocutane en viscerale leishmaniasis en bij gevaar voor ernstige littekenvorming zoals bij laesies in het gelaat. Gelokaliseerde cutane Oude Wereld leishmaniasis geneest meestal spontaan. Kleinere ulcera kunnen behandeld worden met CO₂-sneeuw of bevriezing met vloeibare stikstof, met curettage (na lokale verdoving met bijvoorbeeld EMLA-crème), met intralaesionale behandeling met natriumstibogluconaat 100 mg/ml, 1 tot 3 ml/dag of met meglumine-antimonaat (Glucantime).

De standaard systemische behandeling is met natriumstibogluconaat (Pentostam) intraveneus of intramusculair in een dosering van 20 mg/kg/dag gedurende 20 (CL) tot 28 (VL) dagen.^{3,7,11} Duidelijke klinische verbetering moet binnen 4 tot 6 weken na therapie optreden. Bij diffuse cutane leishmaniasis kan de behandeling verschillende maanden duren.

Voorafgaande aan de behandeling en wekelijks gedurende de gehele behandeling met Pentostam moet bloedonderzoek (volledig bloedbeeld, leukocyten en dif-

ferentiatie, trombocyten, lever- en nierfuncties, lipase en amylase) plaatsvinden en worden tweewekelijks ECG's gemaakt.¹ De behandeling dient gestaakt te worden zodra een van de leverfunctiewaarden boven vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde komt. Concave ST-segmenten, verlenging van het QT-interval langer dan 0,5 seconden en significante aritmieën zijn eveneens redenen om de behandeling te staken. De meest voorkomende bijwerkingen van Pentostam zijn misselijkheid, braken, diarree en spier- en gewrichtspijn en treden op bij ongeveer 2% van de patiënten. Ook pancreatitis komt voor. Pentostam wordt sinds 1935 gebruikt voor de behandeling van leishmaniasis. Ongevoeligheid voor deze behandeling is helaas in toenemende mate een probleem.

Voor gelokaliseerde cutane leishmaniasis werd recentelijk behandeling met fotodynamische therapie (PDT) beschreven.^{12,13} In totaal 11 personen met gelokaliseerde cutane leishmaniasis veroorzaakt door *L. major* werden behandeld met 1 tot 3 PDT-sessies.¹³ Tien patiënten

waren na de sessies en tijdens *follow-up* (3 tot 6 maanden) amastigoot-vrij in het directe preparaat. Volgens de auteurs verliep de wondgenezing vrijwel zonder littekenvorming. Bijwerkingen tijdens de therapie waren erytheem en een branderig gevoel. Waarschijnlijk doodt het protoporfyrine IX, dat ontstaat na PDT-belichting van de op de huid aangebrachte aminolevulinezuur (ALA), de parasiet.¹³ Aanvullende studies zijn nodig om de plaats van PDT in de behandeling van leishmaniasis te bepalen.

Andere behandelingsmogelijkheden zijn pentamidine, om de dag 4 mg/kg intramusculair (bijwerkingen: hypotensie, hypoglykemie, pancreatitis, diabetes mellitus en reversibele nierfunctiestoornis), amfotericine B, lipid complex 1-3 mg/kg intraveneus gedurende vijf dagen of orale therapie met fluconazol, itraconazol, terbinafine of ketoconazol. De plaats van allopurinol in de behandeling van leishmaniasis is vooralsnog onduidelijk. Topicale therapie met paromomycinesulfaat is ook beschreven. Een overzicht van de meest gebruikte therapieën met

Tabel 2. Meest gebruikte therapieën, dosering, duur en belangrijkste bijwerkingen.^{3,11,13,14,18,19}

Therapie	Dosering	Duur	Belangrijkste bijwerkingen
Natrium stilbogluconaat (standaard)	20 mg/kg/dag i.v./i.m.	20 tot 28 dagen	gewrichtspijnen, pancytopenie, cardiotoxiciteit en pancreatitis
Meglumine antimonaat	20 mg/kg/dag i.v./i.m. ook intralesionaal	20 tot 28 dagen	gewrichtspijnen, pancytopenie, cardiotoxiciteit en pancreatitis
Miltefosine	100 mg/dag oraal bij gewicht boven 25 kg	28 dagen	misselijkheid en diarree leverfunctiestoornissen (ca. 50%) en nierfunctiestoornissen (16%); teratogeen in dierproeven
Pentamidine	om de dag 4 mg/kg intramusculair	2 maanden	hypotensie, hypoglykemie, pancreatitis, diabetes mellitus en reversibele nierdysfunctie
Amfotericine B lipid-complex	1-3 mg/kg/dag i.v.	5 dagen	nefrotoxiciteit, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn en misselijkheid
Liposomaal amfotericine B (*)	totale dosis 20 mg/kg i.v.	10 dagen	nefrotoxiciteit, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn en misselijkheid
Fluconazol	200 mg/dag	6 weken	maagdarmstoornissen, reversibele leverfunctiestoornissen
Itraconazol	400 mg/dag	6 tot 8 weken	maagdarmstoornissen, reversibele leverfunctiestoornissen
Paromomycine sulfaat	15% oplossing voor topicale toepassing; 2-maal daags	20 dagen	-
PDT (**)	1 tot 3 sessies (?)	1 tot 3 sessies (?)	lokale pijn
Cryotherapie	éénmaal per maand	2 tot 3 maanden	lokale pijn

Geen van bovenstaande therapieën is universeel effectief.

(*) minder bijwerkingen t.o.v. amfotericine B. (**) werkzaamheid vooralsnog onvoldoende bewezen.

dosering, duur en belangrijkste bijwerkingen wordt gegeven in tabel 2.

Bij voor natriumstibogluconaat ongevoelige viscerale leishmaniasis veroorzaakt door *L. donovani* in India blijkt het orale middel miltefosine een uitkomst. Behandeling van VL met dit middel in een dagelijkse dosering van 100 mg gedurende 28 dagen bij immuuncompetente volwassenen gaf een genezingspercentage van 95% bij voor natriumstibogluconaat ongevoelige patiënten.^{11,14,15}

Een vaccin tegen leishmaniasis is nog niet voorhanden ondanks verschillende onderzoeken hiernaar.³ Doorgemaakte infecties met *L. major* induceren een levenslange bescherming. Voor een dergelijke bescher-

ming lijkt de aanwezigheid van levende parasieten noodzakelijk. Vaccinatie met componenten van parasieten of met geattenueerde parasieten heeft alleen een kortduurende bescherming tot gevolg.¹⁶

DANKWOORD

Wij danken Dr. B. Naafs voor het beschikbaar stellen van afbeeldingen 4 t/m 8. Foto's 4 en 5 zijn afkomstig van het LUMC, afd. Dermatologie. Foto 5 is afkomstig van Dr. D. Opromolla, ILSL te Brazilië, foto 7 van P. Kager en foto 8 van Dr. D.L. Leiker.

LITERATUUR

- Enk CD, Gardlo K, Hochberg M, et al. Cutane Leishmaniose. *Hautarzt* 2003;54:506-512.
- Zeegelaar JE, Faber WR. Tien jaar cutane leishmaniasis in het AMC. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:206-207.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-1199.
- Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:257-272.
- Bryceson ADM, Hay RJ. *Parasitic worms and protozoa*. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Eds.). *Textbook of Dermatology*, 6e editie. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998:1410-1421.
- Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasit* 2000;30:1269-1281.
- Sangüeza OP, Lu D, Sangüeza M, et al. *Protozoa and worms*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.). *Dermatology*. Edinburgh: Elsevier Science, 2003:1295-1300.
- Weina PJ, Neafie RC, Wortmann G, et al. Old world leishmaniasis: an emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Clin Infect Dis* 2004;39:1674-1680.
- Faber WR, Oskam L, Van Gool T, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:70-74.
- Pirmez C, da Silva Trayano V, Paes-Oliveira Neto M, et al. Use of PCR in diagnosis of human American tegumentary Leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 1999;37:1819-1823.
- Berman J. Current treatment approaches to Leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:397-401.
- Gardlo K, Horska Z, Enk CD, et al. Treatment of cutaneous Leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:893-896.
- Enk CD, Fritsch C, Jonas F, et al. Treatment of cutaneous Leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003;139:432-434.
- Sindermann H, Croft SL, Engel KR, et al. Miltefosine (Impavido): the first oral treatment against Leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:173-180.
- Jha TK, Sundar S, Thakur CP, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral Leishmaniasis. *N Engl J Med* 1999;341:1795-1800.
- Uzonna JE, Späth GF, Beverly SM, et al. Vaccination with phosphoglycan-deficient *Leishmaniasis major* protects highly susceptible mice from virulent challenge without inducing a strong Th1 response. *J Immunol* 2004;172:3793-3797.
- el-Hassan AM, Zijlstra EE. Leishmaniasis in Sudan. Mucosal Leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:S19-26.
- Sluiters JF. *Leishmaniasis*. In: Diagnostisch Kompas 2003. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2003.
- Guerin Ph J, Olliaro P, Sundar S, et al. Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Redactie: dr. P.C. van Voorst Vader en dr. J. Toonstra

Hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom (HUVS)

L.E. Vos, S. de Winter, M.H. Vermeer, N. Kukutsch

Urticariële vasculitis (UV) is een vorm van leukocytoclastische vasculitis, waarbij de postcapillaire venulae betrokken zijn.^{1,2} UV manifesteert zich voornamelijk bij vrouwen van middelbare leeftijd. Er ontstaan pijnlijke en/of jeukende urticae, die vaak langer dan 24 uur aanwezig zijn en meestal verdwijnen met het achterlaten van hyperpigmentatie of purpura. De diagnose wordt gesteld op basis van kliniek, histologie en immunofluorescentie-onderzoek. UV kan optreden in associatie met: 1) bindweefselziekten; 2) infecties; 3) geneesmiddelenreacties; 4) serumziekte; en 5) neoplasie. Systemische klachten, waaronder long-, darm-, nier-, oculaire en gewrichtsafwijkingen, kunnen optreden.^{1,3} Wanneer er bij een patiënt tevens een verlaagd serumcomplement gevonden wordt, kan er sprake zijn van het zeer zeldzame 'hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom' (HUVS). In vergelijking met de normocomplementaire UV is het beloop van de HUVS vaker chronisch en treden de extracutane afwijkingen – zoals angioedema, obstructieve longziekten, glomerulonefritis en oogontstekingen – frequenter op.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Anamnese

Een 59-jarige man zagen wij voor een vierde opinie vanwege sinds 5 jaar bestaande urticaria, die dagelijks opkwamen. Ook trad er een enkele keer angioedema op, bestaande uit een gezwollen lip of oogleden en slikklachten. De urticae waren pijnlijk en verdwenen binnen 6 tot 16 uur. Recentelijk ontwikkelde patiënt dyspnoe door emfyseem, klachten van Raynaud en een pijnlijke, blauwe en koude rechterpink, hetgeen een vasculitis suggereerde. Verder had hij sinds 4 jaar recidiverend last van artralgieën, sinusitis en beiderzijds een uveïtis. De patiënt rookte tot 1 jaar geleden anderhalf pakje shag per week. Elders uitgevoerd aanvullend onderzoek toonde herhaaldelijk microcytaire anemie, verhoogde bezinking, proteïnurie en hematurie. Een huid-spier-fascie-biopsie van de

Samenvatting

Het 'hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom' (HUVS) wordt aan de hand van twee patiënten nader belicht. Kliniek en histologie toonden een urticariële vasculitis en de voorgeschiedenis met systemische afwijkingen, waaronder gewrichts-, oog- en longafwijkingen bij beide patiënten, deed een HUVS vermoeden. Dat werd bevestigd door een lage complementgehalte in het serum.

Summary

Two patients with "hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome" (HUVS) are described. Clinical and histologic examination showed an urticarial vasculitis. The history of both patients revealed joint complaints, recurrent ocular inflammation and pulmonary dysfunction suggesting HUVS. A low serum complement level confirmed the diagnosis.

hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom, HUVS, urticaria, urticariële vasculitis, complement

rechteronderarm toonde een uitgebreid granulocytair infiltraat, perivasculair, interstieel en rond de adnexeën, met leukocytoclase, hetgeen kan passen bij urticariële vasculitis. Angiografie van de rechterarm toonde een deels ontbrekende vulling in de periferie, wat kon passen bij een vasculitis. Medicatie: carbasalaatcalcium, formoterol/budesonide-inhalator en fluticason-inhalator.

Dermatologisch onderzoek

Gegeneraliseerd waren er ±40 geïndureerde erythematieuze plaques aanwezig. De rechterpink was blauw en koud. De dermatografietest was negatief.

Histopathologisch onderzoek

Een laesionaal huidbiopsie (4 mm) uit de rechterbovenarm toonde oedeem in de papillaire dermis en perivasculair een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat met een opvallende influx van neutrofielen in de vaatwand met endotheelzwellen en fibrinoïde veranderingen, passend bij urticariële vasculitis (figuur 1a en b).

Immunofluorescentie-onderzoek

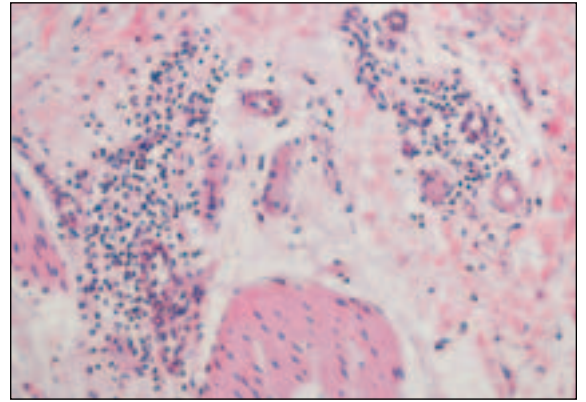
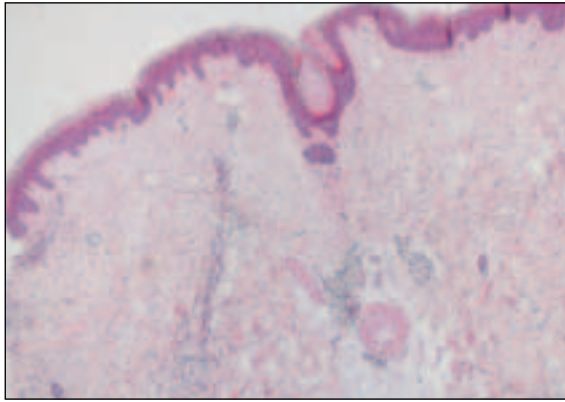
Niet verricht.

Laboratoriumonderzoek

Normaal bloedbeeld, behoudens een microcytaire anemie en een verhoogde bezinking. Lever- en nierfunctie

Correspondentie-adres:

Drs. L.E. Vos, LUMC, Afdeling Huidziekten BIQ, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden



Figuur 1a en b. Histologisch onderzoek laesie rechterbovenarm van patiënt 1: oedeem in de papillaire dermis en perivascularair gemengdcellig ontstekingsinfiltraat met een opvallende influx van neutrofielen in de vaatwand met endothelzwellung, passend bij urticariële vasculitis.

Tabel 1. Laboratoriumonderzoek bij patiënt 1 en patiënt 2.

	Patiënt 1	Patiënt 2	Normaalwaarde
Complementonderzoek			
C1q (mg/%)	1 ↓	1 ↓	9-14
anti-C1q-antilichamen (U/ml)	2906 ↑	9900 ↑	<90
C1q solid face UG/ml	315 ↑	626 ↑	<4,1
C1 inhibitor-antigeen (mg/%)	27 ↓	17 ↓	29-41
C3 (mg/%)	32 ↓	16 ↓	47-80
C4 (mg/%)	1 ↓	1 ↓	13-39
CH50 (U/ml)	29 ↓	3 ↓	>207
AP50 (U/ml)	77	44 ↓	>52
Overige serologie			
Bezinking (mm/uur)	28	18	<30
Cryoglobuline	zwak +	+	-
Anticardiolipine IgG	n.v.	-	-
Anticardiolipine IgM	n.v.	+	-
ANF	-	-	-
ENA	-	-	-
ANCA	-	-	-
IgM-reumafactor	-	-	-
Hepatitis B-,C-antilichamen	-	-	-
Urineonderzoek			
Kwalitatief			
Eiwit	spoor	spoor	-
Erythrocyten	meerdere	veel	-
Leukocyten	spoor	spoor	-
24-uurs urine			
Creatinine (mmol/24 uur)	8,76	9,37	8,85-17,70
Totaal eiwit (g/24 uur)	0,60	0,20	-

↓: verlaagd, ↑: verhoogd, +: positief, -: negatief, n.v.: niet verricht.

en eiwitspectrum waren niet afwijkend. Er was een verlaagd perifeer C1q, C3, C4 en CH50 en een verhoogde hoeveelheid anti-C1q antilichamen (tabel 1).

Pulmonologisch onderzoek

Verminderde longfunctie (Forced Expiratoir Volume (FEV1): 53%); X-thorax: afwijkingen passend bij COPD.

Allergologisch onderzoek

Geen relevante contactallergie.

Diagnose

Hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom (HUVS) bij een patiënt met cutane urticariële afwijkingen, angioedema, artralgieën, een cyanotische pink, Raynaud-klachten, uveïtis en longklachten.

Therapie en beloop

De patiënt werd opgenomen op de afdeling reumatologie voor nadere analyse. In verband met de sterk progressieve dyspnoe en de verslechterende longfunctie (de FEV1 daalde in 5 maanden van 53% naar 24%) werd de patiënt behandeld met prednison 1 d.d. 60 mg en clemastine 2 d.d. 2 mg. Er werden geen longbipten afgenomen in verband met de risico's van de ingreep en de lage sensitiviteit van dit onderzoek voor een pulmonale vasculitis. Verder ontwikkelde de patiënt niet alleen een cyanotische pink maar ook een cyanotische teen, waarbij eveneens verdenking op vasculitis bestond. De patiënt kreeg eind 2003 een cerebellair infarct. Een cardiale echo toonde geen emboliebron, waardoor de verdenking ontstond, dat het infarct door een cerebrale vasculitis kon zijn ontstaan. Na vier cyclofosfamide- en twee anti-CD20-kuren zijn er gedurende een follow-up-periode van 2 jaar geen huidafwijkingen meer opgekomen en blijft de longfunctie stabiel.

Patiënt 2

Anamnese

Een vrouw van 53 jaar was elders bekend met urticariële vasculitis. De patiënte kwam voor nadere analyse bij de reumatoloog alhier, die patiënte naar ons verwees wegens verdenking op HUVS. Zij had sinds 4 jaar jeukende rode zwellingen verspreid over het lichaam, met name op de handen (figuur 2). De zwellingen persisteerden anderhalve dag en lieten geen huidverkleuring achter. Twee en vier jaar geleden had de patiënte een episode, waarbij oogleden en gelaat opgezwollen waren. Verder was zij bekend met artralgieën aan handen, knieën en voeten, Heberden-noduli op de interphalangeale gewrichten, Raynaud-klachten, livedo reticularis op de bovenbenen, recidiverende oogontstekingen, verhoogd CRP, microscopische hematurie en proteïnurie en sinds 1 jaar dyspnoe passend bij longemfyseem. Een huid-spier-fascie-biopt van het rechterdijbeen toonde bij histologisch en immunofluorescentie-onderzoek aanwijzingen voor een immunocomplexziekte. De patiënte was bekend met een atopische constitutie (huisstofmijtallergie). Zij rookte tot voor kort gemiddeld 12 sigaretten per dag. Eerdere behandeling met azathioprine 3 d.d. 50 mg en de huidige onderhoudsdosering prednisolon 1 d.d. 7,5 mg waren ineffectief. Overige medicatie: alendroninezuur, zo nodig formoterol en beclometason-inhalator.

Dermatologisch onderzoek

Armen en rug toonden een vijftiental erythematuze, geïndureerde plaques, 1 tot 2 cm in doorsnede.

Histopathologisch onderzoek

Een laesionaal huidbipt van dig. II van de rechterhand liet een beeld zien, dat kon passen bij urticariële vasculitis. Er was dermaal oedeem met destructie van vaten en een focaal, diep reikend diffuus infiltraat bestaande uit voornamelijk neutrofiële granulocyten en enkele lymfocyten en histiocyten.



Figuur 2. Urticariële laesie op de rechterhand van patiënt 2.

Immunofluorescentie-onderzoek

In de vaatwand werden IgM-deposities gevonden. In het huid-spier-fascie-biopt, elders genomen, werden naast IgM ook IgG, IgA, IgM, C1 en C3 langs de basaalmembraan van de epidermis en in de vaatwand aangetoond.

Laboratoriumonderzoek

Het hematologische onderzoek was normaal, behoudens een verhoogde bezinking. Lever-nierfunctie en eiwitspectrum waren normaal. Er was een verlaagd C1q, C3, C4 en CH50 en een verhoogde hoeveelheid anti-C1q-antilichamen (tabel 1).

Beeldvormend onderzoek

CT-thorax: longemfyseem. Echo abdomen en nieren: normaal.

Diagnose

Hypocomplementair urticarieel vasculitis-syndroom (HUVS) bij een patiënte met cutane urticariële afwijkingen, angioedema, artralgieën, Heberden-noduli, Raynaud-klachten, livedo reticularis, recidiverende oogontstekingen, nefritis en sinds 1 jaar longklachten.

Therapie en beloop

In verband met de persisterende hematurie werd de patiënte verder begeleid door de nefroloog. Orale steroïden gaven geen verbetering en vervolgens startte de patiënte met mycofenolaat-mofetil. Na een maand kreeg de patiënte echter weer een exacerbatie van het HUVS met huid- en longafwijkingen, waarvoor elders een klinische opname volgde. De laatste 8 maanden is het HUVS onder controle met prednisolon 1 d.d. 2,5 mg en dapsone 1 d.d. 10 mg.

BESPREKING

Het hypocomplementair urticarieel vasculitis syndroom (HUVS) is een chronische aandoening bestaande uit recidiverende episoden met urticariële papels en plaques, waarin bij histologisch en immunofluorescen-

Tabel 2. Systemische afwijkingen bij urticariële vasculitis met incidentie.^{1,8}

Algemeen systemisch	Maagdarm-leverziekten 17-30%	Nefrologie 20-30%	Reumatologie 50-75%	Longziekten 20-30%	Oogheelkunde <10%	Overig Zelden
Koorts	Misselijkheid	Tubulointerstitiële nefritis	Artralgie	Larynxoedeem	Conjunctivitis	Pericarditis
Malaise	Emesis	Glomerulonefritis	Artritis	Dyspnoe	Episcleritis	Cardiale tamponade
Moeheid	Diarree	Membrano-proliferatieve glomerulonefritis	Raynaud-fenomeen	COPD	Uveïtis	Pseudotumor cerebri
Myalgie Lymfadenopathie Angioedema (45%)	Pijn Hepatosplenomegalie		Myositis	Pleurale effusie		Myelitis Hersenenuwverlamming

tie-onderzoek het beeld van een leukocytoclastische vasculitis gevonden wordt, terwijl serologisch onderzoek een verlaagd complementgehalte aantoonst.^{1,4,5} In 1971 werd dit zeer zeldzame syndroom voor het eerst beschreven door Agnello et al.⁶ In 1973 werd de beschrijving klinisch verfijnd in een artikel van McDuffy et al.⁴ Synoniemen voor het HUVS zijn 'hypocomplementaire urticariële vasculitis' of 'lupus erythematosedelijke syndroom'. De urticae bestaan vaak langer dan 24 uur en kunnen jeuk, branderigheid en pijn veroorzaken.^{1,2} Ze verdwijnen gemiddeld na drie tot vijf dagen, meestal met het achterlaten van postinflammatoire hyperpigmentatie of palpabele purpura. Ook kunnen er livedo reticularis, nodi en bullae ontstaan. Patiënten met HUVS hebben frequent last van angioedema, oogontstekingen, obstructieve longziekten en glomerulonefritis (tabel 2).^{7,8} HUVS treedt voornamelijk op bij vrouwen in de vierde decade. HUVS is beschreven bij één familie met een partiële C3-deletie.⁹

Ongeveer 10% van de patiënten met urticaria blijkt een urticariële vasculitis (UV) te hebben. UV wordt op zijn beurt onderverdeeld in het HUVS en de normocomplementaire UV. Het herkennen van HUVS is van belang, omdat dit ziektebeeld vaak is geassocieerd met extracutane symptomen, die levensbedreigende situaties kunnen veroorzaken (tabel 2).^{1,3} Met name de progressieve longafwijkingen, wat versneld wordt door roken,^{5,7} geven een substantiële morbiditeit en mortaliteit, zoals ook bij de twee hier beschreven casus. UV is geassocieerd met het optreden van: 1) collageen-vasculaire auto-immuunaandoeningen, zoals SLE en het syndroom van Sjögren; 2) virale infecties, zoals Epstein-Barr-virusinfectie en hepatitis B en C; 3) geneesmiddelenreacties, bijv. door kaliumjodide, fluoxetine en NSAID's; 4) serumziekte; 5) neoplasie, zoals IgA multiple myeloom, IgM-gammopathie en coloncarcinoom.^{1,3,4} HUVS is frequenter geassocieerd met SLE dan normocomplementaire UV (54% versus 2%).² Daarom beschouwen sommige auteurs HUVS zelfs als een subtype van SLE.^{3,5} Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan bana-

le urticaria, erythema multiforme of SLE.

De pathogenese van HUVS is grotendeels opgehelderd. UV is een immuuncomplexziekte type III (hypersensitiviteitsreactie) met een versterkte C5a-gemedieerde mestceldegeneratie.¹ Dat veroorzaakt een verhoogde vaatpermeabiliteit, neutrofiële chemotaxis en versterkte depositie van immuuncomplexen. Bij HUVS wordt een verhoogde hoeveelheid IgG-auto-antilichamen gevonden, die gericht zijn tegen C1q, maar de betekenis hiervan is nog onduidelijk.⁷

Bij histologisch en immunofluorescentie-onderzoek is urticariële vasculitis moeilijk te onderscheiden van chronische urticaria. Men vindt het beeld van een leukocytoclastische vasculitis,^{1,4,8} met angiocentrische segmentale ontsteking met swelling van de endothelcellen, fibrinoïde necrose van vaatwanden, leukocytoclasie en een cellulair infiltraat van neutrofiële granulocyten. In de vaatwand worden IgM-, IgG- of IgA-deposities gevonden en C3 kan perivascularair aanwezig zijn.

Aanvullend onderzoek bestaat uit het bepalen van de verlaagde complementen C1q, C4, CH50 (hemolytisch complement) en de gestegen hoeveelheid C1q-antilichamen.^{1,5} Zelden zijn C3 en C5 verlaagd. Het C1q en de hoeveelheid C1q-antilichamen zijn een maat voor de ernst van de ziekte. In de helft van de patiënten zijn bezinking en ANF afwijkend. Antistoffen gericht tegen dsDNA en ENA worden sporadisch aangetoond. Andere aan te raden laboratoriumbepalingen zijn algemeen hematologisch onderzoek, nierfunctie, cryoglobulinen, eiwitspectrum en hepatitis B- en C-antilichamen.

De behandelingsopties zijn velerlei.^{1,3,5} In eerste instantie wordt een eventueel gevonden onderliggende oorzaak behandeld. Omdat de longafwijkingen levensbedreigend kunnen worden en het afbraakproces door rookgedrag wordt versneld, worden rokende patiënten met klem geadviseerd het roken te staken. De therapie van de urticariële laesies en het angioedema kunnen bestaan uit antihistaminica, voor artralgieën kunnen NSAID's gegeven worden. Corticosteroiden (>40 mg/dag) lijken vooralsnog echter de meest effectieve thera-

pie. Dapson, colchicine of hydroxychloroquine kunnen als adjuvante therapie opgestart worden om de prednisolondosis te verlagen of indien prednisolon ineffectief was. De combinatietherapie dapson en pentoxifylline

lijkt synergetisch te werken.¹ Indien dit ineffectief is, kan azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide of ciclosporine overwogen worden en in derde instantie mycofenolaat-mofetil, immunoglobulinen of rituximab.⁵

LITERATUUR

1. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev All Immunol* 2002; 23: 201-16.
2. DeAmicis T, Mofid MZ, Cohen B, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. *JAAD* 2002; 47: S273-4.
3. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *JAAD* 1992; 26: 441-8.
4. McDuffy FC, Sarns WM jr, Maldonado JE, et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 340-8.
5. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *JAAD* 2003; 49: S283-5.
6. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, et al. C1g precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971; 134: Suppl 228S-241S.
7. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serological findings in 18 patients. *Medicine* 1995; 74: 24-41.
8. Davis M, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *JAAD* 1998; 38: 899-905.
9. McLean RH, Weinstein A, Chaptis J, et al. Familial partial deficiency of the third component of complement (C3) and the hypocomplementemic cutaneous vasculitis syndrome. *Am J Med* 1980; 68: 549-58.

Unilaterale segmentale M. Darier

A.J. Jensema, J.D. Bos

De unilaterale segmentale variant van M. Darier, die verondersteld wordt te zijn veroorzaakt door cutaan mozaïcisme, is een zeldzame dermatose. In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis van een patiënt met deze aandoening besproken. Er wordt op gewezen, dat er van de unilaterale segmentale variant van M. Darier twee typen bestaan. De gemiddelde leeftijd, waarop de eerste verschijnselen ontstaan, is 20-30 jaar. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan de acantholytische dyskeratotische epidermale naevus, die klinisch kan lijken op segmentale M. Darier, maar al aanwezig is bij de geboorte.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 38-jarige man kwam begin 2004 op eigen initiatief naar onze polikliniek, omdat hij de oorzaak wilde weten van de chronische huidafwijkingen in zijn rechterflank. De patiënt had daar al 20 jaar een afwijking, die bestond uit witte vlekken, die weinig progressief leken. Twee- tot driemaal per jaar verschenen er in dat gebied blaasjes. De afwijking jeukte niet en deed geen pijn. De blaasjes wer-

Samenvatting

Beschreven wordt een 38-jarige man met een chronische maculopapuleuze dermatose in de rechterflank. Op basis van het klinisch beeld, het beloop en de karakteristieke histopathologische bevindingen werd de diagnose unilaterale segmentale M. Darier gesteld, waarschijnlijk type I. De diagnose, de pathogenese, de differentiaaldiagnose en de therapeutische mogelijkheden worden besproken.

Summary

This case report describes a 38-year-old man with a chronic maculopapular dermatosis on the right side of the trunk. Based on the clinical picture, the course and the characteristic histopathological findings the diagnosis unilateral segmental M. Darier was made, probably type I. The diagnosis, the pathogenesis, the differential diagnosis, and the treatment options are discussed.

M. Darier - segmentale M. Darier - acantholytische dyskeratose - keratosis follicularis - cutaan mozaïcisme

den meestal geluxeerd door blootstelling aan de zon. In het verleden werd een herpes simplex-virusinfectie in de laesie aangetoond, waarvoor de patiënt behandeld werd. Latere behandelingen met aciclovir per os en fluticason (Cutivate®)-crème hadden weinig effect. In de familie kwamen soortgelijke klachten niet voor. De patiënt was gezond en gebruikte geen medicijnen.

Dermatologisch onderzoek

In de rechterflank was een matig scherp begrensd gebied met een doorsnede van ongeveer 20 cm te zien met daarin gehypopigmenteerde druppelgrote tot lenticulaire confluerende maculae en erythemateuze papels (figuur 1). Tevens was er op de rug rechts lumbaal sprake van nummulaire gebieden met gehypopigmenteerde maculae. De afwijkingen waren gelokaliseerd binnen de lijnen van Blaschko en unilateraal.

Klinische differentiaaldiagnose

Blaschkitis, recidiverende herpes simplex (eventueel herpes zoster) virusinfectie, epidermale naevus, een andere congenitale dermatose.

Histopathologisch onderzoek

Een biopt, reikend tot de mid-dermis, van een rode papel in de rechterflank toonde in de epidermis een klein gebied met suprabasale acantholyse en verlengde retelijsten (figuur 2). Daarboven werd een enkele dyskeratotische cel gezien evenals hyperkeratotische en geringe parakeratotische verhoorning. Waar de bovenliggende epidermis kapot was, werd een ophoping van neutrofiële granulocyten aangetroffen in de gevormde vesikel. In de onderliggende dermis was sprake van een perivascuair ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, neutrofiële granulocyten en een enkele eosinofiele granulocyt.

Diagnose

Unilaterale segmentale morbus Darier.

Therapie en beloop

Gestart werd met clobetasol (Dermovate®)-zalf en ureum (Calmurid®)-crème. Tevens kreeg de patiënt ter preventie een sunblock voorgeschreven. Daarmee leek in 2004 de frequentie van aanvallen van blaasjes af te nemen. De patiënt gaf aan met name veel baat te hebben van het gebruik van de ureumcrème.



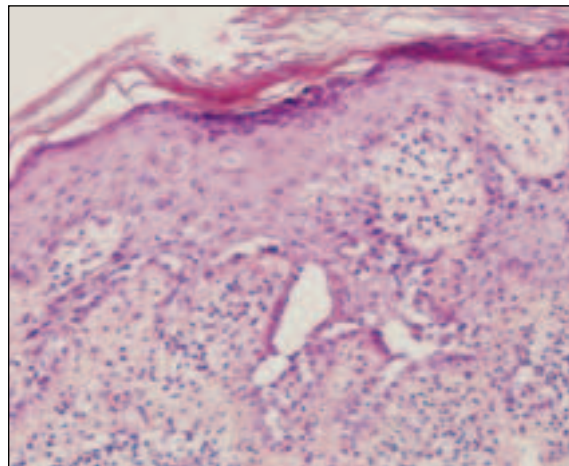
Figuur 1. Rechterflank: erythemateuze papels en gehypopigmenteerde maculae. Distributie volgens de lijnen van Blaschko.

BESPREKING

De unilaterale segmentale variant van M. Darier komt voort uit een somatische mutatie tijdens de embryogenese, wat leidt tot cutaan mozaïcisme. In het algemeen is deze aandoening gebaseerd op een mutatie in het ATP2A2-gen, dat een intracellulaire Ca^{2+} -pomp programmeert. Een defect in deze pomp resulteert in gestoorde adhesie van keratinocyten, wat leidt tot histopathologische veranderingen zoals acantholyse en dyskeratose.^{1,2} Het gen in de niet-aangedane huid is normaal.

Er bestaan twee vormen van segmentale M. Darier. Type I ontstaat door een mutatie laat in de embryogenese. Dat leidt tot een beperkte, geïsoleerde lineaire huidafwijking, waarbij de huid rondom de eruptie volkomen normaal is. De klinische verschijnselen komen overeen met die bij gegeneraliseerde M. Darier. Bij type II is er sprake van een postzygotische mutatie. Deze mutatie vindt eerder in de embryogenese plaats, waardoor meer segmenten zijn aangedaan en in ernstiger mate. Nagelafwijkingen (koilonychia, fragiliteit en subunguale hyperkeratose), puntvormige verhoorning in de handpalmen en mucosale afwijkingen kunnen bij deze variant voorkomen. UV-straling speelt duidelijk een rol bij verergering van het klinisch beeld in type II.^{3,4} Beide vormen bevinden zich altijd unilateraal en de distributie is in het algemeen volgens de lijnen van Blaschko, hetgeen wordt gezien als een teken van cutaan mozaïcisme. Bij de besproken patiënt is er waarschijnlijk sprake van een type I variant, aangezien bij hem alleen de romp was aangedaan en de unilaterale uitbreiding daar beperkt bleef.

Unilaterale segmentale M. Darier komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor. De gemiddelde leeftijd van de eerste verschijnselen is 20-30 jaar. Het meest frequent aangedane deel van het lichaam is de romp (40%). De afwijkingen worden vaak verergerd door warmte, transpiratie of UV-straling.⁵ De huidafwijkingen bestaan uit erythemateuze of gehyperpigmenteerde, hyperkeratotische papels en gehypopigmenteerde maculae. De dis-



Figuur 2. Lesionaal huidbiopt (H & E-kleuring): suprabasale acantholyse en corps ronds (dyskeratotische cellen).

tributie is meestal volgens de lijnen van Blaschko en de mediaanlijn wordt niet overschreden. De huid rondom de eruptie is normaal. De aangedane huid is gevoeliger voor herpes simplex- en herpes zoster-virusinfecties.

Het histopathologisch onderzoek van unilaterale segmentale M. Darier toont de voor M. Darier karakteristieke afwijkingen, zoals de aanwezigheid van suprabasale acantholyse en dyskeratotische cellen (corps ronds), hetgeen ook bij de hier beschreven casus het geval was.

Wat betreft de erfelijkheid van segmentale M. Darier bestaan er nog veel onduidelijkheden. Het is niet aangegeven, dat patiënten met de segmentale unilaterale vorm van M. Darier de gegeneraliseerde vorm van M. Darier (Darier-White) kunnen overdragen. Volgens de mozaïektheorie is erfelijkheid mogelijk bij een patiënt met de unilaterale segmentale vorm, wanneer ook de gonadale cellen van de patiënt de mutatie bevatten.³

Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan de acantholytische dyskeratotische epidermale naevus, die klinisch kan lijken op segmentale M. Darier, maar al aanwezig is bij de geboorte. In eerste instantie is er sprake van een gehyperpigmenteerde circumscribede laesie. Op latere leeftijd is er ontwikkeling tot verheven of verruuceuze plaques. Vaak volgt de huidafwijking de lijnen van Blaschko, maar de aandoening kan zich ook diffuus op één helft van het lichaam presenteren. Classificatie van deze ziekte als een variant van M. Darier of epidermale naevus is discutabel.^{3,6,7} Histopathologisch zijn de ziekten identiek. Door sommige auteurs worden gebrek aan andere verschijnselen van M. Darier (zoals o.a. nagelaf-

wijkingen en mucosale afwijkingen) en afwezigheid van een familiale geschiedenis als de belangrijkste criteria gezien om beide huidaandoeningen te onderscheiden.⁴ Bij afwezigheid van genoemde criteria wordt door deze auteurs gesproken van een lineaire, unilaterale vorm van epidermale naevus.

Over de behandeling van segmentale M. Darier bestaat geen eenduidig oordeel. Bij een deel van de patiënten werd een goede reactie op lokaal tretinoïne gezien. Ureum (Calmurid®)-crème kan ook een goed effect hebben. Met corticosteroiden lokaal is weinig verbetering beschreven.

LITERATUUR

1. Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 449-51.
2. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-7.
3. Cambiaghi S, Brusasco A, Grimalt R, et al. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 284-6.
4. Gupta S, Shaw JC. Unilateral Darier's disease with unilateral guttate leukoderma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 955-7.
5. Goldberg E, Lefkowitz AM, Sapadin AN. Zosteriform Darier's disease versus acantholytic dyskeratotic epidermal nevus. *Mount Sinai J Med* 2001; 68: 339-41.
6. Starink THM, Woerdeman MJ. Unilateral systematized keratosis follicularis: a variant of Darier's disease or an epidermal naevus (acantholytic dyskeratotic epidermal naevus)? *Br J Dermatol* 1981; 105: 207-14.
7. Mazereeuw-Hautier J, Thibaut I, Bonafé JL. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: a rare histopathologic feature. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 52-4.

(vervolg van pag. 286)

3. Bub JL, Berg D, Slec A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision. *Arch Dermatol* 2004;140:552-8.
4. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: Implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:743-8.
5. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:923-36.
6. Robinson JK. Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:79-85.
7. Kuflik EG, Gage AA. Cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:75-8.
8. Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003;149:5-8.
9. Michalopoulos P, Yawalkar N, Brönnimann M, Kappeler A, Braathen LR. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151:903-6.
10. Meyer T, Nindl I, Schmook T, Ulrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003;149:9-13.
11. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000;143:843-5.
12. Epstein E. Extensive lentigo maligna clearing with topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2003;139:944-5.
13. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2003;139:943-4.
14. Kupfer-Bessaguet I, Guillet G, Misery L, Carre JL, Leroy JP, Sassolas B. Topical imiquimod treatment of lentigo maligna: clinical and histologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:635-9.
15. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149:66-9.
16. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:15-21.
17. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A, Dawe RS, Ibbotson SH. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2004;151:485-8.
18. Fisher GH, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol* 2003;139:945-7.
19. Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, Schön MP, Ulrich J, Gollnick H. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatol* 2002;205:135-8.
20. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 2003;139:273-6.

REFERAAT

Redactie: Dr. R.L. van Leeuwen en dr. T.J. Stoof

Behandeling van lentigo maligna met imiquimod 5% crème

Tim van Meurs, Gudula Kirtschig

Lentigo maligna (LM) is de in situ fase van het lentigo maligna-melanoom (LMM). Het is onbekend hoe groot het risico is dat een LM zich ontwikkelt tot een LMM. In veel tekstboeken wordt opgegeven dat bij 33-50% van de patiënten invasie optreedt. Door analyse van gegevens van drie Amerikaanse databanken heeft men een schatting gemaakt van dit risico. Het blijkt afhankelijk te zijn van de leeftijd en ligt tussen de 2 en 5% (life time risico op 45-jarige leeftijd is 4,7% en op 65-jarige leeftijd 2,2%).

De prevalentie van LM in de blanke Amerikaanse populatie is vastgesteld op 0,38% in de leeftijdsgroep van 45-64 en op 1,17% bij mensen van 64-75 jaar. De meeste LM bevinden zich op aan zon blootgestelde lichaamsdelen, vooral het gelaat.¹ De gouden standaard voor behandeling van LM is excisie. Omdat het dikwijls grote afwijkingen in het gelaat betreft kan excisie echter mutilerende littekens geven. Verder is het lastig om klinisch de vrije marges te bepalen, waardoor de kans op een recidief groter wordt.

Imiquimod 5% crème is een nieuwe therapeutische modaliteit voor LM, die de mogelijke problemen van excisie met betrekking tot marge en littekenvorming zou kunnen voorkomen.

In dit artikel beschrijven we een patiënt met LM die door ons behandeld is met imiquimod 5% crème. Voorts bespreken we de behandelingsmogelijkheden van het lentigo maligna en van behandeling met imiquimod 5% crème in het bijzonder.

CASUS

Anamnese/lichamelijk onderzoek

In juni 2004 zagen wij een man van 49 jaar met een nummulaire, grillig begrensde gehyperpigmenteerde macula op het voorhoofd (figuur 1). Elders was er van deze afwijking al een biopt genomen; histopathologie daarvan liet een lentigo maligna zien. De afwijking was al

Samenvatting

De lentigo maligna is de in situ fase van het lentigo maligna-melanoom en bevindt zich meestal op aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen. De voorkeursbehandeling is excisie, maar dit kan soms mutilerende littekens geven. Andere behandelingen voor het lentigo maligna zijn cryotherapie en radiotherapie. Wij beschrijven een patiënt met een lentigo maligna op het voorhoofd, die met succes werd behandeld met imiquimod 5% crème. Voorts geven we een overzicht van onlangs verschenen literatuur over deze nieuwe en veelbelovende therapeutische modaliteit.

Summary

Lentigo maligna is the precursor lesion of the lentigo maligna melanoma. It usually occurs on sun-exposed skin of the head and neck. The treatment of choice is excision. However, excision can result in disfiguring scars. Alternative treatments are cryotherapy or radiotherapy. We describe a patient with a lentigo maligna on his forehead, who was successfully treated with imiquimod 5% cream. Furthermore, we review the literature of this promising new treatment option of lentigo maligna.

lentigo maligna - lentigo maligna-melanoom - imiquimod

lentigo maligna - lentigo maligna melanoma - imiquimod

drie keer met cryotherapie behandeld, maar recidiveerde telkens.

Histopathologisch onderzoek

Revisie van het huidbiopt liet vrijwel aaneengesloten atypische melanocyten in de basale laag zien (figuur 2). Er was geen sprake van ascensie en ook niet van invasie. In de papillaire dermis bevond zich een lymfocytair infiltraat.

Beleid

De afwijking zelf en 2 centimeter normale huid rondom werden behandeld met imiquimod 5% crème. De eerste 2 weken werd de afwijking drie keer per week behandeld. Omdat er geen irritatie optrad, hetgeen wel gewenst is als teken van effectiviteit, werd de afwijking daarna dagelijks behandeld gedurende een periode van 4 weken. Er trad een duidelijke inflammatoire respons op met erytheem

Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie-adres:

T. van Meurs, Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020-4440124, fax: 020-444 0148, E-mail: tvmeurs@vumc.nl



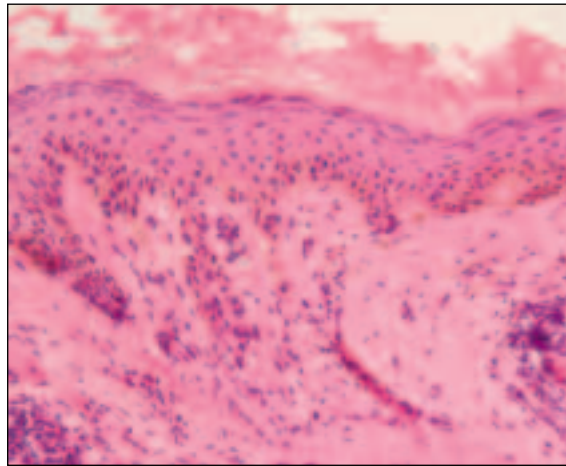
Figuur 1. Grillige gehyperpigmenteerde macula: lentigo maligna.

en crustae. Toen de inflammatie verdwenen was, was de afwijking klinisch genezen (figuur 3). Ook een controlebiopsie, ruim 4 maanden na beëindigen van de therapie werd afgenomen van het vooraf donkerste gebied, liet geen atypische melanocyten meer zien. Voorlopig controleren wij deze patiënt elke 3 maanden.

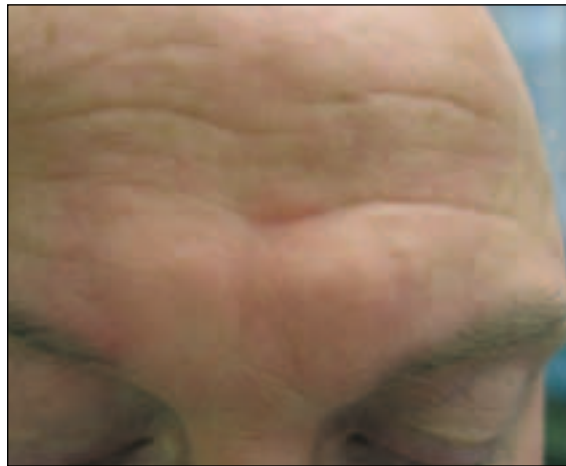
BESPREKING

De voorkeursbehandeling van het LM is radicale excisie.² De geadviseerde vrije marge van 5 mm is arbitrair en aan de klinische relevantie ervan valt te twijfelen. Het LM reikt vaak verder dan men macroscopisch kan beoordelen. Bij een klinisch vrije marge van 5 mm zijn de snijranden in tenminste 50% van de gevallen niet vrij.^{3,4} Recidiefpercentages van conventionele excisie variëren van 8-20%. Men kiest er dan ook vaak voor om LM te behandelen met Mohs' micrografische chirurgie of met gestageerde excisie. Hierbij worden geen vriescoupes maar met formaline gefixeerde coupes gemaakt, waarin men beter atypische melanocyten kan beoordelen. Dit beperkt wel het aantal excisie-stappen dat op 1 dag verricht kan worden en maakt de procedure tijdsintensief en kostbaar.^{3,4,5}

Beide technieken geven zeer goede resultaten met geringe recidiefpercentages. Bub et al. beschreven 62 afwijkingen bij 59 patiënten behandeld met gestageerde excisie. Na een biopsie werden 58 van de laesies als een LM en 4 als een LMM gediagnosticeerd. Na excisie van de hele laesie echter toonden 3 van de 58 LM toch invasieve groei. Bij een gemiddelde follow-up van 57 maanden



Figuur 2. Histopathologie: atypische melanocyten in de basale laag.



Figuur 3. Na behandeling met imiquimod 5% crème. De laesie is genezen.

(9-139 maanden) was er een recidiefpercentage van 5% (3/62).³ Agarwal-Antal et al. beschreven 92 patiënten met een klinisch en histologisch bevestigde LM die behandeld zijn met gestageerde excisie. Na excisie vond men bij 15 patiënten (16%) invasieve groei. Bij een follow-up van maximaal 4 jaar (range niet vermeld) vond men geen recidieven.⁴

Robinson behandelde 16 patiënten met LM met Mohs' chirurgie en zag één recidief (6,25%) na 8 jaar; de follow-up varieerde van 5 tot 9 jaar. Om histologische radicaliteit te bereiken was bij 3 patiënten een marge van 0,3 cm nodig, bij 11 patiënten tussen de 0,6 en 1,0 cm en bij 2 patiënten van 1,3 cm noodzakelijk.⁶

Cryotherapie is een andere therapeutische optie voor de behandeling van LM. Het grote nadeel is het ontbreken van histologisch onderzoek, waardoor radicaliteit en eventuele invasie niet te beoordelen zijn. Voorts ontstaat er littekenweefsel en hypo- of hyperpigmentatie, waardoor een recidief soms moeilijk te beoordelen is. Recidiefpercentages variëren in verschillende studies van 0-36%.^{5,7} Radiotherapie laat genezingspercentages zien van 86-91%. Ook hierbij ontbreekt echter de histologische controle.⁵

Imiquimod is een topische immuunmodulator met sterke anti-virale en anti-tumor eigenschappen. Het exacte werkingsmechanisme van imiquimod bij de behandeling van maligniteiten is nog niet bekend. De toll-like receptor 7 (TLR-7), die tot expressie komt op dendritische cellen en macrofagen, speelt een belangrijke rol. Imiquimod kan via TLR-7 en de MyD88 signaalcascade transcriptiefactor NF- κ B activeren, waarna er transcriptie en secretie van cytokines zal plaatsvinden, zoals IFN- α en IL-12. Er ontstaat een Th-1 milieu en een cytotoxische respons. Zowel het specifieke als het niet-specifieke immuunsysteem worden gestimuleerd.^{8,9} Een ander mechanisme dat mogelijk een rol speelt bij de werking van imiquimod is het induceren van apoptose.¹⁰

Recentelijk zijn er verscheidene case reports en 3 case series verschenen over patiënten met LM die met succes behandeld waren met imiquimod 5% crème.^{9,11-17} Naylor et al. beschreven een serie van 30 patiënten met LM die behandeld werden met imiquimod 5% crème 1 d.d. gedurende 3 maanden.¹⁵ In totaal doorliepen 28 patiënten de gehele behandelingsfase. Er waren twee uitvallers. Bij één patiënt vond men na één maand in een controlebiopt een invasieve component. Ondanks duidelijke klinische respons werd deze patiënt uitgesloten en met excisie behandeld. De tweede staakte na 8 dagen de behandeling in verband met een ernstig zogeheten 'cytokinerelease-syndroom' (zie verder); deze patiënt was wel helemaal genezen. Bij 26 (93%) van de 28 patiënten werd er klinisch en histologisch genezing bereikt. De follow-up van 21 (80%) van deze 26 patiënten bedroeg 12 maanden, waarbij geen recidief werd gezien. Van 5 patiënten werd geen follow-up vermeld. In deze studie kregen alleen de met succes behandelde patiënten enige irritatie op of rondom de tumorplaats; één derde moest hiervoor de behandeling tijdelijk onderbreken en bij 2 patiënten werd een 'cytokinerelease-syndroom' vastgesteld. Ten gevolge van grote hoeveelheden vrijgekomen cytokines kunnen maagdarmklachten, malaise, hoofdpijn en koorts ontstaan. Vijf patiënten kregen een secundaire infectie. De auteurs geven als mogelijke verklaring voor de twee non-responders in deze studie een afwezigheid of structurele variatie van toll-like receptors of een defect in de signaaltransductie; volgens de onderzoekers leken deze patiënten namelijk wel therapietrouw.¹⁵

Powell et al. beschreven een serie van 12 patiënten met LM, behandeld met imiquimod 5% crème, 3 keer per week gedurende 6 weken. Wanneer geen inflammatie optrad volgde nog 6 weken dagelijkse applicatie van de crème. Er waren 10 responders; 7 patiënten toonden histologische en klinische genezing, bij 3 patiënten was er nog wel pigmentatie maar histologische genezing. Na 6 maanden follow-up vond men geen recidieven. Alle 10 responders ontwikkelden inflammatie tijdens de behandeling, 8 duidelijk en 2 gering. Bij twee patiënten ontstond een secundaire infectie.¹⁶

Fleming et al. beschreven 6 patiënten met LM die gedurende 6 weken dagelijks behandeld werden met imiquimod 5% crème. Binnen 2 weken na behandeling werden de behandelde LM met een marge van 0,5

cm geëxideerd en kon histologisch onderzoek van de gehele laesie plaatsvinden. Twee patiënten hadden geen histologische respons. Verontrustend was dat bij één van deze twee er wel een duidelijke klinische respons was maar het histologisch nog steeds een LM betrof.¹⁷

Theoretisch moet men rekening houden met de mogelijkheid dat behandeling met imiquimodcrème aanleiding kan geven tot het ontstaan van LMM uit LM. Zo is er één patiënte beschreven die al 20 jaar een groot LM op de hele rechterwang had, waarvoor zij al behandeld was met cryotherapie, CO₂-laser en 5-fluorouracilcrème. Tijdens de behandeling met imiquimod 5% crème ontwikkelde zij een melanoom. Als hypothese hiervoor dragen de auteurs aan dat inflammatie mogelijk tumorprogressie kan geven. In muismodellen zouden inflammatoire cellen onder andere matrix metalloproteïnase-9 produceren, dat tumorgroei en invasie kan bevorderen.¹⁸ Hoewel dit een bevinding is waarmee terdege rekening moet worden gehouden, lijkt het waarschijnlijker dat al voor de behandeling met imiquimod invasieve groei bestond en dat de ontwikkeling van het melanoom met het natuurlijk beloop van het LM te maken heeft. Uit enkele studies blijken zelfs cutane melanoommetastasen te reageren op imiquimod 5% crème.^{19,20} Omdat men bij excisie van LM regelmatig recidieven ziet, zou imiquimod 5% crème ook mogelijk als adjuvante therapie gebruikt kunnen worden.¹⁴

Behandeling met imiquimod 5% crème van LM lijkt een veelbelovende therapie te zijn en heeft enkele grote voordelen. Er ontstaat geen littekenvorming, men kan behandelen met zeer ruime marges en de belasting voor de patiënt is gering. Het grootste nadeel blijft het ontbreken van histologische controle, invasieve groei kan daardoor gemist worden.^{15,16} Het lijkt erop dat inflammatie een belangrijke prognostische factor is voor respons. Er bestaat nog grote onduidelijkheid over het optimale behandelingsschema en langetermijngegevens zijn nog niet voorhanden. Meer onderzoek is dan ook noodzakelijk, bij voorkeur zou prospectief gerandomiseerd vergelijkend onderzoek met de huidige gouden standaard, excisie, moeten plaatsvinden. Bij het toepassen van nieuwe therapieën, zeker als het gaat om carcinomen of carcinoma in situ, is extra voorzichtigheid geboden. Patiënten met LM, behandeld met imiquimod 5% crème dienen dan ook zorgvuldig gecontroleerd te worden en bij vermoeden op een recidief dient men snel te bioteren. Voorlopig moet de patiënt zelf helaas de kosten dragen; een behandeling van 3 maanden kost ongeveer € 600,- (€ 300,- bij 1 sachet voor 2 dagen).

LITERATUUR

1. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987;116:303-10.
2. Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:7-17.

(vervolg op pag. 283)

VERBEELDING VAN DE HUID

Kleur bekennen

Frans Meulenberg¹, Jannes van Everdingen²

Hoe zichtbaar ook, het blijft verdraaid lastig om te beschrijven: de kleuren van de huid. Hoe doen deskundigen dat? Eerst een kleine steekproef onder romanschrijvers die voor het probleem staan de kleur niet te kunnen ‘tonen’ en dus het ‘beeld’ van de vleeskleur moeten oproepen. Sommigen beperken zich tot het benoemen van de kleur, zoals Adriaan van Dis: ‘Elke zomer wreef de zon mij mijn tekortkoming in: zeven kleuren roze en dan vervellen, een sproetneus tussen Indischgasten, geen gouden huid zoals zij’.¹ Naast het pure benoemen van een kleur, hanteren schrijvers graag de metafoor: ‘Haar huid had de kleur van rook.’² Sommige auteurs – en dat lijken de betere auteurs – durven een stap verder te gaan door de metafoor uit te diepen. Zoals Nobelprijswinnaar V.S. Naipaul in dit fragment: ‘Zijn huid was wit en glad en leek de structuur en

de valse kleur te hebben van namaakfruit; het was alsof de levende huid bedekt werd door een dauwachtig waas, zoals op het vel van een pruim.’³ Maar de metaforen lijken de geschakeerde werkelijkheid toch ietsje te kort te doen, hoe fraai de vergelijkingen ook zijn met rook, vals fruit en het vel van een pruim.

Schilders hebben het makkelijker, zou men denken. Zij kunnen immers de huid ‘tonen’ in hun werk. Dat is een misvatting, zo leren wij uit een boeiend artikel in een themanummer van *Kunstschrift*, gewijd aan de huid: ‘Goed huid schilderen staat bovenaan de lijst van vereiste vaardigheden voor een schilder.’⁴ Auteur van dit artikel is de Utrechtse kunsthistorica Ann-Sophie Lehmann, die onlangs promoveerde op het naakt in de noordelijke 15de eeuwse schilderkunst. Voor menigeen is de huid in eerste instantie een effen en gelijkmatig oppervlak, met een vrij eenduidige kleur. Wie beter kijkt, ziet een enorm palet van kleurschakeringen, oneffenheden en onregelmatigheden. En schilders zijn goede kijkers, per definitie. Vanaf de klassieke oudheid dook dus het probleem op: hoe dit kleurenpalet weer te geven?



Figuur 1. Jan van Eyck. Portret van kardinaal Nicolò Albergati, ca. 1438.

VLEESKLEURMENGSELS

In oude schilderstraktaten werd dan ook veel aandacht besteed aan het schilderen van de huid. Een van de oudste schilderstraktaten dateert uit de 12de eeuw en werd geschreven door de Zuid-Duitse monnik Theophilus. Zijn boek *Over de diverse kunsten* begint met maar liefst dertien hoofdstukken over het schilderen van de huid, ‘waarin stap voor stap de lange weg van een met vleeskleur ingevulde contour naar de illusionistische weergave van een lichaam wordt uitgelegd.’ Theophilus adviseerde een mengsel van gebrand loodwit (dat door dit proces een gele kleur kreeg), vermiljoen en loodwit. In totaal noemt hij tien mengsels – met elk een eigen naam – voor even zoveel typen vleeskleur (zoals hij het noemt).

Drie eeuwen later verschijnt een traktaat van de Italiaanse schilder Cennino Cennini. Ook in zijn boek gaat de meeste aandacht uit naar het schilderen van de huid. Diens recept begint met een mengsel van groene aarde en loodwit als basis voor alle naakte delen van het lichaam. Dat was de grondlaag. Daaroverheen kwamen lagen van vermiljoen, loodwit en oker. Door de combinatie van groene onderlaag en geschakeerde bovenlaag

¹ F. Meulenberg, publicist en in deeltijd als onderzoeker verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

² J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en adjunct-directeur medisch-specialistische kwaliteit van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.



Figuur 2. Titiaan. Venus en Adonis, ca. 1535.

ontstond een optisch effect: een grijsachtige schemer in de schaduwpartijen van een schilderij. Maar op sommige doeken overheerste de groene onderkleur, waardoor de personen een ongezond uiterlijk hielden.

'DIE NASE BRUYN SANGUINACHTICH'

Theophilus en Cennini spraken vooral over het materiaal van de schilders destijds: 'tempera', verf die niet met olie wordt vermengd maar met bijvoorbeeld ei. Een manco van dit materiaal was dat de schilder laag voor laag moest aanbrengen, en niet in staat was allerlei kleuren op het doek of paneel te mengen of te binden met olie. Overgangen van de ene kleur in de andere zijn met tempera nauwelijks te realiseren. Dit alles wijzigde drastisch in de 15de eeuw bij de introductie van olieverf. Met olieverf kon men nat schilderen waardoor de schilders – eindelijk – de overgangen tussen kleuren goed konden

weergeven. Het effect was grandioos. Neem het *Portret van kardinaal Nicolò Albergati* van Jan van Eyck (figuur 1). Van Eyck ging op zoek naar die heel specifieke en individuele gelaatskleur van de kardinaal. Dat weten wij uit aantekeningen van de schilder: 'Dat onderste vanden vorhoefde tusschen den ouge sanguinachtig, boven, ten hairwair [in richting haar] bleicachtich, die wratte purpurachtich (...) Die nase bruynsanguinachtich gelijc den kinbac of den wangen, die lippen zere witachtich purpur, die stoppelen vanden baarde wel grijsachtich, die kinne roodachtich.' Niet minder dan zes verschillende tinten noemt Van Eyck dus en wie het schilderij nauwgezet bekijkt, zal zien hoe secuur de uitwerking past bij de vooraf gemaakte aantekeningen. Een eeuw later merkte Giorgio Vassari op: 'Pas olieverf brengt het lichaam tot leven'.

De opvolger van Van Eyck als 'huidschilder' was Titiaan. Een tijdgenoot schreef over de *Venus en Adonis* van Titiaan (figuur 2) dat elke man, hoe oud of hardvochtig dan ook, bij haar aanblik het bloed warm door zijn aderen zou voelen stromen. Titiaan was ook de eerste die de kleurverschillen tussen de geslachten afdoende kon uitbeelden.

Twee specialismen kwamen aan bod – romanschrijver en schilders – en hun verbeelding van de huid. Hoe zit het met dat andere specialisme, de dermatologie? Hoe beschrijven dermatologen – de wetenschappelijke huidbetrachters – de kleurschakeringen van de huid, in hun status en in hun correspondentie? Hoe bekennen zij kleur? Het zou een kleine doch fraaie onderzoeksoopdracht kunnen zijn...

LITERATUUR

1. Van Dis A. *Indische Duinen*. Amsterdam: Meulenhoff, 1996: 83.
2. Ignatieff M. *Asja*. Amsterdam: Veen, 1991:72.
3. Naipaul VS. *Het raadsel van de aankomst*. Amsterdam: Arbeiderspers, 1988:54.
4. Lehmann A-S. Vleeskleuren. *Kunstschrift* 1998;5:10-21.

HABARI ZA KAZI?

Habari za kazi?

Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (III)

Jacqueline Engelen

REGENSEIZOEN

Tweemaal per jaar breekt het regenseizoen aan. In het najaar is er een korte periode met soms flinke stortbuien en in het vroege voorjaar regent het gedurende een aantal maanden. In die tijd verandert de weg van de compound, waar we wonen, naar het RDTC (Regional Dermatology Training Centre) in een soort glijbaan van klei. Op de markt hebben we laarzen gekocht voor een paar shilling en zo gaan we uiterst charmant naar ons werk. Onderweg zie je mensen op blote voeten lopen met hun sandalen op hun hoofd of ze dragen schoenen die veranderd zijn in een soort stappers met plateauzolen van klei. Aangekomen in het RDTC lijkt het niemand te deren dat de klei tot ver in het gebouw te vinden is. Er wordt alleen maar hartelijk gelachen om de dokters met hun 'rainbooties'. Dat is nog eens wat anders dan een uur in de file te staan, zodra het een beetje slecht weer is of een half uur door de parkeergarage te rijden, op zoek naar een plekje, omdat iedereen ineens met de auto naar z'n werk gaat.

De regen heeft ook zijn weerslag op het aantal patiënten: de wachtruimte is maar half zo vol als op een normale polidag. Mensen zijn door het slechte weer gewoonweg niet in staat om onze polikliniek te bereiken.

DE AFDELING EN MOBIELE TELEFOONS

Twee keer per week is er een grote visite op de afdeling en lopen we onder grote belangstelling, gemiddeld met z'n twintigen, langs onze patiënten. Er is een mannenafdeling voor 10 tot 12 patiënten, een vrouwenafdeling voor ongeveer 5 tot 6 dames en op de kinderafde-

ling liggen soms ook patientjes voor ons opgenomen. Vanzelfsprekend, zou ik bijna zeggen, is er dan ook nog de gang waar zo nodig nog een aantal patiënten hun bed hebben staan of hun matras hebben liggen.

De meest voorkomende opname-indicaties zijn epitheliale tumoren bij albino's, uitgebreide Kaposi-sarcomen (figuur 1) die we behandelen met intraveneus vincristine, erythrodermie, blaarziekten en uitgebreide huidmanifestaties van HIV-infectie. Voor een dergelijke opname moet een admission fee van ongeveer 3 dollar betaald worden en een deposit van 9 dollar voor onderzoeken, die tijdens de opname verricht worden. Voor elk onderzoek moet namelijk van tevoren betaald worden. Het is mogelijk laboratoriumonderzoek te verrichten, een röntgenfoto te laten maken of een echo-onderzoek te laten uitvoeren. Helaas zijn de resultaten niet altijd even betrouwbaar. Eigenlijk wordt er bij een verrassend laag hemoglobinegehalte of een trombocytopenie al snel gezegd dat het wel aan het lab zal liggen. De kosten van zo'n onderzoek en de soms beperkte waarde zorgen



Figuur 1. Uitgebreide Kaposi-sarcomen bij een HIV-positieve patiënt.

Over de titel

De titel van deze rubriek Habari za kazi betekent "Hoe gaat het met het werk?", letterlijk "Wat is het nieuws van het werk?". In Tanzania houdt men er van om elkaar uitgebreid te begroeten en dat gaat als volgt:

"Habari za asubuhi" (Wat is het nieuws van de ochtend?)

"Habari za kazi" (Wat is het nieuws van het werk?)

"Habari za watoto" (Wat is het nieuws van de kinderen?)

etc. etc... Tanzanianen stoppen zelfs op een rotonde met de auto om elkaar te begroeten en dit hele ritueel te doen.

ervoor dat je je wel drie keer bedenkt voordat je aanvullend onderzoek laat verrichten. Overigens zijn de kosten van een onderzoek of een therapie die je instelt *altijd* een factor waar je hier rekening mee dient te houden. Op het moment dat je een antibioticakuur voorschrijft voor een dag of 10 en er is maar geld voor drie dagen, dan gaat de patiënt 'gewoon' met een driedaagse kuur de deur uit bij de apotheker.

De visite gaat in principe op dezelfde manier als in Nederland. Het is wel opvallend hoe weinig privacy patiënten hebben en ook hier is de buurman erg nieuwsgierig, want verder valt er niet veel te beleven op de zaal. Daarnaast zijn het hier niet de piepers die de visite verstoren, maar de mobiele telefoons die te kust en te keur rinkelen en ook beantwoord worden. Bij de ingang van het ziekenhuis heb ik geen sticker gezien met 'verboden voor mobiele telefoons', maar dat zou hier eigenlijk geen overbodige luxe zijn.

ALBINOKLINIEK

Naast de werkzaamheden op de polikliniek en de afdeling gaan we ook regelmatig met een aantal dokters, studenten en een verpleegkundige op pad om albino's in de omgeving te bezoeken. In 1993 hebben professor B. Leppard, afkomstig uit Engeland en professor D. Lookingbill uit de Verenigde Staten deze mobiele huidkliniek opgestart en sindsdien worden maandelijks patiënten in de Kilimanjaro- en de Arusha-regio bezocht. Op dit moment wordt de kliniek gerund door een lokale dokter, A. Naburi.

Van tevoren wordt ter plekke door middel van een affiche kenbaar gemaakt dat we komen en die dag verzamelen albino's zich bij het ziekenhuis of bij de dispensary. Soms komen er maar twee mensen opdagen, maar soms zien we op zo'n locatie wel twintig patiënten. Het idee is een zo groot mogelijk publiek te bereiken, al op zeer jonge leeftijd te starten met preventieve maatregelen en huidmaligniteiten op te sporen en te behandelen.

Tijdens het eerste consult wordt uitgebreid ingegaan op de kwalijke effecten van de zon en wordt geadviseerd beschermende kleding te dragen. Elk halfjaar worden door ons een hoed of een pet en een zonnebrandmiddel verstrekt, tevens ontvangen ze allemaal een zonnebril. Een nieuwe zonnebril krijgen de patiënten alleen als ze de oude, die stuk is gegaan, meebrengen. Door schade en schande wijs geworden. Ook krijgen ze een uitgebreide informatiebrochure mee over albinisme.



Figuur 2. Een albino jongetje na zijn eerste bezoek aan de albinokliniek.

Bij een controlebezoek wordt gekeken of de patiënt de gegeven adviezen goed opvolgt, wordt opnieuw de huid bekeken en krijgen ze weer een hoed en een zonnebrandmiddel mee. Dit project blijkt duidelijk zijn vruchten af te werpen. De levensverwachting van deze patiënten is aanzienlijk toegenomen en er komen veel minder huidmaligniteiten voor. Ook valt me op, dat als je in de omgeving toevallig een keer een albino tegenkomt, je meestal kunt zien dat deze persoon deelneemt aan het project. Het zijn namelijk deze mensen die de juiste beschermende kleding dragen, wat anders nooit het geval zou zijn.

Tijdens mijn eerste albinokliniek arriveren we bij een verafgelegen dispensary waar een jongeman staat te wachten met zijn zoontje en zijn oom. Het albino jongetje komt voor de eerste keer, maar zijn vader, die geen albino is, heeft duidelijk de kunst afgekeken van zijn oom. Het kind draagt namelijk al een lange broek en een shirt met lange mouwen. Dit jongetje is na zijn bezoek de koning te rijk met zijn pet en bril (figuur 2). Deze albinokliniek is een goed voorbeeld van een project dat is opgestart door buitenlandse dermatologen, maar nu uitstekend loopt onder de hoede van een lokale dokter.


BOEKBESPREKING
Wound healing and ulcers of the skin – diagnosis and therapy - the practical approach

Redacteuren: A. Shai en H.I. Maibach. Berlijn, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004.

ISBN 3-540-21275-2, 267 pagina's.

Prijs ongeveer 128 euro.

De afgelopen jaren is onze kennis van het proces van wondgenezing exponentieel toegenomen. Dit heeft ook geleid tot de introductie van een groot aantal wondbehandelings- en verzorgingsproducten, waardoor menig- een 'door de bomen het bos niet meer ziet'. Hierdoor is het soms moeilijk te bepalen wat voor specifieke wonden een goede behandeling is.

In het boek 'Wound healing and ulcers of the skin' worden de differentiële diagnose van ulcera, de anamnese, het lichamelijk onderzoek, het histologisch onderzoek en het aanvullend laboratoriumonderzoek besproken. Tevens komen de meest gebruikte producten voor wondbehandeling uitgebreid aan bod.

Hoofdstuk 1 begint met de beschrijving van basale definities om vervolgens in een rap tempo door te gaan naar de beschrijving van de fases in het proces van de normale wondgenezing versus de afwijkingen die bij gestoorde wondgenezing (chronische wonden) gevonden worden. Hoofdstuk 3 geeft een interessante samenvatting van de mijlpalen in de geschiedenis van de wondgenezing en hoofdstuk 4 bestaat uit een zeer volledig overzicht van de differentiële diagnose van ulcera. Verfrissend is een tabel in hoofdstuk 5, waarbij de lokalisatie van ulcera (gezicht, genitaal, vingers, tenen, voetzolen en onderbenen) wordt gebruikt als uitgangspunt voor de daarbij passende differentiële diagnoses. Tevens wordt er onderscheid gemaakt naar leeftijd (volwassenen versus kinderen) en de bij hen meest voorkomende soorten wonden. Bruikbare aanwijzingen voor het afnemen van de anamnese, zoals waaruit de primaire laesie bestond (plaque, nodus, vesikel, pustel, purpura) voordat zich een ulcus ontwikkelde, worden behandeld in Hoofdstuk 5.

Met 'Ugliness is a point of view, an ulcer is wonderful to a pathologist' (Austin O'Malley) wordt hoofdstuk 6 ingeleid. Histologisch onderzoek kan onder andere een vasculitis, intravasculaire occlusie of een maligniteit aan het licht brengen. Er wordt ingegaan op de classificatie van vasculitiden (volgens A.B. Ackermann) en de classificatie van verschillende vasculitissyndromen (uit Harrison's Principles of Internal Medicine). Tevens worden de algemeen geaccepteerde termen en defi-

nities, zoals die zijn vastgelegd tijdens de Chapel Hill Consensus Conferentie voor gebruik van verschillende vormen van vasculitis besproken. Daarenboven wordt het noodzakelijke aanvullende onderzoek nog eens overzichtelijk opgesomd. Helaas wordt er weinig aandacht besteed aan de lokale wondbehandeling van ulcera op basis van vasculitis en pyoderma gangrenosum. Zeker bij patiënten met pyoderma gangrenosum wordt nog regelmatig mechanisch débridement verricht, wat de patiënt en zeker zijn ulcera geen goed doet.

In hoofdstuk 7 worden de handelingen die bij het eerste contact met een nieuwe patiënt met een ulcus volgens de auteurs noodzakelijk zijn beschreven. Deze zijn erg volledig weergegeven maar voldoen niet allemaal aan onze richtlijnen. Hoofdstukken 8, 9, 10 en 11 geven een mooi en beknopt overzicht van wondbehandelingsproducten, huidvervangende materialen, huidtransplantatietechnieken, extracellulaire matrixproducten, groeifactoren, lokale antibiotica en antiseptica. Verder wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die de wondgenezing remmen en de rol van voeding op wondgenezing. De eventuele toekomstige mogelijkheden van wondbehandeling middels genterapie worden niet besproken. Het boek sluit af met een appendix waarin richtlijnen voor patiënten en medische staf opgenomen zijn.

Is het zinvol dit boek aan te schaffen? Voor degenen die op zoek zijn naar actuele en praktische informatie op het gebied van wondgenezing en acute en chronische wonden en een volledig overzicht van wondbehandelingsproducten is dit zeker een waardevol bezit. Zowel kliniek als basale wetenschap worden begrijpelijk en beknopt gepresenteerd. Het ontbreekt helaas aan praktische wondbehandelingsadviezen aan de hand van casuïstieken met kleurenfoto's van ulcera, waaraan in de praktijk nog veel behoefte bestaat. Wondbehandeling blijft "learning by doing".

Miriam A. Loots

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie N.W.J. Smeets

Op 26 november 2004 is Nicole Smeets aan de Universiteit Maastricht gepromoveerd op haar proefschrift 'Refining indications for Mohs micrographic surgery in treatment of facial basal cell carcinoma'. Promotor was Prof.dr. H.A. Martino Neumann, co-promotor was dr. Gertruud A.M. Krekels.

De studie, die aan de basis van dit proefschrift lag, was bedoeld om te onderzoeken welke basaalcelcarcinomen in het gezicht behandeld moeten worden met Mohs' micrografische chirurgie, waarbij gekeken werd naar de kans op een recidief, de kans op een niet-radical excisie, het cosmetisch resultaat en de kosteneffectiviteit.

Uit retrospectief onderzoek van basaalcelcarcinomen gelokaliseerd op het gezicht, die in een periode van 7 jaar waren behandeld met Mohs' micrografische chirurgie, bleek het recidiefpercentage 3,2% voor primaire basaalcelcarcinomen en 6,7% voor recidieftumoren na een minimale follow-up-periode van 5 jaar. Na (indirecte) vergelijking met andere behandelingsmodaliteiten werd geconcludeerd dat Mohs' micrografische chirurgie de behandeling van eerste keuze is voor primaire basaal-

celcarcinomen met een agressief histologisch subtype en voor recidieftumoren gelokaliseerd in het gelaat.

Vervolgens werd in een prospectief onderzoek Mohs' micrografische chirurgie vergeleken met standaard chirurgische excisie voor de behandeling van basaalcelcarcinomen van minimaal 1 cm grootte gelokaliseerd in de H-zone of van een agressief histopathologisch type en van recidieftumoren in het gelaat. Bij standaardexcisie volgde een re-excisie, wanneer de tumor histopathologisch niet geheel verwijderd bleek. De percentages recidieven na 2 jaar waren 4% voor de standaardexcisie en 0% voor de groep behandeld met Mohs' micrografische chirurgie. De kosten van de Mohs' behandeling waren ongeveer 250 euro hoger dan die van standaardexcisie. Beide behandelingen gaven cosmetisch goede resultaten. Op basis van dit onderzoek werd geadviseerd om primaire agressieve basaalcelcarcinomen van 1 cm of groter in het gelaat en recidieftumoren te behandelen met Mohs' micrografische chirurgie.

Ten slotte werd in het proefschrift aandacht besteed aan het feit waarom ook na Mohs' chirurgie, waarbij toch 100% van de snijranden in beeld wordt gebracht, een recidief kan optreden en aan het combineren van Mohs' micrografische chirurgie met fotodynamische therapie bij patiënten met zeer grote basaalcelcarcinomen of met multipole basaalcelcarcinomen.

Zoals altijd heeft uw referent ook nu weer gekeken naar de Stellingen die bij het proefschrift horen. Daaruit komt een beeld naar voren van iemand die milieubewust is ('Promoveren kost in de voorbereiding een klein bos aan papier. Het hergebruiken van papier moet daarom verplicht worden gesteld voor iedere promovendus') en die weet wat ze wil en hoe dat bereikt moet worden ('Succes is het resultaat van willen en doen').

De Redactie wil collega Smeets graag van harte gelukwensen met haar promotie. Maastricht behoudt haar leidende positie in Nederland op het gebied van de Mohs' techniek.

Anton C. de Groot, hoofdredacteur



Nicole Smeets, geflankeerd door haar paranimfen Anja Sommer (links) en Judith Ostertag, wordt toegesproken door prof. dr. H.A. Martino Neumann. Rechts op de foto copromotor dr. Gertruud Krekels.

cover III
adv Novartis Elidel fc

cover IV
adv Fujisawa Protopic fc