



Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Bedrijfsbezoek bij arbeidsdermatologisch probleem?

Infecties na dermatologische ingrepen

De positief voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Verworven cutis laxa: relatie met monoklonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS)?
- Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis
- 'The great imitator'
- Tepelwratten

Referaat

Lichen sclerosus van de vulva

Richtlijnen

Methotrexaatbehandeling bij ernstige chronische plaque psoriasis

Verenigingsnieuws

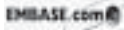
Programma 7e Brugge dagen



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. P. G.M. Van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

REDACTIE

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. Van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Drs. Remco van Doorn, Dr. Serge van Ruth, Dr. Marieke Seijger,
Dr. Johan Toonstra, Dr. Maarten Vermeer

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft, Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. J.V. Smit,
Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



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. van Mierle
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

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

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

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

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELN

226 **Bedrijfsbezoek bij een arbeidsdermatologisch probleem?**
Berend A. Jagtman, Thomas Rustemeyer

230 **Infecties na dermatologische ingrepen**
M.J. Korstanje

237 **De positief voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom**
N. Pop Stefanija, R. Blanken, R.M. Vodegel

UIT DE OUDE DOOS

240 **1906 - Allergie en anafylaxie**
Jannes van Everdingen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

242 **Verworven cutis laxa: relatie met monoklonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS)?**
Tim van Meurs, Jeroen J.W.M. Janssen, Tom J. Stooft

245 **Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis**
B.S. Wind, R.G.J. Frank, C.P. Glade

247 **'The great imitator'**
H. Vermaat, T. van Meurs, H.J.C. de Vries, T.J. Stooft

250 **Tepelwratten**
E.M. van der Snoek, P.J. Westenend, R. Laeijendecker

REFERAAT

254 **Lichen sclerosus van de vulva**
Hester Vermaat, Tom J. Stooft, Gudula Kirtschig

RICHTLIJNEN

257 **Methotrexaatbehandeling bij ernstige chronische plaque psoriasis**
M.A.M. Berends, E.M.G.J. de Jong, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen

VERBEELDING VAN DE HUID

263 **Acteurs in verdriet**
Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

BOEKRECENSIE

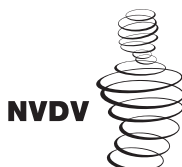
265 **Allergische aandoeningen**
C.J.W. van Ginkel

PROMOTIE

266 **'Assessment' van kwaliteit van leven in de dermatologie**
John de Korte

VERENIGINGSNIEUWS

272 **Programma 7e Brugge dagen**



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Bedrijfsbezoek bij een arbeidsdermatologisch probleem?

Berend A. Jagtman¹, Thomas Rustemeyer²

INLEIDING

Tijdens het consult op de polikliniek is het soms moeilijk om bij de anamnese een indruk te krijgen van de werkzaamheden van de patiënt. Bij de beschrijving van het werk worden door de patiënt bijvoorbeeld termen gebruikt als 'beleggen' en 'verspanen' die voor de patiënt vanzelfsprekend zijn maar voor de dokter niet duidelijk zijn. Een bezoek aan de werkplek van patiënt samen met de bedrijfsarts en de bedrijfsleider kan dan zeer verhelderend zijn om een indruk te krijgen van het productieproces en de potentiële risicofactoren voor de huid. Tijdens het bedrijfsbezoek wordt duidelijk waarom de lokalisatie van het eczeem niet alleen de handen betreft maar ook de oogleden door bijvoorbeeld dampen, die vrijkomen bij het productieproces of afwijkingen aan een been, omdat de patiënt de gewoonte heeft om met zijn been tegen een natte machine aan te leunen. Blootstelling aan nieuwe allergenen kunnen gevonden worden tijdens het bezoek of reeds met epicutane tests gevonden allergenen kunnen irrelevant blijken te zijn. Tijdens het bezoek kan duidelijk worden of persoonlijke beschermingsmiddelen (pbm's) zoals veiligheidshandschoenen verkeerd worden gebruikt of helemaal niet worden gebruikt. Aandacht kan geschonken worden aan protectie van de huid door afgesloten systemen, afzuiging etc. bij productieprocessen, waarbij zeer reactieve stoffen zoals epoxyharsen en acrylaatverbindingen vrijkomen.

DE SIGNAAL-CASUS

Een voorgenomen bedrijfsbezoek is meestal het gevolg van een casus met een arbeidsdermatologisch probleem uit een bedrijf waarbij de werkzaamheden of de werkomstandigheden na een uitgebreide anamnese niet geheel duidelijk zijn. Ook kan het resultaat van het (epicutaan) allergologisch onderzoek, eventueel aangevuld met de stoffen uit het bedrijf van de patiënt, aanleiding zijn om contact op te nemen met de bedrijfsarts voor nader onderzoek.

Samenvatting

In dit artikel wordt een lans gebroken voor het verrichten van werkplekonderzoek bij patiënten waarbij op de polikliniek niet duidelijk is welke rol het werk bij het ontstaan of onderhouden van de huidproblemen speelt. Bezoek aan de werkplek zelf geeft veel informatie over de factoren die de vaak eczematieuze huidafwijkingen beïnvloeden en eventueel contactallergieën veroorzaken. Bovendien bevordert een werkplekbezoek de samenwerking met de bedrijfsarts.

Summary

In this paper a strong recommendation is given to perform a workplace visit in case of a suspected occupational skin problem by which the influence of the production process on the dermatitis is not clear. A workplace visit gives much information on the factors influencing the course of the dermatitis or can cause allergic contact dermatitis. Above this the cooperation with the occupational physician will be improved.

allergisch contacteczeem - bedrijfsbezoek - werkplekonderzoek

contact dermatitis - workplace visit - workroom investigation

Een goede anamnese is bij een arbeidsdermatologisch probleem onontbeerlijk. Het ligt voor de hand om te vragen naar verbetering van de dermatose tijdens vakanties. Laat de werknemer zelf vertellen, na een open vraag, hoe het productieproces precies in elkaar zit en wat voor werkzaamheden hij tijdens dit proces verricht. De werknemer zelf heeft vaak al een oorzaak bedacht voor zijn huidprobleem. Komt hij in contact met potentiële allergenen of irritantia? Vraag naar de intensiteit van de blootstelling aan deze stoffen (concentratie, frequentie, duur). Hoe vaak en lang wordt er nat werk gedaan? Langdurig werk met handschoenen kan ook worden beschouwd als nat werk. Daarna zijn aanvullende vragen over de soort pbm's (handschoenen, barrier creams) en schoonmaakmiddelen (zeep, desinfectie) aan de orde. Ook kunnen vragen over het bedrijfsgebouw (afzuiging, ventilatie, airco) zinvol zijn. Ten slotte mogen vragen over het arbeidsverleden, de atopie (eigen en familie)-anamnese, de hobby's en het medicatiegebruik van patiënt niet ontbreken.

Bij het onderzoek wordt speciale aandacht besteed aan de vraag of het distributiepatroon van de huidlaesies overeen komt met de expositie aan irritantia of allergenen.

¹ Afdeling Dermatologie, VieCuri Medisch Centrum, Venlo

² Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie-adres:

VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Postbus 1926
5900 BX Venlo, tel.: 077-3206848, E-mail: bjagtman@viecuri.nl

Zo nodig kan de bedrijfsarts meer informatie geven over het productieproces en de werkomstandigheden in het bedrijf. 'Safety data sheets' van chemicaliën kunnen via de bedrijfsarts aangeleverd worden door de chemicus of de kwaliteitsfunctionaris van het bedrijf. Naar aanleiding van deze informatie wordt een selectie gemaakt van stoffen die allergologisch interessant zijn. Stoffen waar alleen maar toxische reacties van te verwachten zijn, zullen over het algemeen niet getest worden. Informatie over chemicaliën kan op internet gevonden worden bijvoorbeeld op Toxnet.¹ Reactieve chemicaliën waar geen commercieel verkrijgbare testproducten van verkrijgbaar zijn dienen in adequate testconcentratie verdund te worden, na eventueel advies gevraagd te hebben aan het NECOD.²

Vervolgens wordt epicutaan allergologisch onderzoek gedaan met ten minste de Europese Standaardreeks en de eigen stoffen uit het bedrijf in de juiste testconcentraties.^{3,4} RAST-tests of priktests met atopische inhalatie-allergenen en het latex-allergeen mogen niet ontbreken. De resultaten van anamnese, klinisch en allergologisch onderzoek kunnen aanleiding zijn om samen met de bedrijfsarts een werkplekbezoek te plannen.

HET ORGANISEREN VAN EEN BEDRIJFSBEZOEK

Nadat er een werkgerelateerde dermatose is geconstateerd kan er in overleg met de bedrijfsarts, en het bedrijfsmanagement, een werkplekbezoek worden geregeld. Het management zal informeren wat dit gaat kosten. Geef informatie aan het management met hoeveel personen u komt: de dermatoloog zelf en eventueel een (co)assistent en een nurse practitioner of een dermatologisch verpleegkundige. Het is nuttig om behalve de bedrijfsarts en de bedrijfsleider ook de betrokken werknemer op het tijdstip van het bezoek aanwezig te laten zijn, zodat hij kan uitleggen waar en wat hij precies doet. Bezoek het bedrijf in ieder geval tijdens de productie-uren en niet in de werkpausen. Een gesprek met de bedrijfsleider en de kwaliteitsfunctionaris evenals de arbeidshygiënist is waardevol bij een bedrijfsbezoek. Bij kleine bedrijven is meestal de directeur zelf aanwezig. Denk tot slot na over de kleding die u gaat dragen tijdens het bezoek. Bij een agrarisch bedrijf zijn soms laarzen nodig en bij een chemisch bedrijf kunnen chromaatoplossingen gaten in uw colbertje branden. Het bedrijf biedt meestal de nodige beschermingsartikelen in de vorm van veiligheidsbrillen, gehoorbeschermers en kleding.

HET BEDRIJFSBEZOEK

Bij het bedrijfsbezoek is meestal de bedrijfsarts, de bedrijfsleider, een kwaliteitsfunctionaris van het bedrijf, eventueel een financieel manager (directeur) en een

arbeidsdeskundige van de ARBO-dienst aanwezig. Noteer de namen van de aanwezige personen en hun functie. De aanwezigheid van de bedrijfsleider is essentieel. Deze weet het productieproces haarfijn uit te leggen en kan ook aangeven wat er aan pbm's aanwezig zijn en of die gebruikt worden. Bij grote bedrijven is er vaak een heel pakket aan geprotocolleerde beschermingsmaatregelen (ISO-certificatie) en is er een kwaliteitsfunctionaris benoemd. Bij kleine bedrijfjes ontbreekt dit nogal eens. Begin altijd met een voorgesprek op een rustige locatie binnen het bedrijf, b.v. een kantoor- of vergaderruimte. Bij het voorgesprek is het soms nodig om het management gerust te stellen dat het niet gaat om een aanklacht tegen het bedrijf maar om een win-win-situatie voor werknemer en bedrijf. Vraag vooraf of fotografie van de werkplek is toegestaan en of eventueel gevonden oorzaken van de arbeidsdermatose geanonimiseerd gepubliceerd mogen worden (eventueel na toestemming van de directie) in een wetenschappelijk tijdschrift.

Tijdens het voorgesprek zal het productieproces de revue passeren en zullen de maatregelen aan de orde komen die het bedrijf genomen heeft om huidproblemen te voorkomen door bijvoorbeeld pbm's (handschoenen, barrier creams etc.). Schriftelijke informatie over het productieproces is nuttig. Tot slot komen de werknemer(s) aan de orde die huidproblemen hebben of hebben gehad. Gevraagd wordt wanneer de eerste problemen zich voordeden en of er in die periode veranderingen zijn doorgevoerd in het productieproces, aan de schoonmaakprocedures, aan de bedrijfskleding of aan de pbm's. Vraag ook naar het verloop van werknemers (met eventuele huidklachten).



Figuur 1. Metaalbewerkingsvloeistoffen in een metaalbedrijf.

Na dit voorgesprek wordt het productieproces bekeken. Het is onvoldoende om alleen de werkplek van de betrokken werknemer te bekijken. Het beste is om het hele productieproces van de eerste stap (de aanvoer van de grondstoffen) tot de laatste stap (het inpakken van het eindproduct) te bekijken. Het meenemen van een blocnote voor notities en het eventueel maken van foto's van het productieproces (als dit is toegestaan) is een must (figuur 1). Let bij de werkplek van de signaalcasus op aanwezige chemicaliën, werkmateriaal, gereedschap, ventilatie, afzuiging, temperatuur, luchtvochtigheid, aanwezige (gebruikte) handschoenen, aanwezigheid van een veiligheidsbril, beschermende kleding, barrièrcreams en hygiëne van de werkplek. Zijn de gevaarlijke chemicaliën duidelijk gelabeld en zijn er oplossingen voor ongevallen met chemicaliën (douches etc.)? Hoe wordt gewerkt? Hoe worden de machines schoongemaakt? Vergeet niet om een bezoek te brengen aan de douche en omkleedruimte. Noteer de soort van zeep en schoonmaakmiddelen die hier worden gebruikt.

Bij het eindgesprek komen de voorlopige conclusies aan de orde en wordt een vervolgtraject besproken met het management en de bedrijfsarts. Rapportage zal veelal geschieden via de bedrijfsarts. Schrijf 's avonds thuis meteen op hoe het productieproces verliep, want dan ligt het nog vers in het geheugen. Probeer systematisch te observeren. Een handreiking hierbij is tabel 1 met punten die de aandacht verdienen.

DE RAPPORTAGE

In de rapportage aan de bedrijfsarts komen aan de orde de anamnese met een bondige beschrijving van het productieproces en de werkzaamheden van patiënt, de pbm's (handschoenen etc.), de schoonmaak- en wasprocedures, het allergologisch onderzoek met de resultaten van de epicutane tests, RAST-tests, eventueel priktests en de (voorlopige) diagnose, de therapie en de aanbevelingen t.a.v. interventie en preventie. Interventie zal in de eerste plaats bestaan uit de eliminatie van irritantia (waaronder nat werk, detergentia, metaaldeeltjes, glaswol, voedselsappen etc.) en causale allergenen. Aanbevelingen voor grotere ingrepen in het productieproces zoals verandering van afzuiging, aanpassingen van machines om irritantia niet meer op de huid de laten spatten, zullen via de bedrijfsarts naar het management moeten worden gecommuniceerd. In principe is het verstandig om uw rapport over de patiënt te richten aan de bedrijfsarts en dit te beperken tot adviezen voor de betrokken patiënt. De voornoemde ingrijpendere maatregelen voor het bedrijf - zoals het verbeteren van afzuiging en bijvoorbeeld verbetering van de afvoer van reactieve afvalproducten - kan het beste aan de bedrijfsarts worden voorgelegd. De aansprakelijkheid voor de gevolgen van dergelijke adviezen aan een bedrijf worden namelijk niet gedekt door uw standaard beroepsaansprakelijkheidsverzekering. Dit

Tabel 1. Aandachtspunten bij een bedrijfsbezoek.

1. Noteer de namen van de betrokkenen en hun functie (bedrijfsleider etc).
2. Beschrijving van het productieproces (liefst info op papier van het bedrijf).
3. Aanwezigheid van persoonlijke beschermingsmiddelen en het gebruik ervan (barrière creams / huidreinigingsmiddelen / veiligheidshandschoenen / afzuiging / maskers / filters / brillen etc.).
4. Beheersing van het binnenklimaat (afzuiging, temperatuur, luchtvochtigheid).
5. De schoonmaakmethodes (machines) en reinigingsprocedures (handen, kleding).
6. Bezoek met uitleg van het gehele productieproces van a tot z.
7. Bezoek van de werkplek van de signaalcasus en beoordeling van de hygiëne aldaar.
8. Uitleg over de persoonlijke beschermingsmaatregelen door de patiënt ter plaatse.
9. Bezoek aan de het was-douche-toiletblok met inspectie van gebruikte zepen.
10. Afsluitend gesprek met voorlopige indruk en mogelijk oorzakelijke factoren.

wordt zelfs nog ingewikkelder met de verandering van de juridische vorm van de dermatologenmaatschap door het wetsvoorstel "Wet Personenvennootschappen" dat binnenkort in werking zal treden.

Preventieve maatregelen met pbm's zoals lubricantia (barrièrcreams) en beschermende veiligheidshandschoenen zijn vaak een onderdeel van het advies. Bedacht moet worden dat een aantal chemische stoffen (door rubberhandschoenen gemakkelijk passeren).⁵ Soms is bij bepaalde werkzaamheden zoals werk met acrylaten informatie over de doorbraaktijd van handschoenen noodzakelijk.⁶ Het assortiment aan veiligheidshandschoenen is zeer groot. Producenten en leveranciers van veiligheidshandschoenen kunnen informatie geven over de geschikte handschoen bij bepaald werk.⁷

DISCUSSIE

Waarom bij een arbeidsdermatologisch probleem een bedrijfsbezoek afleggen? Door bij een bedrijfsbezoek het productieproces te volgen, worden dingen waargenomen die bij een anamnese nooit te achterhalen waren.⁸⁻¹⁰ Bovendien is het leerzaam, geeft het flow en is het gewoon leuk. U krijgt meer inzicht in productieprocessen en hoe bedrijven en werknemers met huidklachten omgaan. Door het bedrijfsbezoek wordt vaak de compliance van de patiënt verhoogd, begrip en medewerking van de werkgever gewekt en het contact met de bedrijfsarts geïntensiveerd.

Een arbeidsdermatologisch probleem van een productiemedewerker is vaak 'besmettelijk' en kan onrust op de werkvloer geven. Als een werknemer klaagt over hand-

eczeem dan zijn er ineens diverse andere werknemers die ook huidproblemen aangeven. In de praktijk gaat het dan vaak om niet-arbeidsgerelateerde problemen, zoals bijvoorbeeld psoriasis of epidermomycose. Door de aandacht van de dermatoloog, de bedrijfsarts en de bedrijfsleiding voor de gemelde problemen en uitleg aan de getroffen werknemers door bedrijfsarts in samenwerking met de dermatoloog kan dan de rust op de werkvloer terugkeren.

Voor de effectiviteit van het bezoek en de nazorg is een goede samenwerking met de ARBO-dienst een vereiste. Educatie van werknemers met handeczeem via de arbeidsdeskundige van de ARBO-dienst met betrekking tot preventie van ortho-ergisch eczeem met lubricantia en andere pbm's is onmisbaar. Helaas ontbreekt het de dermatoloog tijdens zijn spreekuur meestal aan tijd om deze educatie zelf in voldoende mate te geven. In de toekomst kan ondersteuning door b.v. een nurse practitioner met eczeem als aandachtsveld hierbij een belangrijke rol vervullen.

LITERATUUR

1. Toxnet : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>.
2. www.necod.nl: NECOD (Netherlands Expert Centre of Occupational Dermatoses): necod.org@vumc.nl of necod.org@umcg.nl.
3. Groot de AC. Patch testing. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1994.
4. Patch Test Products catalogue Chemotechnique Diagnostics en Trolab Patch Test Allergens catalogue (via de importeur fa. Van der Bend, Postbus 73, 3230 AB Brielle, tel. 0181-418055).
5. Tobler M, Freiburghaus AU. A glove with exceptional protective features minimizes the risks of working with hazardous chemicals. *Contact Dermatitis* 1992; 26:299-303.
6. Mellström GA, Wahlberg JE, Maibach HI. Protective gloves for occupational use. Boca Raton: CRC Press, 1994.
7. www.anselleurope.com; www.groeneveld-intersafe.nl (tel. 078-6181400).
8. Carmichael AJ, Foulds IS Performing a factory visit. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 208-10.
9. Tong DW. Conducting a factory or plant visit. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 129-32.
10. English JSC. Occupational Dermatoses. In: Burns T, red. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Science, 2004: 21.8-21.9.

2 x bijsluiter

pag 230

adv Schering Plough Remicade fc

Infecties na dermatologische ingrepen

M.J. Korstanje

INFECTIES NA INGREPEN

Dermatologische ingrepen worden meestal in poliklinische behandelkamers uitgevoerd. Toch komen infecties niet vaak voor. Bij ingrepen aan een niet-geïnfecteerde huid bedraagt de kans op een wondinfectie 1-3%.^{1,2} Dit verschilt niet met de kans op wondinfecties bij schone chirurgische ingrepen in een volledig ingerichte operatiekamer.³

De infecties worden meestal door grampositieve bacteriën (*S. aureus* en *Streptococcus spp.*) veroorzaakt. Soms betreft het echter gramnegatieve bacteriën.⁴ Infecties met gramnegatieve bacteriën ontstaan vooral in warme vochtige huddelen zoals de liezen en het perineum. Sporadisch worden andere bacteriële, virale, mycotische of parasitaire infecties gerapporteerd.

Een wondinfectie wordt op grond van klinische kenmerken gediagnosticeerd. Met bacteriologisch onderzoek kan de diagnose bevestigd en de verwekker vastgesteld worden. Met het toenemen van de frequentie van resistentie van micro-organismen wordt het bacteriologisch onderzoek belangrijker. Bij het falen van de behandeling beschikt men dan over het resistentiepatroon van de verwekker.

Bij een wondinfectie is het meestal noodzakelijk om de wond te openen, zodat pus af kan vloeien. Doorgaans verdwijnt de infectie dan spontaan, tenzij de weerstand van de patiënt verminderd is. Bij tekenen van cellulitis of systemische klachten is het gebruik van antibiotica geïndiceerd. Het betreft dan meestal een infectie met grampositieve kokken.

MINDER VAAK VOORKOMENDE EN ZELDZAME INFECTIES EN COMPLICATIES

Toxic-shock-syndroom

Het toxic-shock-syndroom wordt ten onrechte nog vaak geassocieerd met de 'tamponziekte', omdat het twee dagen na het begin van de menstruatie kan ontstaan bij vrouwen, die gebruik maken van tampons. Bij de meeste gevallen is er geen associatie met menstruatie of gebruik van tampons. Het kan ook postoperatief ontstaan bij een infectie met *S. aureus*-stammen, die toxic-shock-syn-

Samenvatting

De verwekkers van infecties na dermatologische ingrepen worden besproken, met eveneens aandacht voor minder vaak voorkomende infecties. Vervolgens wordt ingegaan op factoren, die het ontstaan van infecties bevorderen en de indicaties voor profylaxe met antibiotica.

Summary

The pathogens involved in infections after dermatologic surgery are discussed, with attention to less frequent infections. Predisposing factors for infections and indications for prophylaxis are subsequently evaluated.

dermatochirurgie - chirurgie - infectie - wondinfectie - profylaxe

dermatologic surgery - surgery - infection - wound infection - prophylaxis

droom toxine-1 of enterotoxinen B of C produceren. Het is beschreven na kleine dermatologische ingrepen,⁵ chemische peeling, laser skinresurfacing⁶ en liposuctie. Een identiek syndroom kan ook ontstaan bij een infectie met toxine-producerende streptokokken.

Klinische symptomen zijn koorts, braken diarree, hypotensie en verwardheid, terwijl een diffuus erytheem ontstaat, vaak met hyperemie van de mucosae. Na 1-2 weken gaat de huid, vooral op handpalmen en voet-zolen, vervellen. Een ernstige complicatie is shock met lever- en nierfunctiestoornissen, tubulusnecrose en een shocklong (multiorgaan falen).

Ongeveer 95% van de patiënten overleeft de infectie, mits ze tijdig intraveneus behandeld worden met antibiotica gericht op *S. aureus* en zonodig met een behandeling voor multipel orgaanfalen. Drainage of débridement van het geïnfecteerde gebied moet zo spoedig mogelijk uitgevoerd worden.

Necrotiserende fasciitis

Necrotiserende fasciitis is een zeldzame ernstige infectie waarbij de superficiële fascie betrokken is. Meestal zijn meerdere soorten bacteriën aanwezig, maar *Streptococcus pyogenes* is de belangrijkste verwekker.⁷ Het ontstaat vaak bij kleine wondjes of traumata van de huid⁸ en is onder meer beschreven na het toedienen van een injectie met botulinetoxine.

Binnen uren na contaminatie met de bacterie ontstaat ter plaatse erytheem, oedeem en wordt de huid warm en pijnlijk. Als de infectie zich langs de superficiële fascie verspreid worden blauw-rode huddelen zichtbaar,

Correspondentie-adres:

Dr. M.J. Korstanje, Beatrixziekenhuis, Banneweg 57,
4204 AA Gorinchem, Tel.: 0183-644444, E-mail: r.korstanje@rivas.nl

ontstaan binnen enkele dagen blaren, stinkende pus en necrotiseert de huid.⁸ Necrotiserende fasciitis is vaak geassocieerd met een door streptokokken geïnduceerd toxic-shock-syndroom met multiorgaanfalen. De mortaliteit bedraagt ongeveer 30%.⁷

Necrotiserende fasciitis is in het begin moeilijk te onderscheiden van cellulitis, hetgeen de oorzaak van een late diagnose kan zijn. Met MRI kan de omvang van de infectie in beeld gebracht worden. Snelle interventie met een zeer agressief débridement en breed spectrum antibiotica intraveneus is noodzakelijk,⁷ waarbij additionele behandelingen voor wondhuishouding en multipel orgaanfalen nodig zijn.

Enterobacteriaceae

Tot de Enterobacteriaceae, een familie van gramnegatieve staaftjes, behoren *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*. Zij kunnen de huid tijdelijk contamineren door besmetting uit de tractus digestivus en bevinden zich in vochtige intertriginieuze gebieden van sommige personen.⁹ Zij veroorzaken zelden infecties na operatieve ingrepen. Dergelijke infecties zijn na dermatologische excisies en laser resurfacing beschreven.^{2,6} Meestal betreft het immuungecompromitteerde personen.

Postoperatieve wondinfecties door Enterobacteriaceae zijn meestal multibacterieel^{2,6} en het klinisch beeld is mede daardoor variabel. De infectie kan na 2 dagen of soms pas na weken manifest worden. De huid kan branderig of pijnlijk aanvoelen met erytheem, oedeem, en soms papels en pustels. Deze infecties worden, in afwachting van het bekend worden van een resistentiespectrum, behandeld met quinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine) of een derde generatie cefalosporine (bijvoorbeeld ceftazidim).

Corynebacterium

Corynebacteriën bevolken de intertriginieuze huiddelen.⁹ Ze worden doorgaans niet als pathogeen beschouwd, maar een enkele keer veroorzaken ze toch een postoperatieve infectie.² Het klinisch beeld is variabel. Na een incubatietijd van 1-7 dagen ontstaan papels, pustels en vaak een ulcus.¹⁰ *Corynebacterium diphtheriae* kan toxine produceren, waardoor difterie kan ontstaan.

Difterie-antitoxine voorkomt difterie bij toxineproducerende stammen. Bij een kleine gelokaliseerde infectie volstaat een behandeling met penicilline of zelfs alleen een lokale behandeling met antimicrobiële middelen, zoals lotions met erytromycine of clindamycine.¹⁰

Mycobacteriën

Nontuberculeuze mycobacteriën, waarvan *Mycobacterium chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* en *M. marinum* de belangrijkste zijn, leven in water en aarde. Zij kunnen wondjes contamineren, waardoor locale infecties met abscesvorming kunnen ontstaan. Klachten ontstaan pas 4-6 weken na de contaminatie, maar variaties van 1 week tot 2 jaar zijn beschreven. Gedissemineerde infecties ontstaan alleen bij personen met een immuundeficiëntie.

In zeldzame gevallen worden, na dermatologische ingrepen, wondjes met deze micro-organismen gecontamineerd. Mycobacteriën worden langdurig met combinaties van antibiotica behandeld.

Candida

Candida bevindt zich in de oropharynx en de tractus digestivus. De gist leeft ook op warme vochtige huiddelen. Cutane candidiasis is als complicatie gerapporteerd na laser skinresurfacing,¹¹ excisies,^{2,12} huidtransplantatie¹² en curettage.¹² De candidiasis kan gepaard gaan met papels, pustels en vesikels. Het verhindert epithelialisatie van de wond. Soms is het de oorzaak van een chondritis. Meestal volstaat een lokale behandeling met antimycotica.

Aspergillus

Aspergillus is ubiquitair, maar komt voornamelijk voor in aarde en in rottende vegetatie. Het veroorzaakt meestal een systemische infectie, vooral bij immuungecompromitteerde personen. Primair cutane infecties zijn echter ook gerapporteerd. In zeldzame gevallen raken gezonde personen geïnfecteerd. Doorgaans gaat het om een infectie met *Aspergillus fumigatus* of *A. flavus*.

Cutane infecties met *A. flavus* na aanbrengen van huidtransplantaten en excisies zijn beschreven.¹³ De infectie manifesteert zich pas na een maand of nog later.¹³ De huid wordt rood, gevoelig en zwelt wat op. Uiteindelijk kunnen geïnduceerde roodblauwe plaques ontstaan, die soms gaan ulcereren. Aspergillosis is doorgaans een indolente infectie, maar bij systemische disseminatie bedraagt de mortaliteit 30-75%.

Bij een infectie van beperkte omvang kan een behandeling met itraconazol overwogen worden. Bij onvolgende resultaat of omvangrijke infecties is een intraveneuze behandeling met amfotericine B noodzakelijk.

Herpes simplex

Cutane infecties met herpes simplex virus komen frequent voor, vooral bij lippen en in de anogenitale regio. Het kan ernstige complicaties veroorzaken na laser resurfacing,¹¹ dermabrasie, chemische peeling en Mohs' chirurgie. Een deel van de patiënten kan zich geen eerdere herpesinfectie herinneren. Asymptomatische seroconversies zijn niet ongebruikelijk. Patiënten kunnen daarom, zonder het te weten, het virus bij zich dragen.

In enkele dagen tot twee weken na de behandeling ontstaat een pijnlijke gegroepede vesiculeuze dermatose, waarbij snel erosies en een bacteriële superinfectie ontstaan.

Bij een postoperatieve infectie, zeker van grote huiddelen, zoals na laser-skinresurfacing, vereist een behandeling met aciclovir, valaciclovir of famciclovir. Niet alleen omdat de aandoening pijnlijk is, maar vooral ook omdat door de infectie littekens kunnen ontstaan.

Parasieten

Wondjes kunnen aan parasieten een porte d'entrée verschaffen. Hierbij kan gedacht worden aan leishmaniasis

en myiasis. Dergelijke infecties worden vooral in tropische streken opgedaan en zullen daarom in Nederland uiterst zeldzaam een dermatologische ingreep compliseren.

PREVENTIE VAN INFECTIES

Infecties moeten vermeden worden, vanwege de morbiditeit en het negatieve effect op het cosmetisch resultaat van de chirurgische ingreep. Verschillende factoren moeten bij het verminderen van de kans op een infectie in ogenschouw genomen worden. Deze factoren kunnen in drie categorieën verdeeld worden:

1. Factoren gerelateerd aan een specifieke ingreep (de aard van de te verwijderen laesie, aard van de verrichting, anatomische lokalisatie, duur van de procedure, omvang van de wond)
2. Intrinsieke factoren, gerelateerd aan de conditie van de patiënt (immuundeficiëntie, diabetes, ondervoeding, nierinsufficiëntie, dragerschap *S. aureus*)
3. Extrinsieke factoren gericht op het verminderen van contaminatie met micro-organismen (desinfecteren, steriel werken etc.)

Factoren gerelateerd aan een specifieke ingreep

Factoren zoals de aard van de laesie (bijvoorbeeld een ulcererende afwijking), de benodigde verrichting en omvang van de wond zijn niet te beïnvloeden. Wel dragen zij bij aan de kans op een wondinfectie.

In anatomische gebieden die warm en vochtig zijn bevinden zich meer bacteriën op de huid. In deze gebieden is de kans op een wondinfectie groter. Dat is ook bij het oor het geval. Wanneer bij de ingreep ook kraakbeen betrokken is, kan een chondritis ontstaan.

De uit te voeren verrichting is een vaststaand feit. Maar de uitvoering ervan is wel te beïnvloeden. Vermijd het beschadigen van de wondranden. Laat geen dood weefsel achter. Voorkom het ontstaan van een hematoom. Vooral bij een hematoom kan sneller een infectie optreden. Sluit de wond niet onder spanning.

Intrinsieke factoren

Bij grote chirurgische ingrepen doet een agressieve behandeling van diabetes mellitus met strikte bloedsuikercontrole en het voorkomen van hypothermie van 1 °C of meer tijdens de operatie de kans op postoperatieve infecties afnemen. Deze factoren en maatregelen zijn bij de verhoudingsgewijs kleine dermatologische ingrepen met een veel kleinere kans op postoperatieve infecties nauwelijks van betekenis.

Het is gebleken dat bij grote chirurgische ingrepen, zoals thoraxchirurgie, aanbrengen van prothesen e.d., dragers van *S. aureus* een grotere kans op wondinfecties hebben. Door het bestrijden van *S. aureus* in het vestibulum nasi met mupirocine neuszalf gedurende drie dagen vermindert bij hen het aantal postoperatieve wondinfecties.¹⁴ Betwijfeld moet worden of deze maatregel bijdraagt aan het verminderen van de toch al kleine kans op infecties na dermatologische ingrepen. Alleen bij ingrepen waarbij grote huiddefecten ontstaan, zoals bij laser skinresurfacing, bij dermabrasie of bij langdurige ingrepen zoals bij Mohs' chirurgie, is het zinvol om deze maatregel te overwegen.

Bij immuungecompromitteerde of sterk verzwakte personen is antibiotica-profylaxe geïndiceerd. Een bestaande leukopenie, met een leukocytenaantal <2,0 10⁹/l, is een indicatie hiervoor.

Het roken van tabak vermindert de cutane circulatie. Om de kans op infecties en necrose te verminderen is het bij chirurgie, zeker bij transplantaties en bij transposities, gewenst om het roken te staken. Andere intrinsieke factoren, die de kans op complicaties verhogen, zoals ondervoeding en nierinsufficiëntie, zijn slechts langzaam of niet te beïnvloeden.

Extrinsieke factoren

In de eerste plaats moet contaminatie van de wond voorkomen worden. Dit kan door grondig desinfecteren van de huid met chloorhexidine of povidonjoodoplossingen, optimale hygiënische maatregelen en steriel werken. Het grondig wassen van de huid met een antiseptische zeep, de avond voor de operatie, vermindert de kans op een wondinfectie eveneens. Beharing moet een dag voor de

Tabel 1. **Classificatie van wonden naar risico op een wondinfectie.**

Type wond	Kans op infectie	Kenmerken van de wond
Schoon	1-5%	Chirurgische wond, die onder steriele omstandigheden in een niet-gecontamineerde huid ontstaat.
Schoon-gecontamineerd	10%	Chirurgische wond, ontstaan na kleine onvolkomenheden in de procedure waarmee steriliteit gegarandeerd moet worden. Chirurgische wond onder maximaal steriele omstandigheden in mondholte, nasopharynx, in axillae, op het perineum.
Gecontamineerd	20-30%	Wonden door traumata, bij niet-purulente ontstekingen van huid, cysten of tumoren. Chirurgische wond, ontstaan na evidente onvolkomenheden in de procedure waarmee steriliteit gegarandeerd moet worden.
Geïnfecteerd	30-40%	Wonden door traumata met sterk gecontamineerd materiaal. Bij purulente ontstekingen en/of necrotisch materiaal.

Tabel 2. **Gangbare indicaties voor antibiotica-profylaxe.**

- Transplantatie of transpositie op de neus of het oor
- Wond die gesloten wordt onder spanning
- Inflammatoire huidafwijking of infectie in nabijheid van het operatiegebied
- Meerdere excisies tijdens dezelfde zitting
- Excisies op de onderbenen
- Excisies aan de handen
- Immundeficiëntie (door bijvoorbeeld medicatie of lymforeticulaire maligniteit)
- Leukocytenaantal $<2,0 \cdot 10^9/l$

Tabel 3. **Voorwaarden voor zinvolle antibiotica-profylaxe.**

- De antibiotica moeten effectief zijn tegen micro-organismen, die de wond kunnen besmetten (stafylokokken en streptokokken, in de lichaamspleoien ook gramnegatieve bacteriën).
- De dosis van de antibiotica moet afdoende zijn.
- De antibiotica moeten voor liefst voor de ingreep, maar uiterlijk drie uur na de ingreep, werkzaam zijn.
Toediening moet daarom oraal 1 uur vóór de ingreep, of intraveneus 15-45 min. vóór de ingreep plaatsvinden.

operatie niet geschoren worden, want hierdoor neemt de kans op een infectie toe. Door het afknippen van haren neemt de kans op infecties minder toe.

ANTIBIOTICA

Locale toepassing

Irrigatie van wonden met antiseptica of antibiotica wordt in de literatuur vermeld,¹⁵ maar onderzoek naar effectiviteit is beperkt. Het is niet aannemelijk dat dergelijke irrigaties van wonden bij de dermatologische ingrepen,

met een relatief kleine kans op infecties, een aantoonbare meerwaarde hebben. Dit is anders bij langdurige ingrepen (Mohs' chirurgie) of behandelingen in de nabijheid van een gebied met een inflammatoire dermatose of cutane infectie. Bij ingrepen aan fors geïnfecteerde afwijkingen, zoals een wondtoilet van geïnfecteerde decubitus, kan het zinvol zijn om gentamicine in de wond achter te laten.

Systemisch

Profylaxe met antibiotica wordt bij uiteenlopende chirurgische ingrepen geadviseerd. Het betreft hier geen ingrepen aan de huid, maar bijvoorbeeld cardiochirurgie

Tabel 4. **Praktische adviezen voor antibioticaprofylaxe bij dermatologische ingrepen.**

	Medicatie	Tijd
Volwassenen	Flucloxacilline 2000 mg	30 min. vóór de ingreep
Kinderen	Flucloxacilline 50 mg/kg, maximaal 2000 mg	30 min. vóór de ingreep
Bij overgevoeligheid voor penicilline		
Volwassenen	Clindamycine 600 mg	1 uur vóór de ingreep
Kinderen	Clindamycine tot 10 kg: 150 mg 10-30 kg: 300 mg 30-50 kg: 450 mg	1 uur vóór de ingreep
Indien ook gramnegatieve infecties voorkomen moeten worden		
Volwassenen	Amoxicilline-clavulaanzuur 875/125 mg	1 uur vóór de ingreep
Kinderen	Amoxicilline-clavulaanzuur 50/12,5 mg/kg, maximaal 3000/750 mg	1 uur vóór de ingreep
Bij overgevoeligheid voor penicilline		
Volwassenen	Clindamycine 600 mg plus ciprofloxacine 500 mg	1 uur vóór de ingreep
Kinderen	Clindamycine tot 10 kg: 150 mg 10-30 kg: 300 mg 30-50 kg: 450 mg +	1 uur vóór de ingreep
	Gentamycine 3 mg/kg i.m. of i.v.	30 min. vóór de ingreep
Voorkómen van herpes simplexinfecties		
Bij grote ingrepen, zoals dermabrasie of laser-skinresurfacing, in het gelaat is, bij personen met een "koortslip" in de anamnese, profylaxe voor herpes simplex geïndiceerd.		
Volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar	Aciclovir 5 d.d. 200 mg gedurende 5 dagen	Aanvang 1 dag vóór de behandeling

en orthopedische ingrepen. Profylaxe bij dermatologische ingrepen is volgens de literatuur geïndiceerd bij sommige schoon-gecontamineerde wonden, gecontamineerde worden en in situaties waarbij al voor de ingreep een infectie aanwezig is (tabel 1). Antibiotica-profylaxe is niet nodig bij schone wonden, die niet gesloten worden en waarbij spontane genezing wordt afgewacht. De meerwaarde van antibiotica (zowel lokaal als systemisch) is bij deze wonden niet aangetoond.^{16,17} Opgemerkt moet worden dat de Nederlandse dermatoloog waarschijnlijker zuiniger met antibiotica-profylaxe omgaat, dan bijvoorbeeld Amerikaanse collega's, die de meeste literatuur over het onderwerp gepubliceerd hebben. Het is in Nederland gangbaar om alleen bij gecontamineerde wonden, vooral bij immuungecompromitteerde patiënten, antibiotica-profylaxe toe te passen.

Gangbare indicaties voor antibiotica-profylaxe, die in de literatuur vermeld worden, staan vermeld in tabel 3. Bij talgklierhyperplasie, op de neus of het oor, is de kans op een infectie toegenomen. Dit is ook het geval bij inflammatoire dermatosen, zoals seborrhoïsche dermatitis, in de nabijheid van het operatiegebied. Wanneer de wondranden onder spanning gehecht zijn, ontstaan vaker

infecties. Vooral op de onderbenen ontstaan sneller infecties, omdat de circulatie van de huid vaak verminderd is en beweging met lopen de wondgenezing vertraagt.

De voorwaarden voor een zinvolle profylaxe met antibiotica zijn al bijna vier decennia ongewijzigd (tabel 3). Voor profylaxe is een enkelvoudige dosis van het antibioticum, 30-60 minuten vóór de ingreep afdoende. Bij ingrepen, die langer dan drie uur duren, kan tijdens de ingreep nog een tweede dosis van het antibioticum verstrekt worden, tenzij daarmee de dagdosis van het antibioticum overschreden wordt. Enkelen adviseren na langdurige ingrepen nog een dosis, 6 uur na de behandeling.¹⁸ Het gebruik van antibiotica, langer dan 24 uur na de ingreep, is voor profylaxe niet zinvol. Het kan slechts bijdragen aan het ontstaan van meer resistentie tegen antibiotica.

Doorgaans voldoet flucloxacilline als profylacticum tegen wondinfecties. Indien ook gramnegatieve infecties voorkomen moeten worden, kan amoxicilline-clavulaanzuur gebruikt worden. Maar hiermee kunnen geen infecties met o.a. enterokokken bestreden worden. Een suggestie voor een richtlijn voor de antibiotica-profylaxe staat in tabel 4.

LITERATUUR

1. Haas AF, Grekin RC. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 155-76.
2. Futoryan T, Grande D. Postoperative wound infection rates in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 1995; 21: 509-14.
3. Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. American College of Surgeons Manual on Control of Infection in Surgical patients. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1994: 133-9.
4. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, et al. Surgical site infection (SSI) rates in the United States 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis* 2001; 33(suppl 2): S69-S77.
5. Bosley AR, Bluett NH, Sowden G. Toxic shock syndrome after elective minor dermatologic surgery. *BMJ* 1993; 306:386-7.
6. Walia S, Alster TS. Cutaneous CO₂ laser resurfacing infection rate with and without prophylactic antibiotics. *Dermatol Surg* 1999; 25: 857-61.
7. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995; 221: 558-63.
8. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240-5.
9. Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 367-90.
10. Hofler W. Cutaneous diphtheria. *Int J Dermatol* 1991; 30: 845-7.
11. Rendon-Pellerano MI, Lentini J, Eaglstein WE et al. Laser resurfacing: usual and unusual complications. *Dermatol Surg* 1999; 25: 360-6.
12. Giandoni MB, Grabski WJ. Cutaneous candidiasis as a cause of delayed surgical wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 981-4.
13. Anderson LL, Giandoni MB, Keller RA, et al. Surgical wound healing complicated by *Aspergillus* infection in a nonimmunocompromised host. *Dermatol Surg* 1995; 21: 799-801.
14. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative infections. *N Engl J Med* 2002; 346: 1871-7.
15. Griego RD, Zitelli JA. Intra-incisional prophylactic antibiotics for dermatologic surgery. *Arch Dermatol* 1998; 134:688-92.
16. Robson MC, Edstrom LE, Krizek TJ et al. The efficacy of systemic antibiotics in the treatment of granulating wounds. *J Surg Res* 1974; 16: 299-306.
17. Watcher M, Wheeland R. The role of topical antibiotics in the healing of full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1188-95.
18. Sebben JE. Prophylactic antibiotics in cutaneous surgery. *J Derm Surg Oncol* 1985; 11: 901-6.

pag 236

adv GSK Zelitrex fc

De positief voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom

N. Pop Stefaniya, R. Blanken, R.M. Vodegel

INLEIDING

De incidentie van het basaalcelcarcinoom (BCC) neemt de laatste decennia toe.¹⁻³ De schatting van de huidige incidentie van BCC in Nederland varieert van 80 tot 200 per 100.000 per jaar.^{1,4,5} De vijf dermatologen van de maatschap dermatologie Noord-Friesland (adherentie 220.000 inwoners) zagen in 2002 op een totaal van 1014 huidmaligniteiten (BCC, plaveiselcelcarcinoom en melanoom) 828 BCC's. In 2004 werden 719 BCC's op een totaal van 971 huidmaligniteiten gediagnosticeerd.

Volgens de Richtlijn 'Behandeling van patiënten met basaalcelcarcinoom' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie wordt er bij voorkeur ter bevestiging van de klinische diagnose BCC een pons- of incisiebiopt genomen voor histopathologisch onderzoek voorafgaand aan therapeutische excisie. Dit geeft informatie over het histologisch subtype van het BCC en helpt bij het verder ontwikkelen van het therapeutische beleid.⁴ Een andere mogelijkheid is om geen biopt te nemen, maar de tumor direct te excideren o.b.v. een grote klinische verdenking op BCC en vervolgens het gehele geëxcideerde weefsel histopathologisch te laten onderzoeken. Vooral bij de nodulair-ulcererende vorm van BCC is de diagnose meestal goed op het klinisch beeld alleen te stellen.⁵

Sinds er met ingang van 2003 door de maatschap dermatologie Noord-Friesland gewerkt wordt volgens het principe van 'Werken zonder wachtlijst'^{6,7} is de toegangstijd voor een eerste polikliniekbezoek teruggebracht van 6 weken naar één tot hooguit enkele dagen.

Om deze efficiëntie te bereiken is de werkwijze op verschillende punten aangepast. Een belangrijke verandering is het zoveel mogelijk direct (tijdens het eerste consult) uitvoeren van ingrepen die relatief weinig tijd kosten. Dit betekent dat bij laesies die klinisch bijzonder suspect zijn voor BCC en eenvoudig kunnen worden geëxcideerd, direct een therapeutische excisie wordt verricht. Bij afwijkingen die klinisch lastig te classificeren zijn en bij tumoren die niet eenvoudig kunnen worden

Samenvatting

Door de maatschap dermatologie Noord-Friesland worden sinds enige tijd, om redenen van efficiëntie, huidtumoren die klinisch bijzonder suspect zijn voor basaalcelcarcinoom (BCC) zoveel mogelijk direct geëxcideerd. Hierdoor werd het mogelijk om in een prospectieve studie de positief voorspellende waarde van de klinische diagnose BCC te onderzoeken. Ook kon worden gekeken naar de radicaliteit van de direct uitgevoerde excisies. De gegevens van 2002 en 2004 werden vergeleken. In 2002 werd van de voor BCC klinisch suspecte laesies 29% direct geëxcideerd, in 2004 48%. De positief voorspellende waarde van de klinische diagnose BCC van deze excisiepreparaten was in 2002 86% en in 2004 80%, dit verschil is niet significant (χ^2 -toets). De radicaliteit van de direct uitgevoerde excisies bleek in 2002 96% in 2004 93% te zijn. Als het histopathologisch onderzoek van de direct geëxcideerde preparaten een andere diagnose opleverde, bleek meestal sprake te zijn van een andere maligniteit. In deze gevallen was excisie ook bijna altijd gewenst. Overbodige ingrepen werden daarom vrijwel niet uitgevoerd. Het indien mogelijk direct excideren van klinisch goed herkenbare BCC's is voldoende betrouwbaar en verhoogt de efficiëntie op een dermatologische polikliniek.

Summary

Since a few years tumours, clinically highly suspicious for basocellular carcinoma (BCC), are being excised immediately to increase efficiency in our dermatology department in northern Friesland. This enabled us to calculate the positive predictive value (PPV) of the clinical diagnosis BCC. Radicality of the excisions could also be determined. Results of these direct excisions of 2002 were compared with results of 2004. In 2002 29% of the suspected BCC's were immediately excised, in 2004 48%. The positive predictive value of the clinical diagnosis BCC of these excisions was 86% in 2002 and 80% in 2004. This difference was not significant (χ^2 -test). In 2002 96% of these excisions was radical, in 2004 93%; this difference was also not significant (χ^2 -test). Histopathologic examination of the misdiagnosed tumours showed predominantly other malignant tumours, in which excision was necessary or desired. Unnecessary excisions were hardly performed. Direct excision of clinically highly suspected lesions for BCC is sufficiently reliable and increases the efficiency in a dermatologic practice.

Tabel 1. Populatiebeschrijving.

Jaar	Aantal casus (BCC 1 ^o in dd)	Man:vrouw ratio	Leeftijd	Mediaan
2002	382	45:55	29-98	70
2004	459	49:51	28-96	69

Tabel 2. PA-aanvraag met BCC op de eerste plaats in de klinische differentiaaldiagnose.

	Totaal	Biopt	Excisie
2002	382	273 (71%)	109 (29%)
2004	459	237 (52%)	222 (48%)

geëxcideerd, waarvoor verwijzing naar de plastisch chirurg noodzakelijk is, wordt voorafgaand aan het verdere therapeutische beleid een biopt voor histopathologisch onderzoek afgenomen.

In de literatuur is vrij weinig bekend over de positief voorspellende waarde (positive predictive value, PPV) van de klinische diagnose BCC van dermatologen en niet-dermatologen. Percentages in de literatuur variëren van 43%-85%.^{1-3,8-11}

Wanneer ingrepen direct worden uitgevoerd, rijzen de volgende vragen: hoe accuraat is de klinische diagnose van de dermatoloog bij verdenking op een BCC en leidt deze werkwijze niet tot onnodige excisies? In deze studie wordt geprobeerd een antwoord op deze vragen te geven.

METHODE

Onderzoekssetting

De gegevens zijn afkomstig van 3 dermatologen van de maatschap dermatologie Noord-Friesland en wel uit de praktijken te Leeuwarden en Harlingen. Deze dermatologen waren zowel in 2002 als 2004 lid van de maatschap en hebben hun werkwijze zoveel mogelijk aangepast sinds de introductie van 'werken zonder wachtlijst'.

Datacollectie

Alle aanvraagformulieren voor histopathologisch onderzoek van 2002 en 2004, met de vermelding BCC als de meest waarschijnlijke diagnose, zijn verzameld. In 2003 is begonnen met 'werken zonder wachtlijst'. Door de gegevens van 2002 en 2004 te verzamelen, kunnen de 'oude' en 'nieuwe' werkwijze met elkaar vergeleken worden. Geregistreerde variabelen zijn: leeftijd en geslacht van de patiënt, behandelend arts, klinische differentieële diagnose, histopathologische diagnose, al dan niet verwijzing naar de plastisch chirurg, toegepaste therapie en radicaliteit van de excisie.

Data-analyse

De PPV van de klinische diagnose BCC is berekend door de klinische diagnose BCC te vergelijken met de histopa-

thologische diagnose (gouden standaard). Met behulp van een χ^2 -toets is het percentage niet-correct gediagnosticeerde BCC's van 2002 en 2004 met elkaar vergeleken. Ook het percentage radicaal verwijderde BCC's werd vergeleken ($0,1 < p < 0,5$).

RESULTATEN

Populatiebeschrijving

2002: 382 patiënten met laesies met op de eerste plaats BCC in de klinische differentieële diagnose (zie tabel 1).
2004: 459 patiënten met laesies met op de eerste plaats BCC in de klinische differentieële diagnose (zie tabel 1).

Biopt vs. excisie

2002: van de 382 laesies werden er 273 gebiopteerd en 109 (29%) direct geëxcideerd (zie tabel 2).
2004: van de 459 laesies werden er 237 gebiopteerd en 222 (48%) direct geëxcideerd (zie tabel 2).

Excisies

2002: 109 laesies direct geëxcideerd. Histopathologische diagnose: 94 keer BCC (PPV 86%); bij 15 pat. andere diagnose (3 andere maligniteiten en 12 benigne afwijkingen; zie tabel 3).

2004: 222 laesies direct geëxcideerd. Histopathologische diagnose: 178 maal BCC (PPV 80%); bij 44 pat. andere diagnose (11 andere maligniteiten en 33 benigne afwijkingen; zie tabel 3). χ^2 -toets: geen significant verschil ($0,1 < p < 0,5$).

Radicaliteit

2002: 96% van de BCC's radicaal verwijderd.
2004: 93% van de BCC's radicaal verwijderd.
 χ^2 -toets: geen significant verschil ($0,1 < p < 0,5$).

Biopten

2002: 273 biopten afgenomen, waarbij op de eerste plaats BCC in de klinische differentieële diagnose (PPV 69%; zie tabel 4).

2004: 237 biopten afgenomen, waarbij BCC op de eerste plaats BCC in de klinische differentieële diagnose (PPV 56%; zie tabel 4).

DISCUSSIE

De maatschap dermatologie Noord-Friesland ziet veel patiënten met een BCC (incidentie in Noord-Friesland ongeveer 400 per 100.000).¹²

Eerdere onderzoeken waarin de PPV van de klinische diagnose BCC werden onderzocht, zijn studies uitgevoerd door zowel dermatologen als niet-dermatologen. Deze studies zijn gebaseerd op kleinere aantallen laesies (maximaal 70) met klinische verdenking op BCC. In 1988 hebben Bologna et al. (dermatologen, assisten-

ten in opleiding tot dermatologie en dermatologisch verpleegkundigen, Connecticut, VS, n= 20) een PPV berekend van 43%. In 1989 berekenden Krol et al. (dermatologen en chirurgen, Nederland, n= 24) een PPV van 83%. Recentere onderzoeken uit 1994 en 1995 door Jonna et al. (dermatologen, California, VS, n=70) en Engelberg et al. (dermatologen, Canada, n=14) lieten een PPV zien van resp. 85,2% en 43%.^{1-3,8}

Twee studies door plastisch chirurgen, uitgevoerd door Har-Shai et al. en Hallock et al., vergeleken de pre-operatieve klinische diagnose van een laesie met de uiteindelijke histopathologische diagnose.^{10,11} Zij berekenden een PPV van de klinische diagnose BCC van resp. 66,8% (n=280) en 70% (n=296).

Een prospectief onderzoek naar de PPV voor de klinische diagnose BCC werd uitgevoerd door Schwartzberg et al. Hierbij moest de dermatoloog aangeven hoe zeker hij was van de klinische diagnose BCC (1. zeker BCC, 2. mogelijk BCC, 3. waarschijnlijk geen BCC). Per categorie werd vervolgens een PPV berekend. De PPV van de eerste categorie (zeker BCC) is 80%, van de tweede (mogelijk BCC) 54%.⁹

De opzet van ons onderzoek kan worden vergeleken met de studie van Schwartzberg.¹¹ In dit door dermatologen uitgevoerde onderzoek was de PPV van de klinisch meest zekere categorie 80%, gelijk aan onze score in 2004. Blijkbaar kunnen artsen die veel ervaring hebben met BCC's de klinisch duidelijke afwijkingen in een hoog percentage van de gevallen adequaat diagnosticeren.¹³

In 2002 werden 109 voor BCC suspecte laesies direct geëxideerd. In 14% van de gevallen werd uiteindelijk een andere diagnose (zie tabel 3) dan BCC gesteld. Het betrof 3 andere maligniteiten en verschillende benigne tumoren. In 2004 (222 laesies) werd in 44 (20%) gevallen een andere diagnose dan BCC gesteld, 11 andere maligniteiten en verschillende benigne tumoren. Bij vrijwel al deze laesies was excisie hetzij noodzakelijk om medische redenen (maligniteiten en sommige benigne tumoren), of gewenst om cosmetische redenen. Medisch niet-noodzakelijke, 'overbodige', excisies werden dus nauwelijks uitgevoerd.

Sedert de introductie van 'werken zonder wachtlijst' in 2003 is het aantal direct uitgevoerde excisies gestegen van 29% in 2002 naar 48% in 2004 (zie tabel 2). Deze toename is minder groot dan werd verwacht. Een oor-

Tabel 3. Excisies waarbij BCC op de eerste plaats in de klinische differentiaaldiagnose staat.

	Totaal	BCC	Andere maligniteit ¹	Benigne afwijking ²	PPV BCC
2002	109	94	3	12	86%
2004	222	178	11	33	80%

¹ plaveiselcelcarcinoom, M. Bowen, melanoom.
² meest voorkomende: actinische keratose, littekenweefsel, naevus.

Tabel 4. Biopten waarbij BCC op de eerste plaats in de klinische differentiaaldiagnose staat.

	Totaal	BCC	Andere maligniteit ¹	Benigne afwijking ²	PPV BCC
2002	273	188	25	60	69%
2004	237	132	21	84	56%

¹ plaveiselcelcarcinoom, M. Bowen, melanoom.
² meest voorkomende: actinische keratose, littekenweefsel, naevus.

zaak voor dit niet zo grote verschil is dat er ook in 2002 al vrij veel laesies direct werden geëxideerd. Mogelijke redenen daarvoor waren hoge leeftijd van de patiënt, grote afstand tot het ziekenhuis of het feit dat de patiënt om directe behandeling vroeg.

Een verklaring voor de daling van de PPV van de klinische diagnose BCC voor biopten van 69% (2002) naar 56% (2004) is dat in 2004 alleen nog laesies met een klinisch minder zekere diagnose werden gebiopteerd.

CONCLUSIE

Het indien mogelijk direct excideren van klinisch goed herkenbare BCC's is voldoende betrouwbaar en verhoogt de efficiëntie op een dermatologische polikliniek.

Dankbetuiging

Dhr. C. Visser, Afdeling Pathologie Histologie van het Laboratorium voor de Volksgezondheid Friesland was zeer behulpzaam bij het verzamelen van de gegevens.

LITERATUUR

- Krol S, Keijser LM, van der Rhee HJ, Welvaart K. Screening for skin cancer in The Netherlands. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(4): 317-21.
- Engelberg D, Gallagher RP, Rivers JK. Follow-up and evaluation of skin cancer screening in British Columbia. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1): 37-42.
- Jonna BP, Delfino RJ, Newman WG, Tope WD. Positive predictive value for presumptive diagnoses of skin cancer and compliance with follow-up among patient attending a community screening program. *Prev Med* 1998; 27:611-16.
- Richtlijn Behandeling van patiënten met basaalcelcarcinoom. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 2003.
- Regionale Richtlijn Integraal Kankercentrum Zuid Basaalcelcarcinoom 1999.
- Blanken R, Schuur J, Slager N, Eskes E, Starlen T van, Deinum M, et al. Wachtlijst weggewerkt: het succesverhaal van een dermatologische polikliniek. *Medisch Contact* 2004; 59(9): 328-31.
- Blanken R, Schuur J, Slager N, Pop Stefanija N. Werken zonder wachtlijst. Ervaringen op een dermatologische polikliniek. *Ned Tijdschr Derm en Venereol* 2005; 15:453-456.
- Bologna JL, Berwick M, Fine JA. Complete follow-up and evaluation of a skin cancer screening in Connecticut. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(6 pt 1): 1098-106.

9. Schwartzberg JB, Elgart GW, Romanelli P, Fangchao M, Federman DG, Kirsner RS. Accuracy and predictors of basal cell carcinoma diagnosis. *Dermatol Surg* 2005; 31: 534-37.
10. Har-Shai Y, Hai N, Taran A, Mayblum S, Barak A, Tzur E et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: a prospective study of 835 lesions in 778 patients. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(7): 1982-9.
11. Hallock G, Lutz DA, Allentown RN. Prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis in 2000 excised skin tumors. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(5): 1255-61.
12. Eulderink F. Hoe juist is de klinische diagnose bij huidtumoren verwijderd door huisarts, chirurg en dermatoloog? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(32): 1618-22.
13. de Vries E, Coebergh JW, van der Rhee H. Trends, oorzaken, aanpak, en gevolgen van de huidkankerepidemie in Nederland en Europa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1108-15.

UIT DE OUDE DOOS

1906 - Allergie en anafylaxie

Jannes van Everdingen

Aan de begrippen allergie en anafylaxie is in de eerste plaats de naam van Klemens Johann von Pirquet verbonden. Von Pirquet werd geboren in mei 1874 in een klein dorpje in de omgeving van Wenen. Hij was een telg uit een gegoede katholieke familie en was aanvankelijk voor een kerkelijke functie bestemd. Die loopbaan werd ingeruild voor een medische. In 1900 behaalde hij aan de Universiteit van Graz zijn artsdiploma. Kort daarop werd hij assistent in de kinderkliniek te Wenen, die toen onder de leiding stond van Theodor Escherich.

Enkele jaren later, in 1904, publiceerde Von Pirquet samen met Bela Schick de klassieke monografie: *Die Serumkrankheit*. Het jaar daarop introduceerde hij het begrip 'allergie' (Grieks 'allos': ander en 'ergon': werk). Hij definieerde allergie als een veranderde reactie van het lichaam ten opzichte van bepaalde stoffen na een voorafgaand contact. Een soortgelijk verschijnsel was een eeuw tevoren door Jenner waargenomen: als men een persoon of dier enige dagen na de inenting met koepokstof opnieuw vaccineerde, was de reactie sneller en heviger dan na de eerste inenting. Ook Koch had iets dergelijks beschreven: als een dier dat leed aan tuberculose opnieuw met tuberkelbacteriën werd geïnfecteerd, ontstond een plaatselijke heftige reactie, alsof het dier de nieuwe bacteriën zo snel mogelijk trachtte te elimineren. Von Pirquet herhaalde in 1906 de proe-

ven van Koch. Hij gebruikte geen levende tuberkelbacteriën, maar een aftreksel hiervan, het zogenaamde tuberculine.

Von Pirquet gaf ook het begrip anafylaxie zijn klinische betekenis. Charles Richet en Paul Portier hadden die term enkele jaren eerder geïntroduceerd. In 1901 hadden zij zeeanemonengif verzameld vanaf het schip 'Princess Alice II' van de prins van Monaco. Dit gif dienden zij in Parijs toe aan honden. Bij de dieren die de intraveneuze toediening overleefden, werd de proefneming enkele weken later herhaald. Het bleek dat de dodelijke dosis voor dieren die voor de tweede maal zeeanemonengif kregen, veel lager lag dan voor dieren die voor de eerste keer aan dit gif werden blootgesteld. Bovendien gingen ze nu veel sneller (binnen enkele minuten) dood. Dat was niet in overeenstemming met eerdere experimenten, waarbij men juist een beschermende werking had gevonden bij een tweede of derde toediening. Hier was geen sprake van fylaxie ('beschermd zijn'), maar van anafylaxie ('het tegendeel van bescherming').

Zijn verdiensten bezorgden Von Pirquet in 1908 een hoogleraarschap kindergeneeskunde in Baltimore en later, in 1920, in Minnesota. Beide malen keerde hij al na korte tijd terug naar Europa. Gesuggereerd werd wel dat Von Pirquet en zijn echtgenote niet met het honorarium van zijn Amerikaans hoogleraarschap konden toekomen.

pag 241

adv 3M Pharma Aldara fc

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Verworven cutis laxa: relatie met monoklonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS)?

Tim van Meurs,¹ Jeroen J.W.M. Janssen,² Tom J. Stoof¹

INLEIDING

Verworven cutis laxa kenmerkt zich door een slappe, hangende, losse en grof gerimpelde huid, vaak beginnend in het gelaat. Er is een hoog risico op systemische betrokkenheid. Verlies van elastine in andere organen kan onder andere leiden tot een aortaruptuur, herniaties, intestinale divertikels en longemfyseem. Verworven cutis laxa is geassocieerd met een diversiteit aan aandoeningen.¹

Recent onderzoek laat zien dat er bij sommige vormen van verworven cutis laxa mogelijk defecten zijn in het elastine- en fibuline 5-gen, waardoor er weliswaar een functioneel elastinevezelsysteem aanwezig is, maar dat evenwel zeer kwetsbaar zou zijn voor inflammatoire processen.²

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 51-jarige, tevoren gezonde man zagen wij vanwege sinds anderhalf jaar bestaand verlies aan elasticiteit van de huid in gelaat en hals en op armen en benen. Hij gebruikt geen medicatie en rookt niet. In de familie heeft niemand dergelijke huidafwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat uitgesproken hangende wangen en grof rimpelende slappe huid in de nek, op de bovenarmen, in de liezen, op de bovenbenen en in de flanken (figuur 1). Aan de rand van de afwijkingen in de elleboogsplooiën en halverwege het bovenbeen is er in wisselende mate enig erytheem.

Samenvatting

Er wordt een 51-jarige man gepresenteerd met een sinds anderhalf jaar bestaande grof rimpelende, slappe huid van gelaat, nek en extremiteiten. Histologisch onderzoek liet een afname van dermale elastinevezels zien, passend bij de diagnose verworven cutis laxa. Er zijn associaties beschreven tussen verschillende aandoeningen en verworven cutis laxa, waaronder paraproteïnemie. Bij onze patiënt werd een monoclonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS) gevonden. Geadviseerd wordt om bij elke patiënt met verworven cutis laxa onderzoek te verrichten naar een mogelijk onderliggende oorzaak.

Summary

A 51-year-old male is presented with coarsely wrinkled loose skin of the face, the neck and extremities since one and a half year. Histologic studies showed loss of dermal elastic tissue, confirming the diagnosis acquired cutis laxa. Many conditions have been associated with acquired cutis laxa, including paraproteinaemia. In our patient a monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) was found. Therefore, we advise to screen every patient with acquired cutis laxa for underlying disorders.

verworven cutis laxa - monoklonale gammopathie van onbekende betekenis

acquired cutis laxa - monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS)

Histopathologisch onderzoek

Een laesionaal huidbiopt en een biopt uit een erythemateuze rand laten in de Elastica van Gieson-kleuring een afname van elastinevezels zien in de papillaire en reticulaire dermis. De nog aanwezige vezels zijn gefragmenteerd (figuur 2). Sporadisch worden vreemdlichaamreuscellen gezien waarin enkele gefagocyteerde elastische vezels aanwezig zijn. Direct immunofluorescentieonderzoek: negatief.

Algemeen laboratoriumonderzoek

Oriënterend bloedonderzoek: BSE, *Borrelia burgdorferi*-serologie, coeliakie-serologie, serum koper, alfa-1-antitrypsine, lever- en nierfunctie: niet afwijkend.

¹ Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Hematologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie-adres:

T. van Meurs, Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, Tel.: 020-444 0124, Fax: 020-444 0148, E-mail: tvmeurs@vumc.nl



Figuur 1. Grof rimpelende slappe huid.

ANA: negatief. Serum elektroforese: IgG paraproteïne kapp λ 9,4 gram per liter. Beenmergbiopsie: geringe toename van atypische plasmacellen, met een verstoorde kapp λ /lambd λ -ratio van 4:1. Urineonderzoek: geen Bence Jones-eiwitten.

Beeldvormend onderzoek

X-skelet: geen osteolytische haarden. X-thorax: geen aanwijzingen voor aneurysmata en longemfyseem. Echo bovenbuik: geen aanwijzingen voor een aneurysma van de abdominale aorta. Longfunctie: normale volumina en diffusie.

Diagnose

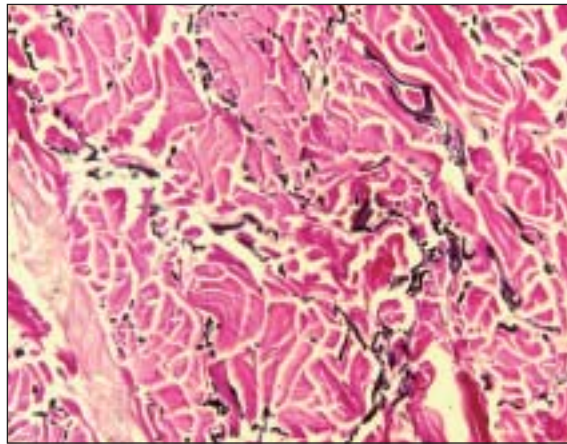
Verworven cutis laxa, geassocieerd met monoklonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS).

THERAPIE EN BELOOP

Op proef werd de patiënt gedurende 4 maanden behandeld met dapson 1 d.d. 100 mg, helaas zonder goed effect. Kortdurend prednisolon (35 mg per dag, afgebouwd in 2 weken) gaf geen duidelijke verbetering. Inmiddels wordt hij al 3 maanden met hydroxychloroquine behandeld (3 d.d. 200 mg). Het beeld is nog steeds progressief, er is een duidelijk cefalocaudale uitbreiding, maar voornamelijk lijkt er geen sprake te zijn van systematisatie.

BESPREKING

Verworven cutis laxa ontstaat door een verlies van dermaal elastine. Kenmerkend zijn een toename van plooiën en slapper worden van de huid, met verlies van elasticiteit. Vaak beginnen de huidafwijkingen in het gelaat en op de orellellen. In de literatuur wordt wel een 'bloedhondachtig' gelaat beschreven. Het ontstaat meestal op volwassen leeftijd en even vaak bij vrouwen als bij mannen. In 50% van de gevallen worden er voorafgaand aan de cutis laxa erythematuze plaques beschreven. Soms is



Figuur 2. Afname en fragmentatie van elastinevezels in de papillaire en reticulaire dermis (Elastica van Gieson, originele vergroting: 20x).

er sprake van urticaria, eczeem of erythema multiforme als begeleidend verschijnsel. Doorgaans is er uitbreiding in cefalocaudale richting.

Bij ontstaan op volwassen leeftijd treedt vaak systemische elastolyse op (divertikels, hernia inguinalis, aortaruptuur, longemfyseem, cor pulmonale).³

Diverse afwijkingen zijn geassocieerd met het ontstaan van verworven cutis laxa, zoals plasmaceldyscrasieën, multipel myeloom, lymfomen, dermatitis herpetiformis, amyloidosis, nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis, SLE, *Borrelia burgdorferi*-infectie, varices en alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.^{1,4,5,6,7}

Histologisch is er aanvankelijk soms een neutrofiel en lymfocytair ontstekingsinfiltraat, histiocyten en fagocytose van afwijkende elastinevezels. Uiteindelijk ontstaat verlies van elastine in de papillaire en reticulaire dermis.¹

Inflammatie rond elastinevezels lijkt noodzakelijk maar ook genetische factoren spelen mogelijk een rol. De oorzaak van de beschadiging van elastine verschilt waarschijnlijk per casus en er zijn dan ook verschillende hypothesen opgesteld. Zo wordt er een verminderde synthese van serum elastase-remmers (bijvoorbeeld alfa-1-antitrypsine) beschreven. Maar ook een toegenomen hoeveelheid elastase door aanwezige neutrofiële granulocyten in de huid, een toegenomen elastolytische activiteit van dermale fibroblasten, verminderde expressie van het elastinegen in laesionele huid en deficiëntie van serumkoper, waardoor koper afhankelijke lysyl-oxidase niet goed functioneert (betrokken bij de regulatie van de elastinevezelsynthese) worden gemeld.^{1,6,8}

Bij multipel myeloom en verworven cutis laxa wordt verondersteld dat immuunglobulinen neerslaan op elastinevezels en aldaar het complement fixeren en vervolgens destructie van elastine geven. Sommige auteurs hebben met immunofluorescentieonderzoek inderdaad immuunglobulinen op/rond elastinevezels kunnen aantonen, maar anderen vonden dit niet.^{4-7,9,10} Wij konden in het immunofluorescentie-onderzoek geen immunoglobuline neerslag op de elastinevezels aantonen.

De differentiële diagnose van verworven elastineverlies omvat onder andere postinflammatoire elastolyse met

cutis laxa, middermale elastolyse, 'granulomatous slack skin' en anetodermie. Postinflammatoire elastolyse met cutis laxa wordt als een aparte entiteit beschouwd, waarbij alleen in de huid elastineverlies optreedt. Kenmerkend is een acute fase waarin forse erythemateuze plaques optreden gepaard gaande met malaise, koorts en leukocytose. Histologisch ziet men een perivascularair infiltraat met neutrofiële en eosinofiele granulocyten. Men kan zich voorstellen dat een toegenomen hoeveelheid elastase (uit neutrofielen) verantwoordelijk is voor het elastineverlies.

Bij anetodermie is er sprake van kleine, ronde, scherp begrensde afwijkingen. Bij middermale elastolyse is er sprake van fijne rimpeling van de huid en is er histologisch alleen elastolyse in de midreticulaire dermis. 'Granulomatous slack skin' wordt beschouwd als een zeldzaam cutaan T-cel lymfoom. Daarbij zijn er meestal afwijkingen in axillae en liezen. Histologisch ziet men hierbij, naast elastineverlies, perivasculaire of interstitiële lymfocytair infiltraten met hyperchromatische en pleomorfe kernen. Tevens zijn er granulomateuze afwijkingen en is er epidermotropie van atypische lymfocyten.¹

Helaas is er geen goede therapie voor verworven cutis laxa. Behandeling met dapsone zou met name invloed hebben op de inflammatoire component.¹ Er is een patiënt beschreven met urticariële afwijkingen bij verworven cutis laxa die goed reageerde op hydroxychloroquine 400 mg/dag gedurende 1 jaar.¹¹ Overtollige huid kan middels excisie verwijderd worden. De wondgenezing is doorgaans normaal.⁹

Het is onduidelijk of de MGUS bij beschreven patiënt een pathogenetische rol speelt. Enerzijds kunnen deze immuunglobulines binden aan de elastinevezels en daar, mogelijk door een inflammatoire reactie, elastolyse veroorzaken. Wij konden echter zulk een depositie niet aantonen. Anderzijds komt MGUS in ongeveer 3% van de bevolking boven 50 jaar voor en zou het dus ook kunnen gaan om een toevallige samenloop van omstandigheden.¹² Aangezien een paraproteïne ook kan wijzen op het bestaan van een multipel myeloom wordt geadviseerd patiënten hierop te onderzoeken. Beenmerg- en radiologisch onderzoek kunnen daarvoor nodig zijn.

Vooralsnog lijkt er bij onze patiënt geen systematisatie op te treden, maar de follow-up van deze patiënt is nog kort. De huidafwijkingen zijn progressief. Of behandeling van de onderliggende aandoening de ziekteprogressie kan stoppen, wordt uit de literatuur niet duidelijk.⁷⁻¹⁰ Normaliter behoeft een MGUS overigens geen behandeling; een multipel myeloom meestal wel. Voorlopig zal patiënt dan ook regelmatig worden gecontroleerd en middels beeldvormende technieken worden gescreend op tekenen van elastineverlies van longen en/of bloedvaten.

LITERATUUR

1. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: part II. Decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85.
2. Hu Q, Reymond JL, Pinel N, Zobot MT, Urban Z. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the Elastin and Fibulin-5 genes. *J Invest Dermatol* 2006;126:283-90.
3. Koch SE, Williams ML. Acquired cutis laxa: case report and review of disorders of elastolysis. *Pediatr Dermatol* 1985;2:282-8.
4. Scott MA, Kauh YC, Luscombe HA. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1979;112:853-5.
5. Cho SY, Maguire RF. Multiple myeloma associated with acquired cutis laxa. *Cutis* 1980;26:209-11.
6. Nikko A, Dunnigan M, Black A, Cockerell CJ. Acquired cutis laxa associated with a plasma cell dyscrasia. *Am J Dermatopathol* 1996;18:533-7.
7. Mccarty MJ, Davidson JM, Cardone JS, Anderson LL. Cutis laxa acquisita associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Cutis* 1996;57:267-70.
8. Gupta A, Helm TN. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Cutis* 2002;69:114-8.
9. Tan S, Pon K, Bargman J, Ghazarian D. Generalized cutis laxa associated with heavy chain deposition disease. *J Cutan Med Surg* 2003;7:390-4.
10. Krajnc I, Rems D, Vizjak A, Hödl S. Erworbene generalisierte Cutis laxa mit Paraproteïnämie (IgG-lambda). *Hautarzt* 1996;47:545-9.
11. Bouloc A, Godeau G, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, Cosnes A. Increased fibroblast elastase activity in acquired cutis laxa. *Dermatology* 1999;198:346-50.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.

Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis

B.S. Wind, R.G.J. Frank, C.P. Glade

Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis (in de Angelsaksische literatuur disseminated and recurrent infundibulofolliculitis, afgekort DRIF, genoemd) is een zeldzame aandoening die met name gezien wordt bij jonge gezonde negroïde mannen. De aandoening wordt gekarakteriseerd door een plotselinge eruptie van gegeneraliseerde huidkleurige papels die vaak met jeuk gepaard gaat. Het meest zijn de romp, nek en bovenarmen aangedaan. Het huidbeeld is chronisch en recidiverend. Er is geen effectieve behandeling mogelijk. Wij beschrijven hier een patiënt met een gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis met lichte ontstekingsverschijnselen op het moment van bezoek aan de polikliniek.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 17-jarige gezonde negroïde man met kortdurende voorgeschiedenis van atopisch eczeem werd verwezen door de huisarts wegens droge huid en multiële papels. Er was geen sprake van jeuk. De huidafwijkingen waren ontstaan op jonge leeftijd en onveranderd aanwezig sinds zijn jeugd. Hij gebruikte geen medicatie. Familieanamnese voor deze huidafwijkingen was negatief.

Dermatologisch onderzoek

Over het gehele lichaam werden in een zeer regelmatig patroon huidkleurige bleke papels gezien (figuur 1 en 2). Differentieeldiagnostisch werd gedacht aan lichen nitidus, keratosis pilaris of morbus Darier.

Histopathologisch onderzoek

Een huidstansbiopsie werd genomen links op de rug. Het biopsie toonde bij histologisch onderzoek focaal centrale parakeratose in een follikeluitmondning. In dat gebied werd in het infundibulum van in totaal twee follikels een gebied van spongiose en matige mucinose met begeleidende ontsteking gezien, bestaande uit vooral neutrofiële granulocyten met enkele lymfocyten (figuur 3). In de colloïdale ijzerkleuring was er sprake van een duidelijke aanwezigheid van mucopolysacchariden. In de

Samenvatting

Beschreven wordt een 17-jarige negroïde patiënt met een Surinaamse vader en Nederlandse moeder met gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis. Hij presenteerde zich met symmetrisch gerangschikte huidkleurige bleke papels over het gehele lichaam, die sinds kinderleeftijd aanwezig waren. De huidbiopsie toonde een focaal centrale parakeratose in enkele van de follikeluitmondningen met spongiose, enige mucinose en daarnaast in de oppervlakkige dermis een ontstekingsinfiltraat van met name neutrofiële granulocyten.

Summary

A 17-year old pigmented patient whose father is Surinam and mother is Dutch with disseminate and recurrent infundibulofolliculitis is described. He presented with symmetric widespread flesh-colored follicular papules on the whole body, which have been there since childhood. The skin biopsy showed a focal central parakeratosis in some follicles accompanied by spongiosis and some mucinosis. Inflammation with neutrophilic granulocytes was seen in the superficial dermis.

gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis

disseminate and recurrent infundibulofolliculitis

oppervlakkige dermis was een licht perivasculair lymfocytair infiltraat zichtbaar. De PAS-diaastasekleuring was negatief. Differentieeldiagnostisch werd gedacht aan gedissemineerde recidiverende infundibulofolliculitis of mucinosis follicularis. Gezien het stabiele onveranderde



Figuur 1. Zeer regelmatig gerangschikte huidkleurige bleke papels op de buikstreek.



Figuur 2. Detailopname van figuur 1.

klinisch beeld en de etnische achtergrond van patiënt was gedissemineerde recidiverende infundibulofolliculitis het meest waarschijnlijk.

Diagnose

Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis.

Beloop en advies

De aandoening is chronisch en niet medicamenteus te beïnvloeden. Er werd advies gegeven om warme, vochtige omgevingen te vermijden.

BESPREKING

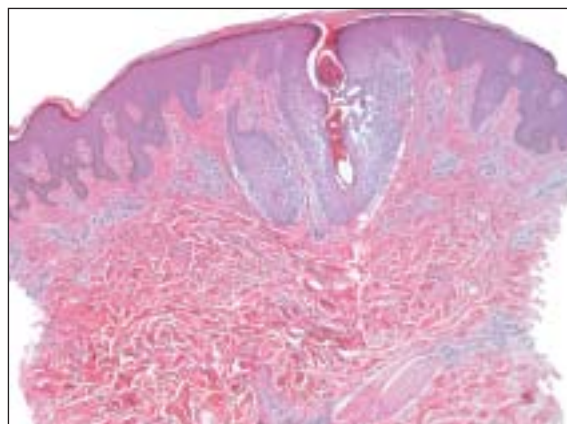
Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis is voor het eerst beschreven door Hitch en Lund in 1968.¹ Het is een zeldzame aandoening met name voorkomend bij negroïde mannen jonger dan 40 jaar.

Het meest ziet men de aandoening in gebieden met warme, vochtige weersomstandigheden. Vaak is er sprake van een atopische constitutie. Er zijn enkele casus beschreven waarbij meerdere familieleden waren aangedaan.

Bij lichamelijk onderzoek ziet men een zeer regelmatig gerangschikte, vaak jeukende papuleuze eruptie van folliculaire oorsprong op de romp en proximale extremiteiten, die in zijn klinische presentatie sterk lijkt op miliaria, lichen nitidus en keratosis pilaris.

Gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis is monomorf zonder rubor, calor of dolor. De aandoening heeft een chronisch recidiverend karakter. Differentieeldiagnostisch moet gedacht worden aan folliculitis, keratosis pilaris, lichen nitidus en miliaria.

Histologisch is er sprake van spongiose van het folliculaire infundibulum met exocytose van lymfocyten. Soms zijn neutrofiële granulocyten aanwezig. Daarnaast kan er verwijding van het folliculaire ostium en focale parakeratose van het nabijgelegen epidermis gezien worden. Sommige follikels bevatten een keratineplug. Het folliculaire infundibulum is vaak hyperplastisch. Regelmatig



Figuur 3. Rondom het infundibulum duidelijke spongiose en enige mucinose. Daarnaast ontstekingsreactie van met name neutrofiële granulocyten.

ziet men een matig infiltraat van lymfocyten rond de follikels en rond de bloedvaten in het superficiële gedeelte van de dermis. Een toename van mestcellen is hierbij beschreven.

De behandeling van gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis is over het algemeen niet succesvol. Corticosteroïden zijn niet effectief gebleken. In de literatuur is behandeling met isotretinoïne beschreven.²⁻⁴ In 1999 rapporteerden Ravikumar et al. behandeling met PUVA-therapie.⁵

Patiënten kunnen zelf klachten voorkómen of verminderen door het limiteren van activiteit onder warme, vochtige omstandigheden. Complicaties kunnen optreden door excoriatie en secundaire infectie. Eenmaal ontwikkeld persisteert of recidiveert de infundibulofolliculitis over een langere tijd.

Wij hebben middels deze patiëntencasus willen laten zien dat ook bij niet-jeukende, op miliaria, lichen nitidus en keratosis pilaris gelijkende afwijkingen gedacht moet worden aan gedissemineerde en recidiverende infundibulofolliculitis.

LITERATUUR

1. Hitch JM, Lund HZ. Disseminate and recurrent infundibulofolliculitis: report of a case. *Arch Dermatol* 1968;97:432-5.
2. Calka O, Metin A, Ozen S. A case of disseminated and recurrent infundibulofolliculitis responsive to treatment with systemic isotretinoin. *J Dermatol* 2001;29:431-4.
3. Aroni K, Aivaliotis M, Davaris P. Disseminate and recurrent infundibulofolliculitis (D.R.I.F.): report of a case successfully treated with isotretinoin. *J Dermatol* 1998;25:51-3.
4. Aroni K, Grapsa A, Agapitos E. Disseminate and recurrent infundibulofolliculitis: response to isotretinoin. *J Drugs Dermatol* 2004;3:434-5.
5. Ravikumar BC, Balachandran C, Shenoi SD, et al. Disseminate and recurrent infundibulofolliculitis: response to psoralen plus UVA therapy. *Int J Dermatol* 1999;38:75-6.

'The great imitator'

H. Vermaat¹, T. van Meurs¹, H.J.C. de Vries², T.J. Stoof¹

INLEIDING

Secundaire lues heeft uiteenlopende klinische manifestaties en kan diverse dermatosen nabootsen. Lues staat dan ook bekend als 'the great imitator'. Er wordt een casus gepresenteerd waarbij een secundaire syfilis in eerste instantie werd gediuid als een lichen ruber planus.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Begin maart 2006 zagen wij op verzoek van een collega-specialist in onze polikliniek een 42-jarige man met een blanco voorgeschiedenis. Sinds ongeveer 8 maanden lang heeft patiënt last van huidafwijkingen palmoplantair gelokaliseerd, genitaal en oraal. Patiënt werd wegens een histologisch bevestigde lichen ruber planus ingestuurd voor een therapieadvies. De gegeven behandelingen tot maart 2006 bestonden uit verscheidene dermatosteroiden, lokale calcineurineremmers, retinoïden per os en systemische glucocorticosteroiden. De laatstgenoemde behandeling induceerde een hyperglykemie en werd daarom spoedig gestaakt. Naast de huidafwijkingen, die genitaal erg pijnlijk waren, had patiënt klachten van algehele malaise, hoofdpijnen en vertelde hij zo nu en dan koorts te hebben.

Dermatologisch onderzoek

Tijdens het eerste polikliniek bezoek werden palmair doorlopend tot op de polsen en plantair, scherp begrensd gebieden gezien, bestaande uit livide, grotendeels confluerende papels. Genitaal zagen wij ter plaatse van de penis en het scrotum een vurig erytheem met multipole erosieve velden. De glans penis was niet goed à vue te krijgen, erosief en extreem pijnlijk. Intra-oraal werd wittige streping gezien; de tong toonde een wit beslag en meerdere erosies. In de mondhoeken werden livide papels waargenomen.

Voorlopige decursus

Als behandeling van de therapie-resistente lichen planus werd gestart met ciclosporine (5 mg/kg/dag). Om een

Samenvatting

Wij presenteren een 42-jarige man die in eerste instantie werd gediagnosticeerd met lichen ruber planus, zowel klinisch als histologisch. Na verloop van tijd werd deze diagnose herzien; patiënt bleek een secundaire syfilis te hebben. Secundaire lues moet overwogen worden bij lichenoid dermatosen, met name bij casus die niet reageren op de therapie en bij palmoplantaire afwijkingen.

Summary

We describe a 42-year-old man, who presented with a lichen planus-like eruption clinically and histopathologically, that turned out to be a secondary syphilis. Syphilis should be considered in lichenoid eruptions, especially in patients not responding to treatment and in patients with involvement of the palms and soles.

lichenoid secundaire syfilis

lichenoid secondary syphilis

virale superinfectie met mogelijk erythema multiforme uit te sluiten werd een kweek afgenomen van de penis die na een week positief voor herpes simplex type 2 bleek te zijn. De ciclosporine werd gestaakt en er werd gestart met valaciclovir 2 d.d. 500 mg gedurende 7 dagen. Hierdoor verbeterde het beeld aanzienlijk en werd besloten de ciclosporine niet te herstarten. Het klinisch beeld dat wij vervolgens zagen werd fotografisch vastgelegd (figuur 1 + 2) en onder verdenking van syfilis, stadium 2, werd aanvullend serologisch onderzoek verricht.

Bij de aanvullende anamnese bleek patiënt naast een vaste vrouwelijke partner wisselende seksuele contacten met mannen te hebben en bij navraag kon hij zich een ulcus op de penis herinneren, ongeveer 8 maanden voor het bezoek aan onze polikliniek.

Laboratoriumonderzoek

TPHA: positief, FTA: abs-positief, VDRL 1:256. HIV 1/2 antistoffen (ELISA): positief. HIV western blot en HIV 1-antistoffen beide positief. Monduitstrijk *Candida albicans* positief. *Chlamydia* PCR negatief. Kweek urethra geen pathogene micro-organismen, kweek op *Neisseria gonorrhoeae* negatief.

Histopathologisch onderzoek

Revisie van het elders genomen biopt toonde een lichenoid grensvlakontsteking met karakteristieken van lichen ruber planus. Er wordt een epidermis gezien met zaagtandvormige retelijsten en hypergranulose. Dermaal

¹ Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, AMC Amsterdam

Correspondentieadres:

Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, E-mail: h.vermaat@vumc.nl



Figuur 1. Palmaire huidafwijkingen.

wordt een perivascular gelokiseerd lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien met plaatselijk kernpuin. Plasmacellen worden niet waargenomen (figuur 3).

De immunohistochemische kleuring voor spirochetes was sterk positief.

Diagnose

Lues II bij HIV seropositiviteit. Tevens genitale herpes simplex type 2-infectie en candidosis oris.

Therapie en beloop

De patiënt werd in eerste instantie, tot de uitslag van de HIV-test bekend was, behandeld met doxycycline 2 d.d. 100 mg gedurende 14 dagen in plaats van benzathinebenzylpenicilline (Penidural®), wegens een rash op amoxicilline in het verleden.

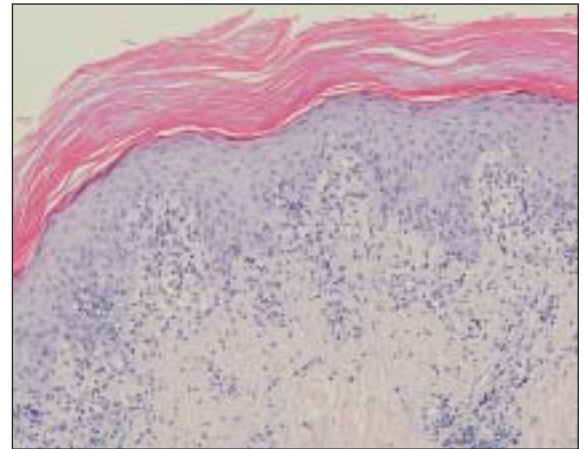
Patiënt werd opgenomen in de kliniek en er werd een hyposensibilisatie met penicilline verricht, gevolgd door behandeling met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen eenheden éénmalig. Hierop zijn de huid- en slijmvliefsafwijkingen verdwenen. Er reëteert thans nog een ernstige phimosis. Contactopsporing werd verricht.

BESPREKING

Cutane afwijkingen zijn de meest voorkomende en belangrijkste verschijnselen van een vroege lues. Bij meer dan 80% van de patiënten ontstaan huidafwijkingen of mucosale veranderingen. De cutane verschijnselen van een secundaire lues kunnen sterk variëren. Het klassieke beeld van een secundaire syfilis bestaat uit een symmetrisch gedistribueerde maculopapuleuze rash met palmoplantair gelokiseerde afwijkingen (roseolen). Daarnaast is het bekend dat een secundaire lues verschillende dermatosen kan nabootsen, met beelden gelijkend op bijvoorbeeld pityriasis rosea, psoriasis, genesmiddelenerupties of cutane sarcoïdose.¹ Lichenoïde erupties worden minder frequent in de literatuur beschreven, maar de papuleuze vorm van lues die zich presenteert met erythemateuze vlakke, squameuze papels kan zowel klinisch als histologisch verward worden met een lichen



Figuur 2. Mucosale afwijkingen en livide papels in de mondhoeken.



Figuur 3. Lichenoïde grensvlakontsteking met kernpuin; plasmacellen zijn niet aanwezig.

planus.² Het histologisch beeld van secundaire syfilis is net als de klinische manifestaties van lues variabel. Bij lichenoïde syfilis wordt hyperkeratose en epidermale hyperplasie gezien. Er wordt een grensvlak versluierend bandvormig lymfocytair infiltraat gezien met perivascular gelegen plasmacellen in de oppervlakkige en diepe dermis.³ Bij sommige patiënten zijn de plasmacellen afwezig, zoals ook bij onze patiënt.²

Lues is een chronische seksueel overdraagbare aandoening veroorzaakt door de spirocheet *Treponema pallidum*. De ziekte kan zich manifesteren in drie stadia met elk zijn specifieke klachten en verschijnselen. Het eerste stadium bestaat uit een ulcus durum, een pijnloos ulcus gepaard gaand met een regionale lymfadenopathie. Het tweede stadium bestaat uit voornoemde huidafwijkingen. Deze gaan nog al eens gepaard met algehele malaise, hoofdpijn, en een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Minder vaak worden in dit stadium koorts, gewichtsverlies, alopecia, condylomata lata en myalgieën gezien. Indien de diagnose gemist wordt en de infectie onbehandeld blijft, dan kan het beloop chronisch worden en bestaat de kans dat, na een latente fase die optreedt na stadium twee, het derde stadium aanvangt. Dit gebeurt echter in een minderheid van de gevallen. Studies uit het tijdperk van vóór de antibiotische therapie hebben laten zien dat er bij 15 tot 40% van de onbehandelde patiënten

late complicaties optreden. Het derde stadium van lues kan onderverdeeld worden in neurolues en cardiovasculaire lues, die beide potentieel dodelijk zijn.⁴ Neurolues is echter ook mogelijk in het kader van lues stadium 2, dit komt met name voor bij HIV-co-infecties.⁵

Lues en HIV kunnen elkaar beïnvloeden en aanleiding geven tot potentieel gevaarlijke condities.^{4,6} Potentiële interacties zijn een acceleratie van het natuurlijk beloop van de lues of de HIV-infectie. Er kunnen veranderingen optreden in de klinische verschijnselen of de laboratoriumparameters van lues. Er is een verhoogde kans op het ontstaan van complicaties van syfilis. Benzylpenicilline is de eerste keus in de behandeling van lues. Doxycycline is een tweede keus en kan worden voorgeschreven bij HIV-negatieve patiënten met een vroege syfilis (primair,

secundair en vroeg latent) die benzylpenicilline niet tolereren.⁷ Doxycycline is geen goede optie bij HIV-co-infectie, vanwege de mogelijkheid dat de therapie faalt. Om die reden is besloten met penicilline te behandelen, ondanks een vermeende allergie en werd patiënt uit voorzorg gehyposensibiliseerd.

Bij onze patiënt is er een doctor's delay geweest van enkele maanden alvorens de juiste diagnose werd gesteld. Wij presenteren deze casus dan ook om te benadrukken dat zowel clinici als pathologen zich bewust moeten zijn van de verschillende klinische en histologische manifestaties van syfilis. Lichenoïde secundaire syfilis is zeldzaam. Maar ook bij lichenoïde erupties dient syfilis differentieel-diagnostisch overwogen te worden.

LITERATUUR

1. Tang MBY, Yosipovitch G, Tan SH. Secondary syphilis presenting as a lichen planus-like rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:185-7.
2. Carbia SG, Lagodín C, Abbruzzese M, et al. Lichenoid secondary syphilis. *Int J Dermatol* 1999;38:53-5.
3. Jeerapaet P, Ackerman AB. Histological pattern of secondary syphilis. *Arch Dermatol* 1973;107:373-7.
4. Peeling RW, Hook EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol* 2006;208:224-32.
5. Blok FA, Gans J. de, Schot LJ, Mekkes JR, Vries de HJC. Hersenzenuwuitval door vroege syfilitische meningitis: terugkeer van een vooroorlogs ziektebeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1636-40.
6. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004 Jul;4:456-66.
7. Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006 Mar 15;42:e45-9.

2 x bijsluiter

Tepelwratten

E.M. van der Snoek¹, P.J. Westenend², R. Laeijendecker¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Sinds vijf jaar heeft een 39-jarige blanke man cosmetisch storende wratachtige afwijkingen rond zijn beide tepels. De afwijkingen zijn duidelijker aanwezig aan zijn linkertepel en veroorzaken geen klachten van jeuk, pijn of tepeluitvloed. Eenmalig werden de afwijkingen door de huisarts behandeld met vloeibaar stikstof zonder effect.

Ten tijde van het ontstaan van de wratten was patiënt zwaarder in gewicht dan op het moment van bezoek aan de polikliniek. Bij navraag blijkt hij van zijn 25ste tot ongeveer zijn 34ste levensjaar 130 kilogram te hebben gewogen. Bij een lengte van 1,94 meter komt dit neer op een Body Mass Index (BMI = lengte/gewicht²) van 34,5 kg/m² wat volgens de WHO-definitie van overgewicht beschouwd wordt als obesitas.

De man vertelt als tiener door de dermatoloog met vloeibare stikstof te zijn behandeld vanwege vingerwratten. In verband met hypertensie gebruikt hij atenolol en enalapril. Patiënt is niet atopisch. De venereologische voorgeschiedenis is blanco. In de familie van patiënt komen geen huidafwijkingen voor.

Lichamelijk onderzoek

Rondom de tepel, voornamelijk links en in duidelijk mindere mate rechts, wordt een onscherp begrensde, egaal gehyperpigmenteerde verruceuze plaque gezien (figuur 1). Axillair zijn geen lymfklieren palpabel. De man weegt 113 kilogram en is 1,94 meter lang (BMI: 30,0 kg/m², nog steeds duidend op obesitas). Bij inspectie van het gehele lichaam worden geen verruceuze afwijkingen gezien. Intertrigineus zijn eveneens geen afwijkingen aanwezig.

Histologie

Een stansbiopt (doorsnede 3 mm.) van afwijking naast linkertepel toont bij histologisch onderzoek een sterk gegolfd oppervlak met hyperkeratose. De epidermis toont acanthose en papillomatose en de vorming van enkele pseudohoorn cysten. Er is geen toename van basaloïde cellen en geen opvallende basale pigmentatie (figuur 2).

Samenvatting

Sinds vijf jaar heeft een gezonde 39-jarige man cosmetisch storende wratachtige afwijkingen rond zijn tepels. Histologisch onderzoek toont een beeld van (naevoïde) hyperkeratose van de tepel(hof). Na herhaalde cryotherapeutische behandeling verdwijnen de afwijkingen.

Summary

A 39-year-old man has warty thickening of both nipples, which he noticed for the first time 5 years ago. Histopathology showed nevoid hyperkeratosis of the nipple. After recurrent treatment with cryotherapy the lesions disappeared completely.

naevoïde hyperkeratose van de tepel en tepelhof - therapie - cryotherapie

nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola - therapy - cryotherapy

In de papillaire dermis enkele gedilateerde capillairen en geringe fibrose. Naevoïde cellen ontbreken. In de diepere reticulair dermis zijn enkele spiervezeltjes aanwezig, zoals die in de tepel gezien kunnen worden.

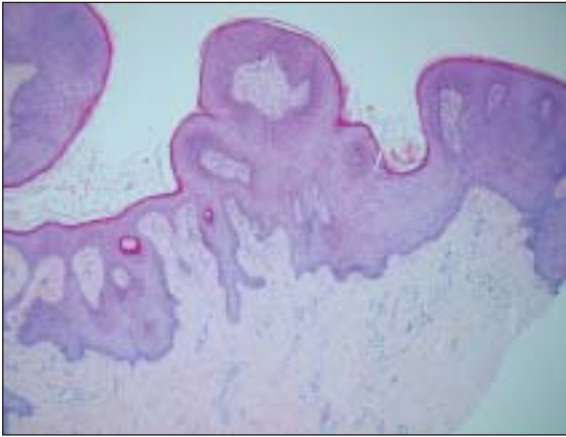


Figuur 1. Onscherp begrensde, egaal gehyperpigmenteerde verruceuze plaque van de linkertepel.

Afdeling ¹Dermatologie en Venereologie en ²Pathologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

Correspondentie-adres:

E.M. van der Snoek, Afdeling Dermatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Locatie Amstelwijck, Postbus 444, 3300 AK Dordrecht, tel.: 078-6541205, fax: 078-6542179, E-mail: e.vandersnoek@asz.nl.



Figuur 2. Histologisch onderzoek toont hyperkeratose, sterk gegolfd oppervlak van de epidermis en acanthosis.

Het histologisch beeld past bij (naevoïde) hyperkeratose van de tepel(hof). Differentieel-diagnostisch kan tevens gedacht worden aan uitbreiding van een epidermale naevus in de tepel(hof) of acanthosis nigricans.

Diagnose

(Naevoïde) hyperkeratose van de tepel(hof) vermoedelijk in het kader van obesitas.

Behandeling

In totaal vijfmaal met een tussenperiode van 3 tot 4 weken werden de afwijkingen behandeld met cryotherapie. Bij elk bezoek aan de polikliniek werd met een tussenperiode van circa 15 seconden tot tweemaal toe het gehele gebied bevroren, waarbij een witte halo van circa 1 centimeter rondom de laesies werd nagestreefd. Patiënt ervoer de behandeling als pijnlijk vooral het eerste tot het tweede uur na de behandeling. Al na één behandeling merkte hij vermindering van zijn afwijkingen. Bij de vijfde behandeling waren de afwijkingen vrijwel volledig verdwenen.

BESPREKING

Naevoïde hyperkeratose van de tepel en tepelhof (NHT) is een weinig voorkomende goedaardige aandoening die zelden klachten veroorzaakt. De aandoening kenmerkt zich door filiforme of verruceuze, gehyperpigmenteerde plaques rond de tepel en/of ter plaatse van de tepelhof. Patiënten consulteren de dermatoloog veelal vanwege cosmetische redenen en slechts zelden vanwege jeukklachten of bacteriële superinfectie van de areola.¹ De aandoeningen komen in 80% van de gevallen voor bij jonge vrouwen tussen de 10 en 40 jaar. Bij mannen is er geen duidelijke leeftijdspiek, hoewel sommige auteurs menen dat mannen met NHT juist vaak ouder zijn dan 40 jaar.² Meestal betreft de aandoening zowel de tepel als de tepelhof (58-69%).² In 17-27% is alleen de tepel aangedaan en in 3-24% alleen de tepelhof.^{3,4} De afwijkingen zijn in circa 60% van de gevallen beiderzijds aanwezig.⁵

Tabel 1. Dermatosen en andere condities gerelateerd aan NHT.¹³

- ichthyosis
- (maligne) acanthosis nigricans
- chronisch (atopisch) eczeem
- epidermale naevi
- verrucae seborroicae²
- morbus Darier
- cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides¹²
- zwangerschap
- endocrinopathie
- gebruik oestrogenen bij adenocarcinoom van de prostaat (diethylstilbesterol)⁹
- gebruik spironolacton
- obesitas (Body Mass Index $\geq 30,0$ kg/m² volgens WHO-definitie)

Tabel 2. Differentiële diagnose bij NHT.^{2,8}

- verruca seborroica
- morbus Bowen
- superficieel basaalcelcarcinoom
- morbus Paget (intra-epitheliale neoplasie)
- morbus Mondor (scleroserende periflebitis van thoracale venen)
- chronisch (atopisch) eczeem van de tepel(hof)
- ziekte van Fox-Fordyce
- gelokaliseerde morbus Darier

Ongeveer 50 gevallen van NHT werden tot nu toe gepubliceerd in de medische literatuur.⁶ In 2001 opperden Mehanna en collega's om de aandoening in drie typen te verdelen, te weten: (1) primaire NHT (NHT samengaand met andere huidziekten, zie tabel 1); (2) secundaire NHT (NHT samengaand met hormonale veranderingen of bij interne maligniteiten of lymfomen) en (3) idiopathische NHT (NHT zonder aanwijsbare oorzaak).⁷ De groep idiopathische NHT zou ongeveer 80% van alle NHT omvatten.⁸

Deze classificatie is een alternatief op de oorspronkelijk door Levy-Franckel voorgestelde, minder volledige indeling uit 1938. De volgende drie typen werden onderscheiden: het eerste type betrof uitbreiding van een epidermale naevus waarbij meestal unilateraal een tepel(hof) betrokken raakte, het tweede type was geassocieerd met andere huidziekten (tabel 1) en het derde type betrof vrijwel steeds bilateraal aanwezige NHT bij jonge vrouwen in de puberteit of tijdens de zwangerschap. In 1980 stelden Mold en collega's voor deze indeling aan te vullen met een vierde type, toen zij een 72-jarige patiënt beschreven met NHT geassocieerd met een adenocarcinoom van de prostaat en het gebruik van diethylstilbesterol.⁹ Dit vierde type zou NHT bij endocrinopathie betreffen. NHT werd ook beschreven samen met maligne acanthosis nigricans bij een 34-jarige vrouw met een adenocarcinoom van de maag.¹⁰

De oorzaak van NHT is onduidelijk. Sommige auteurs menen dat het een hormonaal geïnduceerde dermatose

Tabel 3. Histopathologische bevindingen bij NHT.^{2,3}

- sterk gegolfd oppervlak van de epidermis
- orthokeratotische hyperkeratose
- soms keratotische plugging
- milde filiforme acanthose
- wisselende papillomatose
- verlengde retelijsen
- pseudohoorncysten van wisselende grootte
- hyperpigmentatie van de basale laag (geen melanocytair proliferatie)
- geringe fibrose van de papillaire dermis
- mild perivasculair lymfocytair infiltraat in de dermis

* Niet in iedere laesie worden alle bovenstaande afwijkingen gevonden

betreft, gezien het voorkomen bij jonge vrouwen tijdens de graviditeit en de associatie met oestrogeengebruik bij prostaatkanker.

Ter uitsluiting van in tabel 2 genoemde differentiële diagnoses wordt geadviseerd histologisch onderzoek te doen. Hierbij wordt voornamelijk opvallende orthokeratotische hyperkeratose gezien, milde – soms filiforme – acanthose en keratotische plugging als gevolg van het sterk gegolfd oppervlak van de epidermis. In tabel 3 worden meerdere histologisch bevindingen genoemd die werden gerapporteerd bij NHT. Het histologische

beeld doet denken aan dat van een verruca seborroica, een epidermale naevus of van acanthosis nigricans.³ Bij verrucae seborroicae wordt toename van basaloïde cellen gezien in de epidermis. Volgens Baykal en collega's is vooral het sterk gegolfd oppervlak van de epidermis kenmerkend voor NHT. Daarnaast vormen anastomosen van de retelijsen en een prominent filiform aspect van de papillomatose en acanthose sterke aanwijzingen voor de diagnose NHT.³

Routinematig aanvullend bloedonderzoek bij gezonde patiënten wordt niet geadviseerd.⁵ Mammografie is raadzaam bij uitvloed uit de tepel, tepelretractie en palpabele tumoren van de borst, wanneer de mogelijkheid van een mammacarcinoom wordt overwogen.

Er zijn veel behandelingen beschreven voor NHT. Spontaan zouden de afwijkingen niet verdwijnen.⁸ Tabel 4 geeft een opsomming van de meest beschreven therapieën en de voor- en nadelen van deze behandeling. Patiënten moeten er rekening mee houden dat het meerdere maanden duurt voordat de afwijkingen zijn verdwenen. Lokale keratolytica, corticosteroïden en tretinoïne crème geven in veel gevallen twijfelachtig resultaat en de afwijkingen komen regelmatig terug.^{5,11} Cryotherapie lijkt nog de meest aangewezen therapie met de kleine kans op recidivering.^{2,4,11} Bij grotere laesies is shave-excisie, CO₂-laserbehandeling of verwijzing naar de (plastisch) chirurg te overwegen.^{1,6,8}

Tabel 4. Indicatie, voor- en nadelen van diverse beschreven therapieën voor NHT.

Therapie	Specifieke indicatie	Voordeel	Nadeel
Locale keratolytica * ureum 40% ¹¹ * acidum salicylicum 5% ¹³ * acidum lacticum 12% ⁵	eerste keus-behandeling?	eenvoudig en pijnloos	na lange periode effectief; veel recidieven dubieus effectief resultaten wisselend effect na 6 maanden
calcipotriol ¹⁴	alleen bij associatie met acanthosis nigricans	eenvoudig en pijnloos	na 3 maanden effectief; veel recidieven
locale corticosteroïden ¹³	eerste keus-behandeling?	eenvoudig en pijnloos	na lange periode effectief; veel recidieven
tretinoïne crème 0,02% ¹⁵	eerste keus-behandeling?	eenvoudig en pijnloos; effectief na 4 tot 8 weken	veel recidieven
cryotherapie ^{2,4,11}	eerste keus-behandeling?	sneller effectief dan crème?; behandeling eens per 2-3 weken	pijnlijk; effect na 3 tot 5 maanden
orale retinoïden 1 mg/kg/dag ¹³	grotere laesies?	hogere compliance?	bijwerkingen; wisselende resultaten
CO ₂ -laser ¹	grotere laesies?	eenvoudig en snel; minder postoperatieve pijn	kans op hypo- en hyperpigmentaties
shave excisie ⁸	therapieresistentie afwijkingen	kleine kans recidief, kortdurende behandeling	cosmetisch resultaat moeilijk te voorspellen
chirurgische reconstructie met skin graft ⁶	grote, therapieresistentie afwijkingen	kleine kans recidief, kortdurende behandeling	cosmetisch resultaat moeilijk te voorspellen; narcose

LITERATUUR

1. Busse A, Peschen M, Schöpf E, Vanscheidt W. Treatment of hyperkeratosis areola mammae naeviformis with the carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:274-76.
2. Krishnan RS, Angel TA, Roark TR, Hsu S. Nevoid hyperkeratosis of the nipple and/or areola: a report of two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2002;41:775-77.
3. Baykal C, Büyükbabani N, Kavak A, Alper M. Nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola: a distinct entity. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:414-18.
4. Kubota Y, Koga T, Nakayama J, Kiryu H. Naevoid hyperkeratosis of the nipple and areola in a man. *Br J Dermatol* 2000;142:382-84.
5. English III JC, Coots NV. A man with nevoid hyperkeratosis of the areola. *Cutis* 1996;57:354-56.
6. Milanovic R, Martic K, Stanec S, Zic R, Vlajcic Z, Stanec Z. Surgical treatment of nevoid hyperkeratosis of the areola by removal of the areola and reconstruction with a skin graft. *Ann Plast Surg* 2005;54:667-69.
7. Mehanna A, Mala JA, Kibbi AG. Hyperkeratosis of the nipple and areola, report of 3 cases. *Arch Dermatol* 2001;137:1327-28.
8. Swan MC, Gwilym SE, Hollowood K, Venning V, Cassell O. Treatment of nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola by shave excision. *Ann Plast Surg* 2004;53:510-12.
9. Mold DE, Jegasothy BV. Estrogen-induced hyperkeratosis of the nipple. *Cutis* 1980;26:95-6.
10. Lee HW, Suh HS, Choi JC, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Hyperkeratosis of the nipple and areola as a sign of malignant acanthosis nigricans. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:721-22.
11. Mixtelena J, Ratón JA, Bilbao I, Díaz-Perez JL. Nevoid hyperkeratosis of the areola in men: response to cryotherapy. *Dermatology* 1999;199:73-74.
12. Ahn SK, Chung J, Lee WS, Kim SC, Lee SH. Hyperkeratosis of the nipple and areola simultaneously developing with cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:124-25.
13. Aytakin S, Tarlan N, Alp S, Uzunlar AK. Naevoid hyperkeratosis of the nipple and areola. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:232-33.
14. Lee HW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:529-30.
15. Okan G, Baykal C. Nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola: treatment with topical retinoic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:218-20.

I x bijsluiters

Lichen sclerosus van de vulva

Hester Vermaat, Tom J. Stoof, Gudula Kirtschig

INLEIDING

Lichen sclerosus (LS) is een inflammatoire dermatose met een predilectie voor de genitale huid. LS is een aandoening die moeilijk te behandelen is. Er bestaat geen wereldwijde consensus over de behandeling van LS, maar 'recente' studies wijzen erop dat een intensieve behandeling met ultrapotentie glucocorticosteroïden het meest succesvol blijkt te zijn. Vaak is men in de praktijk i.v.m. mogelijke bijwerkingen terughoudend met het gebruik van potente glucocorticosteroïden in het genitale gebied. Maar het is juist deze terughoudendheid die mogelijk leidt tot een onderbehandeling en hiermee gepaard gaande aanhoudende klachten bij patiënten. Het doel van dit artikel is een overzicht van en een praktische handleiding in de huidige inzichten te geven in de behandeling van vulvaire LS.

BESCHRIJVING VAN HET ZIEKTEBEELD

Genitale lichen sclerosus (LS) komt bij vrouwen vaker voor dan bij mannen en wordt ook bij kinderen waargenomen. LS kan op elke leeftijd voorkomen, maar heeft een bimodale piek in incidentie, te weten kinderen vóór de puberteit en postmenopauzale vrouwen. De prevalentie in Nederland is niet bekend; waarschijnlijk wordt LS ondergerapporteerd. De prevalentie in Engeland wordt geschat op tussen 1:300 en 1:1000 dermatologische verwijzingen.¹

Etiologie

De etiologie van LS is niet volledig opgehelderd, maar er wordt verondersteld dat een autoimmuun mechanisme bij personen met een genetische predispositie een rol speelt. LS is geassocieerd met autoimmuunziekten zoals schildklierziekten, pernicieuze anemie, diabetes mellitus, alopecia areata, vitiligo en slijmvlies pemfigoïd. Er zijn autoantilichamen aangetoond tegen het extracellulaire

Samenvatting

De eerste keuze van behandeling bij genitale lichen sclerosus is een sterk werkend dermosteroïd op een zalfbasis, te weten clobetasolpropionaat 0,05% zalf. Bij een nieuw gediagnosticeerde vulvaire lichen sclerosus wordt een behandelingsschema van eenmaal daags clobetasolpropionaatzalf 0,05% gedurende 4 weken voorgesteld, waarna een afbouwschema in acht genomen dient te worden. Wij zullen in dit artikel de therapeutische opties van vulvaire lichen sclerosus bespreken.

Summary

According to the literature anogenital lichen sclerosus is best treated with ultrapotent topical corticosteroids, like clobetasol propionate 0.05% ointment. The regimen for a newly diagnosed case is clobetasol propionate initially once a night for 4 weeks; then, the frequency of the application has to be tapered. The management of vulval lichen sclerosus will be discussed.

lichen sclerosus - lichen sclerosus et atrophicus - behandeling - glucocorticosteroïden

lichen sclerosus - lichen sclerosus et atrophicus - treatment - glucocorticosteroids

matrixproteïne 1 (ECM1) en er is een associatie met klasse II HLA-antigeen DQ7.²

Histologie

Histologisch wordt LS gekenmerkt door atrofie van de epidermis met vlakke retelijsen en hyperkeratose. Dermaal bestaat er een band gehyaliniseerd collageen met oedeem en daaronder een lymfocytair ontstekingsinfiltraat.

Klinische kenmerken

De typische klinische kenmerken zijn porseleinwitte maculae, papels en plaques (hyperkeratose en sclerose) die vaak gepaard gaan met ecchymosen. Voorkeursplaatsen van vulvaire LS zijn de sulcus interlabialis, de labia majora, de labia minora, de clitoris, het perineum en de perianale regio. Kenmerkend voor LS is dat de vagina en de cervix nooit zijn aangedaan; in tegenstelling tot (mucosale) lichen planus (LP), waarbij naast de afwijkingen in het vestibulum ook het vagina- en cervixepitheel in het proces betrokken kunnen zijn. De mucosa kan bij

Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie-adres:
Hester Vermaat, Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum,
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, Tel.: 020-444 0124, Fax: 020-444 2816, E-mail: H.Vermaat@vumc.nl.



Figuur 1 en 2. Lichen sclerosus vóór en 6 maanden na behandeling met clobetasolpropionaat 0,05% zalf. De hyperkeratose en sclerose met name perineaal en rond de labia minora is na corticosteroïdbehandeling duidelijk verminderd; de patiënte klaagt niet meer over jeuk.

LS aangedaan zijn op de overgang van huid naar slijmvlies.^{3,4} Patiënten met LS hebben vaak last van intense jeuk en er ontstaan vaak pijnlijke fissuren, meestal op de mechanisch belaste plaatsen zoals de commissura posterior en periaanal maar ook interlabiaal.

Differentiële diagnose

Differentieel-diagnostisch moet met name aan lichen planus en eczeem gedacht worden. In tegenstelling tot LS staan bij mucosale lichen planus meestal pijnklachten op de voorgrond. Kenmerkend is dat het erytheem bij LP meer op de binnenkant van de vulva aanwezig is (het vestibulum) en niet aan de buitenkant zoals bij LS. Soms worden erosies gezien en vaak bestaan er synechiën van de labia minora (waardoor architectuurverlies). LP is voorts gekenmerkt door een meest lineair witte streping (Wickhamse striae) op de rand van het erytheem. De vaginale en orale mucosa, nagels en de huid kunnen meedoen in het ziekteproces.

Eczeem (meest constitutioneel/irritatief/contactallergisch of seborroïsch) is een andere belangrijke differentiatie diagnose. Vaak hebben patiënten met eczeem klachten die ook bij LS kunnen passen, zoals jeuk, fissuren en vulvair erytheem. Maar bij eczeem is de huid van de vulva vaak meer schilferend en gelichenificeerd (vergroving van het huidrelief) en er bestaat geen architectuurverlies.

COMPLICATIES VAN LS

De complicaties van LS zijn atrofie en verlittekening, waardoor er vernauwing van de introitus ontstaat die leidt tot dyspareunie en dysurie. Om deze complicatie

te voorkomen is een vroege diagnose en consequente behandeling nodig. Voorts wordt het ontstaan van een maligniteit bij LS beschreven. De meest voorkomende maligniteit is het plaveiselcelcarcinoom. Het life-time risico hierop wordt op ongeveer 5% of minder geschat.

Andere complicaties zijn dysesthesieën en bij vrouwen secundaire vulvodynie. Na de inflammatoire fase kunnen deze subjectieve symptomen blijven bestaan, ondanks klinisch zichtbare verbetering van de dermatose. Locale anesthetica of laag gedoseerd amitriptyline (10-30 mg/dag) kunnen/kan hierbij verlichting geven.

BEHANDELING

De eerste keuze van behandeling bij vulvaire LS is een sterk werkend lokaal glucocorticosteroïd in een zalfbasis, te weten clobetasolpropionaat 0,05% zalf.^{4,5} De British Association of Dermatologists (2002) adviseert een behandelingsschema voor een nieuw gediagnosticeerde vulvaire LS bestaande uit eenmaal daags clobetasolpropionaatzalf gedurende 4 weken, gevolgd door een schema van 4 weken om de dag en voor de derde maand tweemaal per week. Hierna wordt de clobetasolpropionaatzalf gebruikt indien nodig, aangezien LS in het algemeen gepaard gaat met exacerbaties en remissies. De meeste patiënten hebben per jaar 30-60 gram clobetasolpropionaatzalf nodig. Met deze behandeling gaan de ecchymosen, de hyperkeratose en de fissuren weg, de atrofie en de opgetreden kleurveranderingen blijven meestal bestaan.⁴

Indien de behandeling met sterk werkende topicale corticosteroïden niet aanslaat, dient men de volgende aspecten de revue te laten passeren:

1. Non-compliance dient overwogen te worden. Soms schrikken patiënten van de in de bijsluiters beschreven bijwerkingen en waarschuwingen, hetgeen tot gevolg kan hebben dat patiënten de zalf niet gebruiken.
2. Er zijn tevens patiënten voor wie het moeilijk is om de zalf goed aan te brengen, bijvoorbeeld oudere mensen.
3. De juiste diagnose kan gemist zijn, de diagnose zal derhalve heroverwogen moeten worden en eventueel ondersteund door de histologie van een vulvabiopt.
4. Verder zullen er factoren kunnen bestaan waardoor de aandoening niet verbetert, zoals een contactallergie voor de topische middelen of een infectie b.v. een secundaire candidiasis.
5. Ten slotte kunnen secundaire subjectieve symptomen, zoals een secundaire vulvodynie of verlittekening, een rol spelen in het klachtenpatroon van de patiënten.⁴

In de literatuur wordt topische tacrolimus en pimecrolimus lokaal eveneens beschreven in case reports.^{6,7} Op dit moment zijn er nog geen resultaten van gerandomiseerde trials bekend. Hengge et al. werken aan een multicenter, internationale fase II-studie naar de effectiviteit patiënten met vulvaire LS, met name bij jeukklachten, verbetering te geven.⁸ Momenteel is tacrolimuszalf of pimecrolimuscrème echter geen eerste keuze in de behandeling van vulvaire LS. Indien clobetasolpropionaatzalf geen evidente verbering geeft kan men een behandeling met clobetasolpropionaatzalf alternerend met tacrolimuszalf overwegen. Indien dit niet het beoogde effect teweeg brengt, kan behandeling met topische tacrolimuszalf tweemaal daags voorgeschreven worden. De patiënte dient op de hoogte gebracht te worden van de bijwerkingen van tacrolimuszalf en pimecrolimuscrème. Met name de in het begin van de behandeling optredende branderigheid dient vermeld te worden.

In het verleden werd topicaal testosteron of progesteron regelmatig voorgeschreven voor vulvaire LS. Topicaal testosteron of progesteron blijkt uit studies niet effectief te zijn, het effect is niet beter dan dat van een emolliens en het kan leiden tot virilisatie.⁵

In de literatuur wordt tevens cryotherapie genoemd als een behandelingsmodaliteit. Stücker et al. hebben cryotherapie als behandelingsmodaliteit toegepast in een groep van 22 patiënten met LS. Bij 14 van de 22 patiënten trad na een initiële verbetering gemiddeld 7,5 maanden later een exacerbatie van de LS op. Vanwege de lange genezingsduur na cryotherapie en een korte symptoomvrije periode na de behandeling wordt cryotherapie als een tweedelijns behandelingsoptie beschouwd voor patiënten die niet reageren op andere behandelingsmodaliteiten.⁹

Chirurgische interventie is op zich geen goede therapeutische optie bij LS, omdat de kans op een recidief groot is. Chirurgische interventie kan noodzakelijk worden om complicaties zoals een maligniteit of verlitteke-

ning te behandelen. De reconstructie van een vernauwde introitus in het kader van LS vereist een bepaalde operatietechniek, waarbij de achterwand van de vagina wordt gemobiliseerd richting perineum. Hiermee verwacht men een recidiefvernauwing te voorkomen, omdat vaginaepitheel bij LS niet wordt aangetast.^{4,5,10}

In ons centrum volgen wij de bovengenoemde richtlijn van de British Association of Dermatologists en behandelen wij de patiënten met LS succesvol met een ultrapotent glucocorticosteroïd.

FOLLOW-UP

Het controleren van patiënten met LS door een dermatoloog is met name in het begin van de behandeling te adviseren. De dermatoloog dient de patiënt te instrueren dat het noodzakelijk is alert te zijn op het ontstaan van een maligniteit en laagdrempelig contact op te nemen met de behandelend arts als er tumoren of therapieresistente ulcera ontstaan; deze behoren gebiopteerd te worden. De vervolgccontroles kunnen jaarlijks verricht worden door de huisarts, die op de hoogte gebracht is over de behandeling en mogelijke complicaties bij LS.⁴

LITERATUUR

1. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128-33.
2. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003;262:118-23.
3. Regauer S, Liegl B, Reich O, Pickel H, Beham-Schmid C. Vulvar lichen sclerosus: the importance of early clinical and histological diagnosis. *Hautarzt* 2004;55:158-64.
4. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002;147:640-9.
5. Neill SM and Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:637-43.
6. Assmann T, Becker Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:935-7.
7. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med* 2004;49:778-80.
8. Hengge UR, Hagedorn M, Gollnik H, Krause W; in collaboration with the German LS support group. Multi-centre, international phase-II-study regarding the efficacy and safety of topical tacrolimus 0.1% in the treatment of lichen sclerosus. www.autoimmun.org
9. Stücker M, Grape J, Bechara FG, Hoffman K, Altmeyer P. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology* 2005;210:218-22.
10. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:49-52.

Methotrexaatbehandeling bij ernstige chronische plaque psoriasis

Adherentie aan de NVDV-richtlijn; een enquête onder Nederlandse dermatologen

M.A.M. Berends, E.M.G.J. de Jong, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen

INLEIDING

Sinds 1972 is in internationale richtlijnen beschreven wat de indicaties en contra-indicaties zijn voor het gebruik van methotrexaat en hoe de patiënt tijdens de behandeling gecontroleerd moet worden. Ondanks de potentiële gevaren van acute toxiciteit is methotrexaat al aan duizenden patiënten met psoriasis en reumatoïde artritis voorgeschreven, vaak zonder veel problemen en met zeer goed resultaat. Niettemin draagt methotrexaat het stigma van chronische hepatotoxiciteit met zich mee. Alle richtlijnen houden zich dan ook specifiek bezig met de vraag hoe het ontstaan van eventuele schade aan de lever gecontroleerd moet worden.¹ In 2003 werd de Nederlandse richtlijn 'Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis' vastgesteld. Het doel van deze richtlijn was de wetenschappelijke stand van zaken met betrekking tot de gangbare therapieën voor matig ernstige tot ernstige psoriasis samen te vatten en op basis daarvan gefundeerde aanbevelingen te doen voor de praktijk. Op deze manier werd een leidraad gegeven aan dermatologen voor de behandeling van psoriasis, met inachtneming van de effectiviteit, de bijwerkingen en de belasting voor de patiënten van elke therapeutische mogelijkheid, opdat de best beschikbare zorg geboden kon worden.

Binnen de Commissie Psoriasis van de NVDV rees de vraag hoe de Nederlandse dermatologen bij de behandeling van patiënten met methotrexaat omgaan met deze richtlijn en in hoeverre deze wordt nageleefd. De Afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen startte vervolgens, in samenwerking met de Commissie Psoriasis, een onderzoek naar de praktijk van Nederlandse dermatologen ten aanzien van de onderhoudsbehandeling met methotrexaat bij

patiënten met psoriasis middels een enquête onder de behandelaars. De gedachte was dat de uitkomsten van het onderzoek, samen met recente literatuurgegevens, mogelijk tot een aanbeveling voor aanpassingen van de richtlijn zouden kunnen leiden.

Deze publicatie beschrijft de resultaten van ons onderzoek. Omdat het merendeel van de vragen in de enquête over methotrexaat ging, volgt hieronder een korte samenvatting van de richtlijn 'methotrexaat bij ernstige en chronische plaque psoriasis'.

HUIDIGE RICHTLIJN 'METHOTREXAAT BIJ ERNSTIGE EN CHRONISCHE PLAQUE PSORIASIS'

Contra-indicaties voor methotrexaat zijn: Kinderwens, zwangerschap, lactatie, inadequate anticonceptie, gecontra-indiceerde co-medicatie, druggebruik, alcoholisme, ernstige bijwerkingen ten gevolge van methotrexaat, beenmerginsufficiëntie, actieve hepatitis, actieve infectieziekte, immunodeficiëntie, actief ulcus pepticum, hematologische aandoeningen.

Relatieve contra-indicaties zijn: nierfunctiestoornissen, (verhoogde kans op) leverwaardenstoornissen, arseengebruik in de voorgeschiedenis, bloedtransfusie, chronisch congestief hartfalen, obesitas, hoge leeftijd, diabetes mellitus, cirrose, hepatitis in de voorgeschiedenis, non-compliance van de patiënt, gebleken ineffectiviteit, colitis ulcerosa, diarree, NSAID-gebruik, gastritis.

Voorzorgen voor de behandeling: uitsluiten contra-indicaties, echolever op indicatie, controle huidafwijkingen passend bij cirrose. Laboratoriumonderzoek: controle bloedbeeld, nierfunctie, leverwaarden, zwangerschapstest, X-thorax, uitgangsbiopt indien 1 of meer risicofactoren (overmatige alcoholconsumptie in verleden en/of heden, persisterende abnormale leverwaarden, voorgeschiedenis van leverziekten (onder andere hepatitis B of C), familiale belasting met erfelijke leverziekte, voorgeschiedenis van blootstelling aan beduidende dosis hepatotoxische medicijnen of chemicaliën, diabetes mellitus, obesitas), methotrexaat toedienen onder suppletie van foliumzuur op 'niet-methotrexaat dagen'.

Samenvatting

In 2003 werd de Nederlandse richtlijn 'Foto(chemo-)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis' vastgesteld. Recentelijk rees binnen de Commissie Psoriasis van de NVDV de vraag hoe de Nederlandse dermatologen bij de behandeling van patiënten met methotrexaat omgaan met de richtlijn en in hoeverre deze wordt nageleefd. Deze vraag werd met behulp van een enquête onderzocht. Er werden 448 enquêtes verstuurd en 223 terug ontvangen. Honderd drie en zestig enquêtes waren bruikbaar voor de analyse. Een grote meerderheid van de respondenten is op de hoogte van de richtlijn en het merendeel gebruikt de richtlijn als leidraad, behalve wat betreft de leverbiopsieën. Er bleken 3 punten te zijn die het voorschrijven van methotrexaat volgens de richtlijn belemmeren, namelijk de noodzaak tot het nemen van leverbiopsies, de frequente controles en het gebrek aan overeenstemming tussen het beleid van de verschillende specialismen. Op basis van de recente literatuur - die hier besproken wordt - en de resultaten van de enquête stellen de auteurs het volgende voor:

1. Vereenvoudiging van het controleschema.
2. Overeenstemming bereiken met reumatologen en gastro-enterologen met betrekking tot het verrichten van een leverbiopsie.
3. De zoektocht naar een alternatief voor het leverbiopsie vervolgen (PIIINP).

Summary

In 2003 the Dutch guideline 'photo(chemo)therapy and systemic therapy for severe chronic plaque psoriasis' was established. Recently the psoriasis committee of the Dutch Society of Dermatology and Venereology raised the question how Dutch dermatologists actually deal with this guideline during the treatment of patients with methotrexate. This was investigated by means of a questionnaire. The questionnaire showed that a large majority of the dermatologists was familiar with the guideline and that most of these physicians also use the guideline in their practice. Three items cause a large discrepancy between guideline and reality: the liver biopsy, the frequency of check ups and the lack of agreement of policy between different specialisms. On the basis of recent literature and the results of the questionnaire we would like to propose the following: decreasing the number of liver biopsies by introducing the measurement of serum PIIINP; reaching consensus of opinion about the guideline with the rheumatologists and the hepatologists; and finally simplify the guideline's check-up schedule.

psoriasis - methotrexaat - richtlijn - leverbiopsie

psoriasis - methotrexate - guideline - liver biopsy

Voorzorgen tijdens de behandeling: anticonceptieve maatregelen. Laboratoriumonderzoek: controle bloedbeeld 3 dagen na de eerste inname, na 2 en 4 weken, daarna eenmaal per 1 tot 2 maanden, controle leverwaarden zelfde schema als bloedbeeld, nierfunctie 1 keer per 3 maanden, bij dosisverhoging frequenter uitvoeren van bovengenoemde controles. Leverbiopsie: indien er uitzicht is op een langere behandelduur, na een cumulatieve dosis van 1,5 gram (of een veelvoud hiervan), of als leverbeschadiging wordt vermoed dient te worden verwezen naar een hepatoloog voor een eventuele leverbiopsie, X-thorax bij klachten van acuut beginnende koorts, hoest, dyspnoe en cyanose.

Controles na behandeling: betrouwbare anticonceptieve maatregelen tot ten minste drie maanden na de therapie (zowel bij mannen als bij vrouwen).

Bijzonderheden

Als een leverbiopsie verricht is mag bij een graad I en II volgens de Roenigk-classificatie geïmmunohistochemisch gecontinueerd worden met methotrexaat. In geval van een graad IIIa mag methotrexaat ook gecontinueerd worden, maar moet het leverbiopsie na 6 maanden herhaald worden. In geval van een graad IIIb en IV leverbiopsie moet methotrexaat gestaakt worden.

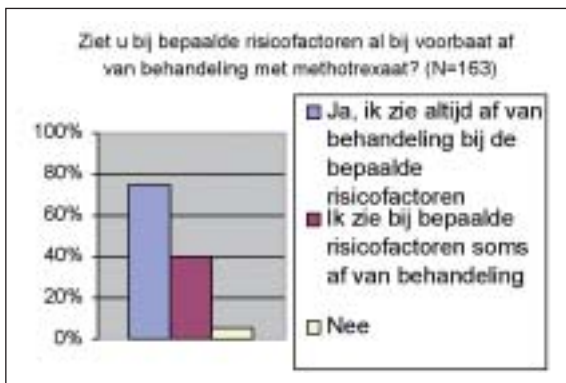
METHODEN

Enquête

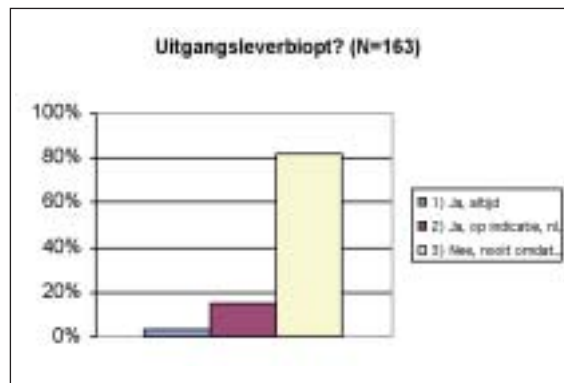
De enquête bestond uit 26 vragen in 4 categorieën: 2 algemene vragen, 19 vragen over inhoudelijke aspecten van de NVDV-richtlijn, 4 vragen over in hoeverre men zich aan de NVDV-richtlijn houdt en een uitnodiging tot het maken van opmerkingen en aanvullingen. De vragen konden bestaan uit volledig open vragen, gesloten/meerkeuze vragen of combinaties hiervan. De enquête werd naar 448 dermatologen, agiko's, agio's en agnio's opgestuurd.

Verwerken van de enquête

In geval van gesloten vragen kon men als antwoord een aantal mogelijkheden aankruisen. Per mogelijkheid werd het aantal keren dat deze aangekruist was in de enquêtes opgeteld. In geval van de gecombineerde vragen werden ook dezelfde antwoorden geturfd. Op een apart formulier werd het commentaar bijgehouden. Bij enkele vragen kon men meerdere antwoorden aankruisen. De antwoorden op de open vragen werden onderverdeeld in categorieën. Bij vraag 6 "wat zijn voor u indicaties om met MTX te beginnen in de behandeling van patiënten met psoriasis?" waren dat de drie indicaties voor MTX: ernstige therapieresistente chronische plaque psoriasis (11), pustuleuze psoriasis (12) en erythrodermische psoriasis (13). Deze categorieën waren benoemd aan de hand van de richtlijn. Antwoorden die hier niet of niet geheel aan voldeden werden onverdeeld in de categorieën 'overige' en 'look-alike'. Voorbeelden van de 'overige'



Figuur 1.



Figuur 2.

categorie zijn gewrichtsklachten, als de psoriasis zorgt voor een sociale handicap en bepaalde lokalisaties van de psoriasis.

Onder de look-alike categorie vielen de antwoorden die slechts een gedeelte van de indicatie (ernstige therapieresistente chronische plaque psoriasis en pustuleuze en erythrodermische vormen van psoriasis) noemden. Voorbeelden van de 'look-alike' categorie zijn een ernstige psoriasis, een therapieresistente psoriasis of een psoriasis die niet reageert op lokale middelen, fumaraten en licht. Bij enkele vragen werd men bij een bepaalde keuzemogelijkheid geacht de enquête te beëindigen of door te gaan naar een andere vraag. Hier werd bij het berekenen van de percentages rekening mee gehouden.

RESULTATEN

Van de 448 verzonden formulieren werden er 223 terugontvangen. Het bleek dat 6 dermatologen gepensioneerd waren. Van de 217 enquêtes die overbleven waren er 179 in gevuld door dermatologen en 38 door agio/agnio/agiko's dermatologie. Van deze 217 artsen zagen er 14 geen psoriasispatiënten. Verder gebruikten nog eens 14 geen methotrexaat in de behandeling van psoriasispatiënten. Ten slotte waren er 26 artsen die alleen in het verleden patiënten met methotrexaat behandeld hadden. In totaal bleven er 163 artsen over die de resterende vragen beantwoordden. Van de artsen is 89% op de hoogte van de huidige richtlijn, 10% niet. Eén procent beantwoordde deze vraag niet. Negenendertig procent van de artsen gaf als indicatie voor de behandeling met methotrexaat ernstige therapieresistente chronische plaque psoriasis aan. Twee procent noemde de indicatie pustuleuze vormen van psoriasis en slechts 1% noemt een psoriasis erythrodermie als indicatie voor behandeling met methotrexaat. Drieënzestig procent gaf een 'look-alike' indicatie op voor behandeling met methotrexaat. Hiermee wordt bedoeld dat dit indicaties zijn die lijken op die welke in de richtlijn worden genoemd. Voorbeelden hiervan zijn een ernstige psoriasis, een therapieresistente psoriasis of een psoriasis die

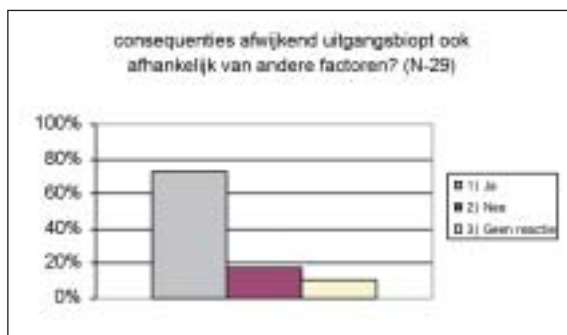
niet reageert op lokale middelen, een psoriasis die niet reageert op fumaraten en licht. Tot slot gaf 31% van de artsen indicaties op die niet in de richtlijn genoemd worden. Hierbij werd vooral arthritis psoriatica vaak genoemd. Driekwart van de artsen blijkt bij patiënten met bepaalde risicofactoren altijd af te zien van behandeling met methotrexaat. Meestal gaat het hierbij om absolute contra-indicaties, maar soms ook om relatieve contra-indicaties zoals genoemd in de richtlijn. Een zeer klein aantal artsen ten slotte beschouwt geen enkele factor als contra-indicatie (figuur 1).

Het merendeel van de artsen laat nooit een uitgangsbiopt doen. Redenen hiervoor zijn voornamelijk: mogelijke complicaties van een leverbiopt, reumatologen en hepatologen willen geen leverbiopt doen of laten doen, dat men anamnese en bepaling van leverfuncties voldoende vindt en bij afwijkingen hiervan start men niet met methotrexaat. Een aantal geeft nooit een onderhoudsbehandeling, maar alleen korte kuren en enkelen schrijven dat zij pas na een cumulatieve dosis van 1,5 g een leverbiopt laten verrichten. Anderen geven 5-10 mg methotrexaat per week en vinden deze dosis te laag om een uitgangsbiopt te rechtvaardigen.

Een klein deel van de ondervraagden (18%) laat een uitgangsbiopt doen op indicatie (figuur 2). De indicaties die men hierbij beschrijft zijn: leverfunctiestoornissen, alcoholabusus, aanwijzingen voor leverpathologie bij echo/anamnese, voorheen belastende medicatie en leverproblematiek (verleden en nu).

Van de 29 artsen die altijd of op indicatie een uitgangsbiopt afneemt, doet 59% dat na ongeveer 3 maanden. Eenenvertig procent laat voorafgaand aan de behandeling met methotrexaat een biopt verrichten.

De meeste artsen (72%) die een uitgangsbiopt doen stoppen of starten niet met de behandeling als er een afwijking wordt geconstateerd. De meesten van hen doen dat bij een afwijking van graad van 3a t/m 4. Twee artsen schreven dat zij al stoppen bij graad 1, waarbij er één tussen haakjes genoteerd had "lichte fibrose", hetgeen overeenkomt met graad 3a. Anderen gaan door met methotrexaat bij een afwijkend biopt maar biopteren frequenter. Slechts 10% meldde frequenter de leverfuncties te gaan bepalen. De meesten noemden echter niet bij welke graad van afwijking ze dat zouden gaan doen.



Figuur 3.

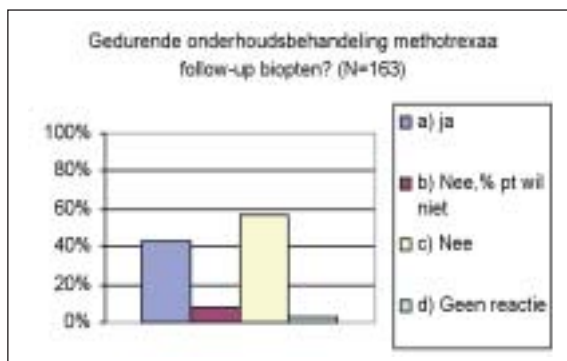
Tweeënzestig procent van de artsen die een uitgangsbiopt nemen, houdt bij het al dan niet verbinden van consequenties aan een afwijkend uitgangsbiopt ook rekening met andere factoren. Hierbij werden onder andere genoemd: alcoholgebruik, diabetes mellitus, obesitas, de ernst van de psoriasis, mogelijke alternatieve behandelingen, de wens van de patiënt, aanwezigheid van hepatotoxische co-medicatie, de mening van de internist, de aanwezigheid van een artritis en tot slot therapietrouw (figuur 3).

Bij het afnemen van een uitgangsbiopt zag het merendeel van de artsen (66%) bij geen van de patiënten levensbedreigende complicaties. De resterende artsen zagen bij slechts bij 1-5% van de patiënten levensbedreigende complicaties (13%) of gaven geen reactie (21%).

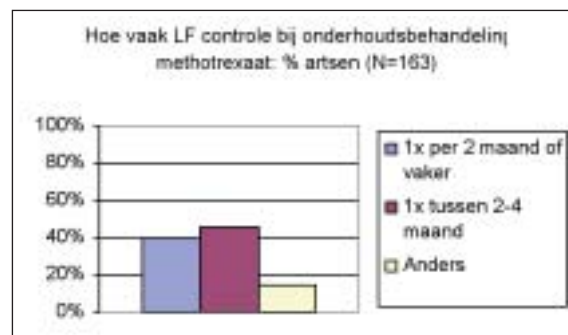
Bij een onderhoudsbehandeling met methotrexaat bepaalt een groot deel van de artsen de leverfuncties 1x per 2-4 maanden (figuur 4). Bijna een even groot deel doet dat eenmaal per 2 maanden of vaker.

Gedurende een onderhoudsbehandeling neemt meer dan de helft geen follow-up-biopen. Slechts 44% laat een follow-up-biopt verrichten. Redenen die hiervoor meerdere malen gegeven werden zijn: bij verhoogde leverfunctiewaarden wordt methotrexaat gereduceerd of gestaakt, er wordt voordat de cumulatieve dosis van 1,5 g bereikt is gestopt, een leverbiopt wordt als risicovol of te belastend ervaren, een leverbiopt is niet zinvol volgens de reumatologen, internisten willen dit niet, laboratoriumuitslagen en een echo zijn voldoende (figuur 5).

Tweederde van de artsen die wel follow-up-biopen verrichten doet dit na een bepaalde cumulatieve dosis,



Figuur 5.



Figuur 4.

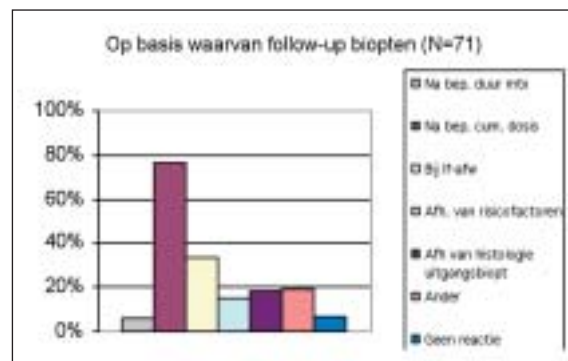
variërend tussen de 1 en 6 gram, anderen in het geval van leverfunctieafwijkingen. Weinig artsen laten het verrichten van een follow-up-biopt afhangen van risicofactoren, de histologie van het uitgangsbiopt of na een bepaalde duur van gebruik van methotrexaat. Andere indicaties waren: bij een afwijkende echo, afhankelijk van het advies van de internist, in overleg met de reumatoloog, afhankelijk van laboratorium- en echo-uitslagen (figuur 6).

Bij een afwijkend follow-up-biopt stopt 66% van de artsen met behandeling met methotrexaat. Een groot deel (47%) doet dit bij graad 3b-4. Tweeëndertig procent van de artsen laat frequenter biopen. De meesten (57%) doen dit bij graad 3a en enkelen bij graad 2.

Bij het al dan niet verbinden van consequenties aan een afwijkend follow-up-biopt houdt 44% van de artsen rekening met dezelfde factoren als bij het uitgangsbiopt. Zevenentwintig procent houdt geen rekening met andere factoren.

In het geval dat bepaalde afwijkingen in een leverbiopt aanleiding zouden moeten zijn voor de arts om de behandeling met methotrexaat te staken, continueren enkelen toch wel eens de behandeling. Dit wordt bijvoorbeeld gedaan bij zeer ernstige psoriasis waarvoor geen alternatief beschikbaar is. Dit gebeurt in overleg met de gastroenteroloog of op nadrukkelijk verzoek van de patiënt. Het merendeel echter continueert nooit behandeling met methotrexaat bij bepaalde afwijkingen in een leverbiopt (figuur 7).

Van de artsen die op de hoogte zijn van de huidige richtlijn geeft meer dan de helft aan de richtlijn op de meeste onderdelen te volgen. Commentaar hierbij is



Figuur 6.

veelal gericht op het moeten afnemen van een leverbi-opt. Men geeft aan dat men dit vaak niet doet omdat het belastend en risicovol is, de patiënt dit vaak niet wil, er bij lagere doseringen per week geen harde indicatie voor is en dat de richtlijn niet strookt met die van de reumatologen en de internisten. Een aantal artsen geeft aan dat zij de richtlijn te streng, dogmatisch en defensief vinden. De controles zouden te frequent zijn en hierdoor belastend voor de patiënt. Dit geldt met name voor de opstartperiode (figuur 8).

Het merendeel van de artsen is positief over de richtlijn (figuur 9).

Bijna de helft van de artsen (48%) vindt de richtlijn goed zoals hij is. Drieëndertig procent zou een aantal punten graag anders zien. Men zou onder andere de richtlijn praktischer, eenvoudiger en patiëntvriendelijker zien. Men zou bijvoorbeeld de frequentie van de controles willen verlagen. Het meest gegeven commentaar is dat men graag verandering in de richtlijn zou zien voor wat betreft het leverbi-opt. Men zou bijvoorbeeld niet standaard een follow-up-leverbi-opt willen verrichten, maar alleen op indicatie of zelfs helemaal niet. Enkelen zouden het uitgangsbiopt willen afschaffen. Ten slotte zou men meer overeenstemming willen tussen internisten, reumatologen en dermatologen voor wat betreft het beleid omtrent de leverbi-opten.

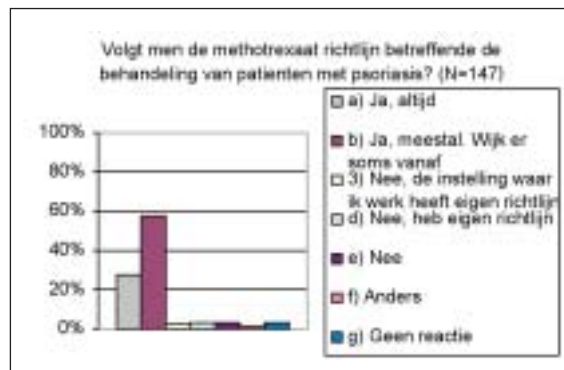
BESPREKING

Het doel van de enquête was om na te gaan hoe de Nederlandse dermatologen bij de behandeling van psoriasispatiënten met methotrexaat omgaan met de richtlijn van de Vereniging en in hoeverre deze wordt nageleefd. De Commissie Richtlijnen heeft enkele jaren geleden de werkgroep psoriasis geïnstalleerd en kwaliteitseisen en omvangs- en vormeisen geformuleerd voor de richtlijn 'Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis'. De definitieve richtlijn is vervolgens tijdens twee algemene ledenvergaderingen van de NVDV besproken, geaccordeerd in 2003 en ten slotte in 2003 en 2004 gepubliceerd.^{2,3} Naast de gepubliceerde variant is de richtlijn ook terug te vinden op de website van de NVDV. Toch blijkt uit de enquête

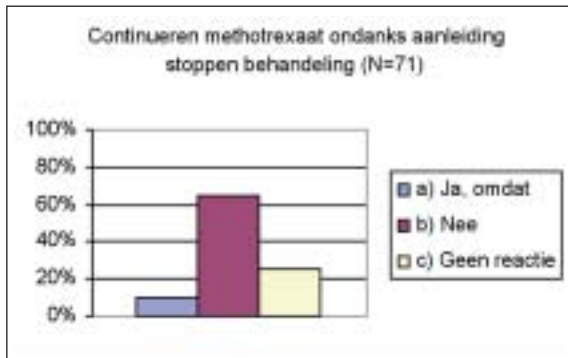
dat 10% van de dermatologen niet op hoogte is van de richtlijn. De grote meerderheid is wel op de hoogte van de richtlijn en het merendeel hiervan zegt de richtlijn te gebruiken als leidraad maar negeert de aanbevelingen met betrekking tot het leverbi-opt of omzeilt het leverbi-opt. De belangrijkste redenen dat men geen leverbi-opt laat verrichten zijn: (1) het risico van morbiditeit en mortaliteit bij het verrichten van een leverbi-opt, (2) in geval van aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties start men geen behandeling of stopt men met de behandeling, (3) men krijgt geen steun van reumatologen en gastro-enterologen, (4) men geeft alleen korte kuren methotrexaat (5) men acht het nut van een leverbi-opt in de literatuur niet onomstotelijk bewezen. Ook de frequente controles en het gebrek aan overeenstemming in het beleid van de verschillende specialismen (reumatologen en gastro-enterologen) belemmeren het volgen van de richtlijn en ook het voorschrijven van methotrexaat. Men zou dan ook graag de volgende verbeterpunten aanbrengen in de richtlijn: het ontwikkelen van een gezamenlijke richtlijn met reumatologen en gastro-enterologen (zeker voor wat betreft het leverbi-opt), de controlefrequentie verlagen en een alternatief vinden voor het leverbi-opt.

De literatuur geeft een grote spreiding wat betreft de resultaten van de leverbi-opten, namelijk: fibrose bij 1-50% en cirrose bij 0-20% van de patiënten.⁴ De grote spreiding en de daaraan gekoppelde onzekerheid heeft ertoe geleid dat men veel belang hecht aan intensieve controles.⁵

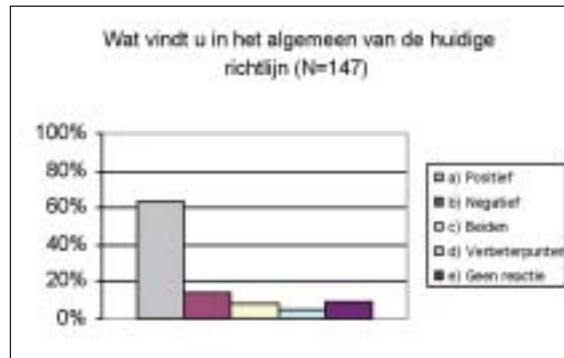
Door methotrexaat veroorzaakte levercirrose blijkt echter een benigne karakter te hebben en tijdens conti-



Figuur 8.



Figuur 7.



Figuur 9.

nueren van methotrexaat nauwelijks te verslechteren.^{6,7,8} Bovendien wordt de waarde van het leverbiopt beperkt door een sampling error van 30% volgens Campbell. Deze sampling error zou worden veroorzaakt door het feit dat een leverbiopt slechts 0,002% beslaat van het totale leverweefsel.⁹ Op deze manier worden afwijkingen vaker gemist. De literatuur vermeldt een morbiditeit van 0,02-10% en een mortaliteit van 0,01%-0,1% bij het afnemen van een leverbiopt.⁴ Daarnaast is de afname van het leverbiopt met navolgend histopathologisch onderzoek relatief duur, wordt het afnemen van een leverbiopt als belastend ervaren door de patiënten en blijkt de uitslag van een leverbiopt slechts in een klein deel van de gevallen invloed te hebben op het verdere beleid.¹⁰

De terughoudendheid en het in geringe mate volgen van de richtlijn op het punt van het leverbiopt in combinatie met bovenstaande factoren die genoemd worden in de literatuur maken dat het wenselijk is een non-invasief alternatief te ontwikkelen om leverfibrose en -cirrose te detecteren en te controleren.

Helaas is gebleken dat fibrose zich kan ontwikkelen ondanks normale leverfunctietesten en normale beelden van echo en radio-isotopescans. Leverscintigrafie leek veelbelovend als een screeningstest, maar blijkt niet te kunnen differentiëren tussen leverfibrose en -cirrose.¹¹ Twee zeer recente studies van Chalmers et al.¹⁰ en Maurice et al. laten zien dat procollageen III aminopeptide (PIIINP)-bepalingen wel van nut kunnen zijn bij het detecteren en controleren van leverfibrose. De kans op het ontwikkelen van leverfibrose is minimaal als

opeenvolgende metingen (1x per 3 maanden) van het PIIINP normale waarden laten zien.¹¹ Door de auteurs van deze studies wordt gesteld dat bij een normaal PIIINP in opeenvolgende metingen (tenminste 2-3x per jaar^{10,11,12} en 1x per 3 maanden¹¹) geen leverbiopt nodig is. Bij afwijkende PIIINP-waarden wordt geadviseerd om wel leverbiopoten te nemen.^{10,11} De sensitiviteit van deze methode is hoog. Boffa et al. en Zachariae et al. concludeerden dat de kans op het ontwikkelen van substantiële leverfibrose en het risico relevante leverschade te missen, slechts minimaal is wanneer de waarde van PIIINP normaal blijft.^{12,13,14}

Een belangrijk punt is dat serum PIIINP niet specifiek is voor fibrose in de lever. Het PIIINP is ook verhoogd bij kinderen, adolescenten, inflammatoire artritis, littekenvorming na verbranding, sclerodermie, myocardinfarct en hyperthyreoïdie.⁹

Het verrichten van een leverbiopt bij alleen patiënten met afwijkende PIIINP-bepalingen gaf respectievelijk een 45% en een zevenvoudige reductie van de leverbiopoten zonder dat bij beide studies belangrijke leverschade gemist werd.^{10,11}

Concluderend zouden wij het volgende voor herziening van de richtlijn willen voorstellen: adviseren over de bepaling van PIIINP voor controle op beginnende leverschade; de richtlijn afstemmen met reumatologen en gastro-enterologen rekeninghoudend met de mogelijke verschillen tussen patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis; en tot slot streven naar vereenvoudiging en uniformiteit van de controleschema's van de richtlijn.

LITERATUUR

1. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-9.
2. Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2003.
3. Spuls PI, Tuut MK, van Everdingen JJ, et al. Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2121-5.
4. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: A time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:531-4.
5. Aithal GP, Haugk B, Das S, et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:391-9.
6. Boffa MJ, Chalmers RJG, Haboubi NY, et al. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133:774-8.
7. Zachariae H, Sogaard H. Methotrexate-induced liver cirrhosis. A follow-up. *Dermatologica* 1987; 175:178-82.
8. Zachariae H, Sogaard H., Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies- A further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996;192:343-6.
9. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005;152:405-8.
10. Chalmers RJG, Kirby B, Smith A, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
11. Maurice PDL, Maddox AJ, Green CA, et al. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
12. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;143:100-3.
13. Boffa MJ, Smith A, Chalmers RJG, et al. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1996;135:538-44.
14. Zachariae H, Aslam HM, Bjerring P, et al. Serum amino-terminal propeptide of type III procollagen in psoriasis and psoriatic arthritis: relation to liver fibrosis and arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:50-3.

VERBEELDING VAN DE HUID

Acteurs in verdriet

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Het gelukkige echtpaar is al wat ouder, tegen de zestig. Het geluk straalt af van hun alledaagse bezigheden in het vakantiehuisje. Hoe hij de wijnfles opent, hoe zij spaghetti kookt. Totdat op een dag de man niet terugkeert van een zwemtochtje in zee. Zijn vrouw tuurt over het water, de handen boven de ogen als een afdakje tegen de zon, in een verstilde mengvorm tussen hoop en angst. Kwetsbaar maar daadkrachtig. Het voorstadium van berusting. In de strenge dunne lippen, in de vouwen en groeven van het gezicht, is het verdriet al in aanleg aanwezig.

De film *Sous le sable* van François Ozon (uit 2000) wordt gedragen door hoofdrolspeelster Charlotte Rampling. Een prachtige vrouw, een weergalozes actrice. Haar 'techniek' om het verdriet van haar personage Marie zichtbaar te maken is minimalistisch: subtiele bewegingen met mond en ogen, de mimiek van het lichaam, het spreken via haar dunne huid. Hoewel zij persisteert in het denken dat haar man nog leeft, fluistert ieder detail van de film over rouw. Verdriet. Groot verdriet. Afwezigheid is vaak zoveel nadrukkelijker dan aanwezigheid. Maar Rampling beseft ook: verdriet is iets individueels.

ANATOMIE

Uiteindelijk laat verdriet de omgeving namelijk onverschillig. Wat wij ook op televisie zien, in kranten lezen of horen van anderen: ieder rekent zich het eigen verlies het meest en anders. Hoewel wij ertoe neigen verdriet collectief te uiten, wordt verdriet individueel beleefd. En het is niet louter een emotie, want verdriet laat ook fysieke sporen na. Ziekte en sterfte onder weduwen en weduwnaars in het eerste jaar na het verlies van de partner komen significant vaker voor. Wat helpt bij verdriet? Verdriet wekt vaak medelijden, maar dat helpt slechts even. Het troost of relativeert wellicht, maar het ontnemt zelden het isolement dat verdriet veroorzaakt en waarvoor de omgeving onverschillig is. 'Het enige wat de ervaring van verdriet zou kunnen bestrijden is de afdemping van ieder gevoel, een anesthesie bij vol bewustzijn, of een totale

vergetelheid voor wat ons overkomt', aldus A.J. Dunning in het mooie essay *Over de anatomie van verdriet*. Hij vervolgt: 'Die pathologische toestand bestaat, maar is erger dan verdriet. Herinneringen en voelen maken dat verdriet tot een menselijke ervaring, het verlies ervan ontmenselijkt, zoals schizofrenie en dementie laten zien'.¹

Het ondergaan van pijn, verdriet en ziekte moet, volgens velen, een 'zin' hebben. Alleen dan is alle leed draaglijk of verklaarbaar. Die zingeving – 'een vorm van fluiten in het donker', aldus Dunning – moet ons verdriet stillen en ons hoop op beter schenken. Zo bereikt men wellicht dat 'verdriet op den duur van je gedachten naar je gelaatstrekken verhuist'² want 'verdriet hoort in de lijnen van je gezicht te zitten, en niet in je geheugen'.³

LICHAAMSKUNST

Verdriet hoort dus zichtbaar te zijn op het lichaam, aan het huidoppervlak. Voor Lauren Hartke, een 34-jarige lichaamskunstenaar is het bijkans vanzelfsprekend dat zij



Charlotte Ramping in de film *Sous le Sable*.

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

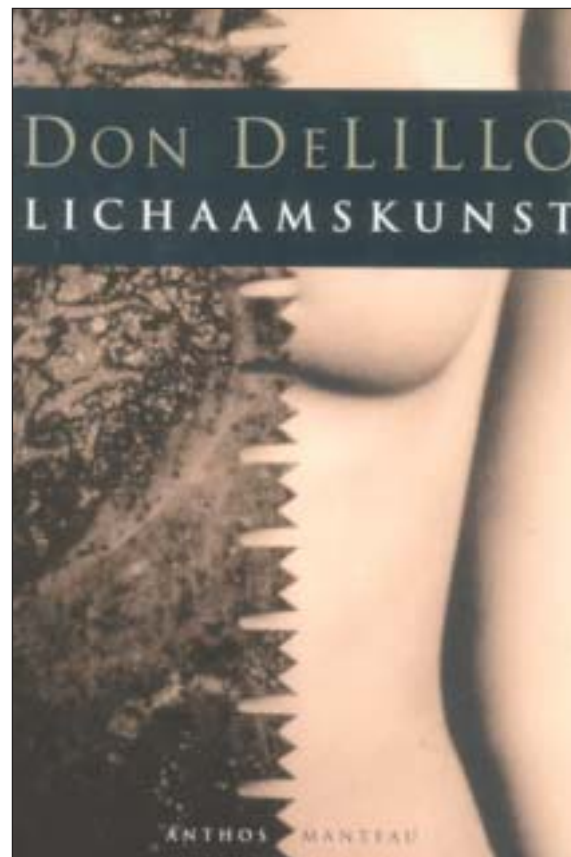
F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl.

het verlies van haar man – door zelfmoord – sublimeert in haar lichaamskunst. Lauren – hoofdpersoon in de roman *Lichaamskunst* (*The Body Artist*) van Don deLillo – laat haar lichaam werken. Het is haar verzet tegen de onontkoombaarheid van de dood, tegen de chronologie van de dingen, tegen de tijd. Een verlangen naar ‘tijd die geen volgorde’ heeft. ‘Het was tijd haar lichaam te polijsten’, aldus DeLillo, die vervolgt: *“Ze onthaarde haar oksels en benen met harstrips. De haren scheurden los met knetterende tintelingen. Ze had een zure scrubcrème, onbarmhartig, voorgeschreven, en nadat ze het haar had weggetrokken wreef ze de crème in om afgedankte huid te verwijderen, schilfers en flinters en gerolde bolletjes die ze graag tussen haar vingers hield en beschouwde, maar niet op morbide wijze, als de celdood van iets binnen in haar. (...) Dat was haar taak, om uit al haar vorige bouwsels van uiterlijk en houding te verdwijnen en onbeschreven te worden, een lichaamslei waarop alle vroegere gelijkenis was gewist.”*²⁴

Voor Lauren en Marie is het verlies groot. Waar Marie haar huid de taal van droefenis laat spreken, wenst Lauren alle sporen van het verleden, en haar eerdere lichaamscreaties, van haar lijf te wissen. Hun uitwerking verschilt, maar hun intentie is gelijk: in hen is iets gestorven, en omdat de tijd niet omkeerbaar is, is alles betekenisloos geworden. Journalist Roel Bentz van den Berg schreef over Lauren en Marie en concludeerde aan het eind van zijn fraaie essay: ‘Als doodgaan de optelsom is van alle momenten in je leven dat je je het meest eenzaam hebt gevoeld, dan is rouw misschien zo iets als de optelsom van alle momenten dat je je het meest met iemand verhouden hebt gevoeld – vermenigvuldigd met het besef dat daar niets meer bij komt of vanaf gaat.’²⁵

ACTEURS

Geconfronteerd met verdriet en rouw, staat een mens er moederziel alleen voor. Want de geneeskunde heeft weinig te bieden: het specialisme verdrietkunde bestaat nu eenmaal niet. Dat is jammer omdat de wisselwerking tussen lichaam en geest nog lang niet ontraadseld is, en alle artsen zeer wel beseffen dat verdriet zijn sporen na laat, het meest zichtbaar... op de huid. En wat is de rol van artsen momenteel? In analogie aan de roman van De Lillo en de film van Ozon, durven wij te stellen dat artsen zowel lichaamskunstenaar als acteur zijn. De overeenkomsten lijken daarbij even groot als de verschillen. Want artsen zijn weliswaar lichaamskunstenaar, maar geen artiesten met of op het eigen lichaam. De vergelijking tussen een arts en een acteur - die overigens



geen negatief oordeel behelst - is treffender dan menig-een zal vermoeden. Als medisch professional worden zij, als weinig anderen, geconfronteerd met verdriet, en de uitwerking hiervan op geest en lichaam. Hoe stellen ze zich dan op? Vol empathie, mag men hopen. Maar het is geen heus mededogen, medeleven of betrokkenheid, want een arts die alle zorgen van zijn patiënten daadwerkelijk ‘mee naar huis neemt’ zal sneven. Nee, die empathie is een gespeeld meevoelen, waarbij te hopen valt dat de rol uitstekend geacteerd wordt (want juist dat – noem het ‘professionele distantie’ – is beslissend voor een goede arts).

Artsen zijn dus acteurs, en vooral acteurs in verdriet.

LITERATUUR

1. Dunning AJ. Over de anatomie van het verdriet. *De Gids* 1992:170-174.
2. De Moor M. Zee-Binnen. Amsterdam: Querido, 1999.
3. Nooteboom C. Het volgende verhaal. Amsterdam: De Arbeiderspers, 1991.
4. De Lillo D. Lichaamskunst. Amsterdam: Anthos/Manteau, 2001.
5. Bentz van den Berg R. De grote afwezige. In: Zapdansen. Amsterdam: De Bezige Bij, 2005: 203-7.

BOEKRECENSIE

Allergische aandoeningen

C.J.W. van Ginkel

Recensie van het boek 'Allergische aandoeningen' door M.Roecken, G.Grevers, W.Burgdorff. Maarn: Prelum Uitgevers, 2006. ISBN-10: 9085620120; 216 pagina's.

Het betreft hier een vanuit het Duits vertaald (prof.dr. Roy Gerth van Wijk, allergoloog Erasmus MC) leerboek allergologie. Als aanpak is gekozen voor consequent op de rechterpagina kleurrijke, soms wat simplistisch geïllustreerde schema's en op de linkerpagina de begeleidende tekst. Het boek bevat de volgende gedeeltes:

1. Basis van de immunologie en indeling van de allergenen. Met in totaal 13 pagina's met compacte schema's kan men zijn kennis van de immunologie opfrissen mits allerlei begrippen als CD86, STAT6, JAK3, CCR3, LTC4 enz. reeds tot de parate kennis behoren. Zo niet, dan kan men beter uitwijken naar een Angelsaksisch georiënteerd leerboek over immunologie. Aardiger is de beschrijving van de verschillende allergenen, maar dat de met nadruk genoemde kruisreacties van de kat zich blijken te beperken tot de wilde kat lijkt me klinisch wat minder relevant. Jammer dat bij de insectengifallergie de steeds meer oprukkende hoornaar (*Vespa crabro*) onbesproken blijft.

2. Diagnostiek, vooral gericht op type I allergie. Behalve de SPT (skin prick test) worden ook conjunctiva-, neus-, bronchiale- en voedselprovocatie uitgebreid behandeld. Ook bepaling van tryptase wordt vermeld zonder overigens verwijzing naar het nut van deze bepaling voor diagnostiek van mastocytose. De uitvoering van plakproeven wordt wat verwarrend (zelf testconcentraties bepalen!), soms onjuist (plakproeven met latex en schoonmaakmiddelen), teveel omvattend (incl. contacturticaria, atopieplakproef, fotoplakproef, fixed-drug eruption) en te summier (alles goed voor een pagina tekst) beschreven. Dit

manco wordt enigszins gecompenseerd door een appendix met uitgebreide beschrijving van de Nederlandse versie van de standaardreeks alsook van enkele andere reeksen.

3. Behandeling. Een vervelend hiaat bij bespreking van de immunotherapie is het weglaten van de SLIT (sublinguale immunotherapie = orale desensibilisatie). Ook de alternatieve schema's voor SCIT (subcutane immunotherapie) zoals rush, semi-rush en ultra-rush komen niet aan bod. Wat lastig is dat sommige besproken geneesmiddelen in Nederland niet beschikbaar zijn, zoals epinefrine spray of zileuton (5-lipoxygenase-remmer).

4. Kliniek van de allergische aandoening. Probleem hierbij is dat het begrip allergische aandoening wel erg ruim wordt opgevat en ook ziektebeelden als pernicieuze anemie, M. Schamberg, M. Crohn, *Candida* stomatitis en rhesus antagonisme behandeld worden. Anderzijds worden klinisch uitermate belangrijke OAS-syndromen (Oral Allergy Syndrome) - zoals paraberker- en parabijvoet-syndroom - slechts summier besproken. Al met al een wat oppervlakkige en fragmentarische benadering van de kliniek.

Het boek bevat een redelijke index, evenwel geen literatuurreferenties. Voor de dermatoloog bij wie de inhalatie-, voedsel- en insectengifallergie niet tot zijn dagelijkse praktijkvoering behoort, heeft dit boek weinig te bieden aangezien voor updating van de contactallergie het boek ongeschikt is. De dermatoloog, al dan niet in opleiding, die zich de allergologie wil eigen maken, kan aanschaf ervan overwegen. Voor de reeds in de allergologie ervaren dermatoloog heeft dit boek weinig nieuws te bieden, behalve dat de schnauzer de meest allergene hond van Duitsland is.

Deventer Ziekenhuis, juni 2006

‘Assessment’ van kwaliteit van leven in de dermatologie

John de Korte

TEN GELEIDE

Naar aanleiding van het verschijnen van mijn proefschrift ‘Quality of life and quality of care in psoriasis’ heeft de redactie van dit tijdschrift mij gevraagd een samenvatting te schrijven, met als bijzondere aandachtspunten het geven van een overzicht van beschikbare ‘kwaliteit van leven’-vragenlijsten voor de dermatologie en het verduidelijken van de aan deze vragenlijsten te stellen kwaliteitseisen. Juist omdat ‘kwaliteit van leven assessment’ in de dermatologie sterk in de belangstelling staat, doe ik dit met veel genoegen. Ik zal achtereenvolgens ingaan op: 1) relevantie en toepassingen van ‘kwaliteit van leven assessment’, 2) beschikbare vragenlijsten en hun specifieke kwaliteiten, 3) resultaten van de studies in mijn proefschrift en 4) toekomstperspectief ‘kwaliteit van leven assessment’.

1. RELEVANTIE EN TOEPASSINGEN VAN ‘KWALITEIT VAN LEVEN ASSESSMENT’

In onze westerse samenleving vormen chronische ziekten een groter probleem voor de volksgezondheid dan acute, levensbedreigende aandoeningen. Hierdoor is het belang groot van andere uitkomstmaten dan sterfte, overlevingsduur en een klinische parameter als ziekteernst. ‘Kwaliteit van leven’ - de invloed van ziekte op het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en wel-

bevinden - is een dergelijke uitkomstmaat.¹ In de afgelopen jaren verscheen dan ook een groot aantal studies waarin de effecten van dermatologische behandelingen op de ‘kwaliteit van leven’ van patiënten werd beschreven. Bij psoriasis onder meer van calcipotriol, ditranol, ultraviolet B-lichttherapie, ciclosporine, methotrexaat, alefacept, efalizumab en etanercept.²⁻¹²

‘Kwaliteit van leven’-onderzoek in de dermatologie vindt allereerst plaats om inzicht te verkrijgen in het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten met een huidziekte. Chronische huidziekten hebben een, veelal onderschatte, negatieve invloed op de kwaliteit van leven. ‘Kwaliteit van leven’-onderzoek wordt daarnaast toegepast bij onder meer het bepalen van de (kosten)effectiviteit van behandelingen, bij de besluitvorming over de toewijzing van financiële middelen, en bij initiatieven tot verbetering van de kwaliteit van dermatologische behandeling en zorg. Sinds vorig jaar heeft ‘kwaliteit van leven assessment’ ook een bescheiden functie bij de aanvraag tot vergoeding van biologicals voor patiënten met een ernstige psoriasis.¹³⁻¹⁸

In de klinische praktijk kan assessment van kwaliteit van leven een hulpmiddel zijn bij de besluitvorming over het type, de dosis en de frequentie van behandeling, bij het screenen van patiënten die specifieke aan-

Op dinsdag 14 februari 2006 promoveerde John de Korte, na langdurige noeste en ook inspirerende arbeid, op het proefschrift ‘Quality of life and quality of care in psoriasis’. De redactie feliciteert hem van harte met het behaalde resultaat. Op ons verzoek heeft collega de Korte het hieronder afgedrukte artikel geschreven voor ons tijdschrift over zijn promotie-onderzoek. Het artikel geeft een duidelijk beeld van wat bedoeld wordt met het onderzoek naar kwaliteit van leven bij mensen met een chronische huidziekte. Door dit artikel laat de auteur ook zien hoe zorgvuldig bij te werk gaat en hoe belangrijk hij het voor onze beroepsgroep vindt om ons op de hoogte te brengen van het belang van kwaliteit van leven van onze patiënten. Een exemplaar van het proefschrift ‘Quality of Life and Quality of Care in Psoriasis’ kan via onderstaand adres worden aangevraagd.

John de Korte, Afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam

Correspondentie-adres:
Academisch Medisch Centrum, Afdeling Huidziekten, A0-147, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, E-mail: j.dekorte@amc.uva.nl.



Samenvatting

Naar aanleiding van het verschijnen van het proefschrift 'Quality of Life and Quality of Care in Psoriasis' wordt een beknopte beschrijving gegeven van 1) relevantie en toepassingen van 'kwaliteit van leven assessment', 2) 'kwaliteit van leven' vragenlijsten en hun specifieke kwaliteiten en 3) resultaten van de studies in het proefschrift. 'Kwaliteit van leven'-onderzoek wordt toegepast om de negatieve gevolgen van ziekte op het lichamenlijk, psychisch en sociaal functioneren van patiënten te beschrijven en om de mate van effectiviteit van behandelingen vast te stellen. Daarnaast heeft 'kwaliteit van leven'-onderzoek een functie bij initiatieven tot verbetering van de kwaliteit van dermatologische zorg en bij besluitvorming over de toewijzing van financiële middelen. Voor dit 'kwaliteit van leven'-onderzoek is een groot aantal vragenlijsten van goede psychometrische kwaliteit beschikbaar, vooral in de Engelse taal. In het proefschrift worden de negatieve gevolgen van psoriasis op kwaliteit van leven beschreven en worden de positieve effecten op kwaliteit van leven aangetoond van meerdere dermatologische behandelingen en van een ziekte-educatieprogramma. Het gebruik van de dermatologie-specifieke Skindex-29 voor 'kwaliteit van leven'-onderzoek wordt aanbevolen. Naar verwachting zal het belang van kwaliteit van leven als uitkomstmaat verder toenemen, en zal ook in de regu-

liere dermatologische praktijk meer aandacht besteed gaan worden aan 'assessment' en verbetering van kwaliteit van leven.

Summary

A brief outline is given of the relevance and applications of 'quality of life' assessment, the strengths and weaknesses of 'quality of life' questionnaires, and the results of a PhD thesis on 'Quality of Life and Quality of Care in Psoriasis'. In dermatology, 'quality of life' research is applied to describe the negative impact of skin disease on physical, psychological, and social functioning and well being, as well as to measure the outcomes of dermatological treatments. Additionally, 'quality of life' research is helpful in initiatives to improve the quality of dermatological care, and in cost-utility analyses. For quality-of-life research, a large number of validated and well-established questionnaires is available. In the PhD thesis the negative effects of psoriasis on quality of life were described. Positive effects on quality of life of several dermatological treatments, and of a disease-management programme, were found. Application of the dermatology-specific Skindex-29 in 'quality of life' research was recommended. Most likely, 'quality of life' research in dermatology will rise in importance. Application of quality-of-life assessment in daily clinical practice is considered to be a challenge for the near future.

kwaliteit van leven - vragenlijsten - assessment - psoriasis**quality of life - questionnaires - assessment - psoriasis**

dacht of zorg nodig hebben, en bij het monitoren van het behandelingsbehoop. Naast verbetering van kwaliteit van leven kan dit eveneens leiden tot verbetering van therapietrouw, klinisch behandelingsresultaat en tevredenheid van patiënten over de behandeling.

Voor patiënten is de toegenomen aandacht voor 'kwaliteit van leven', en daarmee de toegenomen aandacht voor patiëntgerichtheid, gunstig. Immers, patiënten hebben evenzeer behoefte aan aandacht en zorg voor de lichamenlijke, psychische en sociale gevolgen van hun chronische ziekte als aan een adequate behandeling van de lichamenlijke symptomen. Dit is in het bijzonder het geval wanneer de klinische behandelingsresultaten beperkt en de gevolgen voor het lichamenlijk, psychisch en sociaal functioneren aanzienlijk zijn.

2. BESCHIKBARE VRAGENLIJSTEN EN HUN SPECIFIEKE KWALITEITEN

'Kwaliteit van leven' wordt gemeten met behulp van vragenlijsten. De vragen van deze lijsten zijn voorzien van door de patiënt aan te kruisen antwoordcategorie-

en. Meestal bestaat een lijst uit een aantal clusters van vragen, die dimensies, domeinen of schalen worden genoemd. Bijvoorbeeld een schaal voor pijn, vitaliteit, of psychisch functioneren. Door de vragenlijsten van een scoringssysteem te voorzien kunnen zowel deze schalen van 'kwaliteit van leven' als de totale kwaliteit van leven in een getal worden uitgedrukt.

Het aantal vragen waaruit 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten bestaan varieert sterk. Zo zijn er lijsten met tien vragen, bijvoorbeeld de Dermatology Life Quality Index (DLQI), maar ook met meer dan honderd, zoals de Sickness Impact Profile (SIP). Ook het aantal schalen of domeinen loopt uiteen. Zo bestaat de Medical Outcome Study 36-item Health Survey (SF-36) uit acht, de Skindex-29 uit drie schalen. De opbouw van een vragenlijst (aantal vragen, schalen en antwoordcategorieën) wordt ook wel de interne structuur genoemd.

Een goede 'kwaliteit van leven'-vragenlijst is zorgvuldig ontwikkeld, multidimensioneel en getest op betrouwbaarheid en validiteit. Een conceptversie komt tot stand op basis van literatuurstudie en groepsbesprekingen met en/of enquêtes onder relevante patiënten en professionals. Deze conceptversie wordt meestal ter becommentariëring voorgelegd aan een groep patiën-

ten, waarna een verbeterde versie wordt onderworpen aan onderzoek naar betrouwbaarheid en validiteit.^{1,14,19}

Een vragenlijst is betrouwbaar wanneer herhaalde afnamen onder gelijke omstandigheden tot gelijke 'kwaliteit van leven'-scores leiden, bijvoorbeeld twee afnamen met een tussenliggende periode van drie dagen en bij een gelijkblijvende mate van ziekte-ernst. Een vragenlijst is valide wanneer deze daadwerkelijk 'kwaliteit van leven' meet en niet (mede) iets anders, bijvoorbeeld psychische stress, taalvaardigheid of intelligentie. De validiteit van een vragenlijst kan klinisch aangetoond op basis van verificatie van hypothesen, bijvoorbeeld de hypothese dat patiënten met een hogere mate van ziekte-ernst een lagere mate van 'kwaliteit van leven' hebben. Responsiviteit of gevoeligheid voor verandering, een specifieke vorm van validiteit, kan bijvoorbeeld worden bevestigd als blijkt dat vermindering van ziekte-ernst leidt tot verbetering van 'kwaliteit van leven'. Naast betrouwbaarheid en validiteit is het ook van belang dat de lijst algemeen aanvaard of gangbaar is. Hierdoor kunnen 'kwaliteit van leven'-scores met reeds gepubliceerde scores of referentiewaarden worden vergeleken, hetgeen een juiste interpretatie bevordert.

Er kunnen drie typen 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten worden onderscheiden: generieke, dermatologie-specifieke en ziektespecifieke lijsten (zie voor enkele voorbeelden tabel 1). Met generieke lijsten kan de 'kwaliteit van leven' bij alle ziekten worden vastgesteld. Ook kan met deze lijsten bevolkingsonderzoek worden uitgevoerd. Een voordeel van deze lijsten is dat 'kwaliteit van leven'-scores van zeer uiteenlopende ziekten onderling vergelijkbaar zijn. Een nadeel is dat zij niet alle aspecten kunnen bevatten die voor een specifieke ziekte relevant zijn. Zo bevatten de meeste generieke lijsten geen vragen naar jeuk, schaamte en de beleving van het eigen uiterlijk of lichaamsbeeld, terwijl deze aspecten zeer relevant zijn voor patiënten met een huidziekte. Dit in tegenstelling tot dermatologie-specifieke lijsten, die speciaal voor patiënten met huidziekten zijn ontwikkeld, of ziektespecifieke, die voor één (huid)ziekte zijn ontwikkeld. Deze laatste worden door de patiënt ook als relevanter ervaren, omdat ze toegesneden zijn op hun problematiek. Een groot nadeel is echter dat 'kwaliteit van leven'-scores van deze lijsten niet of nauwelijks te vergelijken zijn met de scores van andere (huid)ziekten, en daardoor moeilijker te interpreteren zijn.

3. 'QUALITY OF LIFE AND QUALITY OF CARE IN PSORIASIS': ENKELE ONDERZOEKSRESULTATEN

De doelen van mijn proefschrift 'Quality of life and quality of care in psoriasis' waren:

1) het presenteren van een overzicht van vragenlijsten geschikt voor onderzoek naar 'kwaliteit van leven' bij patiënten met psoriasis, en het presenteren van een overzicht van door onderzoek verkregen gegevens over de

Tabel 1. Voorbeelden van 'Kwaliteit van leven'-vragenlijsten.

Generieke vragenlijsten:

- EuroQoL-5D Health Questionnaire (EQ-5D)
- Medical Outcome Study 36-item Health Survey (SF-36)
- Nottingham Health Profile (NHP)
- Sickness Impact Profile (SIP)

Dermatologie-specifieke vragenlijsten:

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS)
- Dermatology Specific Quality of Life Instrument (DSQL)
- Skindex-29

Ziektespecifieke vragenlijsten:

- Acne-Specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL)
- Psoriasis Disability Index (PDI)
- Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD)

'kwaliteit van leven' van patiënten met psoriasis, 2) het vaststellen van de geschiktheid voor de dermatologische praktijk van een ziekte-educatieprogramma voor patiënten met psoriasis, en 3) het verkrijgen van inzicht in de mate waarin dermatologische behandelingen de 'kwaliteit van leven' van patiënten met psoriasis verbeteren.²⁰

In een eerste studie werden, op basis van een screening van in bibliografische databases gevonden studies, achttien vragenlijsten gevonden.²¹ Drie generieke en drie dermatologie-specifieke 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten bleken te voldoen aan de inclusiecriteria van deze studie: de Nottingham Health Profile (NHP), de Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), de Sickness Impact Profile (SIP), de Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS), het Dermatology Specific Quality of Life Instrument (DSQL) en de Skindex-29. Gegevens werden verzameld over de interne structuur, de betrouwbaarheid en de validiteit van deze vragenlijsten. De generieke NHP, SF-36 en SIP bleken gevestigde, betrouwbare en valide vragenlijsten te zijn. Over de SF-36 waren de meeste gegevens beschikbaar over de geschiktheid ervan voor onderzoek bij psoriasis. Deze vragenlijst werd ook het meest toegepast bij 'kwaliteit van leven'-onderzoek bij psoriasis. Een Nederlandse versie van deze lijst is beschikbaar. De dermatologie-specifieke DQOLS, DSQL en Skindex-29 waren betrekkelijk nieuw en, daardoor, minder vaak toegepast. Niettemin toonden de beschikbare psychometrische gegevens de betrouwbaarheid en validiteit van deze vragenlijsten aan. De Skindex-29 bleek bovendien responsief: gevoelig voor veranderingen van 'kwaliteit van leven' in de tijd.

Op basis van de beschikbare psychometrische gegevens werd van de zes geïncludeerde vragenlijsten de voorkeur gegeven aan de dermatologie-specifieke Skindex-29. Op grond van de resultaten van de studie werd besloten de Skindex-29 protocollair vanuit het Amerikaans naar

het Nederlands te vertalen. Deze Nederlandse versie is inmiddels beschikbaar (Appendix 1).

In een volgende studie werden door middel van searches in bibliografische databases 118 'kwaliteit van leven'-publicaties gevonden.²² Hiervan voldeden zeventien aan de voor deze studie geformuleerde inclusiecriteria. In de meeste van deze studies bleek de algehele kwaliteit van leven van patiënten met psoriasis minder dan die van de algemene bevolking. Relatief vaak gepresenteerde, lichamelijke symptomen of klachten waren jeuk, schilfering en pijn. Op het gebied van lichamenlijk functioneren werd een negatieve invloed van psoriasis gevonden op mobiliteit, vitaliteit, slaap en het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Op het gebied van psychisch functioneren werd een negatieve invloed geconstateerd op de algemene psychische gezondheid, stemming en emoties, en het lichaams- en zelfbeeld. Op het gebied van sociaal functioneren werd een negatieve invloed gevonden op onder meer sociale contacten en activiteiten, en werk en/of school. Ook werden verbanden gevonden tussen ziekte-ernst, leeftijd en 'kwaliteit van leven'. Bij een toename van ziekte-ernst was, zoals te verwachten, sprake van een afname van 'kwaliteit van leven'. Het verband bleek evenwel lichtelijk aanwezig ($r \leq 0,3$). Hogere leeftijd liet een enigszins lagere lichamelijke en een enigszins hogere psychische en algehele kwaliteit van leven zien. Een verband tussen sekse en 'kwaliteit van leven' werd niet gevonden. Daarnaast was in een aantal geïncludeerde studies een interessante tendens waarneembaar: de wijze waarop patiënten op hun psoriasis reageren en ermee omgaan (stressbestendigheid, coping stijl, assertiviteit, open staan voor sociale steun) bleek van grotere invloed op hun kwaliteit van leven dan de klinische ernst van de psoriasis.

In een navolgende studie werd onderzoek naar een ziekte-educatie-programma gepresenteerd.²³ Het programma bestond uit drie consulten, verspreid over een periode van twee maanden, in combinatie met een topische behandeling van de psoriasis. Tijdens de consulten werd op systematische wijze informatie, advies en ondersteuning gegeven op het gebied van 1) psoriasis en de dermatologische behandeling, 2) de verzorging van psoriasis en 3) het omgaan met psoriasis in het dagelijks leven. Het doel van deze studie was het testen van de geschiktheid van een dergelijk programma voor toepassing in de dermatologische praktijk. De studie werd uitgevoerd in tien behandelingscentra verspreid over vier Europese landen. Gemeten werden de tevredenheid van patiënten over het programma, therapietrouw, ziekte-ernst en 'kwaliteit van leven'. Patiënten rapporteerden een hoge mate van tevredenheid en therapietrouw. Ziekte-ernst en 'kwaliteit van leven' verbeterden statistisch significant. Professionals waardeerden het programma als een zinvol en bruikbaar hulpmiddel bij de behandeling van psoriasis.

Ten slotte werden studies gepresenteerd naar de effecten van verschillende dermatologische behandelingen op 'kwaliteit van leven'. 'Kwaliteit van leven'-gegevens uit een gerandomiseerde studie met systemische therapie

(methotrexaat en ciclosporine) bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis werden geanalyseerd.²⁰ Na zestien weken behandeling bleek een statistisch significante verbetering van middelmatige grootte op de volgende schalen van de SF-36: sociaal functioneren, rolfunctioneren (functioneren bij het werk of andere dagelijkse bezigheden) vanwege emotionele problemen, lichamelijke pijn, psychische gezondheid, en in het geheel psychisch functioneren. Na 32 weken follow-up werd een statistisch significante verbetering van middelmatige grootte gevonden op de schalen rolfunctioneren vanwege emotionele problemen, lichamelijke pijn en psychische gezondheid. Deze resultaten geven aan dat systemische behandeling (methotrexaat en ciclosporine) zowel op korte als lange termijn relevante verbeteringen van 'kwaliteit van leven' laat zien.

In een gerandomiseerde studie van een intensieve behandeling met calcipotriolzalf en ditranol 'short contact'-crème, ten slotte, werd de effectiviteit van deze twee behandelingen vergeleken.²⁰ Daarnaast werd de mate van verbetering van kwaliteit van leven van beide behandelingen vastgesteld. In totaal namen 106 patiënten vanuit zes dermatologische dagbehandelingscentra in Nederland deel. Analyses konden worden uitgevoerd bij 100 patiënten, 50 in de calcipotriol- en 50 in de ditranol-groep. Na twaalf weken behandeling werden geen statistisch significante verschillen in 'kwaliteit van leven' tussen de groepen gevonden. Beide groepen lieten een statistisch significante verbetering van middelmatige grootte zien op alle schalen van de Skindex-29. Het gemiddelde percentage vermindering van de PASI was 57,0 in de calcipotriolgroep en 63,6 in de ditranolgroep. Gezien de resultaten van dit onderzoek en de nadelen van huidirritatie en vlekken bij de behandeling met ditranol 'short contact'-crème, kan intensieve behandeling met calcipotriolzalf voor patiënten een welkom alternatief zijn.

4. TOEKOMSTPERSPECTIEF

Naar verwachting zal het belang van 'kwaliteit van leven' als uitkomstmaat verder toenemen. Het tot op heden uitgevoerde 'kwaliteit van leven'-onderzoek toont niet alleen de negatieve invloed van huidziekten, maar evenzeer de positieve invloed van dermatologische behandelingen op 'kwaliteit van leven' aan. Aangezien behandeling van psoriasis (en andere veelvoorkomende chronische huidziekten) voornamelijk tot een tijdelijke vermindering van ziekte-ernst en tot een tijdelijke en beperkte verbetering van 'kwaliteit van leven' leidt, kan bij bepaalde risicogroepen aanvullende zorg in de vorm van ziekte-educatie en psychologische begeleiding zinvol zijn.

In het licht van een algemene maatschappelijke tendens om meer waarde toe te kennen aan voor patiënten relevante uitkomsten van medisch handelen - naast kwaliteit van leven bijvoorbeeld ook de mate van tevreden-

Appendix 1. **Nederlandstalige Skindex-29.**

De Skindex-29 bevat 29 vragen. Deze zijn verdeeld over drie schalen of domeinen van 'kwaliteit van leven': Symptomen, Emoties en Functioneren. Aan de lijst is toegevoegd een vraag over de mogelijke bijwerkingen van medicatie en/of behandeling.

Symptomen:

- Mijn huid doet pijn
- Mijn huidaandoening is branderig of steekt
- Mijn huid jeukt
- Water irriteert mijn huidaandoening (baden, douchen, handen wassen)
- Mijn huid is geïrriteerd
- Mijn huid is gevoelig
- Mijn huidaandoening bloedt

Emoties:

- Ik maak me zorgen dat mijn huidaandoening ernstig is
- Mijn huidaandoening maakt me depressief
- Ik maak me zorgen dat ik van mijn huidaandoening littekens kan krijgen
- Ik schaam me voor mijn huidaandoening
- Ik maak me zorgen dat mijn huidaandoening kan verergeren
- Mijn huidaandoening maakt mij boos
- Ik voel me opgelaten en ongemakkelijk door mijn huidaandoening
- Ik voel me gefrustreerd door mijn huidaandoening
- Ik voel me vernederd door mijn huidaandoening
- Mijn huidaandoening ergert me

Functioneren:

- Mijn huidaandoening beïnvloedt hoe ik slaap
- Door mijn huidaandoening is het moeilijk mijn werk of hobby's te doen
- Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn sociale leven
- Ik ben geneigd om thuis te blijven door mijn huidaandoening
- Mijn huidaandoening belemmert mij intiem om te gaan met de mensen van wie ik hou
- Ik ben geneigd om dingen in mijn eentje te doen vanwege mijn huidaandoening
- Door mijn huidaandoening is het moeilijk genegenheid of affectie te tonen
- Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn contacten met anderen
- Mijn huidaandoening is een probleem voor de mensen van wie ik hou
- Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn verlangen om samen met anderen te zijn
- Mijn huidaandoening belemmert mijn seksuele leven
- Mijn huidaandoening maakt mij moe

Bijwerkingen:

- Ik maak me zorgen over bijwerkingen van medicijnen en/of de behandeling die ik voor mijn huid krijg

De Skindex-29 is kosteloos en inclusief een handleiding te verkrijgen bij Stichting Aquamarijn, zowel in de vorm van een formulier als in een gebruiksvriendelijke elektronische versie.²⁴

Stichting Aquamarijn is een ideële organisatie die zich tot doel stelt de aandacht voor en het onderzoek naar kwaliteit van leven bij patiënten met een chronische huidziekte te bevorderen. De Stichting ontwikkelt producten en activiteiten op het gebied van kwaliteit van leven in de dermatologie, waaronder een workshop 'Kwaliteit van leven assessment' in de dermatologische praktijk.

Stichting Aquamarijn
Postbus 12865
1100 AW Amsterdam-Zuidoost
www.stichtingaquamarijn.nl
aquamarijn@amc.uva.nl

heid van patiënten over de kwaliteit en het resultaat van behandeling en zorg - zal ook in de reguliere dermatologische praktijk meer aandacht besteed gaan worden aan 'assessment' en verbetering van 'kwaliteit van leven'.

Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn het op zinvolle en efficiënte wijze organiseren van deze 'assessment' en het vakkundig interpreteren en gebruik maken van 'kwaliteit van leven'-gegevens tijdens de behandeling.

LITERATUUR

- Essink-Bot ML, Haes JCJM de. Kwaliteit van leven in medisch onderzoek. Amsterdam: Amsterdam University Press, 1996.
- Bos JD, de Korte J. Effects of etanercept on quality of life, fatigue, and depression in psoriasis. *Lancet* 2006;367:6-7.
- Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis. Results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:131-9.
- Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:317-26.
- Finlay AY. Effect of cyclosporin A on quality of life in psoriasis and atopic eczema. *J Dermatolog Treat* 1994;5(suppl 1):S13-5.
- Finlay AY, Salek MS, Hancy J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 2003;206:307-15.
- Gupta G, Long J, Tillman DM. The efficacy of narrow-band ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol* 1999;140:887-90.
- Kurwa HA, Finlay AY. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. *Br J Dermatol* 1995;133:575-8.
- Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW, Papp KA, Ware JE Jr. Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:27-38.
- Salek MS, Finlay AY, Lewis JJ, Sumner MI. Quality of life improvement in treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). *Qual Life Res* 2004;13:91-5.
- Wall ARJ, Poyner TF, Menday AP. A comparison of treatment with dithranol and calcipotriol on the clinical severity and quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:1005-11.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
- Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: applications and issues in assessment. *BMJ* 1992;305:1074-7.
- Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson R, eds. Care management of skin diseases. Life quality and economic impact. New York: Marcel Dekker, 1998.
- Spiegelhalter DJ, Gore SM, Fitzpatrick R, Fletcher AE, Jones DR, Cox DR. Quality of life measures in health care. III: resource allocation. *BMJ* 1992;305:1205-9.
- Chren MM. Quality of care in dermatology, the state of (measuring) the art. *Arch Dermatol* 1997;133:1349-51.
- Faust HB. Outcomes research in your office. *J Am Acad Dermatol* 1997;38:987-89.
- Faust HB, Mirowski GW, Chuang T, Lewis CW, Gonin R, Melfi C, Farmer EA. Outcomes research: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:999-1006.
- Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. II: design, analysis, and interpretation. *BMJ* 1992;305:1145-8.
- de Korte J. Quality of life and quality of care in psoriasis. Thesis Universiteit van Amsterdam. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn, 2005.
- de Korte J, Mommers FMC, Sprangers MAG, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002;138:1221-7.
- de Korte J, Sprangers MAG, Mommers FMC, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis, a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-7.
- de Korte J, Van Onselen J, Kownacki S, Sprangers MAG, Bos JD. Quality of care in patients with psoriasis: an initial clinical study of an international disease-management programme. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19:35-41.
- de Korte J. Handleiding Nederlandstalige Skindex-29, een dermatologiespecifieke kwaliteit-van-leven vragenlijst. Amsterdam: Stichting Aquamarijn, 2005.


PROGRAMMA 7E BRUGGE DAGEN

Hieronder ziet u het programma voor de 7e Brugge Dagen afgedrukt. Het was de intentie om een themanummer te vullen met samenvattingen van de lezingen. Helaas leverde de bijdragen van de sprekers onvoldoende kopij om een nummer te vullen.

De hoofdredactie

7E BRUGGE DAGEN - NASCHOLINGSCURSUS DERMATOLOGIE

31 AUGUSTUS – 1 SEPTEMBER 2006

INFECTIEZIEKEN EN IMMUNOLOGIE

DONDERDAG 31 AUGUSTUS 2006

Voorzitter: dr. M.C.G. van Praag

Vanaf 10.00 uur	Ontvangst
10.30 – 10.35 uur	Opening: dr. H.B. Thio
10.35 – 11.20 uur	Prof. Dr. Martien L. Kapsenberg, immunobioloog, AMC, Amsterdam The innate function of dendritic cells
11.20 – 12.05 uur	Dr. S.M. Arend, internist/infectioloog, LUMC Leiden Anti TNF therapie en de kans op tuberculose en andere infecties
12.05 – 12.50 uur	Prof. Dr. R. de Groot, kinderarts, UMCN St. Radboud, Nijmegen Huidinfecties bij kinderen
12.50 – 14.00 uur	Lunch
14.00 – 14.45 uur	Dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog, AMC Amsterdam De rol van humaan herpes virus type 7 bij lichen planus
14.45 – 15.30 uur	Dr. M.R. Canninga-van Dijk, patholoog, UMCU Utrecht Histopathologie van infectieuze processen in de huid
16.00 – 18.00 uur	Sociaal programma
19.00 uur	Diner in GIGA's restaurant, Landgoed Avegoor

VRIJDAG 1 SEPTEMBER 2006

Voorzitter: dr. H.B. Thio

07.30 – 09.00 uur	Ontbijt en uitchecken
09.00 – 09.45 uur	C.J.G. Sanders, dermatoloog, UMCU Utrecht Tropische Dermato Venereologie
09.45 – 10.30 uur	Dr. Emile Schippers, internist-infectioloog, LUMC, Leiden Genetica van cytokineresponsen bij infecties
10.30 – 11.00 uur	Pauze
11.00 – 11.45 uur	Dr. Elke M.G.J. de Jong, dermatoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen Infecties en auto-immuunziekten
11.45 – 12.30 uur	Drs. Annik van Rengen, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam Infecties van de nagels
12.30 – 12.35 uur	Afsluiting: Dr. M.C.G. van Praag
12.35 uur	Lunch

Locatie: Landgoed Avegoor, Zutphense Straatweg 2, 8955 AG Ellecom, tel: 0313 – 430 600, www.avegoor.nl

Datum: 31 augustus en 1 september 2006

Organisatie: Dr. H.B. Thio, dermatoloog en Dr. M.C.G. van Praag, dermatoloog

Deelnemersregistratie en sponsor: Abbott B.V., Mw. Esther Passies, Antwoordnummer 339, 2130 VB Hoofddorp, tel: 023 – 55 44 424, fax: 023 – 56 47 754, E-mail: esther.passies@abbott.com

cover III

adv Vichy Capital Soleil fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc