

&amp;

# Dermatologie & Venereologie

## Artikelen

Roaccutane® of generieke producten met isotretinoïne?

De rol van humaan herpesvirus type 7 (hhv-7) bij lichen planus

Smalspectrum-UVB-fototherapie voor psoriasis: een voorstel voor een nieuw MED- en huidtype-onafhankelijk behandelingschema

Ernstige psoriasis bij kinderen: behandeling met biologicals, in het bijzonder etanercept

## Leerzame ziektegeschiedenissen

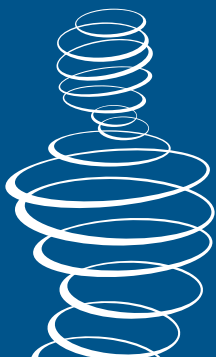
- Lineaire IgA-dermatose, zowel klinisch als immunologisch een heterogene blaarziekte
- Subcorneale pustuleuze dermatose: ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus of psoriasis pustulosa?
- White sponge naevus (van Cannon)
- Secundaire anetodermie bij een patiënt met een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom en bij een patiënt na penicillamine-D-gebruik

## Ingezonden

De positief-voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom  
Commentaar

## Verbeelding van de huid

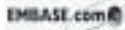
Paplepelschaamte



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**

Dr. R. Van Doorn, Dr. S. Van Ruth, Dr. M. Seyger, Dr. J. Toonstra,  
Dr. M. 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.



Gezondheidszorg



[www.elseviergezondheidszorg.nl](http://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: 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. In 2006 11x.

**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**

- 418 Roaccutane® of generieke producten met isotretinoïne  
*A. de Groot*
- 424 De rol van humaan herpesvirus type 7 (hhv-7) bij lichen planus  
*H.J.C. de Vries, J. van Marle, M.B.M. Teunissen, D. Picavet, F. Zorgdrager, J.D. Bos, J. Weel, M. Cornelissen*
- 429 Smalspectrum-UVB-fototherapie voor psoriasis: een voorstel voor een nieuw MED- en huidtype-onafhankelijk behandelingschema  
*J. Boer*
- 435 Ernstige psoriasis bij kinderen: behandeling met biologicals, in het bijzonder etanercept  
*A.P. Oranje, L.W.A. van Suijlekom-Smit, F.B. de Waard-van der Spek*

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

- 438 Lineaire IgA-dermatose, zowel klinisch als immunologisch een heterogene blaarziekte  
*N. van der Meij, J.R. Mekkes, F.S. de Wit, R.J. Leguit, J.D. Bos*
- 441 Subcorneale pustuleuze dermatose: ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus of psoriasis pustulosa?  
*M.M. Meijs, R. Hoekzema, J.D. Bos*
- 444 White sponge naevus (van Cannon)  
*K. Wehmeijer, M.H. Vermeer*
- 447 Secundaire anetodermie bij een patiënt met een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom en bij een patiënt na penicillamine-D-gebruik  
*E.A. Hamminga, M.H. Vermeer*

**INGEZONDEN**

- 450 De positief-voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom  
*A. Sommer, M. Thissen, N. Kelleners-Smeets*
- 451 Commentaar  
*N. Pop Stefaniya, R. Blanken, RM Vodegel*

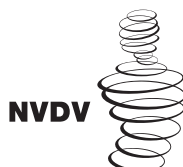
**VERENIGINGSNIEUWS**

- 451 Federatie van medisch-wetenschappelijke verenigingen (FMWV/FEDERA)

**452 BOEKBESPREKING**

**VERBEELDING VAN DE HUID**

- 454 Papepelschaamte  
*F. Meulenberg, J. van Everdingen*



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

# Roaccutane<sup>®</sup> of generieke producten met isotretinoïne?

**Anton de Groot**

Isotretinoïne werd in 1984 in Nederland geregistreerd voor de indicatie 'ernstige therapieresistente vormen van acne, in het bijzonder acne cystica en acne conglobata'. Nu, meer dan 20 jaar later, is dit retinoïd hiervoor nog steeds het geneesmiddel van eerste keus.<sup>1,2</sup>

In 2004 verliep in Nederland het octrooi voor Roaccutane<sup>®</sup> van de firma Roche, de ontwikkelaar van isotretinoïne en producent van het specialité Roaccutane<sup>®</sup>. Dit maakte de weg vrij voor het op de markt brengen van generieke producten met isotretinoïne. Op dit moment zijn er bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG, Den Haag, <http://www.cbg-meb.nl/>) zes isotretinoïne generica geregistreerd: Isotretinoïne Sandoz (Sandoz B.V., Almere), Isotretinoïne PCH (Pharmachemie B.V., Haarlem), Isotretinoïne Alpharma (Alpharma B.V., Baarn), Isotretinoïne Ratiopharm (Ratiopharm Nederland bv, Zaandam), Isotretinoïne A (Apothecon B.V., Barneveld) en Isotretinoïne PSI (P.S.I. N.V., Gent, België).

Van generieke producten mag verwacht worden dat ze dezelfde kwaliteit en eigenschappen hebben als het oorspronkelijke merkpreparaat, zodat het overschakelen van een specialité naar een generiek product geen invloed heeft bij de patiënt op het therapeutisch effect van de behandeling of de bijwerkingen daarvan. Niettemin meldden vele dermatologen elders en in Nederland in de afgelopen jaren aan de fabrikant van het merkpreparaat Roaccutane<sup>®</sup>, dat hun patiënten, die van de apotheek generieke middelen met isotretinoïne kregen afgeleverd, anders op deze producten reageerden dan op Roaccutane<sup>®</sup>.<sup>3</sup> Dit was voor Roche de aanleiding om de farmaceutische kwaliteit van generieke producten te onderzoeken en te vergelijken met die van Roaccutane<sup>®</sup>.

## ONDERZOEK NAAR DE FARMACEUTISCHE VERSCHILLEN TUSSEN ROAC CUTANE<sup>®</sup> EN GENERIEKE PRODUCTEN MET ISOTRETINOÏNE

Hoe de farmaceutische kwaliteit van generieke producten met isotretinoïne zich verhoudt tot die van het merkpreparaat Roaccutane<sup>®</sup> werd onderzocht door Taylor en Keenan.<sup>2</sup> Daarbij werd uitgegaan van de pro-

### Samenvatting

Substitutie van merkgeneesmiddelen door generieke producten is nog altijd onderwerp van discussie. De huidige testen op grond waarvan een generiek product wordt toegelaten in de EU en die equivalentie moeten aantonen tussen generiek en merk, kunnen aanzienlijke variaties in blootstelling aan het geneesmiddel (en als gevolg daarvan variaties in therapeutische werking en toxiciteit) niet uitsluiten. Uit vergelijkend Engels onderzoek tussen het specialité Roaccutane<sup>®</sup> en 14 isotretinoïne-bevattende generieke producten kwamen diverse farmaceutische verschillen naar voren. Zo was er een sterke variatie in deeltjesgrootte, hetgeen aanleiding kan geven tot verschillende absorptiekenmerken. Het gevolg daarvan kan toename of afname van effectiviteit en toxiciteit zijn, wanneer overgeschakeld wordt van Roaccutane<sup>®</sup> naar een generiek middel of van het ene generieke middel naar het andere. Het preferentieel voorschrijven van generieke producten met isotretinoïne boven Roaccutane<sup>®</sup> levert geen kostenbesparing op en heeft geen duidelijke andere voordelen. Wanneer de dermatoloog een merkpreparaat voorschrijft mag de apotheker daar zonder overleg met de patiënt en de voorschrijver niet van afwijken.

### Summary

Substitution of brand-name drugs by generic formulations is still subject of discussion. It is questionable whether all generics are truly bioequivalent to their brand-name counterparts. The tests currently used in the EU cannot entirely rule out the possibility of differences in drug exposure leading to an increase or decrease in drug efficacy and toxicity. Comparative investigation in the UK between Roaccutane<sup>®</sup> (USA: Accutane<sup>®</sup>) and 14 generic preparations containing isotretinoin revealed many pharmaceutical differences. One of these (strong variations in particle size) may be the cause of differences in absorption spectra, leading to elevated or decreased plasma concentrations of the drug with possible clinical consequences. Preferentially prescribing generics with isotretinoin over Roaccutane<sup>®</sup> does not result in cost savings and has no other obvious advantages. In the Netherlands, the pharmacist is not allowed to deliver a generic product when a brand-name drug has been prescribed without consent of the prescriber and the patient.

**isotretinoïne - Roaccutane<sup>®</sup> -  
generiek - substitutie**

**isotretinoin - Roaccutane<sup>®</sup> - Accutane<sup>®</sup> -  
generic - substitution**

Correspondentie-adres:

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel. 05213-20332,

E-mail: [antondegroot@planet.nl](mailto:antondegroot@planet.nl).

Het schrijven van dit artikel is ondersteund door de firma Roche Nederland B.V. te Woerden.

ductspecificaties van Roaccutane<sup>®</sup>, die gebaseerd zijn op de British Pharmacopoeia 2003-2005 (waarin de monografie Isotretinoïn Capsules is opgenomen), de Europese Pharmacopoeia, de United States Pharmacopoeia en de Richtlijnen van de International Conference on Harmonisation (IHC). Van 14 op de markt verkrijgbare generieke producten (13 capsules met een suspensie van isotretinoïne in olie, één met poedervormige inhoud) en van Roaccutane<sup>®</sup> werd kwalitatief en/of kwantitatief het volgende bepaald: de hoeveelheid isotretinoïne, de uniformiteit van de inhoud per capsule, degradatieproducten, onbekende verontreinigingen, totaal aan verontreinigingen, effect van vocht en temperatuur op de stabiliteit, verdeling van de partikelgrootte en samenstelling van niet-actieve ingrediënten.

*Hoeveelheid isotretinoïne.* Twee producten bleken minder dan 95% van de aangegeven hoeveelheid isotretinoïne te bevatten. Na het bewaren van de capsules in de oorspronkelijke verpakking gedurende 3 maanden bij 30 °C en een relatieve luchtvochtigheid van 75% viel de inhoud van nog twee andere producten terug tot onder de door de British Pharmacopoeia gestelde ondergrens van 95%, waarvan 1 product met bijna 10%. Wanneer de producten onder deze omstandigheden bewaard werden, maar dan *zonder* de oorspronkelijke verpakking, bleken slechts Roaccutane<sup>®</sup> en 3 andere producten nog meer dan 95% van de aangegeven hoeveelheid isotretinoïne te bevatten. Bij één preparaat (met de poederinhoud) nam de hoeveelheid isotretinoïne met >70% af.

*Spreiding van de hoeveelheid per capsule.* Eén generiek preparaat overschreed de specificaties van de Europese Pharmacopoeia met betrekking tot de spreiding van de inhoud van de capsules.

*Degradatieproducten.* De bekende degradatieproducten van isotretinoïne zijn tretinoïne, 4-hydroxyisotretinoïne, 4-oxo-isotretinoïne en isotretinoïne-5,6-epoxide. Na bewaren gedurende 3 maanden (40 °C, relatieve luchtvochtigheid 75%) bleken 5 preparaten meer isotretinoïne-5,6-epoxide te bevatten dan toegestaan volgens de Roche kwaliteitsstandaard. Drie producten bevatten na het bewaren meer tretinoïne dan de United States Pharmacopoeia toestaat (>1%) en nog eens twee bevatten >2% tretinoïne, hetgeen ook buiten de normen van de Europese Pharmacopoeia valt.

*Verontreinigingen.* Roaccutane<sup>®</sup> en 8 andere producten bleken geen onbekende verontreinigingen te bevatten. Zes generica bevatten 1 of meer onbekende verontreinigingen, waarvan 1 product zelfs 9. Bij houdbaarheidstesten nam het aantal onbekende verontreinigingen toe bij 12/14 generieke producten. Ook Roaccutane<sup>®</sup> bevatte toen 2 onbekende verontreinigingen.

*Verdeling van de partikelgrootte.* Bij visuele inspectie bleek er een grote variatie te zijn in deeltjesgrootte. Op basis van de mediane deeltjesgrootte hadden acht producten meer kleinere partikels een drie hadden meer grotere deeltjes dan Roaccutane<sup>®</sup>. De mediane diameters van het product met de kleinste en dat met de grootste deeltjes verschilden een factor 30!

*Niet-actieve ingrediënten.* De hoeveelheid en de samenstelling van glyceriden varieerden onderling sterk. Twee producten bleken parabenen te bevatten en 4 antioxidanta.

Uit dit onderzoek kwam naar voren gekomen dat 13 van de 14 generieke producten in één of meer tests afwijkingen vertoonden ten opzichte van het referentiepreparaat Roaccutane<sup>®</sup>. De meest voorkomende daarvan was een afwijkende deeltjesgrootte (11/14). Daarop volgde het verlies van isotretinoïne onder versnelde houdbaarheidstests (10/14 producten) met toename van het aantal degradatieproducten.

De belangrijkste hiervan is misschien wel het grote verschil in deeltjesgrootte tussen de diverse preparaten. De grootte van de deeltjes is vaak van directe invloed op de absorptie van isotretinoïne in het maag-darmkanaal. Hoe kleiner de partikels, hoe sneller en completer de absorptie, een factor die van grote invloed kan zijn op de effectiviteit en de bijwerkingen van het geneesmiddel.<sup>5</sup>

Farmaceutisch onderzoek is vooral van belang bij preparaten met werkzame stoffen die lastig te formuleren zijn, snel ontleden, of grote variaties in biologische beschikbaarheid kennen; isotretinoïne is zo'n stof. De klinische consequenties van de aangetoonde farmaceutische verschillen tussen de isotretinoïne-bevattende generieke preparaten en Roaccutane<sup>®</sup> zijn onduidelijk, maar het is niet uitgesloten dat verschillen in absorptie kunnen leiden tot verschillen in effectiviteit en bijwerkingen van het middel.

In hoeverre deze mogelijkheid ook van toepassing is op de in Nederland verkrijgbare generieke preparaten met isotretinoïne is onbekend. Registratiedossiers en beoordelingsrapporten zijn voor deze producten niet openbaar.

---

## ZIJN GENERIEKE PRODUCTEN BIO-FARMACEUTISCH GELIJKWAARDIG AAN DE OORSPRONKELIJKE MERKPRODUCTEN?

Hoe is de toelating van generieke producten in Nederland geregeld? Orale generieken komen in de EU slechts op de markt nadat *bioequivalentie* is aangetoond. In het kort komt dat er op neer dat met onderzoek bij gezonde vrijwilligers van 18-55 jaar moet worden aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van het generiek vergelijkbaar is met die van het specialité. Dit wordt gemeten aan de hand van plasmaconcentraties. De gemeten oppervlakte onder de curve 'plasmaconcentratie versus tijd' (AUC) en de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) moeten bij generiek product en specialité gelijk zijn, waarbij het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de ratio generiek/specialité moet liggen binnen de grens van 0,80-1,25.<sup>6</sup> Het gaat dus niet om gemiddelden, maar om statistische grenzen rond dat gemiddelde. De FDA in de VS hanteert ongeveer dezelfde normen voor toelaten van orale generieke geneesmiddelen.

Men moet zich echter realiseren dat met deze tests slechts bioequivalentie tussen het generieke middel en het specialité wordt aangetoond bij gezonde individuen.<sup>7</sup> Men gaat er van uit dat bioequivalentie in deze populatie vertaald kan worden naar bioequivalentie in de patiëntengroep *en* naar vergelijkbare klinische effectiviteit en bijwerkingen. Dit is echter geen vaststaand feit!<sup>8</sup> De validiteit van de huidige bioequivalentiecriteria is onder meer afhankelijk van het bestaan van een duidelijke relatie tussen concentratie van het geneesmiddel (of zijn actieve metabool) enerzijds en effectiviteit en bijwerkingenprofiel anderzijds. Er is echter onvoldoende experimenteel bewijs om het bestaan van een goedgedefinieerde relatie tussen deze parameters te ondersteunen.<sup>8,9</sup>

### ZIJN ER VERSCHILLEN IN EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID, ONDANKS BIOEQUIVALENTIE?

Er is al jaren veel discussie over substitutie van merkpreparaten door generieke producten. Ze zouden soms minder werkzaam zijn of meer bijwerkingen geven. Om op eigen terrein te blijven: generieke topicale corticosteroidpreparaten bijvoorbeeld kunnen sterk verschillen van de oorspronkelijke specialités in effectiviteit, zoals gemeten met behulp van de vasoconstrictietest.<sup>10,11</sup>

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het orgaan dat in Nederland belast is met de beoordeling en registratie van generieken, is ervan overtuigd dat een geregistreerd generiek middel even goed werkt en dezelfde bijwerkingen heeft als het bijbehorende merk-geneesmiddel.<sup>12</sup> Overigens geeft het CBG toe dat gevallen van overgevoeligheid voor bepaalde hulpmiddelen in generieke producten kunnen voorkomen en dat – ook wanneer bioequivalentie is aangetoond – de kans op significante verschillen in blootstelling (Lees: plasmaconcentraties) in de individuele patiënt weliswaar is gereduceerd, maar nooit geheel kan worden uitgesloten.<sup>13</sup>

Ook in een recent rapport van het Wetenschappelijk Instituut Nederlands Apothekers (WINAp) over geneesmiddelsubstitutie wordt gesteld dat men er van mag uitgaan dat geregistreerde generieke geneesmiddelen even effectief en veilig zijn als de specialité's.<sup>14</sup> Niettemin wordt in deze Handleiding Apothekers aangeraden om te overwegen om *niet* te substitueren bij stoffen "waarbij liever geen risico wordt genomen vanwege de effectiviteit/veiligheid". Hiertoe behoren stoffen met een smalle therapeutische breedte zoals antiarrhythmica klasse I en III, klassieke anti-epileptica, cumarinderivaten, colchicine en ciclosporine (wanneer gebruikt ter voorkoming van afstotingsreacties). Ook de FDA adviseert voorzichtigheid bij het substitueren van medicijnen met een nauwe therapeutische marge.<sup>8</sup>

Verder beschrijft het WINAp een aantal geneesmiddelen waarbij relatief veel of opvallende meldingen zijn gedaan van problemen die zijn ontstaan na substitutie van specialité naar generiek, waarbij patiënten klaagden over een vermeend verminderd effect of over bijwerkingen.

Ook wordt in deze Handleiding gesteld dat, hoewel op populatieniveau producten en specialité's bioequivalent kunnen zijn, de verschillen in plasmaconcentraties in de tijd (AUC) tussen een merk-geneesmiddel en een generiek middel binnen eenzelfde persoon aanzienlijk kunnen zijn en dat dit 'mogelijk een verklaring is voor onverwachte problemen bij substitutie'.<sup>14</sup>

In een recent overzichtsartikel wordt geconcludeerd dat *de meeste* generieke producten als therapeutisch equivalent met het corresponderende specialité beschouwd kunnen worden.<sup>8</sup> Niettemin wordt er op gewezen dat bioequivalentieproblemen kunnen optreden en wel vooral bij geneesmiddelen die slecht in water oplossen (zoals isotretinoïne), geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge en met een niet-lineaire kinetiek. Ook wordt in dit artikel literatuur besproken waaruit blijkt dat er bij verschillende klassen van geneesmiddelen voorzichtigheid moet worden betracht met generieke substitutie, zoals anticonvulsiva, cardiovasculaire geneesmiddelen, psychotrope geneesmiddelen, NSAID's en levothyroxine.<sup>8</sup>

Er zijn aldus verschillende publicaties die doen vermoeden dat verschillen in blootstelling er soms inderdaad zijn en ook klinisch relevant zijn, i.e. aanleiding kunnen geven tot andere effectiviteit of toxiciteit dan het merk-geneesmiddel. Dergelijke gevallen zijn gedocumenteerd bij geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenytoïne, levothyroxine, verapamil en acetylsalicylzuur.<sup>15</sup>

Relatief veel problemen hebben zich voorgedaan met psychoactieve geneesmiddelen, vooral anti-epileptica. In een verzorgingshuis in de VS kregen 7 patiënten, wier psychose goed geregeld was op een clozapine specialité, psychotische verschijnselen nadat de apotheek overgeschakeld was op een generiek product met clozapine, zonder dat de artsen en de patiënten dat wisten. Allen reageerden goed toen het merk-geneesmiddel later weer werd gegeven.<sup>16</sup>

In een epilepsiecentrum in de VS werd bij acht patiënten een toename van epileptische aanvallen geconstateerd, nadat ze overgeschakeld waren van een merkpreparaat op een generiek product met fenytoïne. De gemiddelde totale fenytoïne-plasmaconcentratie op het merkpreparaat was  $17,7 \pm 3,9$  mg/l, daalde tot  $12,5 \pm 2,7$  mg/l op generiek fenytoïne en steeg weer naar uitgangswaarde op hernieuwd gebruik van het specialité.<sup>17</sup>

Van de 301 neurologen in de VS die reageerden op een schriftelijke enquête hadden 169 (68%) wel eens doorbraak epileptische aanvallen gezien bij hun patiënten na overschakeling van een merkpreparaat op een generiek preparaat van een anti-epilepticum. Vier op de vijf neurologen waren van mening dat de bioequivalentiecriteria die de FDA hanteert om generieke preparaten toe te laten (en die in grote lijnen overeenkomen met die in de EU) onvoldoende streng zijn.<sup>18</sup> Ook de auteur van een recent overzichtsartikel over generieke versus specialité psychoactieve geneesmiddelen kwam tot de conclusie dat de bioequivalentiecriteria onvoldoende strikt zijn om therapeutische equivalentie te garanderen.<sup>19</sup>

Een mogelijke oorzaak van problemen met substitutie is dat het bioequivalentie-onderzoek doorgaans gedaan



wordt bij jonge gezonde proefpersonen. In de klinische situatie, waarbij het medicijn gegeven wordt aan ouderen of ernstig zieken, kan de biologische beschikbaarheid daarvan afwijken. Dat geldt bijvoorbeeld voor ciclosporine, een geneesmiddel met een zeer smalle veiligheidsmarge, waarvan bekend is dat de absorptie bij niertransplantatiepatiënten verschilt van die bij gezonde volwassenen.<sup>20</sup> Ondanks eerder aangetoonde bioequivalentie volgens FDA-normen daalde de gemiddelde plasmaconcentratie van ciclosporine significant in een groep van transplantatiepatiënten, nadat was overgeschakeld van het specialité Neoral<sup>®</sup> naar een generiek preparaat met ciclosporine. In een vergelijkend onderzoek tussen Neoral<sup>®</sup> en een ander ciclosporine genericum was er een statistisch significant verschil in de incidentie van middels biopsie bewezen nierafstoting (Neoral<sup>®</sup> 25%, generiek middel 39%,  $p < 0,05$ ).<sup>21</sup>

Ten slotte blijken er ook problemen op te kunnen treden bij al geregistreerde generieken door technische onvolkomenheden aan de medicijnen. Zo is bijvoorbeeld ineffectiviteit van een generiek isosorbidedinitraatpreparaat gebruikt voor de behandeling van acute aanvallen van angina pectoris beschreven, doordat de tabletten sublinguaal niet volledig uiteenvielen.<sup>22</sup>

De conclusie van dit alles is dat men er niet op voorhand van uit kan gaan dat een geregistreerd generiek middel even goed werkt en dezelfde bijwerkingen heeft als het bijbehorende merkgeneesmiddel. Of, zoals het WINAp het eerder heeft verwoord: 'een gelijke of vergelijkbare biologische beschikbaarheid houdt niet automatisch therapeutische gelijkwaardigheid in'.<sup>23</sup>

## WAAROM ROACCUTANE<sup>®</sup> VERVANGEN DOOR EEN GENERIEK MIDDEL?

Het gebruik van generieke producten wordt door de overheid gestimuleerd om de kosten van de gezondheidszorg te drukken. Generieke producten zijn immers meestal (veel) goedkoper dan een specialité (zoals bij de statines). Dit op zich volstrekt valide argument voor generieke substitutie gaat in het geval van Roaccutane<sup>®</sup> echter niet op. De prijs van Roaccutane<sup>®</sup> is namelijk nagenoeg gelijk aan die van de andere isotretinoïne-bevattende middelen! Ook worden alle preparaten, zowel specialité als generieken, voor de patiënt volledig vergoed. Met het vervangen van Roaccutane<sup>®</sup> door een generiek middel met isotretinoïne zijn dus voor de patiënt noch voor de gezondheidszorg in zijn totaliteit financiële voordelen te behalen.

Zijn er medische redenen om Roaccutane<sup>®</sup> te vervangen door een generiek middel? Een toevallig beter effectiviteits- en/of bijwerkingenprofiel van generica t.o.v. het merkproduct is zeer onaannemelijk; de kans op een slechter profiel is aanzienlijk groter. De klinische effecten van behandeling met isotretinoïne-bevattende generica zijn bovendien niet onderzocht. Er zijn dus in het geval van Roaccutane<sup>®</sup> geen medische voordelen te behalen met het voorschrijven van generieke producten.

Nadelen zijn er wel. Om te beginnen zijn er psychologische factoren. Een generiek product verschilt namelijk vaak in vorm of kleur van het merkgeneesmiddel en van andere generica. Dit kan bij voorschrijvers en patiënten leiden tot twijfels over de gelijke werking. Deze twijfels kunnen de acceptatie van generieke middelen door het veld beïnvloeden. Wanneer patiënten ook nog eens generieke middelen van verschillende herkomst na elkaar krijgen verstrekt, wordt dit effect nog versterkt.<sup>12</sup> De therapietrouw kan hierdoor in negatieve zin beïnvloed worden. Ook het WINAp is van mening dat het vanuit het oogpunt van patiëntvriendelijkheid niet raadzaam is om patiënten frequent over te zetten van specialité naar generiek en omgekeerd, of van generiek naar generiek.<sup>14</sup>

Daarnaast zijn er medische redenen om Roaccutane<sup>®</sup> niet te substitueren. Met het specialité is al 25 jaar ervaring opgedaan en dermatologen zijn vertrouwd geraakt met effectiviteit en bijwerkingen er van. Wanneer er zich in de praktijk problemen voordoen of informatie gewenst wordt, kan de arts of patiënt voor advies beter terecht bij de producent van Roaccutane<sup>®</sup> dan bij de leveranciers van generica, die geen klinische expertise hebben, geen wetenschappelijk dossier hebben en soms het middel niet eens zelf produceren (maar louter als verkoopkantoor fungeren). Isotretinoïne is immers een geneesmiddel met potentieel ernstige bijwerkingen, de meest gevreesde waarvan teratogeniteit is. De kwaliteit van de voorlichting is dan van het allergrootste belang.

Ten slotte de juridische aspecten. Veel dermatologen zijn zich hiervan waarschijnlijk niet bewust, maar de apotheker mag alleen een voorgeschreven specialité vervangen door een generiek product *wanneer hij hiervoor zowel de toestemming van de voorschrijver als van de patiënt heeft!*<sup>14</sup> Wordt op het recept isotretinoïne geschreven, dan mag de apotheker kiezen uit alle isotretinoïne-bevattende middelen en zal hij dus afleveren wat hij op dat moment op voorraad heeft. Dat kan in de tijd maar ook per apotheek variëren. Ook wisselt de patiënt tegenwoordig soms al per recept van apotheek, bijvoorbeeld voor cadeauacties. Dit zal de kans dat de patiënt in de loop van zijn kuur verschillende preparaten krijgt extra vergroten.

Wanneer op het recept echter Roaccutane<sup>®</sup> (met het <sup>®</sup>-teken er bij) wordt geschreven, mag de apotheker niet op eigen gezag afwijken van dit recept en moet hij dus het specialité leveren, tenzij er afspraken zijn gemaakt met de dermatoloog over substitutie door generica en ook de patiënt hiervoor toestemming geeft.<sup>14</sup>

## CONCLUSIE

In Nederland zijn naast Roaccutane<sup>®</sup> diverse generieke producten met isotretinoïne verkrijgbaar. Het is niet uit te sluiten dat hiertussen verschillen bestaan die zich kunnen vertalen in klinische effecten. Er zijn geen voordelen

verbonden aan het preferentieel voorschrijven van generica met isotretinoïne boven het merkpreparaat, met name wordt er geen kostenreductie bereikt. Nadelen van generieke substitutie zijn er daarentegen wel.

Wanneer de arts Roaccutane® voorschrijft, is de apotheker verplicht om het specialité te verstrekken en mag hij niet op eigen gezag een generiek middel met isotretinoïne afleveren.

#### LITERATUUR

- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *J Am Med Assoc* 2004;292:726-35.
- Chivot M. Retinoid therapy in acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:13-9.
- Persoonlijke mededeling van Roche Nederland, Woerden, 2006.
- Taylor PW, Keenan MHJ. Pharmaceutical quality of generic isotretinoin products, compared with Roaccutane. *Curr Med Res Opin* 2006;22:603-15.
- Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20:211-5.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA, 2001.
- Dighe SV. A review of the safety of generic drugs. *Transplant Proc* 1999;31 (suppl 3A):S23-S24.
- Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-90.
- Pidgen A. Bioequivalence and generic prescribing. An industrial view. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:11-6.
- Sequeira J, Berardi M, Chan TM et al. Assessing equivalence of innovator and generic formulations of betamethasone dipropionate cream and ointment. *Clin Ther* 1991;13:687-94.
- Olsen EA. A double-blind controlled comparison of generic and trade-name topical steroids using the vasoconstriction assay. *Arch Dermatol* 1991;127:197-201.
- Maliepaard M, Lekkerkerker F. Een Babylonische spraakverwarring. *Pharmaceutisch Weekblad* 2006; nr 15:516-7.
- Maliepaard M, Lekkerkerker F. Geen reden tot onderscheid. *Pharmaceutisch Weekblad* 2006;nr. 20:667.
- Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie. Den Haag: WINAp, juni 2006.
- Petersen KU. Original brands and generic preparations. *Med Klin (München)* 2000;95:26-30.
- Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001;23:1720-31.
- Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-6.
- Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
- Borgheni G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003;25:1578-92.
- Sabatini S, Ferguson RM, Helderma JH et al. Drug substitution in transplantation. A National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis* 1999;33:389-97.
- Johnston A, Belitsky P, Frei U, et al. Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:389-95.
- Wesseling AIM. Risico van verminderde werkzaamheid door niet volledig uiteenvallen van sublinguale isosorbidedinitraattabletten. *Gebu* 2005;39:45.
- Bolhuis GK, Bouwman-Boer Y, Kadir F, Zuidema J, red. Recepteerkunde, 3e editie. 's-Gravenhage: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), 1999:65.



pagina 423

adv Vichy Neovadiol fc

# De rol van humaan herpesvirus type 7 (hhv-7) bij lichen planus

Henry J.C. de Vries<sup>1,2</sup>, Jan van Marle<sup>3</sup>, Marcel B.M. Teunissen<sup>1</sup>, Daisy Picavet<sup>1</sup>, Fokla Zorgdrager<sup>4</sup>, Jan D. Bos<sup>1</sup>, Jan Weel<sup>5</sup>, Marion Cornelissen<sup>4</sup>

## INTRODUCTIE

Lichen planus is een veel voorkomende huidaandoening met een zelflimiterend karakter.<sup>1,2</sup> De etiologie is onbekend maar verschillende factoren worden geopperd, waaronder een virale oorzaak.<sup>3</sup> Zo is het hepatitis C-virus (HCV) gesuggereerd als oorzaak voor lichen planus<sup>4</sup>, maar de epidemiologische onderbouwing buiten niet-HCV endemische gebieden is zwak.<sup>5</sup> Echter, vanwege het acute begin van lichen planus en het feit dat het bij de meeste patiënten eenmalig voorkomt wordt ook een infectieuze oorzaak gesuggereerd. In 1999 is om die reden een prospectief onderzoek met lichen planus-patiënten van start gegaan.

## MATERIAAL EN METHODEN

Patiënten met (histopathologisch bevestigde) lichen planus werden uitgenodigd deel te nemen aan de studie en geïncludeerd nadat informed consent was verleend. Huidbiopten van onbehandelde laesionale en non-laesionale huid werden afgenomen, tezamen met EDTA-bloed en serummonsters. Daarnaast werden als controle, laesionale en non-laesionale huid van psoriasispatiënten, en normale huid (restmateriaal na mammareductie-operaties) meegenomen. Hierbij fungeerde de non-laesionale lichen planus-huid als intrapatiënt-controle en de laesionale en non-laesionale psoriasis-huidbiopten

ten en normale huid van mammareductie-patiënten als interpatiënt-controlegroepen. De huidbiopten werden geprepareerd voor routine histopathologie, elektronenmicroscopie, DNA-analyse en immunohistochemie zoals eerder is beschreven.<sup>6</sup> Immunohistochemie werd gebruikt om HHV-7 viraal eiwit (pp-85), plasmacytoïde dendritische cellen (CD123-positief) en MxA-eiwit aan te tonen. In lichen planus-patiënten werden antistoffen tegen HSV, VZV, EBV, CMV, hepatitis-A, -B en -C serostatus bepaald.

Voor de intrapatiënt-vergelijkingen werd de gepaarde t-test gebruikt, voor de interpatiënt-vergelijkingen de ongepaarde t-test en voor binominale data de McMemar-test, waarbij  $p \leq 0,05$  als significant werd beschouwd.

## RESULTATEN

De studie werd goedgekeurd door de medisch ethische commissie en er werden 18 lichen planus-patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van  $43,9 \pm 11,5$  jaar en een gemiddelde ziekteduur van  $4,7 \pm 3,3$  maanden. In de laesionale huidbiopten van 4 patiënten werden m.b.v. de elektronenmicroscopie herpes virus-achtige deeltjes gevonden in epidermale cellen en in cellen in de reticulair dermis (figuur 1). In de non-laesionale huidbiopten werden soortgelijke deeltjes niet aangetroffen.

Een patiënt had een chronisch infectieuze hepatitis B-infectie en een andere patiënt een hepatitis C-infectie. Beiden waren onder behandeling van de gastro-enteroloog met antivirale middelen. Op basis van serologische analyses konden bij 7 patiënten een doorgemaakte CMV-infectie en bij 6 patiënten een doorgemaakte hepatitis A-infectie worden vastgesteld. Alle patiënten hadden een VZV- en EBV-infectie doorgemaakt.

In geen van de huidbiopten (laesionaal en non-laesionaal) kon m.b.v. PCR HSV-1, HSV-2, VZV, CMV of HHV-8 viraal DNA aangetoond worden. EBV-DNA werd in 2 uit 15 laesionale lichen planus-biopten aangetroffen. HHV-7-DNA werd in 11/18 (61%) laesionale lichen planus-biopten gevonden, in tegenstelling tot 1 uit 11 non-laesionale lichen planus-biopten (9%,  $p=0,06$ ) en 2 van de 11 psoriasis-biopten (18%;  $p=0,05$ ; zie tabel 1). Vijf van de 13 bloedmonsters van lichen planus-patiënten bevatten HHV-7-DNA (38%) en 2 HHV-6-DNA (15%). Een psoriasisbiopt bevatte HHV-

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam,

<sup>2</sup> SOA polikliniek, Cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam

<sup>3</sup> Afdeling Elektronenmicroscopie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

<sup>4</sup> Afdeling Humane Retrovirologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

<sup>5</sup> Afdeling Medische Microbiologie, sectie klinische virologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Henry J.C. de Vries, Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, P.O. Box 22700, 1100 DE Amsterdam, tel.: +31 (20)-5662587, fax: +31 (20)-6960076, E-mail: h.j.devries@amc.nl.

Delen uit dit artikel zijn eerder gepubliceerd in: Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol* 2006;154:361.

### Samenvatting

Lichen planus is een veelvoorkomende inflammatoire huidaandoening met onbekende etiologie. Een mogelijk virale oorzaak is geopperd. De afgelopen jaren hebben wij getracht kandidaatvirussen op te sporen die mogelijk gerelateerd zijn met lichen planus. Hiervoor zijn bij lichen planus-patiënten laesionale en non-laesionale huidbiopten, bloedmonsters en sera verzameld. Als controlemateriaal werden huidbiopten van psoriasispatiënten en normale huid van gezonde donoren gebruikt. Met dit materiaal zijn elektronenmicroscopische, immunohistochemische, moleculair-biologische en serologische analyses uitgevoerd. Elektronenmicroscopie bracht in laesionale lichen planus-huidbiopten typische 120 tot 200 nm grote partikels aan het licht, afgrensbaar door een enveloppe bestaande uit een dubbele lipidenlaag met hierin 100 nm grote bolronde kerntjes. De vorm en grootte komt overeen met herpesvirus-partikels. De huidbiopten zijn vervolgens geanalyseerd op aanwezigheid van viraal DNA van de 8 humane herpesvirussen. In 11/18 laesionale lichen planus-biopten werd HHV-7-DNA aangetroffen, tegenover maar 1 uit 11 non-laesionale lichen planus-huidbiopten, 2 uit 11 psoriasis-huidbiopten en in geen van de 4 normale huidmonsters. Er was geen relatie tussen lichen planus en andere bekende herpesvirussen (HHV-1 t/m HHV-6 en HHV-8). Met immunohistochemie konden significant meer HHV-7 eiwit-positieve cellen worden aangetoond in laesionale lichen planus-biopten ten opzichte van psoriasis- en normale huid. Daarnaast kon in laesionale lichen planus-huid veel meer plasmacytoïde dendritische cellen en MxA-expressie (beide betrokken bij de immuniteit tegen viraal geïnduceerde ziekteprocessen) worden aangetoond dan in non-laesionale lichen planus-huid. Op basis van deze eerste resultaten concluderen wij dat HHV-7-replicatie plaatsvindt in lichen planus-laesies maar niet in non-laesionale huid van lichen planus-patiënten en ook niet in inflammatoire huid zoals bij psoriasis. Mogelijk is HHV-7 betrokken bij het ontstaan van lichen planus. Vervolgonderzoek naar de rol van HHV-7 bij lichen planus is opportuun.

### Summary

Lichen planus is a common inflammatory skin disease of unknown etiology. Starting with ultrastructural analysis of lesional and non-lesional skin samples from lichen planus patients we searched for possible viruses that could play a role in the pathogenesis of this disease. Both dermis and epidermis of lesional lichen planus tissue contained typical 120-200 nm sized enveloped particles with a 100 nm nucleus resembling human herpes virus (HHV) virions. HHV-7 DNA was found in 11/18 lesional lichen planus samples, opposed to 1/11 non lesional lichen planus samples, 2/11 lesional psoriasis samples and 0/4 normal skin samples. No relation was found between lichen planus skin and DNA of other known HHVs (HHV1-6 and 8). With immunohistochemistry, significantly more HHV-7 protein positive cells were located in lesional lichen planus epidermis than in normal epidermis. Lesional lichen planus dermis contained significantly more HHV-7 positive cells than non-lesional lichen planus-, psoriatic or normal dermis. Moreover, lichen planus skin contained overwhelmingly and consistently more plasmacytoid dendritic cells and antiviral protein MxA (both up regulated in virally induced conditions) than non-lesional lichen planus samples. We conclude that HHV-7 is up regulated in lichen planus lesions, but not in another inflammatory skin condition (psoriasis). HHV-7 seems to be involved in the pathogenesis of lichen planus. These preliminary data justify further research on this topic.

## lichen (ruber) planus - humaan herpesvirus 7 - plasmacytoïde dendritische cellen - MxA-eiwit

### lichen planus - human herpesvirus 7 - plasmacytoid dendritic cells - MxA protein

6-DNA (9%). HHV-6 of -7-DNA werd niet aangetroffen in non-laesionale psoriasisbiopten en niet in normale huidmonsters.

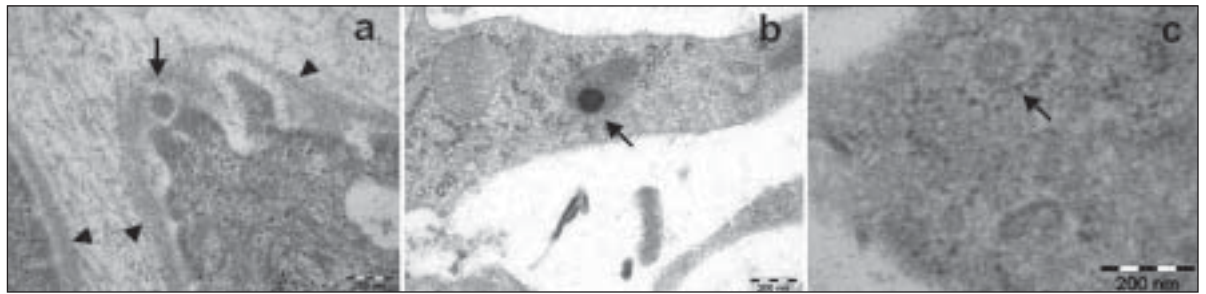
In de laesionale lichen planus-epidermis en in de reticulair dermis konden meer HHV-7- eiwit-positieve cellen aangetoond worden m.b.v. immunohistochemie dan in de bijbehorende non-laesionale lichen planus-huidlagen (figuur 2). Ook bevatte de laesionale lichen planus-dermis meer HHV-7-eiwit-positieve cellen dan dermis van laesionale psoriasis-huid en normale huid.

In laesionale lichen planus-biopten werden grote aantallen CD123-positieve plasmacytoïde dendritische cellen aangetroffen en een verhoogde expressie van het antivirale eiwit MxA, beide terplekke van het bandvormig lymfocytair ontstekingsinfiltraat en in de epidermis

(figuur 3). In non-laesionale lichen planus-huid werden slechts sporadisch CD123-positieve cellen en MxA-expressie aangetroffen.

### DISCUSSIE

Humane herpesvirussen zijn zeer wijd verbreid en bekende verwekkers van een aantal veel voorkomende huidaandoeningen (tabel 2). Zo worden herpes labialis en herpes genitalis veroorzaakt door herpes simplex virussen-1 en -2 en heeft, ongeacht de geografische locatie, tot 98% van de bevolking na de puberteit antistoffen tegen een van deze virussen. Dit ubiquitair voorkomen geldt voor



Figuur 1. Elektronenmicroscopische beelden van laesionale lichen planus-huid.

a) Een 100 nm bolronde structuur omgeven door een tegument en een ca. 120 nm envelop (pijl), dicht bij de basale membraan gelegen (driehoekjes); b) Een 100 nm uranyl-citraat aangekleurde bolronde structuur, omgeven door tegument en een envelop ca. 200 nm (pijl) in de dermis; c) Een 100 nm bolronde structuur, omgeven door globulair tegument en een tweevoudige lipide lag (enveloppe) met spikes ca. 200 nm (pijl) in de dermis. (positieve kleuring met uranyl-citraat, maatstreef is 200 nm).

de meeste herpesvirussen zoals VZV, EBV en CMV. Een andere eigenschap die herpesvirussen gemeen hebben is het bewerkstelligen van een levenslange veelal latente infectie in het genoom van de gastheer, nadat deze voor het eerst met het virus in aanraking is gekomen. De klinische relevantie van deze latente infecties is gelegen in de periodieke endogene reactivatie van het virus wat gepaard kan gaan met verschijnselen zoals bijvoorbeeld 'gordelroos' bij VZV-activatie en recidiverende episoden van herpes labialis en herpes genitalis.

In de hier beschreven resultaten konden wij op ultrastructureel niveau herpesvirus-achtige partikels aantonen

in laesionale lichen planus-huid. Deze vondst zette ons op het spoor deze herpesvirus-achtige partikels verder te karakteriseren. Er was geen HSV1, HSV2, CMV, VZV of HHV-8-DNA aantoonbaar in lichen planus-huid. Twee uit 15 lesionale lichen planus-biopsen bevatten EBV-DNA, maar geen van de patiënten vertoonde serologische aanwijzingen voor een actieve EBV-infectie wat EBV als mogelijke rol in het ontstaan van lichen planus onwaarschijnlijk maakt.

HHV-7-DNA was aantoonbaar in 11 uit 18 laesionale lichen planus-biopsen, doch slechts in 1 uit 11 non-laesionale huidbiopsen. Psoriasis was als positieve controle in deze studie meegenomen, omdat hierbij tevens sprake is van een inflammatoire huidaandoening met karakteristieke lymfocyttaire betrokkenheid. Slechts 2 van de 11 laesionale psoriasis-huidbiopsen bevatten HHV-7-DNA. De afwezigheid van HHV-7-DNA in de controlegroepen (non-laesionale lichen planus-huid, psoriasis-huid en normale huid) ondersteunt het idee dat HHV-7-replicatie specifiek plaatsvindt in laesionale lichen planus-huid.

Zoals bij de overige humane herpesvirussen heeft ook HHV-7 een hoge wereldwijde seroprevalentie.<sup>7</sup> Het betreft een lymfotroop herpesvirus en werd als eerste geïsoleerd bij transplantatiepatiënten. Negentig procent van de bevolking loopt de infectie met HHV-7 gedurende de kinderleeftijd op.<sup>8,9</sup> De aanwezigheid van HHV-7 in laesionale lichen planus-huid impliceert nog geen direct causaal verband tussen de twee. Virussen kunnen tot replicatie komen in inflammatoire processen zonder verdere betrokkenheid ('innocent bystanders'). De aanwezigheid van plasmacytoïde dendritische cellen in laesionale lichen planus-huid ondersteunt echter een virale rol bij het ontstaan van lichen planus. Plasmacytoïde dendritische cellen spelen een sleutelrol in de afweerreactie tegen virale ziekteprocessen. Na herkenning van virussen produceert dit type dendritische cel grote hoeveelheden interferon-alfa. Dit cytokine induceert vervolgens de productie van antivirale eiwitten, zoals bijvoorbeeld MxA. De uitgebreide expressie van MxA ondersteunt onze hypothese dat een virus waarschijnlijk een rol speelt in de pathogenese van lichen planus.

De precieze rol van HHV-7 in het ontstaan van lichen planus is nog niet direct duidelijk. Het is onwaarschijn-

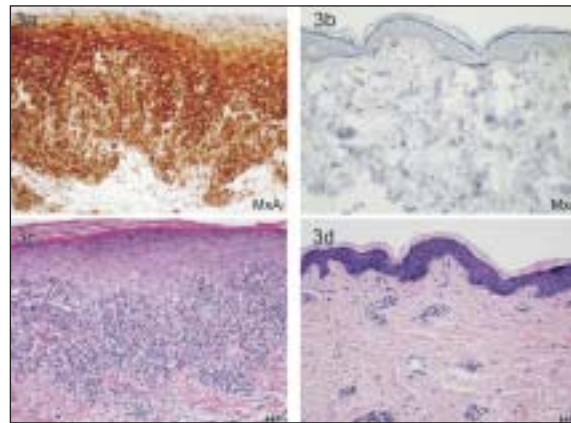
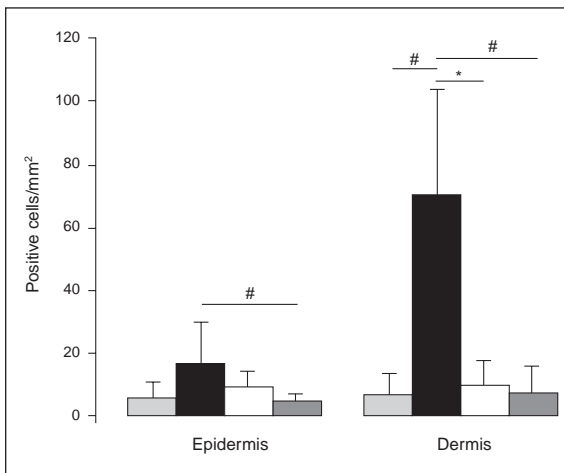
Tabel 1. Detectie van HHV-6 en HHV-7 d.m.v. nested PCR in patiënten met lichen planus, psoriasis en gezonde huid.

	HHV7	HHV6
<b>Lichen planus</b>		
- lesionaal	11/18 (61%)*,#	0/18 (0%)
- non-lesionaal	1/11 (9%)*	0/11 (0%)
- EDTA bloed	5/13 (38%)	2/13 (15%)
<b>Psoriasis</b>		
- lesionaal	2/11 (18%)#	1/11 (9%)
- non-lesionaal	0/3 (0%)	0/3 (0%)
<b>Normale huid (gezonde donor)</b>	0/4 (0%)	0/4 (0%)

\*p=0,06, # p=0,05 (McNemar test)

Tabel 2. De rol van humane herpesvirussen in de dermatologie.

Type	Geassocieerde huidafwijkingen
HHV1 (HSV1)	herpes labialis, herpes genitalis, gingivostomatitis
HHV2 (HSV2)	herpes genitalis, cutane herpes
HHV3 (VZV)	varicella (waterpokken), zoster (gordelroos)
HHV4 (EBV)	oral hairy leucoplakie
HHV5 (CMV)	geen huidafwijkingen als zodanig
HHV6	exanthema subitum?, pityriasis rosea?, DRESS-syndroom?
HHV7	exanthema subitum?, pityriasis rosea?, lichen planus?
HHV8	Kaposi-sarcoma



Figuur 3. MxA-eiwit in laesionale (3a) en non-laesionale lichen planus-huid (3b), CHE-kleuring in laesionale (3c) en non-laesionale huid (3d). MxA is een signalerings-eiwit voor interferon-alfa- en -beta-activiteit en wordt geproduceerd bij virale processen. Sterk verhoogde expressie van MxA in laesionale lichen planus-huid en niet in non-laesionale huid. MxA-expressie bevindt zich terplekke van het (voor lichen planus karakteristieke) lymfocyttaire ontstekingsinfiltraat.

Figuur 2. Aantal cellen/mm<sup>2</sup> (immunohistochemisch aangekleurd voor HHV-7 pp-85 eiwit) in de epidermis en derms. In psoriasis (gestreepte balken), lichen planus laesionaal (zwarte balken) en lichen planus non-laesionaal (grijze balken) en in normale huid (witte balken) van gezonde donoren (\* p < 0,05 gepaarde t-test, # p < 0,05 ongepaarde t-test).

lijk dat een primaire infectie de oorzaak is, aangezien het merendeel van de bevolking op kinderleeftijd wordt geïnfecteerd en lichen planus zelden op die leeftijd voorkomt. Endogene reactivatie van het virus op latere leeftijd

lijkt de meest voor de hand liggende verklaring. De hier gepresenteerde preliminaire resultaten rechtvaardigen verder onderzoek naar de causale rol van HHV-7 bij lichen planus.

LITERATUUR

- Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
- de Vries HJC, Tank B, Hoeksema R. Lichen Planus and Graft-vs. Host Disease. In: *Skin Immune System*. Bos JD. (Ed.). 3rd Edition. Boca Raton: CRC Press, 2005:527-43.
- Carrizosa AM, Elorza FL, Camacho FM. Antinuclear antibodies in patients with lichen planus. *Exp Dermatol* 1997;6:54-6.
- Mokni M, Rybojad M, Puppin D, Jr., et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:792.
- Imhof M, Popal H, Lee JH, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
- De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, Weel J, Cornelissen M. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol* 2006;154:361-4.
- Chuh AA, Chan HH, Zawar V. Is human herpesvirus 7 the causative agent of pityriasis rosea?--A critical review. *Int J Dermatol* 2004;43:870-5.
- Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999; 9:245-62.
- Blauvelt A. Skin diseases associated with human herpesvirus 6, 7, and 8 infection. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6:197-202.

(Vervolg van pagina 432.)

- Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-62.
- Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol* 1992;127:509-12.
- Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy Treatment Protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. 2<sup>e</sup> ed. London and New York: Taylor & Francis, 2005.
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
- Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii65-8.
- Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44:355-60.
- Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005;124:505-13.
- Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy:early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005;152:755-57.

pagina 428

adv Schering Plough Remicade fc



# Smalspectrum-UVB-fototherapie voor psoriasis: een voorstel voor een nieuw MED- en huidtype-onafhankelijk behandelingschema

## Resultaten van een 'pilot' studie met twee doseringsprotocollen

J. Boer

### INLEIDING

De klinische effectiviteit van smalspectrum-UVB-therapie bij psoriasis wordt als tenminste gelijkwaardig beschouwd aan breedspectrum-UVB-behandeling en heeft als voordeel dat de patiënten minder last hebben van verbranding.<sup>1</sup> Smalspectrum-UVB-therapie verdient daarom de voorkeur.<sup>1,2</sup> Evenals bij breedspectrum-UVB therapie tonen smalspectrum UVB-behandelingsprotocollen aanzienlijke verschillen met betrekking tot de startdosis, de belichtingsfrequentie en de UVB-dosisverhogingen.<sup>3-5</sup> Er wordt algemeen aangenomen dat een optimale respons wordt verkregen wanneer een licht erytheem van de gezonde huid wordt geïnduceerd bij iedere behandeling gedurende de lichtkuur.<sup>4-6</sup> Met breed-spectrum-UVB-therapie zijn erythematische doseringen noodzakelijk om een optimaal effect te verkrijgen. Dit houdt in dat één minimale erythemadosis (1 MED) wordt gegeven bij de eerste belichting en dat deze dosis wordt verhoogd met afnemende percentages te beginnen met 50% bij de daaropvolgende belichtingen (zie tabel 1).<sup>6</sup> Voor de dagelijkse praktijk zijn dergelijke agressieve, erythematische schema's voor zowel breed- als smalspectrum-UVB-therapie echter niet wenselijk vanwege de niet altijd te vermijden verbrandingen. Daarbij komt nog dat na het ontstaan van (fors) erytheem er vaak één of meerdere belichtingen moeten worden overgeslagen, hetgeen mogelijk een negatief effect heeft op de behandelduur en totale cumulatieve dosis.<sup>7</sup> Het alternatief zou een werkzaam, suberythematoog schema kunnen zijn. Het is zeer aannemelijk dat behandeling met suberythematische doseringen bij breed- en met name smalspectrum-UVB-therapie ook voldoende effectief kan zijn, alhoewel er in dat geval er mogelijk meer belichtingen nodig zijn.<sup>3,7-10</sup> De vraag doet zich al lange tijd voor welk UV-schema toepasbaar zou kunnen zijn met als doel complete remissie te verkrijgen met een zo gering mogelijk aantal belichtingen, een zo laag mogelijke cumulatieve UV-dosis en zo weinig mogelijk acute en chronische bijwerkingen. Sedert ruim 20 jaar wordt

### Samenvatting

Een voorstel voor een nieuw '200 mJ/cm<sup>2</sup> smalspectrum-UVB-behandelingschema voor psoriasis' met gevarieerde, procentuele dosisverhogingen wordt hier gepresenteerd. In meerdere centra heeft dit schema een gunstig effectiviteit/bijwerkingen-profiel laten zien. Het schema wordt toegepast bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis, zonder dat rekening wordt gehouden met het huidtype van de patiënt en zonder dat vooraf aan de behandeling een minimale erythemadosis (MED) wordt bepaald. Door ons is, gebruikmakend van de methode van de zgn. links-rechtsvergelijking, een 'pilot' studie uitgevoerd bij 10 patiënten met symmetrische chronische plaque psoriasis. Uit de studie bleek dat het therapeutisch effect (96-100% verbetering) van het '200 mJ/cm<sup>2</sup> UVB-schema' statistisch significant effectiever was dan een schema waarbij de helft van de cumulatieve UV-dosis ('100 mJ/cm<sup>2</sup> UVB-schema') werd gegeven. Indien 80-100% verbetering als criterium werd aangehouden, werd geen significant verschil waargenomen. Een beperking van deze pilot studie is het kleine aantal patiënten. Het verschil in langetermijneffecten van de verschillende behandelingschema's (carcinogeniciteit) is niet bekend.

### Summary

A proposal for a new '200 mJ/cm<sup>2</sup> narrowband ultraviolet B phototherapy treatment schedule' for psoriasis with varied exposure increments is presented. In different centres this schedule showed a favourable efficacy/side effect-profile in the treatment of patients with moderate to severe psoriasis. No minimal erythema dose (MED) testing prior to the phototherapy is carried out. We also performed a pilot study in 10 patients with symmetrical chronic plaque psoriasis in which we compared the therapeutic effect of the '200 mJ/cm<sup>2</sup> UVB-schedule' with a '100 mJ/cm<sup>2</sup> UVB schedule' using a half-body comparison method. We found that patients treated with the '200 mJ/cm<sup>2</sup> schedule' showed a statistically higher therapeutic score (96-100% clearance) than those treated with the '100 mJ/cm<sup>2</sup> protocol'. However, taking 80-100% improvement as the criterion, no significant difference was found. A limitation of the study is the small sample size. The difference in long-term effects (carcinogenicity) of these treatment regimens is not known.

**UVB - psoriasis - fototherapie - behandelingschema**

**UVB - psoriasis - phototherapy - treatment schedule**

Correspondentieadres:

Dr. J. Boer, dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Postbus 5001, 7400 GC Deventer, tel.: 0570-646666, fax: 0570-677914, E-mail: boerj@dz.nl.

in de dermatologische centra in Nederland hoofdzakelijk gebruikgemaakt van belichtingsschema's uitgaande van een basisschema (zie tabel 1).<sup>11-15</sup> Dit basisschema is verder uitgewerkt in de richtlijn van onze vereniging voor zowel breed- als smalspectrum-UVB-therapie bij psoriasis (schema's A t/m G).<sup>3,13</sup> In deze schema's zou idealiter worden begonnen met een suberythematische aanvangsdosis van een ½ MED.<sup>3,10-15</sup> In de praktijk echter blijken er vrijwel nooit MED-bepalingen te worden uitgevoerd, en wordt nagenoeg altijd de initiële UVB-dosis en behandelingschema bepaald op basis van het huidtype.<sup>3</sup>

Het huidtype blijkt echter géén goede voorspeller voor het erythematische effect bij UVB-therapie.<sup>3-5</sup> Bij breed spectrum UVB-lichtbronnen werd een grote (tot zesvoudige) variatie van de MED gevonden binnen elk huidtype.<sup>16,17</sup> Ook bij smalspectrum UVB-therapie werd geen significante correlatie gevonden tussen het huidtype en de MED.<sup>4</sup> Een correlatie werd soms wel gevonden bij minder lichtgevoelige huidtypes bij wie hogere (mediane) MED-waarden werden gezien, eveneens met een grote variatie.<sup>18</sup> Gezien deze bevindingen werd door zowel de auteurs als door de British Photodermatology Group het belang van MED-bepalingen vooraf aan UVB-therapie onderstreept.<sup>4,10,16-18</sup> Het bepalen van de

MED lijkt ook wenselijk om belichtingsdoseringen te geven die bij aanvang van de behandeling de MED benaderen en op die wijze een maximaal therapeutisch effect bewerkstelligen, met name bij de eerste belichtingen.<sup>19,20</sup> In Nederland wordt voor smal- en breed spectrum-UVB veelal gestart met één van de schema's A t/m G volgens de richtlijn, waarbij wordt gestart met doseringen variërend van 10 tot 160 mJ/cm<sup>2</sup>, gebaseerd op huidtypes.<sup>3</sup> Hierbij wordt aangenomen dat de aanvangsdosis net onder of gelijk is aan de MED. De MED wordt echter niet bepaald, maar er wordt een schatting gemaakt van de MED afgaande op het huidtype.<sup>3,21</sup> Voorts wordt in de richtlijn opgemerkt dat met smalspectrum-UVB met een hogere dosis kan worden gestart dan met breed spectrum-UVB, maar dit wordt niet verder uitgewerkt.<sup>3</sup>

In één studie werden MED's bepaald bij 150 psoriasispatiënten, waarbij de mediane MED waarden gemeten op de onderarm en rug respectievelijk 750 mJ/cm<sup>2</sup> en 600 mJ/cm<sup>2</sup> waren; de MED-waarden op de arm vertoonden een vijfvoudige range van 300 tot 1500 mJ/cm<sup>2</sup> met een mediane MED voor huidtype I van 670 mJ/cm<sup>2</sup> en voor huidtypes II-IV van 750 mJ/cm<sup>2</sup>.<sup>4</sup> In een andere studie van 157 patiënten met psoriasis waren de mediane MED's voor de (gecombineerde) huidtypes I en II 600 mJ/cm<sup>2</sup> (range 300-800 mJ/cm<sup>2</sup>), voor huidtypes III en IV 700 mJ/cm<sup>2</sup> (range 300-1000 mJ/cm<sup>2</sup>) en voor huidtypes V en VI 1000 mJ/cm<sup>2</sup> (range 300-1000 mJ/cm<sup>2</sup>).<sup>18</sup> Er zijn Amerikaanse huidtype-afhankelijke protocollen beschreven waarbij de startdoseringen voor smalspectrum-UVB-therapie relatief hoog liggen, namelijk 300 mJ/cm<sup>2</sup> (huidtype I en II), 500 mJ/cm<sup>2</sup> (huidtype III en IV) en 800 mJ/cm<sup>2</sup> (huidtype V en VI).<sup>22</sup> Gezien bovenvermelde gerapporteerde MED-bepalingen lijken de startdoseringen van de schema's A t/m G aan de lage en voorzichtige kant. Gezien bovenvermelde MED's lijkt een startdosis van 200 mJ/cm<sup>2</sup> aan de veilige kant en daarom werd op onze lichtafdeling een trial gestart met 200 mJ/cm<sup>2</sup> als begindosis en waarbij in het vervolg van de behandeling de procentuele dosisverhogingen worden toegepast volgens het basisprincipe (tabel 1) en uitgewerkt in absolute doseringsetallen (tabel 2). Dit '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' wordt bij iedere patiënt toegepast ongeacht het huidtype en zonder dat routinematig de MED vooraf wordt bepaald; het betreft dus een huidtype- en MED-onafhankelijk schema. In de afgelopen jaren bleek dit behandelingsschema op onze drukbezochte lichtafdeling en op 6 andere lichttherapieafdelingen in den lande goed te voldoen. Het schema bleek effectief en veroorzaakte weinig bijwerkingen. In dit artikel wordt het nieuwe '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' gepresenteerd. Tevens wordt volgens een links-rechts-vergelijking onderzocht of er verschillen bestaan qua effectiviteit en bijwerkingen tussen dit nieuwe '200 mJ/cm<sup>2</sup>-protocol' en een schema waarbij de helft van de cumulatieve UV-dosis werd gegeven, het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' (ook gelijk aan schema E van de richtlijn<sup>3</sup>). De resultaten van deze pilot studie bij 10 op deze wijze behandelde patiënten worden in dit artikel gepresenteerd.

Tabel 1. **Basisschema: Percentage van dosisverhogingen bij patiënten behandeld met UVB therapie.**<sup>1</sup>

Behandeling no.	% Toename t.o.v. voorgaande dosis
1	½ MED <sup>2</sup>
2	50
3	40
4	30
5	20
6	19
7	18
8	17
9	16
10	15
11	15
12	15
13	15
14	15
15	15
16	15
17	15
18	12
19	10
20	8
21	6
22	4
23	2
24	3
25 + daarna	0

<sup>1</sup> Bron: Boer J.<sup>11,12</sup>

<sup>2</sup> 1<sup>o</sup> dosis is gelijk aan de helft van de minimale erythematische dosis.

<sup>3</sup> Nul procent toename betekent herhaling van de voorgaande belichtingsdosis.

## PATIËNTEN EN METHODEN

### Patiënten

Tien patiënten (4 vrouwen en 6 mannen) met huidtype 2 en huidtype 3 (patiënten nrs. 1, 5 en 6; zie tabel 3), in de leeftijd van 18 tot 77 jaar met chronische, symmetrische plaque-psoriasis, die tenminste 10% van het lichaam besloeg, werden in de studie geïnccludeerd, nadat informeel consent was verkregen. Patiënten gebruikten geen systemische of lokale medicatie, behalve 2% acidum salicylicum in vaseline album.

### Lichtbron

UVB-fototherapie werd gegeven met een UV 7001 cabine (Waldmann Medische Techniek), met 40 TL-01/100 W fluorescent lampen (Philips). De gemiddelde stralingsintensiteit bedroeg 9,4 mW/cm<sup>2</sup>.

### Behandelingsprotocol

Voorafgaand aan de behandeling wordt de MED bij elke patiënt bepaald (met deze MED-waarden werd in deze 'pilot' studie geen rekening gehouden bij de startdosis). Hierbij wordt een kleefpleister met vierkante (1x1 cm) uitsparingen aangebracht op de bil en met een serie oplopende doses UV-stralen belicht, in ons geval met 280, 400, 560, 800, 1120 en 1600 mJ/cm<sup>2</sup>. Na 24 uur wordt de MED afgelezen. De patiënten werden 3x per week belicht. Er werd zorg gedragen voor standaardbescherming van het gelaat en bij mannen ook van de genitaliën. De patiënten werden belicht volgens een links-rechts-vergelijking, zoals eerder werd beschreven; in deze trial echter volgens een protocol dat onafhankelijk van de MED en het huidtype was.<sup>14</sup> Het gehele lichaam werd bij de aanvangsbehandeling standaard belicht met een startdosis van 100 mJ/cm<sup>2</sup> (hier verder genoemd '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema'). Vervolgens werd een willekeurig gekozen lichaamshelft voortaan afgedekt met een tegen UV-straling beschermende jas en broek, over de lengterichting afgesneden en werd er nogmaals belicht met 100 mJ/cm<sup>2</sup> (deze lichaamshelft ontving bij de aanvangsbelichting dus in totaal 200 mJ/cm<sup>2</sup>; verder genoemd '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema'). De UV-doseringen werden vanaf de tweede belichting voor beide lichaamshelften gelijktijdig en met eenzelfde percentage verhoogd volgens een standaardschema (tabel 1 en 2), afhankelijk van de erytheemrespons van de lichaamshelft behandeld volgens het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema'. Eén lichaamshelft kreeg steeds een dubbele UV-dosis. Als de voorgaande belichting een rode, pijnlijke huid had veroorzaakt, werd een belichting overgeslagen. Indien er milde symptomen van verbranding optraden, dan werd de voorgaande UV-dosis gebruikt bij de volgende behandeling. Het eindpunt voor de patiënten was het moment dat een volledige remissie van de psoriasislaesies was bereikt of dat er geen verdere verbetering optrad gedurende twee opeenvolgende weken. De maximale dosis op de lichaamshelft van het '200 mJ-schma' bedroeg 5 J/cm<sup>2</sup> (dit is de maximaal instelbare dosis bij een UV 7001 lichtcabine).

Tabel 2. Doseringschema's bij patiënten behandeld met smalspectrum-UVB-belichtingen (Joules/cm<sup>2</sup>) onafhankelijk van huidtype en MED.

Behandeling No.	100 mJ/cm <sup>2</sup> schema <sup>1</sup>	200 mJ/cm <sup>2</sup> schema <sup>2</sup>
1	0.10	0.20
2	0.15	0.30
3	0.21	0.42
4	0.27	0.54
5	0.33	0.66
6	0.39	0.78
7	0.46	0.92
8	0.54	1.08
9	0.62	1.24
10	0.72	1.44
11	0.83	1.66
12	0.95	1.90
13	1.09	2.18
14	1.26	2.52
15	1.44	2.88
16	1.66	3.32
17	1.91	3.82
18	2.14	4.28
19	2.35	4.70
20	2.54	5.00

<sup>1</sup> Bron: Schema E (referentie richtlijn).<sup>3</sup>

<sup>2</sup> MED- en huidtype-onafhankelijk UVB-schema (dit artikel)

Deze maximale dosis wordt bij het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' bereikt bij de 20ste belichting (indien de kuur zonder onderbrekingen plaatsvindt). De maximale dosis van 5 J/cm<sup>2</sup> werd bij 2 patiënten bereikt.

### Evaluatie van de resultaten

De patiënten werden beoordeeld vóór de behandeling en daarna elke 2 weken. De 2 lichaamshelften werden met elkaar vergeleken en geëvalueerd; de laesies werden uitgetekend op een popschema en gescoord volgens de dynamic physician global assessment (PGA)-methode.<sup>14,23,24</sup> Schilfering, erytheem en induratie werden gescoord van 0 (geen) tot 8 (zeer fors) en deze scores werden gebruikt om het percentage van de 'overall'-verbetering c.q. 'overall lesion assessment' (OLA) ten opzichte van de beginsituatie bij aanvang van de studie te bepalen.<sup>23</sup> Het therapeutisch effect werd als volgt aangegeven: -1 = verergering van de laesies; 0 = 0% tot 24%; +1 = 25% tot 49%; +2 = 50% tot 79%; +3 = 80% tot 95%; en +4 = >95% verbetering van de laesies.

## RESULTATEN

### Effectiviteit

Tabel 3 toont de behandelingsresultaten van de 10 patiënten. De mediane MED bedroeg 800 mJ/cm<sup>2</sup>, met een range van 400 tot 1120 mJ/cm<sup>2</sup>. Bij 9 van

de 10 patiënten aan het einde van de trial was het therapeutisch effect van de lichaamshelft belicht met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' beter, namelijk een verschil van één graad hoger op de scorelijst van 0 tot +4, dan de zijde behandeld met het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' en in één patiënt (nr. 2) was het resultaat gelijk voor beide lichaamshelften. Dit verschil was statistisch significant ( $p = 0,004$ ; Wilcoxon matched pairs signed ranks test). Deze 9 patiënten waren zelf ook van oordeel dat de lichaamshelft belicht volgens het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' het beste resultaat gaf. Bij 5 van de 10 patiënten was aan het einde van de trial de lichaamshelft behandeld met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' symptoomvrij (verbeteringsscore: +4); deze score van +4 werd bij geen enkele patiënt bereikt bij de lichaamshelft behandeld volgens het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema'. 8 van de 10 patiënten behaalden een score van +3 of +4 (80-100% verbetering) op de lichaamshelft behandeld met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' in vergelijking met 6 van de 10 patiënten van de kant behandeld met het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' ( $p=0,48$ ; McNemar test voor proporties van gepaarde waarnemingen). Het therapeutische verschil tussen beide lichaamshelften werd bij 5 van de 10 patiënten voor het eerst opgemerkt na 3 tot 4 weken behandeling (vanaf ca. de tiende belichting) en bij de overige 4 patiënten in een later stadium.

#### UV-erytheem en dosisopbouw

Er was nooit sprake van een forse verbranding. Bij de patiënten werd op de lichaamshelft behandeld met het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' nooit erytheem waargenomen. Op de lichaamshelft behandeld met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' waren er bij 8 van de 10 patiënten korte episodes van (mild) erytheem, die vaak optraden rond de achtste belichting (3 patiënten) en/of rond de vijftiende belichting (5 patiënten). Bij één patiënt (nr. 2) moest één belichtingsstap terug worden gegaan, in alle andere gevallen kon dezelfde dosis gedurende één of twee belichtingen worden gehandhaafd. De belichtingen hoefden in geen enkel geval te worden onderbroken.

## DISCUSSIE

### Effectiviteit

In deze 'pilot' studie met 10 patiënten met een matige tot ernstige psoriasis werd volgens de methode van links-rechtsvergelijking gevonden dat met smalspectrum-UVB-therapie met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' een statistisch significant beter resultaat werd bereikt dan met het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' op het eindpunt van de 'pilot' studie (verbetering van 95%). Als 80-100% verbetering als criterium werd genomen was het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' ook effectiever, maar niet significant verschillend t.o.v. het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema'. Het hier gepresenteerde '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' heeft een voorzichtige, suberythematische start met vervolgens een inhaaleffect met forse dosisverhogingen gedurende de belichtingen 2 tot en met 5, waarna vanaf belichting 6 van de behandeling het percentage van de dosisverhogingen langzaam afneemt, conform het basisprincipe (tabel 1).

### Bepaling startdosis en dosisopbouw

De belichtingsschema's zouden gezien de MED-bevindingen in deze 'pilot' studie en vermeld in de literatuur en bestaande protocollen in meerdere gevallen nog één of twee stappen agressiever uitgevoerd kunnen worden, d.w.z. beginnen met een startdosis van 300 of 400 mJ/cm<sup>2</sup>, met vervolgens dosisverhogingen volgens het basischema. In die gevallen zal er vooraf, als voorzorg eerst een MED moeten worden bepaald. Ook in de richtlijn van de Britse fotodermatologie-werkgroep wordt het bepalen van de MED aanbevolen en de rationale van de aanvangsdosis van 50% van de MED onderbouwd.<sup>10</sup>

Het wordt algemeen aangenomen dat het op langere termijn de moeite waard is om de cumulatieve UV-dosis per patiënt zo laag mogelijk te houden, als dit niet tot gevolg heeft dat er meer belichtingen nodig zijn.<sup>7</sup> Tegenover de grotere effectiviteit, zoals behaald met het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' staat het mogelijke nadeel dat dit schema in een hogere cumulatieve dosis resulteert. Daarbij dient de kanttekening te worden geplaatst dat

Tabel 3. Vergelijking van de behandelingsresultaten van patiënten behandeld volgens schema E van de richtlijn en het '200mJ/cm<sup>2</sup>-schema'.

Patiënt No.	% Aangedaan lichaamsoppervlakte	Aantal belichtingen	Totale dosis (J/cm <sup>2</sup> ) van de 100 mJ/cm <sup>2</sup> lichaamshelft	Totale dosis (J/cm <sup>2</sup> ) van de 200 mJ/cm <sup>2</sup> lichaamshelft	Verbeterings-score 100 mJ/cm <sup>2</sup> lichaamshelft	Verbeterings-score 200 mJ/cm <sup>2</sup> lichaamshelft
1	50	19	17.42	34.84	+1	+2
2	15	19	12.28	24.56	+3	+3
3	10	28	35.39	70.78	+3	+4
4	20	21	21.40	42.80	+2	+3
5	10	20	19.96	39.92	+1	+2
6	15	23	22.48	44.96	+2	+3
7	10	16	11.02	22.04	+3	+4
8	10	27	31.01	62.02	+3	+4
9	15	21	20.50	41.00	+3	+4
10	20	22	22.73	45.46	+3	+4



met het '100 mJ/cm<sup>2</sup>-schema meer belichtingen nodig zullen zijn voor het bereiken van een gelijkwaardig therapeutisch resultaat.

### UV- carcinogeniciteit

Uit een recent 'review' m.b.t. het risico op huidkanker met UVB-fototherapie werden geen aanwijzingen gevonden voor een toename van huidkanker.<sup>25</sup> Uit een ander uitgebreide 'follow-up'-studie werd geconcludeerd dat voor volwassenen met een hoge UVB-expositie (≥300 belichtingen) een bescheiden hogere kans bestaat op het verkrijgen van huidkanker, veel minder groot echter dan wordt waargenomen met PUVA. De conclusie van de studie is dat UVB een relatief laag-risicovolle behandeling blijft voor psoriasis.<sup>26</sup> Bij beide studies waren de meeste geïncludeerde patiënten nog behandeld met breedspectrum-UVB-lichtbronnen.<sup>25,26</sup> In een Schotse studie waar alleen gekeken werd naar patiënten behandeld met smalspectrum-UVB-therapie werd na een follow-up van 0,04-13 jaar (mediaan 4 jaar) een kleine maar significante toename gevonden van basaalcelcarcinomen in de TL-01-groep.<sup>27</sup> Deze uitkomsten zijn volgens de auteurs op meerdere manieren uit te leggen en het werkelijke carcinogene risico van smalspectrum-UVB-therapie zal pas duidelijk worden na een lange 'follow-up'-periode.<sup>10,27</sup>

### Conclusies

In dit artikel wordt een nieuw '200 mJ/cm<sup>2</sup> smalspectrum-UVB-schema' gepresenteerd dat één stap 'agres-

siever' is dan schema G uit de richtlijn (en zou dan overéenkomen met het niet vermelde schema H). Het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' zou kunnen worden toegepast op lichtafdelingen waar de behoefte bestaat om in wat 'grotere stappen' en daardoor in een kortere tijdsperiode een maximaal therapeutisch effect te bereiken. Ook zijn de voorlopige resultaten gepresenteerd van een 'pilot' studie met 10 patiënten. Een belangrijke beperking van deze 'pilot' studie betrof het kleine aantal patiënten; waaruit echter wel bleek dat het '200 mJ/cm<sup>2</sup>-schema' voor patiënten met psoriasis therapeutisch effectiever is dan een schema waarbij de helft van de cumulatieve dosis wordt toegepast (schema E uit de richtlijn<sup>3</sup>). Bijwerkingen op korte termijn zoals erytheem komen relatief weinig voor en hebben - voor zover bekend - nooit geleid tot onderbreking van de lichttherapiekuur. Eventuele langetermijneffecten (carcinogeniciteit) zijn voor dit protocol niet bekend. Een vervolgonderzoek waarbij na MED-bepaling een nog scherper c.q. agressiever UVB-ophoogschema kan worden toegepast is zeer gewenst en door ons in voorbereiding.

### Dankbetuiging

De auteur dankt Prof.dr. E.P. Prens, bijzonder hoogle-  
raar in de Experimentele Dermatologie aan het Erasmus  
UMC Rotterdam en drs. H. van Weelden, lichtfysicus,  
Afd. Dermatologie UMC Utrecht, voor het kritisch doorle-  
zen van het manuscript, alsmede mw. Ülki Iyigun en mw.  
Susan Feyth voor hun technische assistentie.

### LITERATUUR

- Spuls PhI, Tuut MK, Everdingen JJE van, Rie MA de. Richtlijn "Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque-psoriasis". *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2121-5.
- Weelden H van, Baart de la Faille HB, Young E, Leun JC van der. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-9.
- Richtlijn Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis, 2003, herziene versie 2005;19-26.
- Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 1998;139:811-4.
- Dootson G, Norris PG, Gibson CJ, Diffey BL. The practice of ultraviolet phototherapy in the United Kingdom. *Br J Dermatol* 1994;131:873-7.
- Krutmann J, Morita A. Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6e ed. New York: McGraw-Hill, 2003:2469-71.
- Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
- Waters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythrogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
- Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:96-100.
- Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
- Boer J. Photo(chemo)therapie van psoriasis: De huidige stand van zaken. Photodermatologie. Boerhaave cursus. Leiden, 1988:29-38.
- Boer J. Photo(chemo)therapie van psoriasis; lichtbronnen en behandelingsmethodes. *Psoriasis Nieuws* 1988;5:5-7.
- Blanken R, Jonkman MF. UVB schema. In: Zakboek voor de dermatoloog. 3<sup>e</sup> Ed. Zeist: Glaxo Wellcome, 2002: pag. 233.
- Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
- Swinkels OQJ, Prins M, Veenhuis RT, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004;14:159-65.
- Stern RS, MomtazK. Skintyping for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxalan photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984;120:869-73.
- Sayre RM, Desrochers BS, Wilson CJ, et al. Skin type, minimal erythema dose (MED) and sunlight acclimatisation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:439-43.
- Carretero-Mangolis C, Lim HW. C between skin types and minimal erythema dose in narrowband UVB (TL-01) phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:244-6.
- Fischer T. UV-light treatment for psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1976; 56:473-9.

(Vervolg op pagina 427.)

pagina 434

adv 3M Pharma Aldara Vrouw fc



# Ernstige psoriasis bij kinderen: behandeling met biologicals, in het bijzonder etanercept

Arnold P. Oranje<sup>1</sup>, Lisette W.A. van Suijlekom-Smit<sup>2</sup>, Flora B. de Waard-van der Spek<sup>1</sup>

## INLEIDING

Psoriasis vulgaris kan op iedere leeftijd beginnen, echter op jonge leeftijd is het ongewoon. Daarentegen is congenitale psoriasis beschreven. In de meeste gevallen openbaart de ziekte zich voor het eerst in de puberteit. Het is een echte volksziekte, aangezien bijna 2-3% van de bevolking eraan lijdt. De aandoening kan geluxeerd worden door tal van oorzaken waaronder streptokokkeninfecties, psychosociale stress en vooral op volwassen leeftijd door medicijnen (bètablokkers, lithiumcarbonaat, chloroquine e.a.). In tabel 1 wordt een overzicht van de mogelijke therapieën bij psoriasis op de kinderleeftijd gegeven.<sup>1-4</sup>

Psoriasis is niet in eerste instantie gebaseerd op een gestoorde keratinocytenproliferatie, maar een inflammatoir proces. Inzicht in de rol van geactiveerde T-cellen bij psoriasis heeft geleid tot nieuwe therapeutische opties en nieuwe onderzoeksgebieden. Het doel is een meer selectieve immuunsuppressie dan van de op dit moment beschikbare immuunsuppressieve middelen. Monoklonale antilichamen gericht tegen de belangrijke componenten van het ontstekingsproces worden bestudeerd.<sup>5,6</sup> Monoklonale antilichamen kunnen interfereren met de presentatie van antigeen en primaire stimulatie van de T-lymfocyten, de co-stimulatoire interacties voor activatie van T-lymfocyten, het leiden van leukocyten naar de ontstekingsplaats en de overexpressie van verschillende cytokines die essentieel zijn om psoriasis in stand te houden. Cytokines zijn intercellulaire boodschappers, die een belangrijke rol hebben bij het ontwikkelen en in stand houden van het ontstekingsproces in de huid. Psoriasis in combinatie met artritis noopt tot intensievere therapieën.<sup>7</sup>

Bij de behandeling van kinderen moet men met speciale aspecten van de kinderleeftijd rekening houden. Bij het voorschrijven van een therapie dient men rekening

te houden met de leeftijd van het kind, de oppervlakte en gewichtsverhouding en de mogelijke invloed die een geneesmiddel heeft op bijvoorbeeld de groei en ontwikkeling van het kind en verschillende orgaansystemen.<sup>1-4</sup> In de ernstigste gevallen zal men overgaan tot systemische therapie. In dit artikel zal aandacht geschonken worden aan systemische therapie en in het bijzonder de indicaties van biologicals op de kinderleeftijd.

## SYSTEMISCHE THERAPIE

Retinoïden, met name acitretine (Neotigason®), zijn effectief bij psoriasis. Het potentiële effect op de groei van de botten beperkt het gebruik op lange termijn bij kinderen. Kinderen die langdurig retinoïden gebruiken (>6 maanden) zullen nauwkeurig vervolgd moeten worden. Sommige auteurs adviseren jaarlijks botfoto's te maken, terwijl anderen dit met een 2 tot 3 jarig interval adviseren.<sup>1,2,8,9</sup> Acitretine is teratogeen tot tenminste 2 jaar na het gebruik ervan. Bij acitretine dient tenminste 2 jaar, maar bij voorkeur drie jaar na het staken van de therapie effectieve anticonceptie te worden toegepast.

Macroliden zoals ciclosporine zijn xenobiotica die worden geproduceerd door bepaalde schimmels. Deze stoffen zijn immuunsuppressief. Ciclosporine en andere macroliden als tacrolimus en pimecrolimus (een derivaat van ascomycine) moduleren de functie van immunologische cellen door de calcineurine-afhankelijke defosforylatie-activatie van specifieke kernfuncties te remmen. Dan wordt de transcriptie van pro-inflammatoire cytokines voorkomen. Tacrolimus en pimecrolimus zijn kleine moleculen die de huid kunnen penetreren en als dusdanig lokaal worden toegepast. Behoudens voor het gelaat en de plooiën, zijn deze laatst genoemde geneesmiddelen lokaal niet effectief bij psoriasis.<sup>10,11</sup>

Methotrexaat kan in extreem moeilijk te controleren psoriasis bij kinderen toegepast worden, met name ook als er gewrichtsklachten bij optreden.<sup>12</sup>

## BIOLOGICALS

De kennis dat psoriasis niet primair een stoornis is van de keratinocytenproliferatie, maar een inflammatoir proces, en de kennis van de rol van geactiveerde T-cellen hierbij,

Erasmus MC Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie en Venereologie: Prof. dr. A.P. Oranje, (kinder)dermatoloog, dr. F.B. de Waard-van der Spek (kinder)dermatoloog,

<sup>2</sup> Afdeling Kindergeneeskunde: dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinderarts-reumatoloog.

Correspondentieadres:

Prof. dr. A.P. Oranje, (kinder)dermatoloog, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam,

E-mail: a.p.oranje@erasmusmc.nl.

Tabel 1. Verschillende therapieën bij kinderen met psoriasis: indicaties en bijwerkingen. (Ontleend aan: A.P. Oranje, F.B. de Waard-van der Spek. Handboek Kinderdermatologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005).

Geneesmiddel	Indicatie	Bijwerkingen
calcipotriol lokaal	plaque psoriasis <30% van de huid aangedaan	lokale roodheid, irritatie, systemisch: cave hypercalciëmie
corticosteroïden lokaal	plaque psoriasis	lokaal: atrofie, striae, telangiëctasieën, purpura, systemisch: bijniersuppressie, groeiremming
teerzalven lokaal	plaques, guttae	lokaal: folliculitiden, irritatie, fototoxisch; cosmetisch onaantrekkelijk
ditranol lokaal retinoïden	plaques, guttae plaques, guttae, erythrodermie, psoriasis pustulosa	lokaal: irritatie; cosmetisch onaantrekkelijk droge lippen en ogen, haarverlies, hoofdpijn, verstoorde leverfuncties, verstoorde vetmetabolisme, botafwijkingen, cave in de puberteit gezien teratogeniciteit
antibiotica zoals penicillines, claritromycine	acute gutteuze vorm, bij voorkeur samen met keelontsteking	geen
ciclosporine	therapie-resistente psoriasis, exacerbatie, erythrodermie	nierfunctiestoornissen, hypertensie
methotrexaat	therapie-resistente psoriasis evt. samen met artritis	leverfunctiestoornissen
etanercept	therapie resistente psoriasis evt. samen met artritis	lokale roodheid rond injectieplaats

heeft geleid tot nieuwe therapeutische opties en nieuwe onderzoeksgebieden. Het doel is een meer selectieve immuunsuppressie dan die de op dit moment beschikbare immuunsuppressieve middelen hebben. Potentiële strategieën voor immuunmodulatie met 'biologicals' zijn: vermindering van pathogenetisch relevante T-cellen, remming van T-celactivatie/communicatie met andere cellen, induceren van immuundevisie en inhiberen van cytokines

Onder de 'biologicals' bevinden zich geneesmiddelen die interfereren met T-celactivatie of T-celtransport in de huid of die werken door middel van blokkeren van tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ . Behandelen van huidaandoeningen door het beïnvloeden van cytokines staat nog in de kinderschoenen.<sup>13</sup> Er zijn studies met verschillende middelen gaande. Bijzondere betekenis komt TNF- $\alpha$  toe, omdat dit cytokine een reeks biologische effecten heeft, waardoor het histopathologisch beeld van psoriasis te verklaren is. Het is een cytokine dat betrokken is bij de 'upregulatie' van het immuunsysteem van psoriasis en heeft significante effecten op de proliferatie van keratinocyten en op de regulatie van endotheleiwitten die noodzakelijk zijn voor T-cel migratie. Etanercept is het fusie-eiwit van een deel van de TNF- $\alpha$ -receptor en humaan IgG, terwijl infliximab een chimerisch monoclonaal antilichaam is tegen TNF- $\alpha$ .<sup>19</sup> Het blokkeren van TNF- $\alpha$  door infliximab, adalimumab of etanercept is veelbelovend voor het behandelen van psoriasis.<sup>16</sup> Daarnaast dienen nog alefacept en efalizumab genoemd te worden. Biologicals worden bij volwassenen ingezet voor de behandeling van matig ernstig tot zeer ernstig psoriasis.<sup>14,15</sup> Kress heeft een serie van

10 kinderen behandeld met etanercept in een dosering van 0,4 mg/kg twee maal per week bij patiënten (8-18 jaar oud) met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg en 25 mg twee maal per week bij zwaardere patiënten. De resultaten waren in alle gevallen goed. Behoudens roodheid rond de injectieplaats werden geen bijwerkingen geconstateerd (Posterpresentatie, poster P2755, American Academy for Dermatology, 2005). Recentelijk werd een serie van 4 kinderen met psoriasis gepubliceerd in de British Journal of Medicine, waarbij de patiënten behandeld werden met etanercept.<sup>20</sup> Het resultaat bij deze kinderen, die geen succes toonden op andere behandelingen, was veelbelovend.

Gedurende de American Academy Annual Meeting 2005 werd op de vergadering van de Society for Pediatric Dermatology slechts beperkt gesproken over de mogelijke toepassing van biologicals. Wellicht zijn biologicals op de lange termijn bij volwassenen potentieel veiliger dan de huidige 'conventionele' systemische middelen en fotherapie (personal communication on internet by dr. Elaine Siegfried, Expert Practise, Psoriasis Tx). Tot nu toe ontbreekt voldoende onderzoek over routinematige toepassing van deze biologicals bij kinderen met psoriasis. Voor kinderen met psoriasis komen deze middelen op dit moment niet in aanmerking, tenzij ernstige gewrichtsklachten optreden. In de kinderreumatologie is er veel casuïstische ervaring met etanercept bij juveniele idiopathische artritis met een polyarticulair beloop bij patiënten die niet reageren op methotrexaat of die teveel bijwerkingen hebben.<sup>18</sup> De kosten zijn eveneens geëvalueerd en voorzover te analyseren als verantwoord geacht.<sup>19,20</sup>

## LITERATUUR

1. De Waard-van der Spek FB. Psoriasis: behandeling. In: Handboek Kinderdermatologie. Oranje AP, de Waard-van der Spek FB (Eds.). Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005.
2. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Psoriasis. In: Harper JI, Oranje AP, Prose NP (Eds.). Textbook of Pediatric Dermatology. 2nd edition. Malden (UK): Blackwell Publishing, 2006.
3. Leman J, Burden D. Psoriasis in children: a guide to its diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2001;3:673-80.
4. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;195:10-19.
5. Mehrabi D, DiCarlo JB, Soon SL, et al. Advances in the management of psoriasis: monoclonal antibody therapies. *Int J Dermatol* 2002;41:827-38.
6. Williams JDL, Griffiths CEM. Cytokine blocking agents in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:585-90.
7. Perlman SG. Psoriatic arthritis in children. *Pediatr Dermatol* 1986;1:283-7.
8. Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, et al. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5:266-72.
9. Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S29-33.
10. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol* 2002;12:618-22.
11. Lazarus MC, Kerdel FA. Topical tacrolimus (Protopic®). *Drugs Today* 2002;38:7-15.
12. Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:283-4.
13. Williams JDL, Griffiths CEM. Cytokine blocking agents in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:585-90.
14. Mehrabi D, DiCarlo JB, Soon SL, et al. Advances in the management of psoriasis: monoclonal antibody therapies. *Int J Dermatol* 2002;41:827-38.
15. Krueger JG. Treating psoriasis with biological agents. *Science and Medicine* 2002; 8:2-13.
16. Ten Cate R, Suijlekom-Smit van LWA, Brinkman DM, et al. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2002; 41:228-9.
17. Horneff G. Treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol* 2005;64:317-26.
18. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technology Assessment* 2002;6:17.
19. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(suppl 1):44-50.
20. Papoutsaki M, Constanzo A, Mazzotta A, et al. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;154:177-204.

## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

# Lineaire IgA-dermatose, zowel klinisch als immunologisch een heterogene blaarziekte

N. van der Meij<sup>1</sup>, J.R. Mekkes<sup>1</sup>, F.S. de Wit<sup>2</sup>, R.J. Leguit<sup>3</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>

Lineaire IgA dermatose is een zeldzame autoimmuun-gemedieerde subepidermale vesiculobulleuze dermatose, die klinisch vele presentaties en een heterogene immunopathogenese kent. Het komt bij zowel kinderen als bij volwassenen voor. De aandoening is gedefinieerd op basis van unieke immunopathologie, bestaande uit exclusieve of dominerende IgA-deposities langs de basaalmembraan.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 27-jarige vrouw presenteerde zich na een tertiaire verwijzing op onze polikliniek met sinds 6 maanden bestaande klachten van blaren, die gedissemineerd over het lichaam aanwezig waren. De patiënte had nooit eerder dergelijke klachten gehad. Haar voorgeschiedenis was blanco. Door collega De Wit, werkzaam als dermatoloog in het Slotervaartziekenhuis, was de diagnose lineaire IgA-dermatose gesteld en de patiënte werd behandeld met diafenylsulfon (Dapson<sup>®</sup>) in doseringen van 50, 75 en 100 mg/dag. Vanwege bijwerkingen (tinnitus, misselijkheid en hoofdpijn) passende bij diafenylsulfon werd de patiënte voor behandeling naar ons verwezen.

### Dermatologisch onderzoek

Op de rug, in het coeur en de hals waren meerdere ovale en guirlandevormige, honinggele crustae op een erythematuze bodem zichtbaar (figuur 1). Bij aanvang van klinische opname was er één vesikel aanwezig. Tijdens de opname ontwikkelde de patiënte nog meerdere vesikels en bullae op het perineum en in de hals.

### Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt afkomstig uit de rand van een vesikel in de hals toonde een subepidermale blaarvorming. In en

### Samenvatting

Lineaire IgA-dermatose is een zeldzame blaarziekte die door het non-specifieke klinische beeld moeilijk te onderscheiden kan zijn van andere bulleuze dermatosen. Soms wordt echter wel het 'cluster of jewels sign' of het 'string of beads sign' gezien. De diagnostische gouden standaard is de directe immunofluorescentie. De immunogenetische eigenschappen van de patiënt zijn mogelijk de oorzaak van de variabele klinische presentatie.

### Summary

Linear IgA dermatosis is a rare bullous disorder with a polymorph clinical pattern. It can resemble different bullous diseases. Sometimes the typical 'cluster of jewels sign' or the 'string of beads sign' can be seen. Direct immunofluorescence is the golden standard for diagnosis. The individual immunogenetic variations could explain their clinical picture.

## lineaire IgA-dermatose - autoimmuun bulleuze dermatose

## linear IgA dermatosis - autoimmune bullous dermatosis

rond de blaarholte bevond zich een uitgebreid infiltraat van neutrofiële granulocyten en eosinofiele granulocyten, vermengd met fibrine (figuur 2).

### Bacteriologisch onderzoek

Drie opeenvolgende bacteriële kweken van laesies in hals en gelaat waren sterk positief voor *Staphylococcus aureus*.

### Immunofluorescentie-onderzoek

Een biopt afgenomen uit de perilesionale, erythematuze huid toonde bij directe immunofluorescentie (DIF) een matig sterke lineaire IgA-aankleuring langs de basaalmembraan (figuur 3).

### Diagnose

De diagnose lineaire IgA-dermatose konden wij bevestigen. Er was bovendien sprake van bacteriële impetiginisatie.

### Therapie en beloop

Diafenylsulfon werd vanwege de bijwerkingen vermindert naar 50 mg per dag. Uit de voorgeschiedenis was

Afdelingen Huidziekten<sup>1</sup> en Pathologie<sup>3</sup>, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

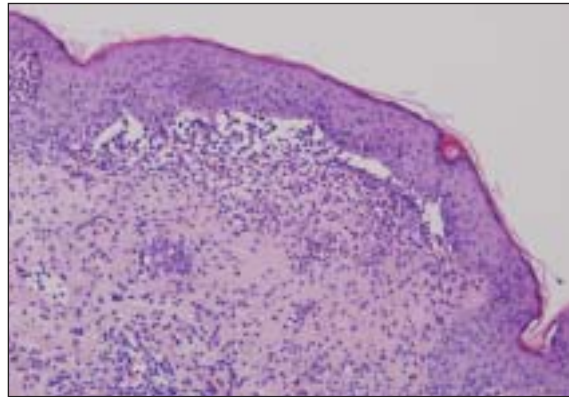
Afdeling Huidziekten<sup>2</sup>, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentieadres:

N. van der Meij, Afdeling Huidziekten, AMC, Postbus 22660, 1100 DD, Amsterdam, E-mail: n.vandermeij@amc.uva.nl.

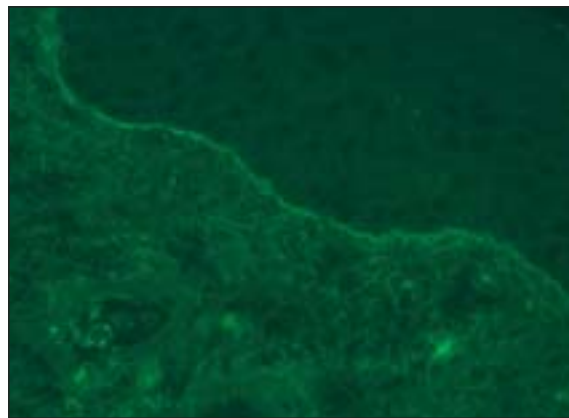


Figuur 1. Klinisch beeld van guirlandevormige honinggele crustae op erythemateuze bodem in de hals. Dit wordt ook wel 'string of beads' genoemd. In de hals links is ook een vesikel zichtbaar.



Figuur 2. PA-onderzoek toont subepidermale blaarvorming met subepidermaal neutrofiële en eosinofiële granulocyten (HE 20x).

al bekend dat de patiënte deze dosis kon verdragen, maar dat de blaren daarmee niet volledig verdwenen. Daarom werd tevens gestart met nicotinamide 800 mg tweemaal daags en tetracycline 500 mg viermaal daags.<sup>2</sup> Hiermee kwamen de huidafwijkingen in remissie en de bijwerkingen van diafenylsulfon verdwenen. Na een maand werd tetracycline vervangen door azitromycine 1 d.d. 250 mg 3 keer per week. De enige reden voor deze wijziging was het gebruiksgemak. In de literatuur zijn goede resultaten beschreven met macroliden, in het bijzonder behandeling met erytromycine 4 d.d. 500 mg.<sup>2</sup> Azitromycine is ook een macrolide met anti-inflammatoire nevenwerking, maar heeft een langere halfwaardetijd, waardoor een dosering van 1 keer daags of 3 keer per week volstaat. De patiënte is inmiddels 6 maanden volledig klachtenvrij met de combinatie van diafenylsulfon 50 mg 1 d.d., nicotinamide 600 mg 2 d.d. en azitromycine 250 mg drie keer per week.



Figuur 3. DIF-onderzoek toont lineaire IgA deposities langs het epidermale basaalmembraan.

## BESPREKING

Lineaire IgA-dermatose is een zeldzame autoimmuun-gemedieerde subepidermale vesiculobulleuze dermatose, die in 1979 door Chorzelski *et al.*<sup>1</sup> voor het eerst beschreven werd als een aparte entiteit.<sup>3</sup> De etiologie is meestal onbekend, hoewel er inmiddels meerdere associaties met andere aandoeningen zijn geïdentificeerd. Bij ongeveer één derde van de patiënten met lineaire IgA-dermatose is een aanwijsbare uitlokkende factor, zoals bacteriële of virale infectie of medicijngebruik, aanwezig.<sup>2</sup> Lineaire IgA-dermatose is geassocieerd met verschillende maligniteiten. In de meerderheid der gevallen betreft het lymfoproliferatieve maligniteiten (o.a. Hodgkin-lymfoom, B-cellymfoom) en soms viscerale neoplasieën (o.a. blaas, oesofagus, mamma, uterus, colon, thyroïd).<sup>2</sup> Andere geassocieerde ziekten zijn SLE, multiple sclerose, dermatomyositis, morbus Crohn, reumatoïde artritis en colitis ulcerosa. Er wordt ook een associatie met coeliakie beschreven. De incidentie van coeliakie bij lineaire IgA-dermatose varieert in de literatuur van 0 tot 30%. Een glutenvrij dieet heeft mogelijk

een therapeutisch effect op lineaire IgA-dermatose.<sup>2</sup>

De diagnose lineaire IgA-dermatose wordt idealiter op de volgende drie criteria gesteld<sup>2</sup>:

1. Aanwezigheid van een vesiculeuze of bulleuze cutane eruptie, waarbij ook vaak mucosale afwijkingen gezien kunnen worden.
2. Bij histologisch onderzoek wordt de aanwezigheid van een subepidermale vesikel met een overwegend neutrofiel infiltraat gezien.
3. Bij directe immunofluorescentie zien we exclusieve of dominerende IgA-deposities langs de epidermale basaalmembraanzone (BMZ) die volgens een lineair patroon gerangschikt zijn.

Klinisch betreft het een ziektebeeld met heterogene presentatie die sterk kan lijken op andere bulleuze dermatosen, zoals pemfigoïd of dermatitis herpetiformis. De klassieke primaire laesies van lineaire IgA-dermatose zijn vesikels of bullae op normale, erythemateuze of urticariële basis. Typisch voor lineaire IgA-dermatose is dat de laesies volgens een herpetiform patroon gerangschikt kunnen zijn ('cluster of jewels sign'). Verder kunnen ze voorkomen aan de rand van annulaire of polycyclische laesies ('string of beads sign').

Lineaire IgA-dermatose komt zowel bij volwassenen als bij kinderen voor. Bij volwassenen zijn de voorkeurs-



lokalisaties de romp, gelaat en extremiteiten. Typische lokalisaties bij kinderen betreffen de buik, anogenitale regio, handen en voeten. In ongeveer 80% van de patiënten komen slijmvliesafwijkingen voor. Dit kunnen orale, nasale, faryngeale, oesofagale of genitale mucosae betreffen.<sup>2</sup> In de literatuur worden ook oculaire vormen van lineaire IgA dermatose beschreven.<sup>2</sup> Van de slijmvliesafwijkingen komen orale afwijkingen het frequentst voor. Het betreffen meestal pijnlijke erosieve of ulceratieve laesies die ontstaan na de ruptuur van een vesikel of bulla.

Histopathologisch wordt een subepidermale blaar gezien met overwegend neutrofiële granulocyten in de oppervlakkige dermis (papillaire microabcessen). Dit histologische beeld kan soms moeilijk te onderscheiden zijn van andere dermatosen, bijvoorbeeld van dermatitis herpetiformis.

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose lineaire IgA-dermatose is dan ook de directie immunofluorescentie van perilesionale huid. Meestal gaat het hier om een lineaire afzetting van louter IgA-antilichamen. Echter, andere antilichamen, zoals IgG, IgM en complement (C3) kunnen ook aanwezig zijn.<sup>2</sup> Soms wordt het diagnosticeren bemoeilijkt door lineaire afzettingen van zowel IgA als IgG, omdat het zowel bij lineaire IgA-dermatose als bij pemfigoïd zou kunnen passen. Intensere fluorescentie van één van beide antilichamen, gecombineerd met de klinische presentatie maakt de diagnostiek echter meestal mogelijk.

De immunologie van lineaire IgA-dermatose is zeer

heterogeen. Circulerende IgA-antilichamen richten zich op 'target antigenen' in de basaalembraanzone. Binding met het antigeen resulteert in een inflammatoire respons met infiltratie van neutrofielen en eosinofielen. Deze cellen produceren proteolytische enzymen, die de epidermale basaalembraanzone beschadigen, hetgeen leidt tot slijting en blaarvorming. Een veelvoud aan deze 'target antigenen' in de basaalembraanzone is inmiddels geïdentificeerd. Een veel voorkomend 'target antigeen' is 180-kDa bullous pemphigoid antigeen (BP180/collageen XVII). BP180 komt voor op humane keratinocyten. Overige 'target antigenen' kunnen gelokaliseerd zijn in de lamina lucida, lamina densa, keratinocyten, fibroblasten en hemidesmosomen. Het veelvoud van verschillende 'target antigenen' en lokalisaties ervan verklaart voor een deel de verschillende klinische presentaties tussen individuen. Ook genetische variatie lijkt hier een bijdrage aan te leveren. Zo zijn HLA Cw7, B8 en DR3 geassocieerd met lineaire IgA-dermatose en het ontstaan ervan op kinderleeftijd.<sup>2,3</sup> Bovendien komt een zeldzaam polymorfisme in de promotor van het gen dat codeert voor het pro-inflammatoire cytokine tumor necrosis factor-alpha vaker voor bij patiënten met lineaire IgA dermatose. Dit polymorfisme, TNF2 genoemd, is geassocieerd met een langer en ernstiger ziektebeloop.

De huidige inzichten tonen dat de immunogenetische eigenschappen van een individu bepalend zijn voor het wel of niet ontwikkelen van lineaire IgA-dermatose en de heterogene klinische presentatie ervan.

#### LITERATUUR

1. Chaffins ML, Collison D, Fivenson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:998-1001.
2. Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:677-79.
3. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH. Linear IgA bullous dermatosis. Adult form of linear IgA bullous dermatosis. In: Beutner EH, Chorzelski TP, Bean SF, eds. Immunopathology of the Skin. New York: Wiley, 1979; 315-19.
4. Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: Association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990;123:447-52.
5. Van Guide S, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001;19:719-27.
6. Egan CA, Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Samowitz WS, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1927-29.
7. Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis, Review. *Int J Dermatol*. 1999;38:818-27.
8. Kelly SE, Frith PA, Millard PR, et al. A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. *Br J Dermatol*. 1988;119:161-70.
9. Webster GF, Raber I, Penne R, Jacoby RA, Beutner EH. Cicatrizing conjunctivitis as a predominant manifestation of linear IgA bullous dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:355-57.
10. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, et al. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:792-805.
11. Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K, Guire WMc, Black MM. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol*. 1999;141:867-75.
12. Wojnarowska F. What's next in linear IgA disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:441-43.



# Subcorneale pustuleuze dermatose: ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus of psoriasis pustulosa?

M.M. Meijs, R. Hoekzema, J.D. Bos

Subcorneale pustuleuze dermatose werd voor het eerst beschreven door Sneddon en Wilkinson in 1956 als een benigne, chronische, recidiverende, pustuleuze dermatose, gewoonlijk voorkomend in de lichaamspleoien bij vrouwen van middelbare leeftijd.<sup>1</sup> Wij presenteren een patiënte met een subcorneale pustuleuze dermatose. Differentiaal-diagnostisch moet men denken aan de 'klassieke' subcorneale pustuleuze dermatose van Sneddon-Wilkinson, psoriasis pustulosa of IgA-pemphigus, maar het onderscheid is moeilijk.<sup>2</sup> Is er sprake van dezelfde ziekte of zijn het verschillende entiteiten? In dit artikel bespreken wij de overeenkomsten en verschillen en illustreren wij de nog steeds bestaande controverse in de literatuur.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 58-jarige vrouw meldde zich op onze polikliniek met sinds 6 jaar bestaande rode schilferende plekken onder de oksels. Sinds drie jaar was er ook uitbreiding naar de liezen en onder de borsten. Patiënte was daarvoor elders onder de diagnose psoriasis inversa behandeld, met lokale corticosteroiden, zonder veel effect. Weer elders vond na histologisch onderzoek behandeling plaats onder de diagnose geïmpetiginiseerd eczeem, wederom zonder effect. Ook werd daar kortdurend de ziekte van Hailey-Hailey overwogen.

De patiënte was niet bekend met psoriasis. De voorgeschiedenis vermeldde een adenocarcinoom van de linker mamma in 2002, waarvoor zij werd behandeld middels lumpectomie en adjuvante hormonale therapie. De familie-anamnese was negatief voor psoriasis en voor de ziekte van Hailey-Hailey. Haar medicatie bestond uit: losartan, zopiclon, oxazepam en anastrozol.

### Dermatologisch onderzoek

Axillair, inguinaal, submammair en in de elleboogsplooi en gelokaliseerde confluërende deels annulaire erythematuze plaques met gele squamae en crustae, op een

### Samenvatting

Wij beschrijven een 58-jarige vrouw met annulaire erythemasquameuze plaques en enkele pustels ter plaatse van de oksels, liezen, submammair, buikpleoien en extremiteiten. Histologisch onderzoek liet een subcorneale pustuleuze dermatose zien. Op basis van histologisch en klinisch onderzoek werden differentiaal-diagnostisch psoriasis pustulosa, de ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus of bacteriële impetigo overwogen. De verschillen en overeenkomsten worden besproken evenals de nog steeds bestaande controverse in de literatuur.

### Summary

This case report describes a 58-year-old woman with annular erythematous and squamous plaques and some pustules and crusts on axillae, mammary, inguinal, abdominal folds, and extremities. Histologic studies showed a subcorneal pustular dermatosis. Based on this histology and the clinical picture our differential diagnosis included: psoriasis pustulosa, m. Sneddon-Wilkinson disease, IgA pemphigus or bacterial impetigo. We discuss the differences and the persistent controversy in the literature.

**subcorneale pustuleuze dermatose -  
IgA-pemphigus - m. Sneddon-Wilkinson -  
psoriasis pustulosa - pustuleuze psoriasis.**

**subcorneal pustular dermatosis -  
IgA pemphigus - m. Sneddon-Wilkinson -  
pustularpsoriasis**

erythematuze ondergrond. Tevens waren enkele pustels te zien (figuur 1A+B). Palmair, plantair en mucosaal waren er geen afwijkingen.

### Differentiaaldiagnose

Psoriasis pustulosa, ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus, impetigo.

### Histopathologisch en immunofluorescentie-onderzoek

Een laesionaal huidbiopt van de rechteroksel toonde een subcorneale pustel, geheel gevuld met neutrofiële granulocyten en met milde spongiose aan de rand (figuur 2). De epidermis was psoriatiform verbreed. In de dermis bevond zich een rondkernig lymfocytair ontstekingsinfiltraat met enkele neutrofiële granulocyten. Er waren geen eosinofiële granulocyten en er was geen

Afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

Correspondentieadres:

M.M. Meijs, Polikliniek Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1100 DD Amsterdam, tel.: 0205662530, E-mail: m.m.meijs@amc.uva.nl.

sprake van acantholyse. De directe immunofluorescentie van een perilesionaal huidbiopt was negatief voor epidermaal IgA, IgG en C3.

#### Aanvullend onderzoek

Banale kweek huiduitstrijk (niet van een pustel) linkeroksel: *Staphylococcus aureus*, hoge groeidichtheid, gevoelig voor penicilline, flucloxacilline en erytromycine.

#### Diagnose

Ziekte van Sneddon-Wilkinson ('klassieke' subcorneale pustuleuze dermatose).

#### Therapie en beloop

Onze aanvankelijke werkdiagnose was psoriasis inversa, waarna werd behandeld met calcipotriol crème tweemaaldaags. De bacteriële component werd behandeld met claritromycine SR 500 mg gedurende 10 dagen. Na 6 weken was er geen verbetering en werd gestart met acitretine tweemaaldaags 10 mg, met het plan om dit later op te hogen naar maximaal 1 mg/kg/dag. De patiënte stopte deze therapie echter na twee weken op eigen initiatief vanwege maagklachten. Na revisie van de coupes werd op basis van het ontbreken van spongiforme ('Kogoj') pustels, op grond van het klinisch beeld en het beloop, de diagnose ziekte van Sneddon-Wilkinson gesteld. Behandeling werd ingesteld met dapsone (diafenylsulfon) 50 mg eenmaaldaags en later 100 mg eenmaaldaags. Dit werd na 4 weken door patiënte gestaakt in verband met slapeloosheid, hartkloppingen en hoofdpijn. Tenslotte werd gestart met minocycline 100 mg eenmaaldaags, waarvan het resultaat tot op heden redelijk is.



Figuur 1A. Gegroepede annulaire erythemateuze plaques met gele squamiae en crustae en enkele pustels op erythemateuze ondergrond in de oksel.

## BESPREKING

Subcorneale pustuleuze dermatose (de ziekte van Sneddon-Wilkinson) werd 50 jaar geleden voor het eerst beschreven door Sneddon en Wilkinson.<sup>1</sup> Later werd dit de 'klassieke' subcorneale pustuleuze dermatose genoemd.<sup>2</sup> De precieze nosologische positie van deze zeldzame aandoening is nog steeds controversieel en weinig is bekend over de pathogenese en etiologie. In de beschreven casus werden differentiaaldiagnostisch psoriasis pustulosa, de ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus en bacteriële impetigo overwogen. Met name het onderscheid tussen de ziekte van Sneddon-Wilkinson, IgA-pemphigus en psoriasis pustulosa is moeilijk vanwege de klinische en histologische overeenkomsten. Onderscheid kan worden gemaakt op basis van het klinisch beloop, de histologische aanwezigheid van Kogoj-pustels, aan- of afwezigheid van epidermale IgA-deposities en de reactie op dapsone en antibiotica.

De ziekte van Sneddon-Wilkinson is zeldzaam en wordt gekenmerkt door slappe steriele pustels gevuld met neutrofiële granulocyten. Deze zijn voornamelijk gelokaliseerd in de oksels, liezen, submammair, in de buikplooien en soms ook in de plooien van de extremiteiten. Het gelaat, de mucosae, de handpalmen en de voetzolen blijven gewoonlijk gespaard. De pustulae confluëren veelal in een annulair of serpiginous patroon en bevinden zich op een normale of erythemateuze ondergrond. De pustels vormen soms de karakteristieke 'half-half blaren' met pus in de onderste en helder vocht in de bovenste helft van de blaas (hypopyon). Later leidt dit tot schilfering en korstvorming en kunnen pustels klinisch ontbreken. De laesies genezen met milde hyperpigmentatie.<sup>1,2</sup> Het betreft voornamelijk vrouwen boven de 40 jaar, maar de aandoening is ook beschreven bij mannen en kinderen.<sup>3,4</sup>

De etiologie en exacte pathogenese zijn onbekend. Associatie met verscheidene immuunstoornissen is beschreven. Zo worden soms monoklonale gammopathieën gezien, voornamelijk IgA maar in mindere mate ook IgG gammopathieën. Lymfoproliferatieve ziekten (bijv. ziekte van Kahler), pyoderma gangrenosum, reumatoïde artritis, SLE, hyperthyreoïdie, ziekte van Crohn,



Figuur 1B. Gegroepede annulaire erythemateuze plaques met gele squamiae en crustae en enkele pustels op erythemateuze ondergrond in de lies.

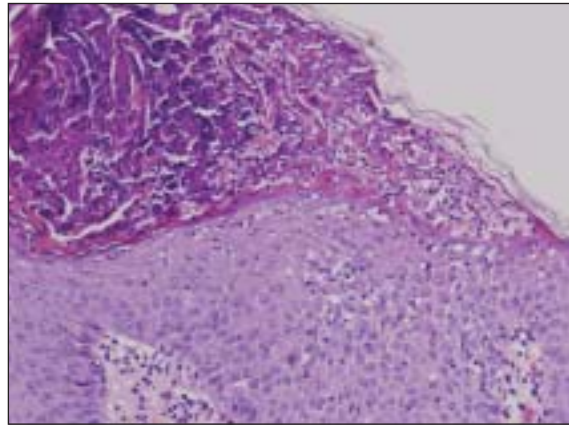
SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)-syndroom en APUDoma (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) zijn ook beschreven.<sup>2,5</sup>

De eerstekeus-behandeling bestaat uit dapson 50-200 mg dagelijks. Een goed effect hiervan wordt soms gebruikt als diagnostisch criterium.<sup>6</sup> De meeste patiënten reageren goed op dapson, maar de respons is trager dan bij dermatitis herpetiformis. Corticosteroïden worden als minder effectief beschouwd. Andere therapieën met wisselend succes zijn; retinoïden, salazopyrine, fototherapie, tetracyclines, colchicine, ketoconazol, adalimumab in combinatie met mycofenolaat mofetil, vitamin-D3-derivaten, ciclosporine en infliximab.<sup>5,7</sup>

Histologisch is sprake van subcorneale pustelvorming, hetgeen ook gezien wordt bij bepaalde andere dermatosen. Differentiaaldiagnostisch kan men denken aan IgA-pemphigus, pemphigus foliaceus, (annulaire) psoriasis pustulosa, bacteriële impetigo, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP), dermatitis herpetiformis, impetigo herpetiformis en dermatomycose. Met name IgA-pemphigus en psoriasis pustulosa zijn lastig van de ziekte van Sneddon-Wilkinson te onderscheiden.

De directe immunofluorescentie is over het algemeen negatief, maar er zijn gevallen beschreven met epidermale intercellulaire deposities van IgA. Dit wordt wel IgA-pemphigus genoemd van het 'subcorneale pustuleuze dermatose (SPD)-type'. Deze variant wordt gekenmerkt door subcorneale pustelvorming en intercellulaire IgA-deposities, beperkt tot het bovenste deel van de oppervlakkige epidermis. Het humane desmocolline-1 wordt hierbij als autoantigen beschreven.<sup>8</sup> Bij ongeveer de helft van deze gevallen kun je met indirecte immunofluorescentie circulerende antistoffen detecteren.<sup>9,10</sup> Behalve de positieve immunofluorescentie zou er geen klinisch en histologisch verschil met de ziekte van Sneddon-Wilkinson zijn. Echter, Niimi et al. rapporteerden twee klinische kenmerken die volgens hen beter zouden passen bij IgA-pemphigus: (1) de laesies betreffen ook schedelhuid of gelaat, en (2) de verdeling van de laesies is meer gedissemineerd.<sup>11</sup>

Er bestaat tevens een intraepidermaal neutrofiel (IEN) type IgA-pemphigus, met pustelvorming over de gehele breedte van de epidermis en IgA-deposities zoals in pemphigus vulgaris. Bij dit type is nog geen autoantigen gedetecteerd. Soms wordt bij een patiënt met een vermeende ziekte van Sneddon-Wilkinson de directe immunofluorescentie uiteindelijk toch positief. Het wordt daarom aanbevolen dit onderzoek met enige regelmaat te herhalen.<sup>2,6</sup> Lutz et al.<sup>6</sup> onderzochten 10 patiënten met een subcorneale pustuleuze dermatose. 3 patiënten hadden een onderliggende monoklonale IgA-gammopathie, 1 patiënt een IgG-gammopathie,<sup>3</sup> van de andere 6 patiënten hadden een positieve directe epidermale immunofluorescentie voor IgA. Launay et al.<sup>10</sup> vermeldden dat bij een dertigtal van 200 beschreven gevallen van de ziekte van Sneddon-Wilkinson een benigne IgA monoklonale gammopathie aanwezig was. In de meeste gevallen gaat de subcorneale pustuleuze dermatose vooraf aan de monoklonale gammopathie,



Figuur 2. Laesionaal huidbiopt rechteroks (H & E kleuring, 100x): subcorneale pustel met milde spongiose aan de rand.

maar soms bestaat de gammopathie al voor het stellen van de dermatologische diagnose.

De relatie tussen subcorneale pustuleuze dermatose en aberrante depositie van IgA is nog niet duidelijk en meer onderzoek met grotere patiëntenseries is nodig. Of de subcorneale pustuleuze dermatose met positieve immunofluorescentie daarom beschouwd moet worden als variant van pemphigus, als variant van de ziekte van Sneddon-Wilkinson of als aparte entiteit is niet duidelijk en de meningen hierover zijn verschillend.<sup>2,9,10,12</sup>

De ziekte van Sneddon-Wilkinson heeft ook veel gemeenschappelijke histologische en klinische kenmerken met psoriasis pustulosa en wordt daarom vaak als variant van psoriasis pustulosa beschouwd.<sup>2,3</sup> Sanchez et al. vervolgden 23 patiënten met een subcorneale pustuleuze dermatose.<sup>3</sup> Zeven patiënten ontwikkelden een psoriasis pustulosa en bij 3 patiënten werd ook een psoriasis vulgaris gezien. Bij 14 van de 23 patiënten werd directe en indirecte immunofluorescentie verricht. Er werden geen IgA-deposities gevonden. Zij achten het niet onwaarschijnlijk dat bij langdurige controle meer patiënten met de ziekte van Sneddon-Wilkinson een relatie met psoriasis zullen tonen. Echter, er zijn ook verschillen. Bij de ziekte van Sneddon-Wilkinson ontbreken histologisch de spongiforme pustels van Kogoj.<sup>3</sup> De pustels liggen oppervlakkiger en de overgang naar de omliggende epidermis is abrupter dan bij psoriasis pustulosa. Klinisch beginnen de pustels bij psoriasis pustulosa zeer klein, als speldenknopjes, en confluëren later tot grote met pus gevulde ruimtes, voornamelijk op de extremiteiten gelokaliseerd.<sup>13</sup> Ook klinische symptomen als koorts en malaise kunnen wijzen op psoriasis pustulosa. Reed et al. achten het mogelijk dat de ziekte van Sneddon-Wilkinson uiteindelijk altijd evolueert tot hetzij een psoriasis pustulosa dan wel een IgA-pemphigus.<sup>2</sup>

Zoals vaker in de dermatologie leidt het gebrek aan inzicht tot twee kampen, dat van de *lumpers* (die uitgaan van meerdere varianten van één en dezelfde dermatose met gemeenschappelijke etiologie) en de *splitters* (die aparte entiteiten onderscheiden met verschillende oorzaak en pathogenese). Om deze kwestie op te lossen is meer onderzoek vereist.

## LITERATUUR

1. Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1956;68:385-94.
2. Reed J, Wilkinson J. Subcorneal pustular dermatosis. *Clin Dermatol* 2000;18:301-13.
3. Sanchez NP, Perry HO, Muller SA, et al. Subcorneal pustular dermatosis and pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 1983;119:715-21.
4. Johnson SA, Cripps JC. Subcorneal pustular dermatosis in children. *Arch Dermatol* 1974;109:73-7.
5. Bliziotis I, Rafailidis P, Vergidis P. Regression of subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus lesions with azitromycin. *J Infect* 2005;51:e31-4.
6. Lutz ME, Daoud MS, McEvoy MT, et al. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients. *Cutis* 1998;61:203-8.
7. Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap CM. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:541-3.
8. Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T, et al. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol* 2000;143:144-8.
9. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:993-1000.
10. Launay F, Albès B, Bayle P, et al. Sneddon-Wilkinson disease. Four cases report. *Rev Med Interne* 2003;25:154-9.
11. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus: a case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:546-9.
12. Beutner EH, Chorzelski TP, McDonough Wilson R, et al. IgA pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1989;19:89-97.
13. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1968;80:771-93.

## White sponge naevus (van Cannon)

K. Wehmeijer, M.H. Vermeer

### INTRODUCTIE

White sponge naevus (WSN) is een zeldzame, asymptomatische, goedaardige, autosomaal dominante aandoening van het niet-verhoornend plaveiselepitheel, die bij de geboorte reeds aanwezig kan zijn.<sup>1</sup> De expressie van WSN is variabel. Meestal is de orale mucosa aangedaan. Minder vaak zijn ook andere slijmvliezen, waaronder de vulvovaginale, oesofageale, nasale en anale mucosa betrokken. Wij beschrijven een patiënt met WSN die naast mond- ook penislijmvliesafwijkingen heeft.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een jongen van 16 jaar bezocht samen met zijn moeder onze polikliniek met de vraag om behandeling van een sinds 5 jaar bestaande, cosmetisch storende, witte plek op de glans penis. De laesie was niet gegroeid en asymptomatisch. Eveneens witte, maar meer ruwe slijmvliesafwijkingen heeft hij sinds de geboorte op het mondslijmvlies en de tong. Buiten een eenmalige stomatitis als baby, zijn ook deze laesies tot nu toe asymptomatisch. De patiënt is verder gezond en gebruikt geen medicijnen.

### Samenvatting

White sponge naevus (WSN), ofwel congenitale leukokeratosis mucosa oris, hereditary leukokeratosis, white folded gingivostomatitis of orale epitheliale naevus, werd voor het eerst in 1935 door Cannon beschreven en wordt gekenmerkt door witte, zachte, sponzige plaques van de orale mucosa. Wij presenteren een patiënt die onze polikliniek bezocht wegens een witte plaque op de glans penis. Bij dermatologisch onderzoek vielen naast de afwijkingen aan de penis ook witte laesies aan het mondslijmvlies op. Bij navraag bleek zijn moeder soortgelijke afwijkingen, zowel oraal als genitaal, te hebben. De diagnose WSN werd bij beiden gesteld.

### Summary

White sponge naevus (WSN), or congenital leukokeratosis mucosa oris, hereditary leukokeratosis, white folded gingivostomatitis or oral epithelial naevus, was first described by Cannon in 1935 and is characterized by white, soft, spongy plaques on the oral mucosa. We present a patient who visited our clinic because of a white plaque on the penile mucosa. Besides the lesion on the genital mucosa we noticed white lesions on the oral mucosa during dermatological inspection. His mother appeared to have similar lesions, oral as well as genital. In both patients the diagnosis WSN was made.

**white sponge naevus - Cannon -  
penislijmvlies**

**white sponge naevus - Cannon -  
penile mucosa**



Zijn moeder is in 1990 op onze polikliniek gezien met soortgelijke afwijkingen op de orale en vaginale slijmvliezen. Mede op basis van histopathologisch onderzoek werd toen de diagnose WSN gesteld. Ook haar broer, zus en nichten (van haar vaderskant) hebben soortgelijke mucosale laesies. Haar vader is overleden aan keelkanker, maar of hij ook afwijkingen passend bij WSN heeft gehad is onbekend.

#### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen centraal op de glans penis een scherp begrensde, witte, sponzige plaque met een geplooid oppervlak (figuur 1). Het gehele mondslijmvlies, uitgezonderd het palatum toonde soortgelijke afwijkingen en daarnaast groeven in de tong (figuur 2). De overige slijmvliezen toonden geen afwijkingen.

De moeder van de patiënt had aan het mondslijmvlies vrijwel identieke afwijkingen, echter minder uitgesproken dan bij haar zoon. Het vaginale slijmvlies bij haar was verdikt, wit gekleurd en toonde een grove, diepe plooiing.

#### Histopathologisch onderzoek

Patiënt zelf weigerde de afname van een biopt voor histopathologisch onderzoek. Eerder afgenomen bipten van de vagina van de moeder van patiënt toont een acanthotische epidermis met hyperkeratose en focaal parakeratose. Suprabasaal worden gevacuoliseerde en ook dyskeratotische epitheliale cellen gezien. Verspreid worden ook cellen met pycnotische kernen aangetroffen (figuur 3).

#### Diagnose

White sponge naevi (Cannon), zowel oraal als genitaal.

#### Therapie en beloop

Om cosmetische redenen werd de laesie op de glans penis op proef eenmalig behandeld met CO<sub>2</sub>-laser (4,5 Joule/cm<sup>2</sup>). Bij controle was echter geen duidelijke verbetering opgetreden en patiënt zag af van verdere behandeling.



Figuur 1. Scherp-begrensde, witte, sponzige geplooid plaque centraal op de glans penis.

#### BESPREKING

WSN is een zeldzame, autosomaal dominant overervende aandoening met een variabele expressie (MIM #193900). Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door witte, zachte, sponzige plaques van de orale mucosa. De aandoening presenteert zich meestal al op zeer jonge leeftijd, dan wel in de eerste 10 tot 20 levensjaren.<sup>2</sup> Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan. De penetrantie is hoog (87%), met symptomen beschreven tot in de vijfde generatie. Van de orale slijmvliezen is meestal de buccale mucosa aangedaan, gevolgd door de labiale mucosa en de mondbodem. Minder vaak zijn ook extraorale slijmvliezen aangedaan, zoals de vulvovaginale, oesofageale, nasale en anale mucosa. In de literatuur is lokalisatie op de penismucosa eveneens incidenteel beschreven.<sup>2,3</sup> Extramucosale laesies worden bij WSN niet gevonden.

Over het algemeen zijn de afwijkingen asymptomatisch, hoewel jeuk, branderigheid en pijn wel zijn beschreven na blootstelling aan irriterende stimuli.<sup>2</sup>

Jorgenson en Levin beschrijven dat WSN afwisselende perioden van remissie en exacerbatie kent.<sup>3</sup>

WSN is een keratinisatiestoornis van de slijmvliezen, waarbij verantwoordelijke mutaties zijn aangetoond in *KRT4* en *KRT13*.<sup>4,7,8</sup> De keratinegenen *KRT4* en *KRT13* worden specifiek door de suprabasale keratinocyten van de mucosa tot expressie gebracht.<sup>4,8</sup> De pathogene mutaties in deze keratinegenen zijn alle gelokaliseerd in regio's die coderen voor een van de  $\alpha$ -helices die essentieel zijn voor de heterodimerisatie van *KRT4* en *KRT13* en daarmee de stabiliteit van deze keratinefilamenten.<sup>8</sup> Als gevolg hiervan wordt een verzwakt intracellulair netwerk van keratinefilamenten aangelegd met als gevolg dat de keratinocyten gemakkelijk ten gronde gaan.<sup>4</sup>

Het microscopisch beeld van WSN wordt gekenmerkt door acanthose, parakeratose, hyperkeratose en dyskeratose. Suprabasale keratinocyten tonen vacuolisatie en frequent worden keratinocyten met pycnotische nuclei gezien.<sup>2-4</sup>



Figuur 2. Soortgelijke sponzige, geplooid, dunnere witte plaques op de buccale mucosa.

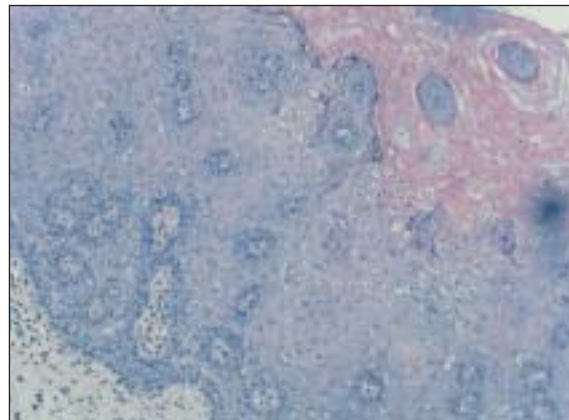


Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan leukoplakie, chemische brandwonden, chronisch trauma (morsicatio buccarum), condylomata en candidosis.<sup>2,7</sup> Slijmvlieslaesies bij pachyonychia congenita, hereditaire benigne intraepitheliale dyskeratose, M. Darier, dyskeratosis congenita, lichen planus en lupus erythematoses kunnen ook lijken op WSN.<sup>2,3,7</sup> Echter, op basis van extraorale afwijkingen, overige klinische bevindingen, familieanamnese en histopathologisch onderzoek kan onderscheid tussen de verschillende aandoeningen meestal worden gemaakt.

Omdat WSN een goedaardige, meestal asymptomatische aandoening is, behoeft deze geen behandeling. In de literatuur wordt op basis van enkele casus wel een gunstige werking gemeld van oraal penicilline, tetracycline, amoxicilline, erytromycine, antimycotische therapie of tetracycline 0,25% orale suspensie.<sup>2,4-7</sup>

Slechts éénmaal werd maligne onttaarding van een WSN gerapporteerd. Dit betrof een immunogecompromitteerde patiënt, bij wie een spinocellulair carcinoom ontstond in een orale WSN-laesie.<sup>2,7</sup> Of de primaire laesie bij deze patiënt werkelijk een WSN is geweest is

overigens niet zeker. Mogelijk betrof het een verruceus type leukoplakie.<sup>5</sup> White sponge naevus wordt op dit moment niet beschouwd als een premaligne afwijking en follow-up is om deze reden dan ook niet geïndiceerd.



Figuur 3. Epidermale papillomatose en acanthose onder een hyperkeratotische hoornlaag. Hoog-epidermaal bevinden zich gevacuoliseerde en dyskeratotische epitheliale cellen. Verspreid worden ook cellen met pycnotische kernen aangetroffen.

#### LITERATUUR

1. Cannon AB. White sponge nevus of the mucosa (naevus spongiosus albus mucosae). *Arch Dermatol Syphilol* 1935;31:365-70.
2. Nichols GE, Cooper PH, Underwood PB, Greer KE. White sponge nevus. *Obstet Gynecol* 1990;76:545-48.
3. Jorgenson RJ, Levin SL. White sponge nevus. *Arch Dermatol* 1981;117:73-6.
4. Chao SC, Tsai YM, Yang MH et al. A novel mutation in the keratin 4 gene causing white sponge naevus. *Br J Dermatol* 2003;148:1125-28.
5. Lamey PJ, Bolas A, Napier SS et al., Oral white sponge naevus: response to antibiotic therapy. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:59-63.
6. Lim J, Ket S. Oral tetracycline rinse improves symptoms of white sponge nevus. *JAAD* 1992;26:1003-5.
7. Lucchese A, Favia G. White sponge naevus with minimal clinical and histological changes: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 2006;35:317-9.
8. Irvine AD, Mclean WHI. Human keratin diseases: the increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. *Br J Dermatol* 1999;140: 815-28.

pagina 446

adv Leo Felicitatie 1/4 fc

# Secundaire anetodermie bij een patiënt met een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom en bij een patiënt na penicillamine-D-gebruik

E.A. Hamminga, M.H. Vermeer

## INLEIDING

Anetodermie wordt gekenmerkt door een scherp begrensd gebied van atrofische, rimpelige huid met verlies van dermale substantie bij palpatie ten gevolge van een lokaal verlies van elastine. Er is sprake van primaire anetodermie wanneer er geen geassocieerde onderliggende ziekte kan worden gevonden. Secundaire anetodermie is geassocieerd met een diversiteit aan aandoeningen. Wij beschrijven hier een tweetal patiënten met anetodermie. Bij één patiënt ontstond de anetodermie bij een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom en bij één patiënt ontstond de aandoening na behandeling met penicillamine-D.<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### CASUS 1

#### Anamnese

Een 49-jarige vrouw bekend met het syndroom van Sjögren presenteerde zich met een sinds drie jaar in aantal toenemende, asymptomatische rode huidlaesies op de romp. Een deel van de huidafwijkingen was spontaan in regressie gegaan met achterlating van een rimpelige huid. De patiënte gebruikte hydroxychloroquine en dextran/hypromellose-oogdruppels.

#### Dermatologisch onderzoek

Verspreid op de buik en rug bevonden zich meerdere scherp begrensde, vast aanvoelende erythemateuze plaques en noduli. Daarnaast nummulaire, huidkleurige en gehyperpigmenteerde, scherp begrensde atrofische gebieden met fijne rimpeling van de huid (figuur 1).

#### Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek toonde verspreid in de dermis, deels perivascuair gelegen infiltraten bestaande uit kleincellige proliferaties van B-cellen met monotypische

## Samenvatting

Er worden twee patiënten gepresenteerd met scherp begrensde huidlaesies met atrofische, fijn rimpelige huid en met verlies van dermale substantie bij palpatie. Histologisch onderzoek liet een focaal tot compleet verlies van elastine weefsel zien in de papillaire en midreticulaire dermis, passend bij de diagnose anetodermie. Anetodermie wordt onderverdeeld in een primaire en secundaire vorm. Bij onze patiënten was de anetodermie secundair aan een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom (patiënt 1) en secundair aan het gebruik van penicillamine-D (patiënt 2).

## Summary

Two patients are presented with circumscribed areas of flaccid skin. On histopathologic examination focal to complete loss of elastic tissue in the papillary and mid-reticular dermis was seen, consistent with the diagnosis of anetoderma. Anetoderma is classified into primary and secondary anetoderma. In our patients anetoderma was secondary to a primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (patient 1) and to penicillamine-D treatment (patient 2).

### secundaire anetodermie - primair cutaan marginale zone B-cel lymfoom - penicillamine-D

### secondary anetoderma - primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

uitrijping naar plasmacellen aan de randen van de infiltraten en subepidermaal, passend bij een primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom. De Elastica von Gieson (EvG)-kleuring liet een afname en fragmentatie van elastinevezels zien. Er was tevens sprake van histiocyttaire bijmenging met vorming van meerkernige reuscellen en elastofagocytose (figuur 4).

#### Aanvullend laboratoriumonderzoek

*Borrelia burgdorferi*-serologie was negatief.

#### Diagnose

Primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom met secundaire anetodermie.

#### Therapie en beloop

Het marginale zone B-cel-lymfoom werd behandeld met radiotherapie. Gedurende de 'follow-up'-periode

Tabel 1. **Dermatosen geassocieerd met anetodermie.**

Infectieus	Post-hepatitis B-vaccinatie, HIV-infectie, perifolliculitis, varicella, syfilis, tuberculose, acrodermatitis chronica atrophicans, borreliose
Auto-immuun	Chronische discoïde en systemische lupus erythematodes, antifosfolipidensyndroom
Inflammatoir	Lichen planus, urticaria pigmentosa, acne vulgaris, juveniel xanthogranuloom, sarcoidose, insectenbeet, prurigo nodularis, granuloma annulare
Tumoren en deposities	Melanocytaire naevi, dermatofibroom, nodulaire amyloïdosis, marginale zone B-cel-lymfoom, xanthoom
Geneesmiddelen	Penicillamine-D

ontstonden er nog enkele nieuwe erythemateuze noduli, waarvan enkele spontaan verdwenen met achterlating van anetodermie.

## CASUS 2

### Anamnese

Een 32-jarige vrouw bekend met de ziekte van Wilson, waarvoor zij penicillamine-D gebruikte, werd naar ons verwezen met sinds zeven jaar bestaande jeukende en pijnlijke huidafwijkingen in de nek. Elders werd de patiënte onder de diagnose elastosis perforans serpiginosa (EPS) behandeld met cryotherapie, elektrocoagulatie en curettage, waarna hypertrofische littekens ontstonden. Deze werden behandeld met triamcinolonacetonide-injecties. Aan medicatie gebruikte patiënte penicillamine-D, acetylcysteïne, ibuprofen, paracetamol, rofecoxib, colchicine en een oraal anticonceptivum.

### Dermatologisch onderzoek

De hals en nek toonden meerdere vast aanvoelende erythematosquameuze papels met een boogvormige verhe-



Figuur 1. Scherp-begrensde gebieden van 1,5 tot 2 cm met slappe atrofisch rimpelige huid.

ven rand. Daarnaast waren er hypertrofische littekens en enkele lenticulaire gebieden met slappe rimpelige huid zichtbaar (figuur 2).

### Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek toonde in de dermis kleine fragmentjes amorf eosinofiel materiaal omgeven door dunne en talrijke histiocyten en meerkernige reuscellen met elastofagocytose. Hieromheen een diffuus verspreid matig dens gemengd ontstekingsinfiltraat alsmede oedeem en in de oppervlakkige dermis gedilateerde bloedvaatjes. Er werd geen perforatie van de epidermis gezien.

In de EvG-kleuring werden abnormale en gedege-nerede elastine vezels met laterale kleine uitsteeksel gezien, gerangschikt volgens een zogenaamd 'bramenstruik- of zaagtandpatroon' (figuur 3).

### Diagnose

Anetodermie en elastosis perforans serpiginosa bij penicillamine-D-gebruik.

### Therapie en beloop

Gezien het belang van de medicatie voor patiënte werd in overleg met haar de penicillamine-D gecontinueerd.

## BESPREKING

Anetodermie (anetos, betekent slap in het Grieks) is een scherp begrensd gebied van atrofische, rimpelige huid met verlies van dermale substantie bij palpatie ten gevolge een gelokaliseerd verlies van elastine. Klinisch zijn de laesies atrofisch, maculeus of papuleus, meestal huidkleurig en tussen de 1 en 2,5 cm in diameter.

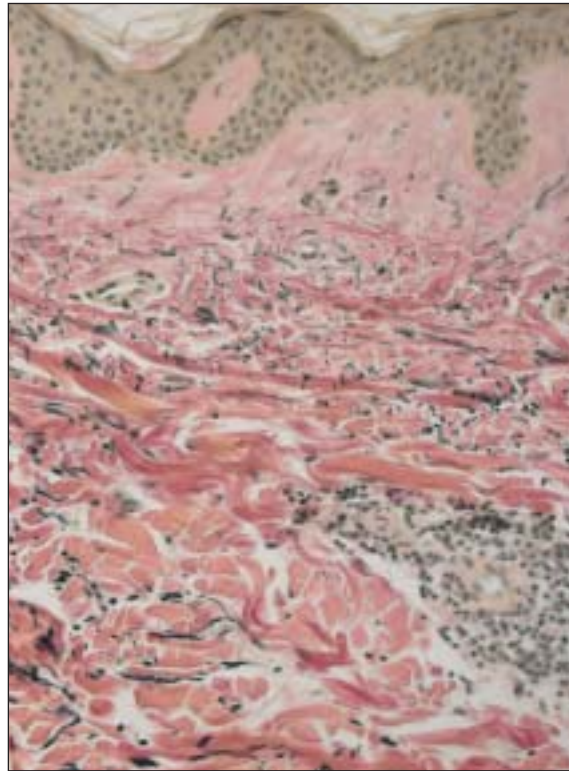
Er is sprake van primaire anetodermie wanneer er geen onderliggende geassocieerde ziekte wordt gevonden. Men spreekt van het Jadassohn-Pellizari-type wanneer de anetodermie vooraf is gegaan door erythemateuze of urticariële laesies. Bij het Schweninger-Buzzi-type zou de anetodermie niet worden voorafgegaan door andere huidafwijkingen.<sup>1</sup> Dit onderscheidt lijkt echter meer van historisch dan van klinisch belang, aangezien bij één patiënt beide typen anetodermie naast elkaar kunnen



Figuur 2. Links erythemateuze papels met verheven boogvormige rand (EPS-laesies), rechts enkele lenticulaire gebieden met slappe rimpelige huid (anetodermie) en hypertrofische littekens.



Figuur 3. EvG-kleuring: abnormale en gedegenererde elastinevezels gerangschikt volgens een zogenaamd 'bramenstruik of zaagtandpatroon'.



Figuur 4. EvG-kleuring: afname en fragmentatie van elastinevezels. In de dermis is tevens een dicht infiltraat van lymfoïde cellen te zien behorende bij het marginale zone B-cel-lymfoom.

bestaan en er geen verschillen in histologie of prognose worden gevonden.

Secundaire anetodermie is geassocieerd met autoimmuunziekten, inflammatoire huidziekten, cutane infecties, huidneoplasmieën en gebruik van geneesmiddelen (zie tabel 1).

De eerste casus, die reeds eerder werd beschreven, toont de associatie van anetodermie met een huidmaligniteit (primair cutaan marginale zone B-cel-lymfoom). Secundaire anetodermie is eerder ook bij andere typen B-cel-proliferaties beschreven, onder andere bij een cutaan plasmacytoom, cutane B-cel hyperplasie, immunocytoom en een posttransplantatie B-cel-lymfoproliferatie.<sup>2</sup> Casus 2 toont de associatie van anetodermie en EPS met gebruik van penicillamine-D. Penicillamine-D is een efficiënte koperchelator, die gebruikt wordt bij de behandeling van de ziekte van Wilson, een koperstapelingsziekte. Penicillamine-D remt de activiteit van het koper-afhankelijke enzym lysyloxidase, wat resulteert in een verstoorde maturatie en cross-linking van de elastinevezels. Van de patiënten die penicillamine-D gebruiken krijgt 25 tot 50% huidafwijkingen, meestal pas na enkele jaren behandeling. Als gevolg van het verstoorde elastinemetabolisme bij penicillamine-D-gebruik, kunnen verschillende typen huidafwijkingen ontstaan die variëren van relatief kleine huidafwijkingen met het beeld van een anetodermie of EPS tot grotere arealen, waarbij de huidafwijkingen zijn beschreven als een pseudo-pseudoxanthoma elasticum en cutis laxa.<sup>3</sup> Ook combinaties van verschillende typen huidafwijkingen zijn beschreven.

Bij EPS wordt het afwijkende elastine door transepidermale eliminatie uit de dermis verwijderd. Hoewel de klinische presentatie bij casus 2 suggestief was voor een combinatie van secundaire anetodermie met een EPS werd geen perforatie van de epidermis in het biopt aangetroffen.

Histopathologisch wordt anetodermie gekenmerkt door focaal tot compleet verlies van elastine in de papillaire en/of midreticulaire dermis. In de EvG-kleuring worden abnormale, irregulaire en gefragmenteerde elastinevezels gezien. Bij casus 2 zagen wij in de EvG-kleuring abnormale en gedegenererde elastinevezels met laterale kleine uitsteeksels volgens een zogenaamd 'bramenstruik- of zaagtandpatroon'. Dit in de Engelse literatuur genoemde 'saw-tooth' of 'toothbrush-like' patroon is typisch voor penicillamine-D-geïnduceerde elastineafwijkingen. De elastinefragmenten kunnen worden gefagocyteerd door histiocyten (elastofagocytose).

Het is van belang anetodermie te onderscheiden van andere aandoeningen met elastine-afwijkingen, aangezien deze gepaard kunnen gaan met aanzienlijke comorbiditeit. De differentiële diagnose van elastine-afwijkingen omvat onder andere middermale elastolyse, pseudoxanthoma elasticum, cutis laxa en EPS. Middermale elastolyse en cutis laxa worden klinisch gekenmerkt door een meer diffuus of gegeneraliseerd patroon. EPS wordt gekenmerkt door papels in een ring- of slangvormig patroon, pseudoxanthoma elasticum door gele conflu-



erende papels. Verworven cutis laxa kan gepaard gaan met levensgevaarlijke schade aan de elastische vezels in vitale organen. Anetodermie en middermale elastolyse kunnen de voorbode of het gevolg zijn van een systemische ziekte. Pseudoxanthoma elasticum is geassocieerd met oculaire en cardiovasculaire afwijkingen.<sup>1</sup>

Gerandomiseerde klinische trials naar de behandeling van aandoeningen van het elastineweefsel ontbreken. Behandeling van anetodermie met acetylsalicylzuur, aminocapronzuur, fenytoïne, dapsone, vitamine E, niacine, penicilline, colchicine en hydroxychloroquine hebben wisselende kortetermijnresultaten laten zien. Op de lange termijn waren deze therapieën over het algemeen niet succesvol.<sup>1</sup> Bij huidafwijkingen ten gevolge van het

gebruik van penicillamine-D kan verbetering of stabilisatie worden verwacht na staken van deze therapie.<sup>3</sup>

#### LITERATUUR

1. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, et al. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:165-85; quiz 186-8.
2. Vermeer MH, Hoefnagel J, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma with secondary anetodermia in a patient with Sjögren syndrome. In: G. Burg, W. Kempf. Cutaneous lymphomas: unusual cases 2. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006.
3. Becuwe C, Dalle S, Ronger-Savle S, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-3.

## INGEZONDEN

# De positief-voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom

**A. Sommer, M. Thissen, N. Kelleners-Smeets**

Collega's Pop Stefaniya et al. constateren dat met een positief-voorspellende waarde van 80% voor het basaalcelcarcinoom (BCC) een biopst voor histopathologisch onderzoek overbodig wordt.<sup>1</sup> Wat ontbreekt in dit artikel zijn of het een primaire dan wel een recidiverende tumor betreft en het histopathologische type van de geëxideerde BCC's. En juist dit histopathologische type (verkregen middels een biopst) is essentieel bij de bepaling van een geschikte behandeling van het BCC. De afgelopen jaren zijn er diverse alternatieve behandelingen voor een standaardexcisie aan het therapeutisch arsenaal van het BCC toegevoegd. Zo kunnen superficiële BCC's uitstekend behandeld worden met fotodynamische therapie (PDT) of imiquimod. Het voordeel van deze beide therapieën voor de patiënt is dat een excisie en daarmee een litteken wordt voorkomen. Een bijkomend voordeel van deze behandelingen is dat in het geval van PDT de verpleegkundige de behandeling kan uitvoeren en in het geval van imiquimod de patiënt zelf de behandeling kan toepassen. De dermato-

loog controleert in dit geval alleen maar de effectiviteit van de behandeling wat bij kan dragen tot een efficiëntere praktijkvoering. Aan de andere kant is aangetoond dat Mohs' micrografische chirurgie de voorkeur geniet bij grotere sprieterig groeiende en recidief BCC's gelocaliseerd in het gelaat.

De indicatie voor directe excisie zonder voorafgaande histopathologische verificatie d.m.v. een biopst lijkt ons inziens beperkt tot een gepigmenteerd BCC waarbij een maligne melanoom in de differentiaaldiagnose staat.

In iedere praktijk zijn er de zogenoemde 'verzamelers'. Hierbij wordt aanvankelijk vaak histopathologisch onderzoek uit alle van BCC verdachte laesies ingezet. Bij volgende oncologische controles van deze patiënten kan soms aan de hand van de kliniek en de duur van een nieuw ontstane laesie het beleid bepaald worden zonder dat er iedere keer een biopst wordt genomen.

Ons inziens doen we onze eigen expertise tekort als alle patiënten met een BCC middels een excisie worden behandeld. Gelukkig biedt ons vak meer diversiteit.

#### LITERATUUR

1. Pop Stefaniya N., Blanken R., Vodegel R.M. De positief-voorspellende waarde van de klinische diagnose basaalcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2006; 16: 237-40.

Correspondentieadres:  
N. Kelleners-Smeets, Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht,  
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, E-mail: mailto:Nsme@sder.azm.nl



## COMMENTAAR

Wij willen de collega's Sommer et. al. danken voor hun aanvulling op ons artikel.

Collega Sommer et. al. vrezen dat door onze aanpak de expertise van de dermatoloog tekort wordt gedaan en achten de indicatie voor directe excisie van voor BCC verdachte laesies zeer beperkt. Een aanvulling is daarom op zijn plaats.

Door ons werden alleen die laesies direct geëxcideerd die klinisch erg suspect waren voor een BCC en eenvoudig konden worden verwijderd (in de praktijk vrijwel alleen afwijkingen klinisch passend bij nodulair BCC). Alle andere afwijkingen (klinisch lastig te classificeren afwijkingen, tumoren die niet eenvoudig konden worden geëxcideerd, grotere superficiële BCC's in aanmerking komend voor PDT, mogelijke recidieven e.d.) werden gebiopteerd. Histopathologisch onderzoek van

de direct geëxcideerde laesies wees uit dat het in 86% (2002) en 80% (2004) van de gevallen om een BCC ging. Daarbij betrof het vrijwel zonder uitzondering een nodulair BCC. De direct geëxcideerde afwijkingen werden vrijwel altijd (96% in 2002 en 93% in 2004) radicaal verwijderd.

De gebiopteerde afwijkingen werden mede afhankelijk van de histopathologische diagnose behandeld middels excisie (dermatoloog of plastisch chirurg), PDT, imiquimod, cryochirurgie of radiotherapie.

De boodschap van onze studie is dat dermatologen een vrij groot deel van de patienten die zich bij hen presenteren met een BCC (kleine laesies + klinisch evident + geschikt voor primaire excisie) direct kunnen helpen. Deze methode is patiëntvriendelijk, efficiënt, levert cosmetisch vrijwel altijd fraaie resultaten op en doet de expertise van de dermatoloog in onze ogen beslist niet tekort. Het is juist de dermatoloog die door zijn getrainde blik deze keuze kan maken.

Correspondentieadres:  
Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden.  
E-mail: r.blanken@znb.nl

N. Pop Stefanija, R. Blanken, RM Vodegel

## VERENIGINGSNIEUWS

### FEDERATIE VAN MEDISCH-WETENSCHAPPELIJKE VERENIGINGEN (FMWV/FEDERA)

#### Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen in Nederland:

bevordert goed klimaat voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en onderwijs in Nederland:

- door het realiseren van synergie tussen verenigingen en
- behartiging van wetenschappelijke, verenigingsoverstijgende belangen met name bij de regelgeving.

Aangesloten aantal verenigingen: 35 met 12.000 leden  
Bestuur FMWV: Algemeen Bestuur: vertegenwoordigers van de aangesloten verenigingen  
Dagelijks Bestuur: wordt gekozen uit het Algemeen Bestuur.

#### Activiteiten FMWV:

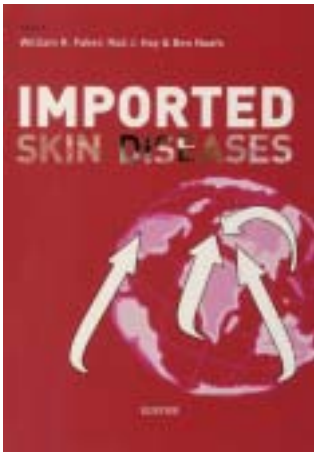
- organisatie van jaarlijkse Medisch-Wetenschappelijke Dag (MWD)
  - o met uitreiking van de Federaprijs aan een vooraanstaand wetenschapper
  - o en organisatie van een aansluitende Publieksdag (Medische Dag of Patiëntendag)

- zelfregulering in verband met regelneming rond medisch-wetenschappelijk onderzoek
- o herbergt de COREON: Commissie Regelgeving Observationeel Onderzoek (samen met de Vereniging voor Epidemiologie)
- o totstandbrenging en implementatie van gedragscodes (Goed Gedrag en Goed Gebruik)
- o meedenken bij implementatie Europese richtlijn experimenteel geneesmiddelenonderzoek
- aandacht voor carrièreperspectief van jonge wetenschappers in relatie tot stafopbouw in UMC's (in samenwerking met V.M.W.O.)
- betrokken bij onderbouwing en formulering wenselijkheden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek in verband van het European Health Forum van Clingendael (Den Haag)
- op verzoek voeren van secretariaat en contributieheffing voor sommige medisch wetenschappelijke verenigingen.

#### Communicatie:

- www.federa.org
- (tezamen met ZonMw uitgegeven) tijdschrift *Mediator*
- kwartaalbulletin

## BOEKBESPREKING



*Imported Skin Diseases,*  
 Maarsse: Elsevier Gezondheidszorg, 2006  
 Editors: Prof. William R. Faber, MD  
 PhD dermatoveneroloogist, Prof. Roderick  
 J. Hay, DM FRCP FRCPATH and  
 Bernard Naafs MD PhD Dipl. TM&H  
 Dermatoveneroloogist.  
 ISBN-10 90 352 2804 9  
 ISBN-13 978 90 352 2804 9  
 Prijs € 49,50

Zij die een snelle oriëntatie op dit boek, de editors, de auteurs en de “images on line” willen, kunnen kijken op [www.importedskindiseases.com](http://www.importedskindiseases.com). Gemakkelijker kan het niet.

Het is alweer zo'n 15 jaar geleden dat in de Glaxo-serie het boek “Import Dermatologie” onder redactie van Faber en Naafs uitkwam. Met deze Engelstalige uitgave “Imported skin Diseases”, waaraan overigens ook diverse Nederlanders hebben meegewerkt, krijgt de importdermatologie een breder en sterker funda-

ment dan gegeven kon worden met de bovengenoemde Nederlandstalige uitgave.

Dat dit boek van belang is voor elke praktiserende dermatoloog behoeft geen betoog. Wij worden allen geconfronteerd met patiënten die zich na een bezoek aan de tropen melden met huidafwijkingen die tijdens het verblijf in de tropen of kort daarna ontstonden. Dat deze huidafwijkingen vaak infectieus van aard zijn ligt, gezien het vaak korte verblijf in de vreemde omgeving, voor de hand.

Ronduit handig zijn de achterin het boek opgenomen geografische distributies van verschillende aandoeningen en flow charts. De flow charts geven een symptomatische benadering te zien van de volgende veel voorkomende verschijnselen: jeuk, ulceraties, koorts en uitslag, crustae, vergrote lymfklieren en de diagnostiek van lepra.

Kortom een aanrader voor elke dermatoloog en ook voor iedere praktiserende arts die te maken krijgt met patiënten met geïmporteerde huidziekten. De prijs van € 49,50 kan voor niemand een bezwaar zijn.

*Dick de Hoop*

*Skin Immune Mechanisms in Health and Disease*  
 309 pagina's  
 Barbara S. Baker  
 Beckenham (UK): Garner Press, 2006  
 ISBN 978-0-9551603-0-1  
 € 60

Nog maar één jaar geleden is de derde editie verschenen van ‘Skin Immune System’ (een multi-auteur werk onder redactie van Jan Bos), een omvangrijk en gewaardeerd standaardwerk over het immuunsysteem van de huid en immunologisch-gemedieerde huidziekten. De vraag doet zich voor of dit nieuwe boek van Barbara Baker hier iets aan toevoegt. Het antwoord hierop is een volmondig ja.

Met name recente inzichten in het aangeboren immuunsysteem (“innate immunity”) worden uitgebreid besproken, iets dat in het boek van Bos et al. noodzakelijkerwijs onderbelicht is gebleven, gezien de stormachtige ontwikkelingen in dit veld. Zo wordt er een zeer gedetailleerde beschrijving gegeven van antimicrobiële eiwitten in de huid (zoals b.v. de defensines), en komen de laatste inzichten over de toll-like receptoren (TLRs) aan bod. TLRs zijn membraanreceptoren die microbiële structuren herkennen en op deze wijze het aangeboren en adaptieve immuunsysteem alarmeren. Naar verwach-

ting zullen deze moleculen van groot belang blijken te zijn voor huidinfecties en voor ziekten als psoriasis en atopisch eczeem. Omdat het hier om een boek gaat dat door één auteur is geschreven, sluiten de hoofdstukken goed aan en is er weinig overlap. Barker heeft geprobeerd om te voorkomen dat het een opsomming van literatuurgegevens wordt door soms een model te presenteren ter afsluiting van een hoofdstuk.

Het boek is up-to-date getuige het feit dat de recente ontdekking van de proteaseremmer SPINK5 als kandidaat-gen bij atopisch eczeem vermeld wordt. Toch is ieder boek gedoemd om snel te verouderen, zo ook dit boek. De zeer recente, revolutionaire ontdekking dat het huideiwit filaggrine een belangrijke rol speelt bij atopisch eczeem en astma heeft het net niet gehaald. Over het geheel genomen is het boek evenwichtig te noemen, maar de keuze van de ziekten is soms wat vreemd. Zo worden er 30 bladzijden besteed aan SLE, terwijl aandoeningen als lichen planus en graft-versus-host disease niet worden genoemd. Het boek beoogt een beknopte weergave te zijn van de laatste inzichten m.b.t. immuunsysteem en huid, en is daarin geslaagd. De uitvoering is sober en de omvang is beperkt gehouden, evenals de prijs. Een aanrader.

*Joost Schalkwijk*

*Systemische medicatie in de dermatologie*

116 pagina's

E.L. Swart, R.I.F. van der Waal,

G. Kirtschig

Maarn: Prelum Uitgevers, 2006

ISBN 90-8562-018-X

Prijs € 19,50

Het boekje 'Systemische medicatie in de dermatologie' is primair bedoeld voor dermatologen, apothekers en huisartsen. Het is echter met name een praktische hulp voor de dermatoloog bij het veilig toepassen van systemische middelen.

De auteurs beschrijven in dit 120 pagina's dikke boekje de in de dermatologie gebruikelijke systemische therapieën, inclusief de 'biologicals'. De indicaties, contra-indi-

caties, interacties, bijwerkingen, dosering, controleschema's, geregistreerde toepassingen en mogelijk 'off-label'-gebruik worden behandeld. Ook is per middel een korte literatuurlijst opgenomen. Het boekje bevat een register met stof- en merknamen.

Hoewel het boekje, zover van toepassing, aansluit bij de 'richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis' van de NVDV, mis ik verwijzingen naar vigerende richtlijnen.

Al met al is dit handzame boekje wat mij betreft een echte 'aanrader'.

Pieter van der Valk



## Nieuwe editie van Dermatica op Recept

In juli 2006 is de derde, herziene uitgave van Dermatica op Recept verschenen. Een nieuwe editie was nodig in verband met een aantal wijzigingen in de opgenomen bereidingen en de toevoeging van een aantal nieuwe voorschriften. Naast deze aanpassingen zijn voorts nog verschillende veranderingen aangebracht en is de volledige tekst opnieuw kritisch beoordeeld door de Nederlandse Werkgroep Dermatotherapie.

Uitgangspunt van Dermatica op Recept is nog steeds het beschrijven van gestandaardiseerde voorschriften voor de dermatologische apotheekbereidingen, met als doelstelling het waarborgen van een goede kwaliteit van de farmacotherapie.

De spelregels bij het voorschrijven uit de vorige editie zijn aangepast aan de in 2004 vastgestelde Multidisciplinaire Afspraken Dermatologische Apotheekbereidingen. Deze afspraken tussen de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie zijn destijds opgesteld om de rationaliteit van de apotheekbereidingen te bevorderen en de samenwerking tussen dermatologen en apothekers te verbeteren.

Wat zijn de belangrijkste veranderingen in de nieuwe editie van Dermatica op Recept?

In de eerste plaats is de indeling van de hoofdstukken gewijzigd. De beschrijving van de FNA-preparaten is bijvoorbeeld verplaatst van hoofdstuk 8 naar hoofdstuk 3.

Belangrijker is de vermelding van een aantal nieuwe

standaardvoorschriften. Nieuw zijn opgenomen het triamcinolonsalicylzuur-smear, de triamcinolonsalicylzuur-crème en de triamcinolonureum-crème. Ook nieuw is de vermelding van sulfacetamidezwavel-crème voor de behandeling van rosacea.

In de vorige uitgave van Dermatica op Recept werden verschillende toevoegingen aan FNA-voorschriften beschreven. In de nieuwe uitgave zijn veel van deze toevoegingen als standaardvoorschrift opgenomen.

Verwijderd zijn de voorschriften voor melkzuur en testosteronpropionaat. Het gebruik van melkzuur als monotherapie werd niet langer zinvol geacht. De werkzaamheid van testosteronpropionaat bij lichen sclerosus van de vulva is omstrepen en bovendien is voor de behandeling van deze aandoening een goed alternatief beschikbaar.

Dermatica op Recept is weer bijgewerkt en kan hopelijk de komende jaren voorzien in de behoefte aan informatie over dermatologische apotheekbereidingen. De Nederlandse Werkgroep Dermatotherapie verwelkomt commentaar en suggesties voor aanvullingen op de nieuwe uitgave (E-mail: t.joosten@winap.nl).

J.G. van der Schroeff<sup>1</sup> en A.A.M. Joosten<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Afdelingen Dermatologie, Ziekenhuis Bronovo en HagaZiekenhuis, Locaties Rode Kruis en Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

<sup>2</sup> Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag

## VERBEELDING VAN DE HUID

## Papepelschaamte

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

*Dit is deel 2 van een drieluik over het thema 'schaamte'*

Voor welke ziektes schamen mensen zich eigenlijk? Waarom en zegt dat misschien iets over onze samenleving? Voor het Land van Schaamte bestaat geen reisgids, daarom gingen wij, bij gebrek aan echte deskundigen, te rade bij dokters. Wij benaderden negen bevriende artsen: zes huisartsen, een verpleeghuisarts, een dermatoloog en een neuroloog. Volgens hen is een rangorde geven van ziektes waarvoor mensen zich schamen 'onmogelijk'. 'Mensen kunnen zich voor allerlei zaken schamen waar een 'normaal mens' niet over zou prakkiseren', meent een hoogleraar huisarts-geneeskunde. Een ander vult dat aan: 'De schaamteladder is een kaleidoscoop zonder frequentieverdeling. Iedere huisarts weet dat de mate waarin iemand een aandoening heeft, helemaal niets zegt over de last die hij daarvan ervaart of de gevoelens van schaamte die erbij horen. Zo kunnen mensen zich diep schamen voor een klein plekje op de huid, waar anderen – aangedaan door tientallen plekken – hier geen enkele moeite mee hebben. Dit hangt onder meer af van het zelfbeeld, het gevoel van eigenwaarde, de acceptatie van ongemak of ziekte en het belang dat iemand hecht aan het oordeel van anderen.'

Uit alle antwoorden op onze beperkte e-mail-enquête hebben wij toch wat elementen kunnen groeperen, zonder daarbij een rangorde te geven:

**Schaamte in de spreekkamer**

- huidziekten (zoals eczeem, psoriasis, acne, vitiligo, alopecia areata, spataderen, wijnvlek)
- uiterlijk (zoals flaporen, 'cellulitis', hangborsten, vetrollen, striae, overmatige lichaamsbehaarings)
- andere ziekten (zoals CVA, epilepsie, Parkinson, lymfoedeem na borstkanker)
- geestelijke afwijkingen en achteruitgang (zoals zwakzinnigheid, psychiatrische aandoeningen)
- immobiliteit/lichamelijke handicap (zoals een been missen), aangewezen zijn op een wandelstok, rollator, rolstoel
- relationele kwesties (inclusief overspel)
- problemen met geslachtsorganen (zoals vaginale afscheiding, condylomata, herpes, incontinentie)

- seksuele problemen (zoals impotentie)
- sociale problemen (armoede, werkloosheid, drank, relatieproblemen)
- angst om een ziekte onder de leden te hebben
- varia (blozen, schoonmaakdrang, lichaamsgeur).

**ONDER DE GORDEL**

Wie de schaamtetabel beziet, kan slechts concluderen: dit is voor een niet onaanzienlijk deel het vakgebied van de dermatoloog. De opsomming verbaast verder nauwelijks. Schaamte over uiterlijkheden lijkt een moderne kwaal. Niet eerder in de menselijke geschiedenis zijn schoonheidsidealen zo breed verkondigd, dankzij de moderne media. Nooit eerder ook was, vooral dankzij plastische chirurgie, het lichaam zo maakbaar. Borstoperaties om cosmetische redenen zijn een geaccepteerd fenomeen. Waar onze grootouders vrede moesten hebben met flaporen, liggen wij er wakker van. Zij konden er niets aan doen – aan die flaporen – de huidige generatie wel.

Gevoelens van schaamte lijken vooral op te doemen bij intieme zaken, dus problemen met seksualiteit en medische kwalen die te maken hebben met de geslachtsorganen. Afnemende seksuele verlangens en vermogens, alsmede aandoeningen van de geslachtsdelen raken de



Illustratie uit het boek 'Heftig Vel' (2002).

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, 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

mens letterlijk 'onder de gordel'. Hiertoe behoren ook heel gewone ouderdomskaaltjes als hemorroïden en incontinentie. Vooral wanneer voor dit ongewilde urineverlies een luier nodig is, voelen mensen zich beschaamd, vanuit het idee dat ze terugkeren tot de kinderjaren. Het gevoel van onzindelijkheid vinden wij vreselijk.

Schaamte rond seksualiteit en intimiteit zijn goed te verklaren vanuit de geschiedenis, want het praten over seksualiteit en intimiteit werd eeuwenlang verdrongen naar de achtergrond. Wie op televisie allerlei bekende en onbekende mensen open en soms schokkend hoort vertellen over intieme details, zou denken dat 'openheid' het kenmerk van deze tijd is. Die openheid – wat ziekte en schaamte betreft – dringt slechts mondjesmaat door tot de spreekkamer van de dokter.

Er is een nog puntje waarover de geraadpleegde artsen het eens zijn: veel mensen schamen zich als blijkt dat hun angst voor een bepaalde aandoening ten onrechte blijkt te zijn. Een of ander bobbeltje zorgt voor ongelooflijke paniek en angst en de dokter ziet met één oogopslag dat het niets is. Schaamte over de onterechte angst overheerst dan soms zelfs de opluchting. Het gaat, zo lijkt het, om twee uitingen van schaamte. De schaamte voor de bezorgdheid sec, en de vrees dat de dokter wellicht denkt 'wat een aansteller'. 'Angst is niet *cool*', zegt een huisarts.

Noch schaamte...

## VAN OUDSHER

Gêne en schaamte voor ziekte, of voor een onwillig lijf en leden, kunnen op heel jonge leeftijd opdoemen. De wat oudere bedplasser krijgt schaamte met de paplepel ingegeven. Het kind dat het overkomt, zij getroost. Hij bevindt zich in beroemd gezelschap. De beroemde schrijver George Orwell vertelt het volgende over zijn kinderjaren onder de sardonische titel *Such, such were the Joys*.<sup>1</sup> Hij zit op kostschool en gaat bedwateren, door de verandering van omgeving naar hij vermoedt. Hij beseft dat er maar één straf op staat, een pak rammel, en daarom bidt hij: 'Please God, do not let me wet my bed!' Op een middag wordt hij bij de vrouw van de bovenmeester geroepen die hem voor het laatst waarschuwt. Als hij nog één keer in bed plast, zal de gewoonte eruit geslagen worden. Hij schaamt zich, voornamelijk omdat zijn geheim blijkbaar uitgelekt is en plast onvermijdelijk opnieuw in bed. Hij wordt bij de bovenmeester met de bijnaam Sambo geroepen. Deze voltrekt de straf met een rijzweep terwijl hij het jambisch metrum herhaalt 'you dir-ty lit-tle boy.' Tot zijn verbazing voelt hij geen pijn, maar zijn grijns verraadt hem. De tweede aframmeling volgt, tot de zweep doormidden knapt. Nog steeds geen pijn, wel de wrange mengeling van angst en schaamte en het besef dat bedwateren niet alleen slecht is maar ook dat het onwillekeurig gebeurt. Dat is voor Orwell het meest treffende: blijkbaar kun je zondigen zonder dat je het wilt en zonder dat je iets kunt doen om het te

vermijden. Tientallen jaren later beschouwt Orwell deze constatering als een mijlpaal in zijn leven, met als bron: het gevoel van schaamte. Terzijde, na de aframmeling stopte het bedplassen...

## WOLVENGEHUIL

Schaamte heeft te maken met het negatief oordeel door een ander. Gevoelsmatig, tegen beter weten in, identificeert de schamer zich met de negatieve beoordelaar, als hij zich afhankelijk voelt van diens oordeel. Wie zich schaamt, heult vaak met de vijand, namelijk degene die negatief beoordeelt, en misschien zelfs minacht.<sup>2</sup> De psycholoog Gershen Kaufmann beweert: 'Schaamte is een ziekte van de ziel. Het is de meest hartverscheurende ervaring van het zelf door het zelf, gevoeld in vernedering of lafheid, of in een gevoel van falen in het succesvol omgaan met een uitdaging. Schaamte is een wond die van binnenuit gevoeld wordt, en ons afzondert van zowel onszelf als van elkaar.'<sup>3</sup> Dat lijkt ietwat pathetisch. Want schaamte heeft een functie, net als andere gevoelens en emoties. Gevoelens helpen de mens in zijn volwassenwording. Mensen die zich schamen hebben de neiging zich terug te trekken om met zichzelf in het reine te komen, hun zelfbeeld te repareren en het zelf-respect te herwinnen.

Schaamte in de spreekkamer is nog nauwelijks onderzocht. De Poolse dichter Zbigniew Herbert schreef: *'Toen ik heel ziek was verliet de schaamte me zonder protest onthulde ik aan vreemde handen verried ik vreemde ogen de armzalige geheimen van mijn lichaam. Ze drongen in me en mijn vernedering werd nog groter.'*<sup>4</sup>

Een fraaie strofe die tot nadenken stemt, want Herbert maakt duidelijk hoeveel schroom een patiënt eerst moet overwinnen om zich over te leveren aan een arts, diens onderzoekende ogen, handen en vragen. Maar dat opzij schuiven van schaamte is slechts een tijdelijke overwinning want, in de ogen van de dichter Herbert, ervaart de patiënt het daaropvolgende consult als een vernedering. Overdreven? Wie weet...

Het blootleggen van lichaam en ziel van een patiënt vereist veel tact, want de intimiteit van een patiënt is snel met voeten te treden, ook al gebeurt het meestal onwillekeurig of op kousenvoeten.

## LITERATUUR

1. Orwell S, Angus I (Eds.). The collected essays, journalism and letters of George Orwell. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1967.
2. Pruis M. De ervaren schamer – interview met Louis Tas. *De Groene Amsterdammer*, 10-3-1999.
3. Kaufman G. The psychology of shame: theory and treatment of shame-based syndromes. New York: Springer, 1989.
4. Herbert Z. Schaamte. In: Herbert Z. Verzamelde gedichten. Amsterdam: De Bezige Bij, 1999:527.



4x bijsluiter

cover III

adv Roche Possay Nutrilogie fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc