

DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

ARTIKELLEN

Diabetische ulcera: nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wondbehandeling

Behandeling van een groot basaalcelcarcinoom met imiquimod 5% crème

Omgevings- en erfelijke risicofactoren voor huidkanker

Met rode koontjes: huidige inzichten van rosacea

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Necrobiosis lipoidica, succesvolle behandeling met tacrolimuszalf 0,1%

Neonatale erythrodermie

REFERAAT

Het fenomeen van Raynaud en de rol van capillairmicroscopie

VERBEELDING VAN DE HUID

Troostroos

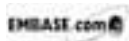
HABARI ZA KAZI?

Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (IV)



cover II
adv Astellas Corporate fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

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

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv.

Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN

Uitgever: M. Blanc

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

Coverontwerp: Mariël Lam

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden 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.

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSgegevens

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

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELN

- 294 **Diabetische ulcera: nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wondbehandeling**
Miriam A.M. Loots, Jan R. Mekkes
- 298 **Behandeling van een groot basaalcelcarcinoom met imiquimod 5% crème**
R.C. Beljaards
- 302 **Omgevings- en erfelijke risicofactoren voor huidkanker**
C. Kennedy
- 312 **Met rode koontjes: huidige inzichten van rosacea**
A.C. de Groot, J. van der Stek, V. Sigurdsson

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 320 **Necrobiosis lipoidica, succesvolle behandeling met tacrolimuszalf 0,1%**
F. Veeger, P.G.M. van der Valk
- 322 **Neonatale erythrodermie**
P. Nijboer, A. Collen, M.H. Vermeer

REFERAAT

- 326 **Het fenomeen van Raynaud en de rol van capillairmicroscopie**
M.N.M. Volman, E.H. Serné, A.E. Voskuyl, P.W. Nanayakkara

VERBEELDING VAN DE HUID

- 329 **Troostroos**
Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

HABARI ZA KAZI?

- 331 **Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (IV)**
Jacqueline Engelen



Diabetische ulcera: nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wondbehandeling

Miriam A.M. Loots¹, Jan R. Mekkes²

INLEIDING

Van alle diabetespatiënten krijgt 2-3% per jaar een diabetisch ulcus. Vijftien procent van alle patiënten wordt minstens eenmaal in zijn of haar leven geconfronteerd met een voetwond.¹ Het recidiepercentage van diabetische ulcera over een periode van 5 jaar wordt geschat op ongeveer 70%.² Een patiënt met diabetes heeft bovendien een 15-maal grotere kans op een amputatie dan een niet-diabeticus.³ De wondgenezing van diabetische ulcera verloopt over het algemeen zeer traag. Uit een meta-analyse van 10 klinische studies blijkt dat slechts ongeveer 24% van de ulcera binnen 12 weken geneest en circa 31% binnen 20 weken.⁴ Verschillende factoren zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor deze trage genezing, zoals verminderde groeisnelheid van de fibroblasten in diabetische wonden, een verminderde respons van fibroblasten en andere cellen op groeifactoren, veranderingen in de samenstelling van de extracellulaire matrix, afname van de antimicrobiële activiteit van leukocyten, en stoornissen in de bloedtoevoer.⁵⁻⁷

De huidige standaardbehandeling voor diabetische ulcera bestaat uit maximale drukontlasting, intensieve wondverzorging, optimale diabetesregulatie, herstel van de circulatie bij ischemie en behandeling van bijkomende complicaties zoals infecties.⁸ De meeste diabetische ulcera genezen met deze standaardmaatregelen. Ongeveer 15% van alle patiënten met diabetische ulcera reageert echter onvoldoende op de conventionele therapie. Bij deze groep is het gerechtvaardigd om nieuwe therapeutische opties uit te proberen, ook indien het gaat om kostbare en/of experimentele therapieën. De laatste jaren zijn er enkele behandel mogelijkheden voor de diabetische voet bijgekomen, voortkomend uit recente technologische ontwikkelingen.⁹ In dit artikel worden achtereenvolgens (de effectiviteit van) humaan recombinante groeifactoren, extracellulaire matrixproducten, huidvervangende materialen (weefsel verkregen via 'bio-engineering'), hyperbare zuurstoftherapie, vacuümtherapie, farmacotherapie, genterapie en enkele andere minder bekende modaliteiten bij de behandeling van diabetische ulcera besproken.

EVIDENCE-BASED ADVIEZEN?

Er zijn weinig goed uitgevoerde studies gepubliceerd over wondbehandeling bij diabetische ulcera.^{10,11} In twee gedetailleerde systematische reviews van wondbedekkers bij de behandeling van diabetische ulcera en bij andere chronische wonden werd geconcludeerd dat de kwaliteit (opzet, eindpunten, patiëntenaantallen) van vrijwel alle onderzochte studies onvoldoende was om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de gebruikte wondbedekkers.^{12,13} Groeifactoren en huidvervangende materialen (gekweekte huid-equivalenten) zijn wel adequaat onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde studies. De consequentie van het gebrek aan studies is dat het helaas niet altijd mogelijk is om een behandeladvies te geven dat volledig evidence based is. De hieronder genoemde adviezen zijn daarom mede gebaseerd op studies van lager bewijsniveau en op de meningen van deskundigen (expert opinions).

GROEIFACTOREN

Recente ontwikkelingen in de biotechnologie hebben het mogelijk gemaakt op grote schaal groeifactoren te produceren en hun effectiviteit te onderzoeken. De in vitro effecten van groeifactoren zijn stimulering van celdeling en celmigratie en een toename van de productie van matrixeiwitten.^{14,15} De tot nu toe gepubliceerde resultaten van lokale therapie met groeifactoren bij de mens tonen een significant maar bescheiden stimulerend effect aan van 'platelet-derived' groefactor (PDGF) op de wondgenezing bij diabetische ulcera.^{12,16-19} In een onderzoek waarbij 118 patiënten met een diabetische voetwond behandeld werden, was bij 48% van de patiënten behandeld met PDGF (30 µg/g) de wond na 20 weken genezen, terwijl dat bij 25% van de patiënten behandeld met placebo het geval was. De effectiviteit valt echter tegen en de kosten zijn hoog. Door verschillen in de organisatie van de zorg kan het middel Regranex® in sommige Europese landen toch kosteneffectief (volgens rekenmodelstudies) zijn door besparing op secundaire medische kosten en vermindering van het aantal amputaties.^{20,21} De andere groeifactoren zijn onvoldoende onderzocht om een goed gefundeerde uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit.^{12,16}

¹ Sint Franciscus Gasthuis, Afdeling Dermatologie, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, tel.: 010-4616127, E-mail: m.loots@sfg.nl

² Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

Samenvatting

Ongeveer 15% van alle patiënten met diabetische ulcera reageert niet voldoende op de standaardbehandeling. Bij deze patiëntencategorie worden nieuwe therapiemodaliteiten toegepast, zoals applicatie van humaan recombinante groeifactoren, huidvervangende materialen (weefsel verkregen via 'bio-engineering'), extracellulaire matrixproducten, vacuümtherapie en genterapie. Met uitzondering van platelet-derived growth factor, dat een bescheiden stimulerend effect heeft, hebben groeifactoren tot nu toe hun nut onvoldoende bewezen. Extracellulaire matrixproducten zoals hyaluronzuur en collageenderivaten kunnen de vorming van granulatieweefsel bevorderen. Allogene (lichaamsvreemde) gekweekte huidequivalenten worden binnen enkele weken afgestoten, maar er kan van herhaalde applicatie wel een stimulerend effect uitgaan. Naar de effectiviteit van vacuümtherapie is onvoldoende onderzoek gedaan. Hyperbare zuurstoftherapie is effectief bij diabetespatiënten met arteriële diabetische ulcera, onderzoek zal moeten uitwijzen of dit ook het geval is bij neuropathische ulcera. In kleine studies zijn geringe stimulerende effecten op de wondgenezing beschreven van pentoxifylline (oraal) en ketanserine. Genterapie lijkt potentieel te hebben.

Summary

The majority of diabetic ulcers respond to established treatment and dressing regimens. However, approximately 15% of patients with diabetic ulcers do not respond to conventional therapy. A variety of new promising therapies have become available or are currently under investigation to specifically stimulate disturbed wound healing. Examples are recombinant growth factors, cultured skin substitutes, extracellular matrix derivatives, vacuum therapy and gene therapy. Various growth factors have been studied but the results of clinical trials with recombinant human growth factors still remain disappointing. So far only a modest stimulatory effect of platelet derived growth factor (PDGF) has been achieved. Extracellular matrix molecules such as hyaluronic acid and collagen derivatives have been described to stimulate granulation tissue formation. Skin substitutes can stimulate recalcitrant diabetic ulcers; however, the grafts never take. Hyperbaric oxygen therapy is effective in diabetic patients with arterial diabetic ulcers, further research is necessary in case of neuropathic ulcers. In small clinical studies a modest stimulatory effect on wound healing has been observed with the use of oral pentoxifyllin and ketanserine. Vacuum therapy has been insufficiently investigated, and gene therapy seems promising.

**diabetisch ulcus – groeifactoren
– extracellulaire matrixproducten
– huidvervangende materialen – hyperbare
zuurstof-therapie – vacuümtherapie
– genterapie**

**diabetic ulcer – growth factors – extracellular
matrix – artificial skin – hyperbaric oxygen
– topical negative pressure – gene therapy**

In chronische wonden, zoals langdurig bestaande veneuze en diabetische ulcera, worden vaak verouderde fibroblasten aangetroffen.²² Verouderde fibroblasten scheiden meer proteolytische enzymen uit, delen zich beduidend minder snel en zijn ook slecht door groeifactoren tot celdeling te stimuleren.^{23,24} De behandeling met een enkele groeifactor is dan ook zeer waarschijnlijk niet voldoende om de wondgenezing bij diabetische wonden voldoende te bevorderen. In een *in vitro* studie toonden wij aan, dat het gelijktijdig toedienen van PDGF-AB en Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) aan fibroblasten, afkomstig uit diabetische wonden, tot een betere celproliferatie leidde dan het geven van PDGF-AB alleen.²⁵ In de normale situatie in een wond wordt ook niet slechts één groeifactor op één moment geproduceerd, het gaat altijd om een heel palet aan gelijktijdig vrijkomende factoren. Groeifactoren worden in chronische wonden ook weer snel afgebroken door de proteolytische enzymen die circuleren in het wondvocht. Het gelijktijdig gebruik van een protease-remmer zoals het onlangs gelanceerde product Promogran® en een groeifactor zoals PDGF, kan de beschikbaarheid van de groeifactor doen toenemen.²⁶ Promogran® bestaat uit een collageenmatrix met ORC (oxidized regenerated cellulose), waaraan de wondproteases (metalloproteinasen) zich makkelijk binden. Hierdoor is de matrix binnen enkele dagen verdwenen en wordt de concentratie proteasen in de wond tijdelijk verlaagd.

EXTRACELLULAIRE MATRIXPRODUCTEN

Er is op beperkte schaal geëxperimenteerd met ECM-componenten zoals collageen en hyaluronzuur bij verschillende typen chronische wonden. Door het aanbieden van deze componenten of afbraakproducten ervan aan een chronisch diabetisch ulcus zou de proliferatie van fibroblasten en endotheelcellen worden gestimuleerd. De behandeling van diabetische wonden met een semi-synthetische ester van hyaluronzuur (Hyaff®) gaf een opmerkelijk hoog genezingspercentage (75% in 20 weken) in een kleine, niet-gecontroleerde studie.²⁷ Ter vergelijking: in historische controlegroepen is na 20 weken gemiddeld 31% van de wonden genezen.⁴ Het eerder genoemde product Promogran® (collageen-cellulose) heeft mogelijk een stimulerend effect op de wondgenezing (verschil niet statistisch significant).²⁸ Volgens de mening van deskundigen is het de moeite waard om zowel Promogran® als hyaluronzuur bij inerte, niet-geïnfecteerde ulcera die onvoldoende reageren op conventionele therapie uit te proberen. Van beide producten wordt geclaimd dat ze de vorming van granulatieweefsel kunnen bevorderen.²⁹

HUIDVERVANGENDE MATERIALEN

Huidvervangende materialen kunnen uit een opper- en/of lederhuid bestaan.^{30,31} De meeste van de huidige prepara-

ten bevatten gekweekte donorkeratinocyten, afkomstig uit voorhuid, op een drager van collageen of ander materiaal, al dan niet voorzien van gekweekte fibroblasten. Er zijn slechts enkele producten op de markt die geschikt en bestudeerd zijn voor het gebruik bij de behandeling van diabetische ulcera. Allogene (lichaamsvreemde) huidequivalenten zullen, aanvankelijke claims van fabrikanten ten spijt, niet permanent aanslaan, maar altijd binnen enkele weken worden afgestoten.³² Er kan wel een stimulerend effect uitgaan van herhaalde applicatie van allogene gekweekte huidequivalenten. De interactie tussen wondbed en vitale keratinocyten, fibroblasten of dermale matrixcomponenten kan een stimulans zijn voor slecht genezende wonden. Apligraf[®] (Graftskin) bestaat uit een matrix van rundercollageen type I, waarin humane allogene fibroblasten gezaaid zijn en waarop een laag humane allogene keratinocyten is aangebracht, zodat uiteindelijk in vitro een levende huid ontstaat. In een studie waarbij Apligraf[®] wekelijks gedurende 4 weken werd aangebracht, genees 56% van de diabetische ulcera in de Apligraf[®]-groep (n=112) versus 38% in de controle groep (n=96).^{33,34} Volledige wondgenezing werd ook significant eerder bereikt in de Apligraf[®]-groep dan in de controlegroep, die behandeld werd met gazen gedrenkt in fysiologisch zout (mediaan 65 versus 90 dagen). In een recente studie bleek Apligraf[®] samen met adequate wondverzorging ook kostenbesparend te zijn (12% reductie in kosten in vergelijking tot de controlegroep) en de kans op amputatie te verkleinen (6,3% tegenover 17,2%).³⁵

Dermagraft[®] bestaat uit een absorbeerbare polyglactine (Vicryl[®])-matrix met gekweekte voorhuidfibroblasten. Wekelijkse applicatie van Dermagraft[®] gedurende 8 weken is volgens enkele publicaties effectief.^{36,37} De studies die zijn uitgevoerd tonen significante verschillen met placebo, maar zijn bekritiseerd omdat er veel uitvallers waren (meer dan een derde). Sommige experts spreken daarom eerder van veelbelovend dan van effectief.¹¹

Nadelen van huidvervangende materialen zijn de hoge prijs van de grafts, de logistieke problemen (niet overal beschikbaar), zorgen over transmissie van infecties en over de gebruikte kweekmedia en toevoegingen daaraan. Daarnaast hebben patiënten soms moeite met het concept van donorhuid. Alternatieven zijn autografts zoals splitskin (mesh) grafts.³⁸ In sommige gevallen kan ook transplantatie met eigen huid verkregen door stansbiopsies (epidermis en dermis) overwogen worden. In een aantal landen bestaat de mogelijkheid om autologe huid te kweken.^{39,40} Uit een biopsie, afgenomen van het bovenbeen, kan in 3-4 weken een autoloog transplantaat van circa 10 x 10 cm worden gekweekt.

Voor- en nadelen tegen elkaar afwegend kunnen deze ontwikkelingen vooralsnog niet anders worden beschouwd dan als 'veelbelovend'.^{41,42}

HYPERBARE ZUURSTOF THERAPIE

Vier gerandomiseerde en gecontroleerde studies met systemische hyperbare zuurstoftherapie zijn verricht bij

diabetespatiënten met arteriële diabetische ulcera (The Cochrane Wounds Group). Uit drie van deze studies kan worden geconcludeerd dat de kans op amputatie bij patiënten, die behandeld worden met hyperbare zuurstoftherapie als adjuvans significant daalt.^{43,44} De vierde RCT toont aan dat de kans op genezen ulcera 1 jaar na behandeling met hyperbare zuurstof significant groter is. Toekomstig gerandomiseerd onderzoek zal moeten uitwijzen of deze behandelmodaliteit ook klinisch effectief is voor neuropathische ulcera, waarbij de arteriële bloedvoorziening niet gestoord is.

VACUÛM THERAPIE

Bij vacuümtherapie worden de wonden bedekt met een laag polyurethaan-schuim, luchtdicht afgesloten met een adhesieve folie en wordt er via een perforerende slang in het schuim een vacuüm aangebracht. Door de aanzuigende werking van de vacuümpomp wordt voortdurend overtollig wondvocht verwijderd, zou het aantal bacteriën worden verminderd, de bloedtoevoer gestimuleerd, fibroblasten mechanisch gestimuleerd tot proliferatie en productie van collageen en de angiogenese worden geïnduceerd.⁴⁵ Er is echter tot op heden onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van deze therapie bij diabetische ulcera. De studies die zijn uitgevoerd zijn te klein en de gekozen eindpunten onjuist.⁴⁶ Desondanks wordt vacuümtherapie in die gevallen waarbij andere therapie faalt door sommige experts toch beschouwd als een zinvolle optie.^{47,48}

FARMACOTHERAPIE

Pentoxifylline, een middel dat gebruikt wordt voor de behandeling van perifere vaatlijden, leek in twee kleine klinische studies een positief effect op de wondgenezing van diabetische ulcera te hebben.^{49,50} Bevestiging in grote klinische trials is noodzakelijk maar tot nu toe niet gepubliceerd. In één studie is het effect onderzocht van een 12 weken durende lokale behandeling van neuropathische ulcera bij diabetespatiënten met ketanserine, een selectieve serotonine-antagonist, en vergeleken met een controlegroep behandeld met NaCl-gazen. Er was sprake van een reductie van 87% van het wondoppervlak in de ketanserine-groep versus 63% in de placebo-groep; dit verschil was statistisch significant.⁵¹

GENTHERAPIE

De teleurstellende resultaten van klinische trials met recombinante groeifactoren kunnen wellicht verklaard worden door de hoge concentraties van destructieve proteasen en lage concentratie van remmers hiervan in chronische diabetische ulcera.⁵² Genterapie biedt de mogelijkheid om met

behulp van een genvector het gen voor een bepaalde groeifactor in de cellen van het wondbed te positioneren.⁵³ In een dierexperimenteel onderzoek met muizen (type I en type II diabetes) is recentelijk het effect onderzocht van behandeling met door adenovirus gemedieerde overexpressie van het PDGF- β -gen op de wondgenezing.⁵⁴ Na 7 dagen werd er een significante toename van neovascularisatie en de hoeveelheid granulatiweefsel in de ulcera (op dag 0 artificieel gemaakt) op de rug van de muizen waargenomen, in vergelijking tot de controlegroepen. Onlangs verscheen tevens de publicatie van een studie waarin het effect is onderzocht van de gecombineerde toepassing van cytokines (leukemia inhibitory factor (LIF)) en vascular endothelial growth factor (VEGF)) op de wondgenezing in een muizenmodel. Embryonale fibroblasten werden getransfecteerd met LIF en in een collageensubstituut geplaatst, waarna VEGF werd toegevoegd. Dit leidde tot een toename van de collageenproductie en angiogenese in het dermale substituu. ⁵⁵ Een andere veelbelovende techniek is de injectie of lokale applicatie van menselijke mesenchymale stamcellen, die samen met lokaal toegediende groeifactoren de wondgenezing moeten bevorderen. Fibroblasten en keratinocyten zouden zo door differentiatie van primitieve stamcellen in vivo ontstaan. Deze nieuwe behandelingen verkeren momenteel nog in een experimentele fase en vereisen nog talloze bevestigende studies alvorens ze opgenomen kunnen worden in het therapeutisch arsenaal van de dagelijkse praktijk.⁵⁶

OVERIGE BEHANDELMODALITEITEN

De resultaten van behandeling met infrarood, ultraviolet licht, laserstralen en geluidsgolven dient verder bestudeerd te worden, voordat klinische toepassing eventueel mogelijk is.^{57,58}

Elektrische stimulatie zou de migratie van leukocyten en macrofagen bevorderen en fibroblasten aanzetten tot de productie van collageen.^{59,60} Peters en co-auteurs toonden in een gerandomiseerde klinische studie bij 40 patiënten met diabetische ulcera een significant stimulerend effect van elektrische stimulatie op de wondgenezing aan bij de gelijktijdige toepassing van adequate

drukontlasting en wondbehandeling.⁶¹ Eenenzeventig procent van de patiënten behandeld met elektrische stimulatie genas, tegenover 35% in de placebogroep. De behandeling vergt wel een therapietrouwe patiënt. Er werd namelijk gedurende 12 weken elke nacht 8 uur behandeld. In een gerandomiseerde studie waarin twee verschillende vormen van elektrische stimulatie werden onderzocht, bleek de asymmetrische bifasische elektrische stimulatie de genezing bij diabetespatiënten significant te bevorderen ten opzichte van controles. Continue stimulatie daarentegen liet geen verschil zien met placebo.⁶²

CONCLUSIE

Geen van de besproken nieuwe ontwikkelingen kan op dit moment de genezing van diabetische ulcera sterk bevorderen. Van de groeifactoren komt alleen PDGF naar voren als middel met een weliswaar aangetoond, maar bescheiden, effect. Gekweekte huidequivalenten zoals Apligraf en Dermagraft slaan niet blijvend aan, maar kunnen wel ter stimulering van inerte wonden gebruikt worden in landen waar deze middelen beschikbaar en betaalbaar zijn. Van de overige producten is minder bekend, omdat de kwaliteit van de daarmee gedane studies onvoldoende is. Het is wenselijk dat producenten van wondbedekkers in de toekomst dezelfde maatstaven gaan hanteren die ook bij geneesmiddelenonderzoek gelden. Op basis van trends en meningen van deskundigen (expert opinions) kan het zinvol zijn om bij diabetische ulcera, die niet genezen door conventionele therapie, andere opties te proberen zoals PDGF of extracellulaire matrixderivaten. Van vacuümtherapie is nog onvoldoende bekend. Veelbelovend voor de toekomst is genterapie, waarbij neovascularisatie wordt bevorderd door het gen voor VEGF verhoogd tot expressie te brengen.

LITERATUUR

Literatuur op te vragen bij de auteur (zie correspondentie-adres).

Behandeling van een groot basaalcelcarcinoom met imiquimod 5% crème

R.C. Beljaards

INLEIDING

Voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) zijn meerdere therapeutische opties voorhanden. In de Richtlijn Basaalcelcarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is chirurgische excisie de behandeling van eerste keuze, gevolgd door cryochirurgie en radiotherapie. In deze richtlijn zijn de nieuwe niet-invasieve behandelingsmogelijkheden imiquimod 5% crème (Aldara®) en fotodynamische therapie (PDT) nog niet verder uitgewerkt, omdat op het moment van totstandkomen van de richtlijn (november 2001) onvoldoende literatuur voorhanden was.¹ Inmiddels zijn voldoende en ook kwalitatief goede studies over deze nieuwe behandelingen ter beschikking gekomen en wordt registratie van PDT binnenkort verwacht. Recent is imiquimod 5% crème geregistreerd voor de behandeling van het kleine (<2 cm) superficiële groeiend basaalcelcarcinoom (sBCC). In dit artikel wordt de behandeling van een groot sBCC met imiquimod 5% crème beschreven, met een ziektevrije follow-up van inmiddels bijna 1 jaar.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 31-jarige blanke vrouw bezocht de polikliniek wegens een grote afwijking op haar linkerbovenarm, die zich in tien jaar tijd langzaam had ontwikkeld. Uit de anamnese bleek dat zij op deze plaats gevaccineerd was tegen pokken, wat tot een blijvend litteken aanleiding had gegeven. Elders was zij eenmalig behandeld geweest met cryotherapie.

Bij onderzoek werd op de laterale zijde van de linkerbovenarm een asymmetrische 35 x 45 mm metende matig-scherp begrensde huidafwijking waargenomen, gekenmerkt door afwisselend grillige gebieden van hypopigmentatie en gebieden van roodheid met schilfering en crustae (figuur 1). Een huidbiopsie werd afgenomen voor histologisch onderzoek. Dit toonde een basaalcelcarcinoom met een voornamelijk superficiële groeitype.

Samenvatting

De ziektegeschiedenis van een patiënte met een groot basaalcelcarcinoom op de bovenarm wordt beschreven. De tumor kwam door zijn omvang niet in aanmerking voor chirurgische verwijdering. Lokale behandeling met imiquimod 5% crème deed de tumor verdwijnen (ziektevrije follow-up-periode tot op heden 1 jaar) en gaf een cosmetisch bevredigend eindresultaat. Imiquimod 5% crème is geregistreerd voor de behandeling van kleine (<2 cm) superficiële basaalcelcarcinomen. In dit artikel wordt de literatuur over de eerste resultaten bij de behandeling van grote superficiële basaalcelcarcinomen besproken, waaruit ook een bevredigende effectiviteit blijkt.

Summary

The case history of a patient with a large superficial basal cell carcinoma located on the upper arm is presented. Because of the size of the tumor, surgical removal was not the preferred type of treatment. The patient was treated with local imiquimod 5% cream, which resulted in disappearance of the tumour (disease-free interval 1 years up to now) and a good cosmetic result. In the Netherlands, imiquimod 5% cream is registered for the treatment of small (<2 cm) superficial basal cell carcinomas. In this publication, recent articles demonstrating a satisfactory efficacy with respect to larger tumours are quoted.

**basaalcelcarcinoom – litteken –
imiquimod – Aldara®**

**basal cell carcinoma – scar –
imiquimod – Aldara®**

Rekening houdend met de forse omvang van de laesie werden met de patiënte de mogelijkheden voor behandeling doorgenomen, waaronder chirurgische excisie met split skin graft. Omdat van chirurgie een cosmetisch slecht resultaat te verwachten was werd in onderling overleg besloten tot een behandeling met imiquimod 5% crème, waarna de patiënte nauwgezet poliklinisch gecontroleerd zou worden.

Behandeling werd ingezet met eenmaal daags imiquimod 5% crème, vijf keer per week, gedurende zes weken. De crème werd zonder occlusie aangebracht en na acht uur applicatieduur afgewassen. Tijdens de behandelperiode ontwikkelde zich een reactie van roodheid en induratie. Na het staken van de therapie verdween de huidreactie. Tijdens de nacontroles werden geen aan-

Correspondentie-adres:

Dr. Rob C. Beljaards, Afdeling Dermatologie, Kennemer Gasthuis,
Velsersstraat 18, 2023 EA Haarlem, tel.: 023-5243934, E-mail: beljaards@euronet.nl



Figuur 1. Op de linkerbovenarm een superficiael groeiend BCC van 35 x 45 mm in een voormalig vaccinatielitteken.

wijzingen gezien voor een recidief. Naast de oorspronkelijke hypopigmentatie is momenteel alleen nog een licht resterytheem en wat postinflammatoir pigment in de rand zichtbaar (figuur 2). Inmiddels is een termijn van bijna 1 jaar na behandeling bereikt en zijn er geen aanwijzingen voor een recidief.

BESPREKING

Het is bekend dat maligniteiten in littekens kunnen ontstaan. Meestal betreft het dan een plaveiselcelcarcinoom, maar ook de ontwikkeling van BCC in chirurgische littekens^{2,3} verbrandingslittekens⁴ en vaccinatielittekens⁵⁻⁷ is beschreven. Dit type basaalcelcarcinoom is bekend onder de naam Marjolin's ulcer, alhoewel over de juistheid van dit eponiem getwijfeld wordt.⁸ De pathogenese van het ontstaan van deze huidtumoren is onbekend.

Ook het basaalcelcarcinoom van de hier gepresenteerde patiënte is ontstaan in een vaccinatielitteken. Omdat patiënte er laat mee kwam, had de tumor een forse omvang gekregen. Chirurgische excisie zou volgens de Richtlijn Basaalcelcarcinoom de behandeling van eerste keuze zijn¹, maar vanwege de afmetingen van de tumor zou dit waarschijnlijk leiden tot een lelijk litteken. Daarom werd besloten om een niet-chirurgische procedure de voorkeur te geven en werd gekozen voor lokale behandeling met imiquimod 5% crème.

Imiquimod is een immune response modifier, die na applicatie aanleiding geeft tot een toegenomen activiteit van zowel het cellulaire als het innate immuunsysteem. Onder invloed van de productie van cytokines (waaronder IL-1, IL-6, IL-2, TNF- α en INF- α) en chemokines (waaronder MIP-1 α en IL-8), wordt op de plaats van applicatie een antivirale, antitumorale en immunoregulatorische reactie op gang gebracht.

Het exacte mechanisme achter de effectiviteit van behandeling van het BCC met imiquimod is echter nog niet bekend. Bij het spontaan in regressie gaan



Figuur 2. Negen maanden na aanvang van behandeling met imiquimod 5% crème (totale behandelduur: 6 weken) resteert postinflammatoire pigmentatie en hypopigmentatie.

van BCC speelt de Th1-respons een rol.⁹ Het profiel van de bij deze reactie vrijgekomen cytokines lijkt erg op datgene wat wordt opgewekt door imiquimod. Er is gesuggereerd dat het vrijkomen van cytokines gevolgd zou kunnen worden door een afname van expressie van bcl-2 door de tumorcellen (hetgeen de kans op apoptose kan vergroten) en een toename van expressie van ICAM-1 op endotheelcellen (wat kan resulteren in een instroom van macrofagen en andere ontstekingscellen).¹⁰

Na de eerste publicatie over de werkzaamheid van imiquimod 5% crème bij het BCC11 zijn vele fase II-studies verricht, uitgaande van verschillende doseringsschema's, variërend van driemaal tot zevenmaal per week gedurende 6-16 weken. In een recente fase III-studie is het resultaat van een vijfmaal versus zevenmaal per week doseringsschema bij kleine sBCC's met elkaar vergeleken, met een behandelperiode van zes weken.¹² Volledige histologische genezing werd bij respectievelijk 82% en 79% van de gevallen bereikt. Een andere fase III-studie toonde het resultaat van behandeling van 182 patiënten met een klein sBCC met een vast doseringsschema van vijf applicaties per week gedurende zes weken.¹³ Twaalf weken na behandeling waren 163 patiënten (90%) klinisch vrij van sBCC. Na een follow-up van 1 jaar waren van de resterende 158 patiënten (5 patiënten uit follow-up geraakt) er 153 nog steeds klinisch genezen ("sustained clinical clearance" 92,7%). Voor de gehele groep van 182 patiënten was na 1 jaar dus 84% (153 van de 182) klachtenvrij.

In een publicatie van twee fase II-studies van behandeling van het nodulaire basaalcelcarcinoom (nBCC) werden eveneens verschillende doseringsschemata met elkaar vergeleken.¹⁴ Met een behandelingschema van zeven dagen per week gedurende 6 of 12 weken werd na chirurgische excisie van het behandelde gebied een histologische genezing gevonden van respectievelijk 71% (6 weken behandeld) en 76% (12 weken behandeld).

Behandeling met imiquimod kan gepaard gaan met lokale huidreacties, bestaande uit erytheem, erosies,

jeuk, schilfering en korstvorming. De intensiteit van de lokale reactie kan per patiënt sterk wisselen en is gerelateerd aan het aantal dagen per week dat behandeld wordt. Bovendien blijkt de intensiteit van de lokale reactie samen te hangen met de mate van effectiviteit.

Imiquimod 5% crème is recentelijk geregistreerd voor de lokale behandeling van kleine (<2 cm) sBCC's. Tot op heden zijn twee publicaties verschenen van succesvolle behandeling van grote sBCC's met imiquimod 5% crème. In een casuïstische mededeling werd een patiënt beschreven met een 5 x 6 cm metend sBCC op de onderarm.¹⁵ Deze patiënt werd behandeld met imiquimod 5% crème driemaal per week gedurende 12 weken en was klachtenvrij na een follow-up van 10 maanden. De tweede publicatie ging over een open multicentrische studie, waarin 66 patiënten met grote (2-48 cm²) sBCC's met imiquimod werden behandeld.¹⁶ De behandelfrequentie was 5x/week gedurende zes weken. Twaalf weken na de behandeling waren 55 van de 66 patiënten tumorvrij (83%), een genezingspercentage dat vergelijkbaar is met de resultaten bij kleine sBCC's. Gegevens van langere follow-up-periodes zijn (nog) niet beschikbaar.

Een nadeel van conventionele therapieën zoals excisie, cryochirurgie en radiotherapie is dat ze niet tumorspecifiek zijn. Dit resulteert voor alle behandelingsmodaliteiten in verwijdering van gezond weefsel (de "marge") in zowel de diepte als aan de randen. Dit kan ten koste gaan van de functionaliteit van het aangedane gebied en het cosmetische resultaat negatief beïnvloeden. Nieuwe behandelingen, waaronder imiquimod 5% crème en PDT, zijn erop gericht om tumorspecifiek te zijn, waardoor dit negatieve gevolg zo veel mogelijk kan worden voorkomen. Voor kleine sBCC's (<2 cm) is in studies voldoende effectiviteit van imiquimod 5% crème aangetoond. Voor nBCC's, zelfs met een laag risico op recidief, is de effectiviteit van imiquimod 5% crème niet vergelijkbaar met chirurgische excisie en kan het dus niet aanbevolen worden.

Voor de behandeling van het BCC blijven de conventionele behandelingen vooralsnog de therapie van eerste keuze. Desalniettemin kan in gewogen situaties immunotherapie met imiquimod 5% crème een goede optie zijn, mits goede follow-up is gewaarborgd.

LITERATUUR

Literatuur op te vragen bij de auteur (zie correspondentie-adres).

er passen hier maar 2
bijsluiters!!!!!!!!!!

pag 301
adv Wyeth Enbrel fc

Omgevings- en erfelijke risicofactoren voor huidkanker: een beknopt overzicht van de literatuur, onderzoeksresultaten in Nederland en volksgezondheidsaspecten

C. Kennedy

INLEIDING

Het basaalcelcarcinoom (BCC), het plaveiselcelcarcinoom (PCC) en het melanoom (MM) vormen een toenemend volksgezondheidsprobleem.¹⁻⁵ Zowel omgevingsfactoren als erfelijke factoren zijn van belang in de pathogenese van deze vormen van huidkanker. In dit artikel zal een kort overzicht worden gepresenteerd van deze risicofactoren.

RISICOFACTOREN

Het samenspel tussen de verschillende risicofactoren voor huidkanker is een complex geheel. De externe omgeving bevat biologische, chemische en fysische factoren. De mate van blootstelling aan deze omgevingsfactoren wordt veelal bepaald door secundaire factoren die te maken hebben met de gastheer, zoals beroepsuitoefening, socio-economische status, socioculturele en psychologische aspecten. Of blootstelling tot de ontwikkeling van huidkanker leidt heeft vervolgens te maken met genetische factoren en de immunologische respons van de gastheer.⁶ In het hiernavolgende beknopte overzicht zal onderscheid gemaakt worden tussen omgevingsfactoren en erfelijke factoren, die afzonderlijk belicht worden. Omgevingsfactoren die van belang geacht worden voor de ontwikkeling van huidkanker zijn samengevat in tabel 1.

Ultraviolette straling

In de literatuur wordt ultraviolette straling als de belangrijkste omgevingsrisicofactor genoemd, die zowel een rol speelt bij de ontwikkeling van huidkanker, de ontwikkeling van precursorlaesies (actinische keratosen, nevi en dysplastische nevi) en de ontwikkeling van risicoindicatoren zoals epheliden, lentigines, elastose en teleangiëctasieën.⁷⁻¹²

Het risico van ultraviolette straling wordt grotendeels bepaald door gastheerfactoren zoals huidtype, haarkleur en de mate van gevoeligheid voor zonlichtbestraling.^{7,10,11} Onderzoeken die de invloed van ultraviolette

Samenvatting

In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de op dit moment bekende risicofactoren (omgeving, genetisch) voor het ontstaan van het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het cutane melanoom. Tevens worden Nederlandse onderzoekresultaten op dit terrein gepresenteerd. Tot slot worden de risicofactoren geplaatst in het bredere kader van volksgezondheid en preventie.

Summary

Risk factors for basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma can be divided into environmental and genetic risk factors. This article provides a short overview of the currently known risk factors for skin cancer and discusses the results of Dutch research in this field. Finally, the risk factors are presented in the broader public health perspective.

huidkanker - omgevingsfactoren - genetische factoren - risicofactoren

skin cancer - environmental risk factors - genetic risk factors

straling hebben bestudeerd maken veelal een onderscheid tussen acute zonbelichting (zonverbranding) en chronische zonbelichting. Chronische zonbelichting tijdens het volwassen leven (veelal recreationeel of beroepsmatig) is voornamelijk geassocieerd met de ontwikkeling van actinische keratosen, het plaveiselcelcarcinoom en de ontwikkeling van het nodulair basaalcelcarcinoom op het hoofd en het aangezicht.^{7,13-17} Zonverbrandingen zijn met name geassocieerd met de ontwikkeling van het superficieel basaalcelcarcinoom, vooral op de thorax.¹⁷ Zonverbrandingen voor het 20^{ste} levensjaar zijn sterk geassocieerd met de ontwikkeling van grote aantallen nevi, dysplastische nevi en een toegenomen risico voor de ontwikkeling van het melanoom.^{12,15,18-21}

Ultraviolette straling geeft aanleiding tot mutaties, immunosuppressie, DNA-beschadigingen (mutaties van de pyrimidine-dimeren in het p53 tumorsuppressor-gen)^{22,23} en onderdrukking van tumorafstoting, uiteindelijk leidend tot de vorming van huidkanker.^{24,25}

Ioniserende straling

Het sterkste epidemiologische bewijs dat ioniserende straling een risicofactor kan zijn voor de ontwikkeling

Correspondentie-adres:

Dr. C. Kennedy, Lavendeluin 17, 2317 NB Leiden, Tel.: 071-521 5562,

E-mail: KeesKennedy@tiscali.nl.

van huidkanker is gevonden voor de ontwikkeling van het basaalcelcarcinoom. Ook zijn er dosisassociaties gevonden m.b.t. de ontwikkeling van het plaveiselcelcarcinoom en het maligne melanoom.²⁶ Een relatie met het ontstaan van precursoraesies is minder duidelijk; de ontwikkeling van actinische keratosen en huidkanker is wel gerapporteerd in associatie met elektronotherapie voor mycosis fungoides.²⁷

Roken

Roken wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van het plaveiselcelcarcinoom.²⁸ De risico's zijn het grootst bij mensen die langdurig roken en bij degenen die pijp roken.²⁸⁻³¹ Voor het basaalcelcarcinoom en het maligne melanoom zijn geen duidelijke relaties gevonden met roken^{28,30,31}, alhoewel melanoompatiënten wel een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van metastasen, indien zij blijven roken nadat de diagnose melanoom is gesteld.³² De effecten van het roken kunnen op verschillende manieren bijdragen tot de ontwikkeling van huidkanker. DNA-beschadiging t.g.v. benzo[a]pyreen in sigarettenrook en immunosuppressie spelen mogelijk een belangrijke rol.^{33,34}

Pesticiden, polycyclische aromatische hydrocarbonen (PAH's) en arseenbevattende stoffen

Blootstelling aan chemische substanties in de omgeving kan plaatsvinden door direct huidcontact, inhalatie en ingestie. Pesticiden zijn toxische middelen die ingezet worden tegen insecten, schimmels, ongedierte en onkruidgewassen; deze middelen worden met name gebruikt in de landbouw en voor volksgezondheidsredenen in geval van bijvoorbeeld vectorbestrijding. Pesticiden worden geassocieerd met een breed scala aan kankers zoals sarcomen, lymfomen, multipel myeloom, leukemie, kanker van de prostaat, testis, longen en hersenen.³⁵ Het bewijs m.b.t. huidkanker is niet éénduidig: sommige studies vinden wel een associatie³⁵ andere niet.³⁶ Bij de relatie met de ontwikkeling van actinische keratosen is er mogelijk sprake van een synergistische rol van pesticiden en zonlicht.³⁷

De relatie tussen blootstelling aan PAH's en de ontwikkeling van kanker is door verschillende auteurs gerapporteerd.^{28,38,39} PAH's zijn met name geassocieerd met een toegenomen risico voor kankers van de longen, blaas, oesophagus, lever, prostaat, nieren en huid.³⁹ In verscheidene industriële studies is een associatie aangetoond met het plaveiselcelcarcinoom van de lippen en het scrotum.⁴⁰ Industrieën waar blootstelling aan PAH's veelvuldig voorkomt zijn kolennijnen, metaalindustrie, teer- en asfaltproductie en houtimpregnatie.⁴¹

Met betrekking tot arseenbevattende stoffen is er voldoende bewijs voor carcinogeniciteit bij mensen.³⁵ Blootstelling aan arseen kan op verschillende manieren plaatsvinden: medicinaal (voorheen bij de behandeling van psoriasis en met arseen gecontamineerde kruiden), via beroepsmatige contacten (ijzersmelterijen) en door

Tabel 1. Omgevingsfactoren geassocieerd met de ontwikkeling van huidkanker.

Omgevingsfactor	Meest voorkomende associaties met:
Ultraviolette straling	PCC, BCC, MM
Ioniserende straling	BCC
Roken	PCC
Pesticiden	PCC, MM (?)
Polycyclische aromatische hydrocarbonen (PAH's)	PCC
Arseenhoudende stoffen	PCC, BCC
HIV/AIDS	PCC, BCC, MM
Humaan papillomavirusinfectie (HPV)	PCC
Verworven immunosuppressie	PCC, BCC, MM

PCC: plaveiselcelcarcinoom; BCC: basaalcelcarcinoom; MM: maligne melanoom.

milieuverontreiniging (afvalwater).^{37,41,42} Kankers ten gevolge van arseen zijn: hepatoma's, angiosarcoma van de lever, leukemie, lymfomen, en kankers van blaas, longen en huid.⁴³ Wat de huid betreft is arseen een risicofactor gebleken voor het ontstaan van arseenkeratosen, de ziekte van Bowen, het plaveiselcelcarcinoom en het basaalcelcarcinoom.^{37,44-47}

Humaan immunodeficiëntie-virusinfecties (HIV)

Immunosuppressie ten gevolge van HIV is een gastheer-gebonden risicofactor die de kans op een huidkanker kan verhogen. Bij HIV-positieve personen wordt een verhoogde incidentie waargenomen van het basaalcelcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom, terwijl het maligne melanoom een agressiever beloop kent.^{48,49}

Humaan papillomavirus (HPV)

Van humane papillomavirussen (HPV's) zijn verschillende typen bekend die een rol spelen bij de ontwikkeling van cervicale, anogenitale en oropharyngeale tumoren.⁵⁰ De groep van met epidermodyplasia veruciformis (EV)-geassocieerde HPV-types, en HPV 2 en -3 zijn geassocieerd met het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en benigne wratachtige laesies van de huid.⁵¹ HPV-DNA wordt gevonden in basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en actinische keratosen van zowel immuungecompromitteerde als immunocompetente patiënten.⁵² Het mechanisme waardoor HPV huidkanker veroorzaakt is nog niet bekend.

Verworven immunosuppressie

Immunosuppressie maakt de gastheer bevattelijker voor externe factoren zoals ultraviolette straling en HPV-infectie. Organtransplantatie-patiënten die veelal hoge doses immunosuppressieve medicatie ontvangen hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van huidkankers en precursoraesies. Bij deze patiënten komen basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en actinische keratosen veel vaker voor dan in de algemene populatie.⁵³

Tabel 2. **Genetische factoren die de kans op huidkanker (kunnen) vergroten.**

Genetische risicofactoren	Meest voorkomende associaties met:
Mannelijk geslacht	PCC, BCC
Leeftijd	PCC, BCC
Lichte huid, rood haar, blauwe ogen	PCC, BCC, MM
Melanocortine-1-receptor-genvarianten	PCC, BCC, MM
HLA-antigenen, bijvoorbeeld MICA (?)	PCC, BCC
Xeroderma pigmentosum	PCC, MM
Basaalcel nevus-syndroom	BCC
Albinisme	PCC, BCC, MM
Epidermodysplasia verruciformis	PCC
FAMMM (p16)	MM

BCC: basaalcelcarcinoom; PCC: plaveiselcelcarcinoom; MM: maligne melanoom; FAMMM: Familial Atypical Multiple Mole Melanoma; HLA: Human Leukocyte Antigen; MICA: MHC class I chain-related gene A.

GENETISCHE FACTOREN

Genetische risicofactoren zijn factoren die de gastheer ontvankelijker maken voor de schade veroorzaakt door exogene (omgevings-)risicofactoren. De leeftijd, ofschoon niet erfelijk bepaald zoals bijvoorbeeld huidtype, zal hier wel besproken worden. In deze sectie zullen ook enkele genetische syndromen besproken worden die een verhoogde kans op huidkanker met zich (kunnen) meebrengen (tabel 2).

Leeftijd en geslacht

Oudere leeftijd en het mannelijk geslacht zijn risicofactoren met betrekking tot de ontwikkeling van het plaveiselcelcarcinoom en het basaalcelcarcinoom. Oudere leeftijd representeert de cumulatieve last van blootstelling aan omgevingsfactoren en brengt een toegenomen risico met zich mee voor alle huidkankers, precursorlaesies en cutane risico-indicatoren zoals lentigines, elastose en teleangiëctasieën. De positieve associatie met het mannelijk geslacht is tevens het gevolg van de hogere belasting door de omgeving, ook omdat mannen vaker dan vrouwen een buitenberoep hebben.

Fenotypische factoren

Fenotypische factoren spelen een belangrijke rol bij een toegenomen risico voor huidkanker. De combinatie van een licht huidtype met overmatige expositie aan ultraviolette straling leidt tot hoge frequenties van plaveiselcelcarcinomen, basaalcelcarcinomen en melanomen. In landen zoals Australië zijn een lichte huid, rood en blond haar, groene en blauwe ogen en een onvermogen om bruin te worden geïdentificeerd als belangrijke risicofactoren voor alle huidkankers.⁷ Diezelfde fenotypische factoren zijn tevens sterk geassocieerd met precursorlaesies en cutane risico-indicatoren.⁵⁴

Melanocortine-1-receptor (MC1R)

Moleculaire studies hebben het belang van het MC1R-gen aangetoond met betrekking tot pigmentatie en pathogenetische mechanismen die tot de ontwikkeling leiden van huidkanker.^{55,56} Het MC1R-gen is één van vijf melanocortinereceptoren die verschillen wat betreft hun affiniteit voor verschillende melanotropinen. MC1R heeft de sterkste affiniteit voor α -MSH en ACTH.

In het algemeen leidt activering van het MC1R-gen tot productie van eumelanine, dat via melanosomen naar omgevende keratinocyten wordt getransporteerd en aanleiding geeft tot pigmentatie van de huid. Deze huidpigmentatie speelt een belangrijke fotoprotectieve rol tegen de DNA-beschadigende effecten van ultraviolette straling.

Indien er varianten (polymorfismen) optreden in het MC1R-gen, dan kan dat aanleiding geven tot andere reacties na eerdere binding met α -MSH. Deze varianten, die voornamelijk gevonden worden bij personen met een licht huidtype en rood haar, leiden tot veranderingen in de eumelanine/pheomelanine-ratio. Bij personen met deze fenotypische kenmerken geeft het verhoogde pheomelanineniveau aanleiding tot huidkankervorming. Pheomelanine (het rode pigment) geeft minder bescherming tegen ultraviolette straling dan eumelanine (donker pigment), waardoor er meer beschadigingen kunnen optreden. Deze beschadigingen worden onder andere gekenmerkt door de vorming van vrije radicalen na blootstelling aan ultraviolette straling.⁵⁷⁻⁶⁰

HLA-antigenen, glutathion-S-transferase (GTST)-polymorfismen, cytochroom P-450 polymorfismen

Naast de hierboven al genoemde polymorfismen in het MC1R-gen zijn HLA-antigenen, polymorfismen in het glutathion-S-transferase (GTST) en het cytochroom P-450-gen erfelijke factoren die met een verhoogd risico voor huidkanker zijn geassocieerd.⁶¹⁻⁶⁴ HLA-DR-homozygositeit is geassocieerd met een hoger risico voor het plaveiselcelcarcinoom.⁶¹ Associaties tussen HLA-allelen en het basaalcelcarcinoom zijn waargenomen op Saba.⁶⁵ De GTST-enzymen spelen een belangrijke rol in het limiteren van de toxische effecten van vrije zuurstofradicalen. In geval van polymorfismen ontstaat er een verhoogd kans op het plaveiselcelcarcinoom.^{62,63} Polymorfismen in het cytochroom P450 zijn geassocieerd met een toegenomen kans op het maligne melanoom.⁶⁶

MHC-class I, chain-related gene A (MICA)

Het 'human leukocyte antigen' (HLA)-systeem speelt een belangrijke rol in de cellulaire immuniteitsreacties op virale en tumorantigenen.⁶⁷ De MHC class I chain-related proteïnmoleculen (MIC) worden beschouwd als door stress geïnduceerde antigenen die herkend worden door cytotoxische T-cellen en 'natural killer'-cellen die een belangrijke rol spelen in de surveillance van geïnfecteerde en beschadigde cellen.⁶⁸⁻⁷⁰

MIC-genen worden in tijden van stress tot expressie gebracht op monocyten, endotheelcellen, epitheliale cellen, fibroblasten en keratinocyten.^{71,72}

MICA-genen die onderdeel zijn van de MIC-familie zijn gevonden in bepaalde experimentele kankercellen, zoals epitheliale tumoren, lymfomen en acute myeloblastaire leukemie.^{68,73} Gezien de aanwezigheid van MICA-moleculen op keratinocyten zou een mogelijke rol van MICA in de pathogenese van huidkanker kunnen zijn weggelegd.

Genetische syndromen

Genetische syndromen zoals xeroderma pigmentosum, albinisme, basaalcel nevus-syndroom, epidermodysplasia verruciformis en het 'familiaal atypisch mole melanoma (FAMMM)'-syndroom hebben alle een genetisch defect, dat mensen kwetsbaarder maakt voor ultraviolette straling en vervolgens voor verschillende vormen van huidkanker en precursorlaesies.

Xeroderma pigmentosum wordt gekarakteriseerd door een deficiëntie in het 'nucleotide excision repair mechanism' (NER) dat normaliter beschadigde stukjes DNA 'wegknijpt'. Deze deficiëntie leidt tot een sterk verhoogde kans op actinische keratosen en het plaveiselcelcarcinoom.⁷⁴

Albinisme wordt gekarakteriseerd door een mutatie in het tyrosinasegen, dat leidt tot hypopigmentatie van de huid, haren en ogen.⁷⁵ Ten gevolge van de verminderde bescherming tegen ultraviolette straling komen huidkankers en actinische keratosen veelvuldig voor bij deze patienten.⁷⁶

Bij de ontwikkeling van huidkanker zijn bepaalde mechanismen die te maken hebben met regulering, differentiatie en apoptose vaak verstoord. In geval van basaalcel nevus-syndroom is gebleken dat er mutaties zijn opgetreden in het zogeheten patched gene proteïne (PCTH), dat onderdeel uitmaakt van de 'epidermal growth-stimulating hedgehog pathway'.⁷⁷

Epidermodysplasia verruciformis (EV) is een zeldzame genodermatose waarbij patienten wrachtachtige laesies en actinische keratosen ontwikkelen en een verhoogde kans op het plaveiselcelcarcinoom hebben.^{78,79} Huidlaesies van deze patienten bevatten over het algemeen diverse EV-HPV-typen.

Ongeveer 10% van de cutane maligne melanomen komt voor in families met het 'FAMMM-syndroom', dat gekarakteriseerd wordt door familiair optredende melanomen en atypische nevi.⁸⁰ Het met het melanoom geassocieerde gen is gelokaliseerd op chromosoom 9p21, dat voor het tumorsuppressorgen CDKN2A codeert. Incomplete penetratie en een variabele klinische expressie zorgen voor risicomodificatie door genetische en omgevingsfactoren. In Nederland hebben FAMMM-families ook een hogere kans op een melanoom bij aanwezigheid van een MC1R-variant.⁸¹

ONDERZOEK IN NEDERLAND

Voor de evaluatie van omgevingsfactoren en genetische factoren in relatie tot de ontwikkeling van huidkanker

werd een groep van 966 patienten bestudeerd die participeerden in een case-control-studie op de Afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (projectleider Leidse Sproeten Studie (LSS): Dr. J.N. Bouwes Bavinck). Als onderdeel van deze studies werd tevens onderzoek gedaan naar de relatie tussen roken en de ontwikkeling van huidkanker en de relatie tussen roken en veroudering van de huid.^{28,85}

Omgevingsfactoren^{82,83,87}

Ultraviolette straling⁸²

Ook in Nederland zijn pijnlijke zonverbrandingen vóór de leeftijd van 20 jaar geassocieerd met een toegenomen risico voor alle vormen van huidkanker en precursorlaesies zoals actinische keratosen, nevi en atypische nevi. Cumulatieve zonlichtexpositie is geassocieerd met een toegenomen risico voor het plaveiselcelcarcinoom en actinische keratosen. Daarentegen lijkt er daarbij een lager risico te zijn voor het melanoom, ondanks het feit dat levenslange expositie niet het aantal melanocytair en atypische nevi vermindert. Pijnlijke zonverbrandingen noch cumulatieve zonexpositie lijken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op de ontwikkeling van verrucae seborrhoicae. De resultaten van het Nederlandse onderzoek⁸² komen overeen met die van de internationale literatuur.^{7,9,90}

Roken⁸³

Roken en ultraviolette straling zijn bekende factoren die aanleiding geven tot veroudering van de menselijke huid.⁸⁴⁻⁸⁶ De doelstelling van ons onderzoek was om het belang van intrinsieke veroudering en veroudering ten gevolge van zonlichtexpositie en roken te onderzoeken op de ontwikkeling van elastose en teleangiectasieën.

Ten aanzien van elastose werd voor beide geslachten een sterke associatie waargenomen met leeftijd en zonlichtexpositie; voor teleangiectasieën was deze relatie meer uitgesproken bij mannen dan bij vrouwen. Voor zowel mannen als vrouwen was roken geassocieerd met elastose en bij mannen met teleangiectasieën. Roken bleek niet geassocieerd te zijn met de ontwikkeling van teleangiectasieën bij vrouwen.

Intrinsieke verschillen tussen mannen en vrouwen (bijvoorbeeld hormonale verschillen) of gedragsmatige verschillen (bijvoorbeeld frequenter gebruik van cosmetica door vrouwen) kunnen hiervoor een mogelijke verklaring bieden. In tegenstelling tot elastose zijn teleangiectasieën bij vrouwen mogelijk geen goede maat om veroudering vast te stellen.

Pesticiden, polycyclische aromatische hydrocarbonen (PAH's), arseenverbindingen en asbest⁸⁷

Expositie aan deze chemische stoffen werd onderzocht als mogelijke risicofactor voor de ontwikkeling van huidkanker. Wij analyseerden gegevens van een case-control-studie met 161 plaveiselcelcarcinoompatienten, 302 patienten met een nodulair basaalcelcarcinoom, 152 patienten met een superficiael basaalcelcarcinoom, 125 patienten met een cutaan melanoom en 386 gezonde

personen als controle. In ons onderzoek was expositie aan arseenverbindingen geassocieerd met een toegenomen risico voor alle vormen van huidkanker, hetgeen overeenkomt met andere studies.^{37,44-47} De onderzoeksresultaten met betrekking tot pesticiden en PAH's zijn in vele studies niet éénvoudig; zo komen de bevindingen van ons onderzoek niet overeen met een grote studie in Canada, waarbij wel associaties gevonden werden met het gebruik van insecticiden, herbiciden, fungiciden, kolen, petroleumproducten en asbest.

De verschillen in onderzoeksresultaten zijn mogelijk te wijten aan verschillen in studie-opzet, verschillen in blootstelling en kwantificatie daarvan, verschillen in de bestudeerde populaties en verschillen in studieanalyse.⁸⁷

Genetische factoren^{88,89}

*Melanocortine-1-receptor (MC1R)*⁸⁸

De relatie van MC1R-genvarianten, een lichte huid, rood haar en de ontwikkeling van het cutane melanoom werd bij 123 patiënten met deze vorm van huidkanker en 385 controlepersonen onderzocht. Om de associatie tussen MC1R-genvarianten en huidtype of haarkleur te analyseren werd ook gebruik gemaakt van informatie verkregen van 453 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom of een basaalcelcarcinoom.

De analyse van alle MC1R-varianten tezamen toonde aan dat de aanwezigheid van een MC1R-variant geassocieerd was met een verhoogd risico op het maligne melanoom, hetgeen na stratificatie onafhankelijk bleek van huidtype en haarkleur.

Patiënten die varianten hadden van Val60Leu, Val92Met, Arg142His, Arg151Cys, Arg160Trp, Arg163Gln, en His260Pro en Asp84Glu hadden een verhoogd risico om het melanoom te ontwikkelen.

De aanwezigheid van de Asp84Glu-variant bleek geassocieerd te zijn met het hoogste risico. Frequent voorkomende MC1R-varianten zoals Asp84Glu, Arg142His, Arg151Cys, Arg160Trp, His260Pro en Asp294His waren het sterkst geassocieerd met een lichte huid en rood haar.

Concluderend kan gesteld worden dat meerdere MC1R-varianten predisponeren tot het cutaan maligne melanoom en dat mogelijk de Asp84Glu-variant het hoogste risico met zich meedraagt. Deze predispositie lijkt grotendeels onafhankelijk te zijn van huidskleur en haarkleur.

*MHC-class I, chain-related gene A (MICA)*⁸⁹

Als onderdeel van de bovennoemde case-control-studie werd de mogelijke associatie tussen MICA-genpolymorfismen en het risico op zowel het plaveiselcelcarcinoom alsook het basaalcelcarcinoom geëvalueerd. Wij onderzochten 153 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, 261 patiënten met een basaalcelcarcinoom, 111 controlepatiënten met een melanoom en 247 controlepersonen zonder huidkanker in de voorgeschiedenis.

Vijf verschillende MICA-allelen A4, A5, A6, A9 en A5.1 werden onderzocht. Er werd specifiek gekeken

naar een mogelijke associatie tussen MICA 5.1-homozygotie en huidkanker, aangezien aannemelijk is dat deze personen de hoogste kans hebben op het ontwikkelen van huidkanker indien het MICA-gen een rol zou spelen in de carcinogenese van de huid. De associatie tussen MICA-polymorfisme en het plaveiselcelcarcinoom werd onderzocht bij zowel HPV-positieve als HPV-negatieve personen.

Onze analyse toonde aan dat homozygoten en heterozygoten van het MICA 5.1-variante gen geen verhoogd risico hadden voor huidkanker vergeleken met personen die dit gen niet hadden, los van het feit of HPV-infectie aanwezig was. Wij concluderen daarom dat er geen associatie lijkt te bestaan tussen MICA-genpolymorfisme en de ontwikkeling van het plaveiselcelcarcinoom of het basaalcelcarcinoom.

VOLKSGEZONDHEIDSASPECTEN

Ultraviolette straling

Maatregelen ter preventie van zonverbranding en chronische zonbelichting zijn van uitermate groot belang in het beperken van de huidkankerepidemie. Het veelvuldig voorkomen van zonverbrandingen bij kinderen en adolescenten ten gevolge van langdurig verblijf in de zon, suboptimaal gebruik van zonnebrandcrèmes en het regelmatig gebruik van zonnebanken draagt in belangrijke mate bij aan de ontwikkeling van huidkanker op latere leeftijd.^{90,91}

Primaire preventiestrategieën dienen gericht te zijn op verminderde blootstelling aan zonbelichting door middel van fotoprotectie. De belangrijkste preventiezuilen zijn: voorlichting en gedragsmodificatie; gebruik van beschermende kleding, hoeden, petten en parasols; gebruik en verbetering van de huidige zonnebrandmiddelen; en veranderingen in de fysieke omgeving zoals het creëren van schaduwplaatsen.^{92,93} Dit laatste is met name van belang in onze tropische rijkdelen (Aruba en de Antillen).⁵

Ten aanzien van de primaire preventie kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen door zowel adolescenten als volwassenen te wijzen op zowel de versnelde huidveroudering als de verhoogde kans op huidkanker door overmatige blootstelling aan zonlicht.

Roken

De informatie dat roken eerder aanleiding geeft tot huidveroudering en een hoger risico inhoudt voor de ontwikkeling van huidkanker krijgt relatief weinig aandacht in voorlichtingscampagnes. De meeste anti-rookcampagnes leggen vooral de nadruk op overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten, longemfyseem, beroertes, maagzweren en niet-cutane vormen van kanker.^{93,94} Informatie over vroegtijdige huidveroudering en huidkanker kan met name in vruchtbare aarde vallen bij adolescenten en jongvolwassenen voor wie uiterlijke schoonheid een belangrijk punt is.

pag 307
adv Novartis Elidel fc

Deze doelgroep lijkt minder gevoelig te zijn voor bedreigende voorlichtingsboodschappen (indien de nadruk ligt op chronisch ziek zijn of overlijden) en heeft meer aandacht voor de cosmetische implicaties van hun rookgedrag.⁹⁴⁻⁹⁶

Stoppen met roken is een van de meest kosteneffectieve interventies. Het grootste effect wordt gezien bij mensen die vroeg stoppen, maar zelfs stoppen op latere leeftijd heeft nog effect. Voor de dermatoloog ligt er dan ook een belangrijke voorlichtingsrol in het bevorderen van de effectiviteit van anti-rook-campagnes.

Arseenbevattende stoffen

Campagnes voor primaire preventie met als doel het verminderen van (huid)kanker t.g.v. arseen dienen in eerste instantie gericht te zijn op directe blootstelling aan arseen. Direct contact en vervuiling van de voedselketen zijn belangrijke contactmomenten, met name in de Derde Wereldlanden.^{42,47} Daar waar expositie aan arseen niet direct duidelijk is, kan het voorkomen van huidafwijkingen zoals 'arsenical keratose' fungeren als expositie-indicator en kan het behulpzaam zijn bij de identificatie van personen met een verhoogd risico.⁴⁵

Het ontwikkelen van preventiecampagnes dient in handen te zijn van epidemiologen, toxicologen, ingenieurs en public health-personeel. Dermatologen kunnen een belangrijke rol spelen bij de secundaire preventie door tijdig herkennen van door arseen geïnduceerde huidafwijkingen.⁴⁵

Melanocortine-1-receptor (MC1R)-varianten

De bevindingen van het onderzoek naar MC1R-varianten in de Nederlandse populatie suggereren dat ook in Nederland het aanwezig zijn van MC1R-varianten een belangrijke risicofactor vormt voor het ontstaan van huidkanker. Er is gesuggereerd dat erfelijkheidsonderzoek gebruikt kan worden om personen te identificeren die een verhoogd risico hebben, maar in de betreffende

publicatie werd niet verder ingegaan op de kosteneffectiviteit van zo'n uitgebreid onderzoek.⁹⁷ Hoe het onderzoek met betrekking tot MC1R-varianten gebruikt kan worden voor public health is op dit moment nog moeilijk in te schatten. Voor de dagelijkse praktijk blijft de kennis omtrent de fenotypische kenmerken van de patiënt en de expositiegeschiedenis van belang om het risico van huidkanker in te kunnen schatten. Vooraleer dient primaire preventie, vooral fotoprotectie, benadrukt te worden.

MHC-class I, chain-related gene A (MICA)

Daar er geen associatie werd gevonden tussen MICA en huidkanker lijkt het MICA-gen daarom momenteel ook niet van belang te zijn bij de ontwikkeling van strategieën voor preventie van huidkanker.

CONCLUSIE

In dit beknopte overzicht is een groot scala aan risicofactoren die van belang kunnen zijn bij het ontstaan van het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom getoond. Epidemiologisch onderzoek is van groot belang voor zowel de identificatie van risicofactoren alsook het inzichtelijk maken van mogelijke interacties tussen de verschillende risicofactoren. Daarnaast biedt epidemiologisch onderzoek aanknopingspunten om het publiek adequaat voor te lichten, waarbij de dermatoloog ook een belangrijke rol kan spelen.

Dankwoord

Bij deze wil ik nogmaals de patiënten die meegedaan hebben aan het onderzoek in Leiden dankzeggen. Prof.dr. R. Willemze (promotor) en Dr. J. N. Bouwes Bavinck (co-promotor) dank ik voor hun hulp bij het tot stand komen van het proefschrift⁹⁸ waarop dit overzicht is gebaseerd.

LITERATUUR

1. Armstrong BK, Kricger A. Skin cancer. *Dermatol Clin* 1995; 13:583-594.
2. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341-8.
3. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol* 1995; 22:853-7.
4. van Dijk JAAM, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O. Trends of cancer in the Netherlands 1989-1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002. ISBN-nummer: 90-72175-33-6.
5. Kennedy C, Bajdik CD. Descriptive epidemiology of skin cancer on Aruba: 1980-1995. *Int J Dermatol* 2001; 40:169-74.
6. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in Observational Epidemiology. New York: Oxford University Press Inc, 1986, hoofdstuk 2, 23-26
7. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer - a case-control study. *Int J Cancer* 1991; 48:650-62.
8. Kricger A, Armstrong BK, McMichael AJ. Skin cancer and ultraviolet. *Nature* 1994; 368:594.
9. Kricger A, Armstrong BK, English DR. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5:367-92.
10. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; 131:157-63.
11. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; 131:164-9.
12. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8-18.
13. Marks R, Rennie G, Selwood T. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol* 1988; 124:1039-42.
14. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol* 1998; 139:1033-9.
15. Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer* 2000; 88:2703-10.

pag 309
adv Roche Possay Effaclar fc

16. Cleaver JE, Crowley E. UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7:d1024-43.
17. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol* 1998; 110:880-4.
18. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:459-63.
19. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2002; 98:92-8.
20. Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 2002; 101:375-9.
21. Darlington S, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:715-22.
22. de Gruijl FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:19-27.
23. de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15:316-20.
24. Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice. *Science* 1982; 216:1133-4.
25. Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:28-40.
26. Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:549-54.
27. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT. Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:1029-38.
28. de Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:231-8.
29. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985; 55:907-11.
30. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992; 267:3305-10.
31. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1061-6.
32. Rigel DS, Friedman RJ, Levine J, Kopf AW, Levenstein M. Cigarette smoking and malignant melanoma. Prognostic implications. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7:889-91.
33. Bjelogrljic N, Iscan M, Raunio H, Pelkonen O, Vahakangas K. Benzo[a]pyrene-DNA-adducts and monooxygenase activities in mice treated with benzo[a]pyrene, cigarette smoke or cigarette smoke condensate. *Chem Biol Interact* 1989; 70:51-61.
34. Davis BE, Koh HK. Faces going up in smoke. A dermatologic opportunity for cancer prevention. *Arch Dermatol* 1992; 128:1106-1107.
35. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:420-43.
36. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4:81-90.
37. Yu HS, Lee CH, Jee SH, Ho CK, Guo YL. Environmental and occupational skin diseases in Taiwan. *J Dermatol* 2001; 28:628-31.
38. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S, et al. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:419-24.
39. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997; 8:444-72.
40. Tolbert PE. Oils and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:386-405.
41. Ernst E. Heavy metals in traditional Indian remedies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57:891-6.
42. Pesch B, Ranft U, Jakubis P, et al. Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for nonmelanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia. *Am J Epidemiol* 2002; 155:798-809.
43. Bates MN, Smith AH, Hopenhayn-Rich, C. Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am J Epidemiol* 1992; 135:462-76.
44. Schwartz RA. Arsenic and the skin. *Int J Dermatol* 1997; 36:241-250.
45. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: Review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:179-185.
46. Piamphongsant T. Chronic environmental arsenic poisoning. *Int J Dermatol* 1999; 38:401-410.
47. Liu J, Zheng B, Aposhian HV, et al. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect* 2002; 110:119-22.
48. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2002; 138:758-63.
49. Rodrigues LK, Klencke BJ, Vin-Christian K, et al. Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch Dermatol* 2002; 138:765-70.
50. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci* 2002; 7:d641-9.
51. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2087-96.

Ix bijsluiter

pag 311
adv Glaxo Dovobet fc

Met rode koontjes: huidige inzichten van rosacea

Anton C. de Groot, Johan van der Stek, Vigfús Sigurdsson

Rosacea is een chronische vasculaire en inflammatoire aandoening van het gelaat die vooral bij vrouwen van middelbare leeftijd voorkomt. Het klinische beeld varieert van mild erytheem met teleangiëctasieën via inflammatoire papels en pustels tot ernstige hypertrofische phymateuze afwijkingen zoals rhinophyma. Ook oogafwijkingen komen frequent voor en kunnen ernstig en bedreigend zijn.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van (oude en) recente inzichten in deze cosmetisch ontsierende aandoening die – omdat ze vooral voorkomt bij mensen met lichtere huidtypen – ook wel met de aansprekende naam ‘the curse of the Celts’ wordt aangeduid.

KLINISCH BEELD

Huid

De manifestaties van rosacea zijn vooral gelokaliseerd op de neus, de wangen, het voorhoofd en de kin. Minder vaak zijn ook het gebied achter de oren, het coeur, het bovenste deel van de rug, de zijkanen van de hals en het behaarde hoofd aangedaan. Er zijn *primaire* en *secundaire* kenmerken van rosacea.¹

Tabel 1. **Primaire en secundaire kenmerken van rosacea.**¹

Primaire kenmerken

- flushing (opkomende en wegtrekkende roodheid)
- persisterend erytheem
- papels en pustels
- teleangiëctasieën

Secundaire kenmerken

- branderigheid en steken
- plaques
- droge huid
- oedeem
- oogafwijkingen
- phymateuze veranderingen (waaronder rhinophyma)

Samenvatting

Rosacea is een veel voorkomende chronische aandoening van het gezicht, die vooral gezien wordt bij vrouwen van middelbare leeftijd. De vier primaire kenmerken van rosacea zijn flushing (blozen, voorbijgaand erytheem), persisterend erytheem, papels en pustels, en teleangiëctasieën. Morfologische subtypen van rosacea zijn teleangiëctatische rosacea, papulopustuleuze rosacea, phymateuze rosacea en oculaire rosacea. Oogafwijkingen komen bij ongeveer de helft van de patiënten lijdende aan rosacea voor, vooral blefaritis en keratoconjunctivitis. De exacte oorzaak van rosacea is onbekend. De aandoening is symptomatisch goed te behandelen maar zelden te genezen. Milde vormen worden behandeld met metronidazolcrème of -gel. Alternatieven voor lokale therapie hiermee zijn clindamycine, erytromycine en azelaïnezuur 15% in crème of gel. Actievere rosacea wordt behandeld met orale therapie, vooral met de tetracyclines (tetracyclinehydrochloride, doxycycline, minocycline). Isotretinoïne is zeer effectief bij rosacea, ook in lage doses van 10 mg/dag. Erytheem en teleangiëctasieën kunnen goed behandeld worden met pulsed dye lasers. Het aspect van rhinophyma kan sterk verbeteren door behandeling met de CO₂-laser, door elektrocoagulatie of met plastisch-chirurgische ingrepen ('decortatie').

Summary

Rosacea is a frequent skin disorder of the face occurring mainly in middle-aged women. Its four primary features are flushing, nontransient erythema, papules and pustules, and telangiectasia. The most common patterns or groupings of signs are designated as specific subtypes of rosacea: erythematotelangiectatic rosacea, papulopustular rosacea, phymatous rosacea and ocular rosacea. Ocular changes are seen in half of the rosacea patients, notably blepharitis and keratoconjunctivitis. The exact cause of rosacea is unknown. Rosacea can be treated successfully – albeit symptomatically – but is rarely curable. Mild forms are treated with metronidazole cream or gel. Alternatives are topical clindamycin, erythromycin and azelaic acid gel. More active rosacea is treated orally, especially with the tetracyclines (tetracycline hydrochloride, doxycycline, minocycline). Isotretinoin is very effective, even at doses as low as 10 mg daily. Erythema and telangiectasias react well to therapy with pulsed dye lasers. Rhinophyma is treated with the CO₂ laser, electrocoagulation or with plastic surgery ('decortication').

**rosacea – rhinophyma – teleangiëctasieën
– pulsed dye lasers**

**rosacea – rhinophyma – pulsed dye lasers
– telangiectasias**

Dr. A.C. de Groot, Wapserveen, J. van der Stek, Rotterdam,

Dr. V. Sigurdsson, Utrecht

Correspondentie-adres:

Dr. A.C. de Groot, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, Tel.: 0521-320332,

E-mail: anton.de.groot@planet.nl



Figuur 1. Rosacea met noduli.

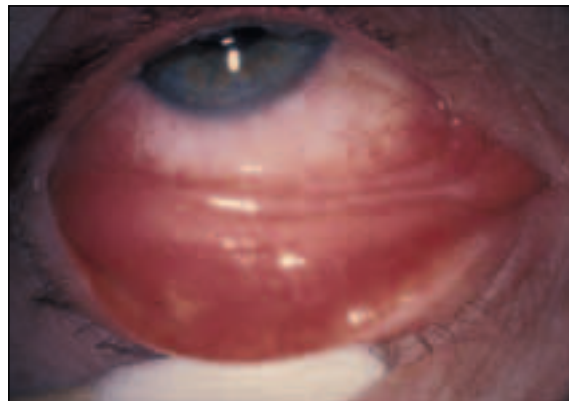
De vier *primaire* kenmerken van rosacea zijn flushing (blozen, voorbijgaand erytheem), persisterend erytheem, papels en pustels, en teleangiëctasieën (tabel 1). Veel patiënten vertellen vaak te blozen; dit kan worden geprovoceerd door emotie, warmte, zonlicht, alcohol, hete dranken en spijzen, of de menopauze.² Persisterend erytheem is het meest voorkomende kenmerk van rosacea. Teleangiëctasieën komen eveneens frequent voor maar zijn niet nodig voor het stellen van de diagnose rosacea. Inflammatoire papels met of zonder pustels, die in aanvallen opkomen, zijn typisch voor rosacea. Noduli worden ook gezien (figuur 1). Comedonen komen bij rosacea *niet* voor. Als ze er toch zijn, zijn ze een uiting van een gelijktijdig bestaande acne.

Secundaire kenmerken worden vaak samen met een of meer van de primaire kenmerken van rosacea gezien, maar kunnen soms ook los daarvan optreden (tabel 1).¹ Branderigheid en steken van de huid worden vooral gevoeld op de wangen. De huid van het centrale deel van het gezicht kan ruw en schilferig zijn. Vaak is dit een uiting van seborroïsch eczeem, dat nogal eens gelijktijdig met rosacea gezien wordt. Zacht ('pitting') oedeem van de huid, dat enkele dagen kan blijven bestaan, wordt vooral gezien bij patiënten met recidiverende en/of persisterende roodheid. Er is ook een solide variant ('non-pitting'), die vaker voorkomt bij patiënten met papulopustuleuze rosacea en vooral gelokaliseerd is op het voorhoofd, de glabella of de wangen.

Phymateuze veranderingen kunnen zich presenteren als uitgezette follikels, verdikking of fibrosing van de huid en als een hobbelig aspect. De meest voorkomende



Figuur 2. Rosacea van de neus met beginnend rhinophyma. Ook ontsteking van het rechter bovenooglid.



Figuur 3. Oogafwijking bij rosacea: keratoconjunctivitis.

phyma is rhinophyma, dat ontstaat door hyperplasie van de weke delen - vooral de talgklieren - van de neus; dit fenomeen treedt nagenoeg alleen op bij oudere mannen (figuur 2). In het dagelijkse taalgebruik wordt rhinophyma als 'drankneus' of 'bloemkoolneus' aangeduid, waarbij overigens de gesuggereerde relatie met alcohol (en trouwens ook met bloemkool) niet juist is.

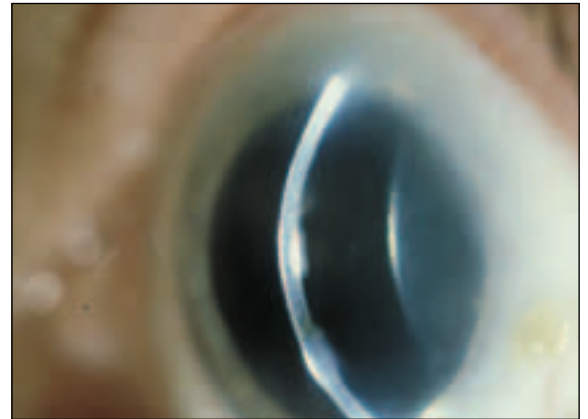
Ogen

Oogafwijkingen komen bij ongeveer de helft of meer van de patiënten lijdende aan rosacea voor (figuur 3)^{3,4}, zelfs bij kinderen.⁵ De activiteit van huid- en de oogafwijkingen correleert doorgaans slecht. Oogafwijkingen bij rosacea zijn vooral blefaritis en keratoconjunctivitis (figuur 3).⁶

Minder frequent komen meibomitis, hordeola, chalazia, episcleritis en iritis voor, alsmede afwijkingen van de cornea: erosies, vascularisatie, littekenvorming en perforatie. De meest gevreesde afwijking is rosaceakeratitis, die blindheid kan veroorzaken en een corneatransplantatie nodig maakt (figuur 4).⁴ De meest voorkomende symptomen van oculaire rosacea – vaak erger dan de klinische symptomen lijken te rechtvaardigen – zijn niet-specifiek, onder meer droge ogen, branderigheid, steken, vreemdlichaam-gevoel en tranende ogen; keratitis kan aanleiding geven tot pijnlijke tranende ogen en lichtschuwheid. Er is geen betrouwbare test die de oogafwijkingen bij rosacea kan onderscheiden van ophthalmologische problemen die dezelfde tekenen en symptomen kunnen veroorzaken.

Subtypen van rosacea

De primaire en secundaire kenmerken van rosacea worden vaak gelijktijdig gezien. Op grond van de meest voorkomende combinaties hiervan wordt rosacea door de Amerikaanse National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea



Figuur 4. Oogafwijking bij rosacea. Spleetlampfoto: stromale infiltraten bij rosacea keratitis.

in vier subtypen ingedeeld: teleangiëctatische rosacea, papulopustuleuze rosacea, phymateuze rosacea en oculaire rosacea.¹ De kenmerken van deze subtypen zijn opgesomd in tabel 2. Patiënten kunnen de kenmerken van meer dan een subtype hebben en het overgaan van een patiënt van een subtype in een ander komt eveneens voor. De Committee acht ‘granulomateuze rosacea’ een variant van rosacea. Deze wordt beschreven als te worden gekenmerkt door harde gele, bruine of rode cutane papels of noduli die ernstig kunnen zijn en tot littekens aanleiding geven. Deze laesies zijn over het algemeen weinig inflammatoir en zijn gesitueerd op een relatief normaal-ogende huid. Ze variëren in grootte, maar zijn in elke individuele patiënt monomorf. De lokalisatie van deze granulomateuze rosacea is op de kin, rond de mond en rond de neus.^{1*}

De Amerikaanse National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea, die de hier besproken nieuwe indeling heeft gepresenteerd, acht onvoldoende basis aanwezig om rosacea fulminans, door steroïden geïnduceerde rosacea-achtige eruptie en periorale dermatitis als vormen van rosacea te beschouwen.¹

In een recent overzichtsartikel⁷ werd naast de vier hierboven beschreven subtypen nog een vijfde subtype voorgesteld: glandulaire rosacea. Dit subtype wordt vooral gezien bij mannen met een dikke en vette huid. Er is centropaciaal erytheem (bij vrouwen met dit type meer op de kin) met papels, pustels en eventueel nodulocysteuze laesies. De poriën zijn wijd en er kan een (meer of minder) uitgebreide talgklierhyperplasie zijn. Dergelijke mannen hebben vaak in hun jeugd acne gehad en hebben nog de littekens daarvan. Dit subtype predisponeert tot het ontwikkelen van phymateuze rosacea.⁷

* Men kan zich afvragen of het correct is een aandoening met deze klinische kenmerken in te delen bij rosacea. Bij ‘gewone’ rosacea kunnen incidenteel granulomen in de histopathologie gevonden worden en als er veel zijn kan worden gesproken van granulomateuze rosacea. Er zijn echter andere aandoeningen met granulomen die hiervan onderscheiden moeten worden, zoals de lupus miliaris disseminatus faciei en de granulomateuze dermatitis perioralis.⁷

Tabel 2. Subtypen en varianten van rosacea.¹

Subtype	Kenmerken
Erythemateleangiëctatische rosacea	Flushing en persisterende roodheid van het centrale deel van het gelaat, met of zonder teleangiëctasieën
Papulopustuleuze rosacea	Persisterende roodheid van het centrale deel van het gelaat met voorbijgaande centraal gelokaliseerde papels en/of pustels
Phymateuze rosacea	Verdikking van de huid, onregelmatige nodulaire vergroting van de huid. Komt voor op de neus, kin, voorhoofd, wangen of oren
Oculaire rosacea	Vreemdlichaam-gevoel in het oog, branderigheid of steken, droogheid, jeuk, lichtgevoeligheid, wazig zien, teleangiëctasieën op de sclerae of andere delen van het oog, of periorbitaal oedeem
(glandulaire rosacea)	(centropaciaal (mannen) of op de kin (vrouwen) erytheem met papels, pustels en noduli/cysten. Vette dikke huid. Verwijde poriën, talgklierhyperplasie. Vroeger vaak acne gehad. Dit subtype neigt tot het ontwikkelen van phymateuze rosacea). ⁷
Variant	
Granulomateuze rosacea	Niet-inflammatoire harde gele, bruine of rode cutane papels of noduli die kunnen verlittekene

Niet tot rosacea behorende aandoeningen

Rosacea fulminans
Door steroïden veroorzaakte rosacea-achtige eruptie
Periorale dermatitis

EPIDEMIOLOGIE⁸

Rosacea ontstaat meestal rond het 30^{ste} jaar en komt meer voor bij vrouwen (vooral van middelbare leeftijd) dan bij mannen. De afwijking wordt vooral bij blanken gezien, met name bij mensen met de lichtere huidtypen ('the curse of the Celts'). In Zweden heeft 10% van de algemene bevolking rosacea: 14% van de vrouwen en 5% van de mannen.⁸ Ongeveer 80% daarvan heeft erythematoteleangiëctatische rosacea (roodheid en flushing) en 20% lijdt aan papulopustuleuze rosacea. In een perifere dermatologische praktijk in Nederland had ongeveer 2% van alle nieuwe patiënten rosacea.⁹ In andere landen zou het zelfs op vier na de meest gestelde diagnose zijn in de dermatologische praktijk.¹⁰ Migraine komt bij meer dan de helft van alle patiënten met rosacea voor en lijkt te zijn gecorreleerd aan flushing (vasodilatatie).⁸

ETIOPATHOGENESE⁷

De exacte oorzaak van rosacea is onbekend. Verschillende factoren worden als belangrijk beschreven in de pathogenese van rosacea. De voorgestelde etiologische mechanismen kunnen in de volgende categorieën worden onderverdeeld: vasculatuur, klimaat, dermale matrixdegeneratie, chemische stoffen en dieetfactoren, afwijkingen aan de haartalgkliereenheid en microbiële factoren (*Demodex*, *Helicobacter*). Een cruciale vraag blijft hoe men de zo sterk verschillende klinische manifestaties van rosacea kan verklaren vanuit één ontstaansmechanisme. Een mogelijkheid is dat de verschillende nosologische subtypen ontstaan door heterogene reacties op verschillende factoren. Omdat al deze factoren ook in kunnen werken op individuen die nooit rosacea zullen krijgen, moeten mensen met aanleg tot rosacea een inherente gevoeligheid voor deze alom aanwezige provocerende factoren hebben.⁷

De huidige inzichten in de pathogenese zijn onlangs in detail besproken in het JAAD en geïnteresseerden wordt aangeraden het betreffende artikel te raadplegen.⁷

Een mogelijk rol van de bacterie *Helicobacter pylori* blijft omstreden en datzelfde geldt voor *Demodex folliculorum*.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De diagnose 'rosacea' kan meestal op het klinische beeld gesteld worden. Diagnostische criteria staan vermeld in tabel 1.¹ Afhankelijk van de klinische verschijnselen moet rosacea vooral worden onderscheiden van acne vulgaris, seborroïsch eczeem en lupus erythematoses. Door steroïden veroorzaakte rosacea-achtige eruptie (figuur 5) kan ontstaan door het langdurige gebruik van lokale corticosteroiden voor pre-existent seborroïsch eczeem,

Tabel 3. Differentiële diagnose van rosacea (aanpassing van referentie 13).

Erythematoteleangiëctatische rosacea	Papulopustuleuze rosacea
Alcoholgebruik	Acne vulgaris
Blozen	Angiosaroom ⁶⁰
Carcinoïdsyndroom	Atopisch eczeem
Foecchromocytoom	Chronisch polymorfe lichteruptie
Mastocytosis	Contactallergisch eczeem
Menopauze	Dermatomyositis
Oclusie van de vena cava superior	Geneesmiddelreactie
Perniosis van de neus	Lupus erythematoses
Polycythaemia	Lupus miliaris disseminatus faciei
	Sarcoidosis
	Lupus vulgaris
	Seborroïsch eczeem
	Steroïd-dermatitis (rosacea-achtig en dermatitis perioralis)
	Tinea faciei
	Tuberculosis cutis



Figuur 5. Rosacea-achtige eruptie door langdurige applicatie van lokale corticosteroiden.

atopisch eczeem of al aanwezige rosacea. Tot deze door steroïden veroorzaakte eruptie wordt ook dermatitis perioralis gerekend.

Soms is er bij rosacea tevens sprake van een contactallergie voor producten die gebruikt worden om de afwijking te behandelen of te camoufleren¹⁰ en allergie voor dergelijke producten kan lijken op rosacea.¹¹ Sarcoidosis kan zich presenteren onder het beeld van rhinophyma.¹² In tabel 3 staan de huidandoeningen opgesomd waarmee rosacea verward kan worden.¹³

THERAPIE^{10,14-16}

Rosacea is doorgaans symptomatisch goed te behandelen, maar zelden te genezen. Binnen een maand na staken van de therapie treedt bij 25% een recidief op. Binnen een half jaar is dat percentage opgelopen tot meer dan 50. Men doet er verstandig aan dit aan de patiënt uit te leggen. De keuze van de therapie is afhankelijk van het subtype van de rosacea en de ernst daarvan (tabel 4). In verband met de mogelijke toepassing van de hier besproken therapeutische mogelijkheden zij er op gewezen, dat de kwaliteit van onderzoek naar de effectiviteit van behandelingen voor rosacea door het Cochrane-instituut als 'generally poor' is omschreven. Lokale behandeling met metronidazol en azelaïnezuur hebben een bewezen therapeutisch effect en er is 'enig bewijs' dat ook orale behandelingen met tetracycline en metronidazol effectief zijn.¹⁷ De afwezigheid van 'evidence' voor bepaalde behandelingen sluit de effectiviteit daarvan overigens geenszins uit.

Algemene adviezen

Het is belangrijk om de patiënt uit te leggen dat rosacea na het staken van therapie kan recidiveren. Bij iedere patiënt moet worden nagegaan welke factoren hun subjectieve en objectieve verschijnselen verergeren. Deze zijn namelijk individueel verschillend; veel voorkomende provocerende factoren zullen niet bij elke patiënt verergering veroorzaken.

Tot deze factoren behoren warmte, kou, wind, hete dranken, inspanning, gekruide eten, alcohol, emoties, lokale producten die de huid irriteren, menopauzale flushing en medicijnen die blozen bewerkstelligen of verergeren. Daarnaast is het vermijden van de zon en het dagelijks aanbrengen van een zonnebrandcrème van groot belang.

Het gebruik van camouflerende cosmetica die de roodheid verbergen kan zeer prettig zijn voor patiënten die zich voor hun rode gezicht schamen.¹⁸ Een verzorgingsprogramma met milde cleansers en moisturizers kan objectieve en subjectieve verbetering teweegbrengen.¹⁹

Plaatselijke behandeling¹⁵

Lokale antibiotica

In de afgelopen jaren zijn in vele gecontroleerde trials de effectiviteit en veiligheid van de lokale toepassing van het antibioticum metronidazol in hydrogel (0,75%) of in crèmebasis (1%) bij rosacea aangetoond.²⁰ Metronidazolcrème 1% is even effectief als oraal tetracycline in een dosering van 3 d.d. 250 mg, zij het dat het resultaat met orale therapie sneller bereikt wordt.¹⁵ Met lokaal metronidazol kan een aanzienlijke reductie van het aantal papels en pustels bereikt worden; ook het erytheem verbetert licht. Eenmaal daags appliceren blijkt even effectief te zijn als de gebruikelijke tweemaal daagse behandeling.¹⁰ Er is geen verschil in effectiviteit tussen de 1% metronidazolcrème en de 0,75% gel.¹⁵

De inflammatoire elementen van rosacea (papels, pustels) reageren ook goed op de lokaal toegepaste antibiotica clindamycine (even effectief als oraal tetracycline) en erytromycine in lotionvorm.²¹ Erytromycinegel kan gebruikt worden wanneer de lotion de huid teveel uitdroogt. In een dubbelblind onderzoek bleek erytromycinegel even effectief als metronidazolgel.²² Een combinatie van 5% benzoylperoxide en 1% clindamycine in gelbasis gaf in gecontroleerd onderzoek een verbetering van de papels en pustels van 71% tegenover 13% in de placebogroep.²³

Azelaïnezuur

Een goed alternatief voor metronidazol is azelaïnezuur 15% (moet door de apotheek bereid worden) crème of gel tweemaal daags. In grootschalig gecontroleerd onderzoek met een in de VS toegelaten preparaat bleek met 15% azelaïnezuurgel een vermindering van het aantal inflammatoire elementen van 55% bereikt te worden (tegenover 40% in de placebogroep!) en bemerkte 45% van de patiënten een verbetering van erytheem (tegen 28% in de placebogroep!).²⁴ In een vergelijkend onderzoek met metronidazolgel 0,75% was 15% azelaïnezuurgel zelfs superieur.²⁵ Na 15 weken tweemaal daagse behandeling was de vermindering van het aantal inflammatoire laesies 73% in de azelaïnezuurgelgroep tegenover 56% in de metronidazolgelgroep; van de met azelaïnezuurgel behandelde patiënten had 56% verbetering van erytheem tegenover 42% van de patiënten die met metronidazolgel waren behandeld.²⁵ De behandeling met azelaïnezuurgel werd door de patiënten als effectiever ervaren. Een verbetering van teleangiëctasieën is niet te verwachten. Bijwerkingen zijn milde voorbijgaande branderigheid, steken en prikkelingen in de huid en jeuk. De effectiviteit van azelaïnezuur berust waarschijnlijk op anti-inflammatoire activiteit.²⁶

Overige lokale therapieën

Permetrine. In een links-rechts vergelijkende pilotstudie bij 5 patiënten bleek het effect van toepassing van permetrinecrème 5% 2 d.d. gedurende 7-10 weken gelijk aan dat van metronidazolgel.²⁷ In gecontroleerd onderzoek van latere datum bleek behandeling met permetrinecrème 5% 2 d.d. gedurende 2 maanden even effectief als metronidazolgel 0,75% te zijn voor erytheem en papels. Opmerkelijk genoeg had het geen effect op pustels.²⁸

Ketoconazol. Lokale behandeling van rosacea met ketoconazolcrème gaf een effect te zien op erytheem en papels dat statistisch significant beter was dan dat van de crèmebasis.²⁹ De behandelde groep patiënten was echter klein (n=10), de behandelperiode kort (2 weken) en de methoden en resultaten waren niet gedetailleerd weergegeven.²⁹

Tretinoïnecrème. Tretinoïnecrème 0,025% 1 d.d. gedurende 16 weken gaf een verbetering van de papels, pustels en erytheem in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 22 patiënten met ernstige rosacea. Toevoeging van isotretinoïne oraal verbeterde het resultaat niet verder.³⁰ Opmerkelijk genoeg was in een eerder

Tabel 4. **Behandelingsmogelijkheden.****Algemene adviezen**

- geen alcohol en sterk gekruide eten, hete douches, baden en sauna's
- ga niet in de zon en bescherm de huid met zonnebrandmiddelen
- vermijd potentiële bronnen van huidirritatie zoals zeep, alcoholische cleansers, abrasieve middelen en peeling agents
- erytheem kan gemaskeerd worden met camouflerende cosmetica

Lokale behandeling*Antibiotica*

- Metronidazolcrème (1%) of -gel (0,75%)²⁰
- Clindamycinelotion²¹
- Erytromycinelotion of -gel^{21,22}
- Clindamycine 1% + 5% benzoylperoxide gel²³

Overige lokale therapeutica

- Azelaïnezuur 15-20% crème of gel^{24,25,26}
- Permetrinecrème 5%^{27,28}
- Ketoconazolcrème²⁹
- Tretinoïnecrème 0,025%^{30,31}
- Tacrolimuszalf^{32,33}
- Natriumsulfacetamide 10%/zwavel 5% lotion (in Nederland niet commercieel verkrijgbaar)^{34,35}
- NADH (de gereduceerde vorm van beta-nicotinamideadeninedinucleotide)³⁶
- Zwavel (sulphur) en teer (liquor carbonis detergens, ichthyol) (outdated)

Orale behandeling*Antibiotica*

- tetracyclines³⁷⁻⁴⁰
 - tetracyclinehydrochloride 2 d.d. 500 mg
 - doxycycline 1 d.d. 100 mg
 - minocycline 1 d.d. 100 mg
- metronidazol 2 d.d. 250 mg (cave neurologische bijwerkingen)¹⁰
- claritromycine 2 d.d. 250 mg³⁸
- erytromycine 2 d.d. 500 mg⁴¹
- ampicilline⁴²
- antibiotica-combinatietherapie tegen *Helicobacter pylori*¹⁰

Overige orale therapeutica

- isotretinoïne 0,5 mg/kg gedurende 10-12 weken (cave verergering van oogklachten) of lager gedoseerd (10 mg per dag)^{45,46,47}
- ketoconazol 400 mg/dag gedurende 10 dagen²⁹
- spironolacton 50 mg/dag gedurende 4 weken⁴⁸

Behandeling van specifieke manifestaties van rosacea*Flushing*

- atenolol (preventie van flushing) 12,5 mg/dag¹⁰
- clonidinehydrochloride (behandeling van aanvallen van flushing) 0,05 mg/dag¹⁰

Teleangiëctasieën

- elektrocauter¹⁰
- lasertherapie^{49,50}
- intens pulslucht (Photoderm)⁵¹

Oogafwijkingen bij rosacea

- goede hygiëne⁵⁶
- langdurige behandeling met tetracyclinehydrochloride of doxycycline oraal^{3,37,52-54}
- bij blefaritis: fusidinezuurgel, metronidazolgel^{55,56}
- bij episcleritis, iritis en sommige vormen van keratitis: lokale corticosteroiden^{4,52}
- bij droge ogen: 'kunstmatig traanvocht' zoals hypromellose of methylcellulose
- bij secundaire bacteriële infectie: lokale antibiotica als zalf of oogdruppels

Rhinophyma

- In de vasculaire fase: vasculair-specifieke lasertherapie^{10,50}
- Elektrocauter^{57,58}
- CO₂-laser⁵⁹
- plastische chirurgie

Persisterend lymfoedeem¹³

- isotretinoïne
- manuele lymfedrainage
- orale corticosteroiden (recidief na staken)

onderzoek van dezelfde auteur ook een duidelijke verbetering te zien geweest van het erytheem en zelfs van teleangiëctasieën.³¹

Tacrolimus. Tacrolimuszalf gaf in een open studie wel verbetering van het erytheem maar niet van de papulopustuleuze afwijkingen bij rosacea³²; ook werd het als effectief beoordeeld bij de behandeling van 3 patiënten met door dermatosteroïden veroorzaakte rosacea-achtige eruptie.³³

Overige. De werkzaamheid van een in de V.S. commercieel verkrijgbare lotion met 10% natriumsulfacetamide en 5% zwavel is goed gedocumenteerd. Na 8 weken kan een reductie van 78% van het aantal inflammatoire laesies bereikt worden. Ook het erytheem neemt duidelijk af.³⁴ Het middel is ongeveer even effectief als metronidazolgel.³⁵

In ongecontroleerd onderzoek is de behandeling van rosacea met het antioxidans NADH (de gereduceerde vorm van beta-nicotinamideadeninedinucleotide) 1% in vaseline effectief genoemd.³⁶

Orale behandeling

Antibiotica

Tetracyclines. Orale toediening van tetracyclinehydrochloride en tetracycline-derivaten zoals doxycycline en minocycline hebben een gunstig effect op zowel rosacea als op de blefaritis en keratitis.³⁷ De aanbevolen dosering bedraagt 100 mg voor minocycline en doxycycline, 2 d.d. 500 mg voor tetracyclinehydrochloride. Met doxycycline 100 mg per dag kan na 2 maanden behandeling een verbetering van 90% in de papulopustuleuze afwijkingen gezien worden.³⁸ De behandeling met tetracyclines dient te worden gecontinueerd tot de actieve laesies zijn verdwenen (minimaal 6 weken), daarna kan de dosering geleidelijk worden verminderd. Gelijktijdige en - na het stoppen van orale tetracyclines - blijvende behandeling met lokaal metronidazol kan een remissie vaak in stand houden.^{39,40}

Metronidazol. Ook behandeling met het antibioticum metronidazol 2 d.d. 250 mg gedurende 20-30 dagen geeft een duidelijke verbetering van de inflammatoire verschijnselen van rosacea. Vanwege de mogelijke bijwerkingen op met name het zenuwstelsel (perifere neuropathie) en het Antabus-effect bij gelijktijdig gebruik van alcohol wordt dit middel bij rosacea echter minder vaak toegepast. In de hier geadviseerde dosis zijn ernstige bijwerkingen overigens zeldzaam. Sommige patiënten klagen daarbij wel over een metaalsmaak.¹⁰

Claritromycine. Onlangs werd aangetoond dat orale behandeling met claritromycine 2 d.d. 250 mg even effectief is als die met doxycycline, maar dat het resultaat veel sneller zichtbaar wordt.³⁸

Ampicilline en erytromycine. In vele handboeken en overzichtsartikelen wordt vermeld dat erytromycine⁴¹ en ampicilline eveneens gebruikt kunnen worden bij rosacea; studies over de effectiviteit van erytromycine ontbreken echter en de werkzaamheid van ampicilline is slechts in één studie aangetoond.⁴²

Azitromycine. In een niet-gecontroleerd onderzoek

werden 10 rosacea-patiënten behandeld met orale azitromycine driemaal per week 250 mg. Al na 4 weken was bij 7 van hen een sterke verbetering en bij 3 een matige verbetering te zien van papels, pustels en erytheem.⁴³ In een ander ongecontroleerd onderzoek met azitromycine werd na 12 weken een vermindering van 89% van het aantal inflammatoire elementen gezien.^{43b} Lokale applicatie van azitromycine lijkt voor rosacea niet effectief te zijn.⁴⁴

Antibiotica combinatietherapie tegen Helicobacter pylori. Omdat door sommigen aan de bacterie *Helicobacter pylori* een pathogenetische rol wordt toegedicht, maken enkele auteurs zich sterk voor behandeling van de *Helicobacter pylori*, wanneer die is aangetoond met bijvoorbeeld de 13C-ureum-ademtest.¹⁰ Gerichte diagnostiek zou wellicht nuttig kunnen zijn bij patiënten met therapie-resistente rosacea met duidelijke dyspeptische klachten. Voor de behandeling van de *Helicobacter pylori* wordt gebruik gemaakt van een triple therapierégime, bestaande uit omeprazol en een combinatie van twee antibiotica. Hiervoor komen in aanmerking claritromycine, amoxicilline en metronidazol. Het ligt voor de hand om hierbij samenwerking te zoeken met een internist, die ervaring heeft met deze therapie bij patiënten met maagzweren veroorzaakt door *Helicobacter*.

Overige orale therapeutica

Isotretinoïne. Bij therapie-resistente gevallen kan behandeling met isotretinoïne worden overwogen. Een dosis van 0,5 mg/kg gedurende 10-12 weken zal vaak voldoende resultaat geven met een reductie van het aantal inflammatoire elementen van meer dan 85%; zelfs lage doses van 10 mg per dag of lager (individueel bepaald) blijken effectief te zijn.^{45,46} De lagere doses verdienen zelfs de voorkeur, omdat isotretinoïne in de voor acne gebruikelijke dosering van 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht de huid van het gelaat van de rosaceapatiënt fors zal irriteren. Niet alleen de papels en pustels verbeteren, ook vermindert behandeling met isotretinoïne erytheem en teleangiëctasieën.¹⁰ Eén van de nadelen van isotretinoïne is dat het de oculaire manifestaties van rosacea soms kan verergeren.⁴⁷ Kunststranen in de vorm van methylcellulose of hypromellose kunnen uitkomst bieden. Ook heeft isotretinoïne enige invloed op de talgklierhyperplasie bij de phymas.¹⁶

Ketoconazol. Orale behandeling van rosacea met ketoconazol 400 mg/dag bij 10 patiënten en met ketoconazoltabletten in combinatie met ketoconazolcrème bij 13 patiënten gaf een effect op erytheem, papels en pustels te zien dat statistisch significant beter was dan dat van placebo-tabletten en crème. De behandelde groep patiënten was echter klein, de behandelperiode kort (2 weken) en de methoden en resultaten waren niet gedetailleerd weergegeven.²⁹

Spirocholacton. In een klinisch onderzoek werd bij 7 van 13 mannelijke patiënten met rosacea die behandeld

werden met 50 mg spironolacton per dag gedurende 4 weken verbetering gezien. Twee patiënten stopten voortijdig de behandeling vanwege algehele malaise.⁴⁸

Behandeling van specifieke manifestaties van rosacea

Flushing. Voor de *preventie* van ernstig flushing kan - na het uitsluiten van bekende oorzaken - een (proef)behandeling met de β -blokker atenolol 12,5 mg 1 d.d. gegeven worden. Voor *behandeling* van aanvallen van flushing komt het antihypertensivum clonidinehydrochloride in een dosering van 0,05 mg/dag in aanmerking. De dermatoloog is met deze middelen niet goed bekend en omdat het niet-geregistreerde indicaties betreft, deze middelen ernstige bijwerkingen kunnen hebben en een aantal belangrijke contra-indicaties kennen, doet men er verstandig aan om zich hierin van tevoren te verdiepen of een samenwerking met de internist aan te gaan.¹⁰

Teleangiëctasieën. Teleangiëctasieën kunnen worden gecoaguleerd met de elektrocauter of worden behandeld met lasertherapie. De pulsed dye lasers lijken de beste cosmetische resultaten te geven en effectief te zijn.^{49,50} Ook kan met intens pulsvlicht (Photoderm VL[®]) vermindering van het erytheem bereikt worden.⁵¹

Oogafwijkingen. Langdurige behandeling met doxycycline 100 mg en tetracycline-hydrochloride 1 gram (waarbij de dosis geleidelijk wordt afgebouwd aan de hand van de klinische verbetering) geeft bij nagenoeg alle patiënten met de oogafwijkingen van rosacea symptomatische verbetering^{3,52,53}, evidence hiervoor volgens moderne inzichten ontbreekt evenwel.⁵⁴ Lokale applicatie van metronidazol-gel en fusidinezuurgel verbetert de symptomen van blefaritis bij patiënten met rosacea.^{55,56} Overigens blijkt ook goede ooglidhygiëne zonder medicamenteuze behandeling bij de helft van de patiënten symptomatische verbetering te scoren.⁵⁶ Secundaire bacteriële infectie kan behandeld worden met lokale antibiotica als zalf of oogdruppels en voor patiënten die last hebben van droge ogen kan 'kunstmatig traanvocht' zoals hypromellose of methylcellulose worden voorgeschreven. Voor de behandeling van episcleritis, iritis en sommige vormen van keratitis komen lokale corticosteroïden in aanmerking^{4,52}

Rhinophyma

Zodra een patiënt rhinophyma begint te ontwikkelen is agressieve dermatochirurgische therapie geïndiceerd. Net als bij de ander vormen van rosacea is ook bij rhinophyma - vooral in de beginfase - de vasculaire component van groot belang. Vasculair-specifieke laserbehandeling kan de vorm van de neus dan verbeteren en verdere (uit)groei van de neus zelfs voorkomen.¹⁰ Voortgeschreden rhinophyma moet agressiever behandeld worden en wel met zogenaamde decorticatie. Dit is een chirurgische procedure waarbij de huid tot de basis van de talgfollikels wordt verwijderd. Na genezing per secundam is de oorspronkelijke architectuur van de neus hersteld met een bijna normaal uitzien oppervlak.¹⁰

Decorticatie kan worden uitgevoerd met het chirurgische mes, met elektrochirurgie en - meer recent - met chirurgische lasers en ultrasone scalpels. Het succes van conventionele chirurgie wordt beperkt door de forse bloedingen die tijdens de procedure optreden en die een nauwkeurige operatietechniek sterk belemmeren. Dit probleem wordt gedeeltelijk ondervangen door het gebruik van elektrochirurgie⁵⁷, maar de beschadiging die het gevolg is van de temperatuurseffecten van deze techniek resulteert vaak in hypertrofische littekens.⁵⁸

De beste resultaten kunnen behaald worden met de CO₂-laser, waarmee de operateur nauwkeurig kan snijden en coaguleren.⁵⁹ Nabehandeling met de erbium: YAG-laser, die door verwijdering van door de CO₂-laser irreversibel gecoaguleerde lagen het oppervlak nog extra glad maakt, kan aan de remodellering van de neus de 'finishing touch' geven, waarbij tevens de genezing vergemakkelijkt en versneld wordt.¹⁰

Dankbetuiging

De auteurs danken dhr. E.J. Steenbergen, oogheelkundig fotograaf, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, voor het leveren van figuren 3 en 4.

LITERATUUR

Literatuur op te vragen bij de auteur (zie correspondentie-adres).

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

Necrobiosis lipoidica, succesvolle behandeling met tacrolimuszalf 0,1%

F. Veeger, P.G.M. van der Valk

Hoewel er bij necrobiosis lipoidica veel behandelingsmogelijkheden zijn, laat de effectiviteit nogal eens te wensen over, zeker als men het cosmetische aspect mee laat tellen. De ulceratieve variant van necrobiosis lipoidica is extra moeilijk te behandelen. Wij beschrijven het gunstige resultaat van lokale therapie met tacrolimus bij een patiënte met de ulceratieve variant.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 50-jarige vrouw presenteerde zich met ulcera aan de scheenbenen. Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose necrobiosis lipoidica (NL) gesteld. Diabetes mellitus werd uitgesloten. De afwijkingen bestonden 10 jaar. Af en toe was er sprake van kleine open wondjes, die zich steeds spontaan of na lokale behandeling sloten. De laatste jaren waren de afwijkingen in grootte toegenomen en waren er op beide scheenbenen zeer pijnlijke ulcera ontstaan. Behandeling van de huidafwijkingen met dermatocorticosteroiden bleek niet effectief. De patiënte werd vervolgens opgenomen.

Haar voorgeschiedenis vermeldde onder andere myasthenia gravis, retinitis pigmentosa, thymusexcisie en hypertensie. Medicatie: paracetamol, diclofenac, loperamide, fraxiparine en mestinon.

Dermatologisch onderzoek

Bij opname was er beiderzijds sprake van pretibiale ulcera met rood-livide randen, omgeven door rood-bruine verkleuring (figuur 1a).

Diagnose

Ulceratieve necrobiosis lipoidica.

Behandeling en beloop

De ulcera op het rechterbeen werden behandeld met clobetasoldipropionaatcrème 0,05% éénmaal daags. De ulcera op het linkerbeen werden behandeld met tacrolimuszalf 0,1% éénmaal daags. Daarnaast werden alle ulcera dagelijks

Samenvatting

Wij behandelden een patiënte met ulceratieve necrobiosis lipoidica aan beide scheenbenen met tacrolimuszalf 0,1%. De behandeling verliep succesvol. Het ziektebeeld necrobiosis lipoidica en de behandelingsmogelijkheden worden beschreven.

Summary

We treated a patient with therapy-resistant ulcerative necrobiosis lipoidica on both shins successfully with tacrolimus ointment 0,1%. The entity necrobiosis lipoidica and its treatment modalities are described.

necrobiosis lipoidica, tacrolimus

gedurende 15 minuten behandeld met een fysiologisch zout-kompres en voor de rest van de dag met een compressief verband. De patiënte werd bedrust voorgeschreven met drie keer per dag 15 minuten mobilisatie. Aan het met tacrolimuszalf behandelde been trad snellere verbetering op dan aan het been behandeld met clobetasolcrème. Op grond daarvan werd enkele dagen na het starten van de behandeling overgegaan op behandeling met tacrolimuszalf beiderzijds. Vier weken na het starten van de behandeling was er duidelijk sprake van afname van het erytheem en het infiltraat en trad re-epithelialisatie op en na 6 maanden waren de ulcera gesloten (figuur 1b).

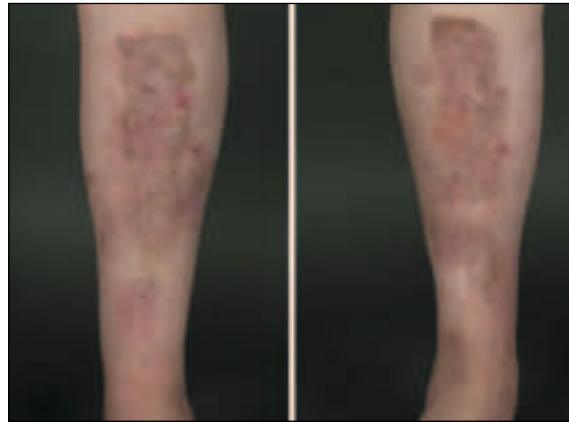
BESPREKING

Necrobiosis lipoidica (NL) is een granulomateuze, inflammatoire huidziekte. Over het algemeen presenteert de aandoening zich als een ovale, irregulair gevormde, geïndureerde plaque met atrofie, teleangiëctasieën en een geelbruine verkleuring. Meer perifeer langs de randen bevindt zich een roodbruine of livide pigmentatie. In een derde van de gevallen treedt ulceratie op. Laesies zijn veelal asymptomatisch en bevinden zich bij voorkeur op de schenen. Een enkele keer zijn de huidafwijkingen zeer pijnlijk, zoals ook bij onze patiënte.

NL komt drie keer zo veel voor bij vrouwen dan bij mannen. De aandoening treedt meestal op bij jongvolwassenen of mensen van middelbare leeftijd. De exacte



Figuur 1a. Ulcera vóór behandeling.



Figuur 1b. Status na behandeling met Protopic® 0,1%, 6 maanden later.

pathogenese van NL is onbekend. Er bestaat een sterke associatie met diabetes mellitus. Tweederde tot driekwart van de mensen met NL heeft diabetes of zal het in een later stadium ontwikkelen. NL treedt daarentegen slechts op bij 0,3% van de patiënten met (bestaande) diabetes. Het optreden van NL staat los van de regulatie van de diabetes.^{1,2} NL is ook geassocieerd met de zeldzame aandoening ataxia telangiectasia.³ Er kan sprake zijn van hypohidrose en verminderde pijnsensatie. Er is een associatie met bètalipoproteïnemie.

Histologisch is er sprake van microangiopathie en afwijkingen in het collageenmetabolisme (degeneratie en abnormale opbouw van het collageen). In NL-laesies worden granulomateuze infiltraten waargenomen met lymfocyten en histiocyten. C3-, fibrinogeen- en immunoglobuline-afzettingen zijn beschreven rond bloedvaten in necrobiotische gebieden.

Necrobiosis wordt gezien als een moeilijk te behandelen aandoening. Tot nu toe is geen enkele behandeling bewezen effectief in dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. De meest toegepaste behandeling bestaat uit corticosteroiden, lokaal, intralaesionaal of systemisch.⁵ Daarnaast zijn er een groot aantal andere behandelmethode toegepast, gericht op verschillende aspecten van de pathogenese. Een aantal middelen zijn gericht op immunosuppressie (corticosteroiden,⁴ ciclosporine,⁵ anti-TNF,⁶

mycofenolaatmofetil,⁷ tacrolimus⁸) of immunomodulatie (GM-CSF⁹). Andere middelen zijn gericht op verbetering van gestoorde microcirculatie (pentoxifylline,¹⁰ aspirine en dipyridamol⁵) of verbeteren van de zuurstoftoevoer (hyperbare zuurstof¹¹). Daarnaast zijn er middelen, die ingrijpen op het collageenmetabolisme (tretinoïne,¹² bovendien collageen¹³). Andere middelen die via een onbekend mechanisme de inflammatoire component verminderen zijn PUVA¹⁴ en chloroquine.¹⁵ De teangiectasieën kunnen worden behandeld met de pulsed dye laser.¹⁶

In 2004 hebben Harth et al. twee gevallen van NL beschreven, waarbij verbetering optrad na lokale toediening van tacrolimus.⁸ Tacrolimus is een immunosuppressivum, behorend tot de groep van de macroliden. De werking berust op de remming van de calciumafhankelijke signaaltransductie in T-cellen. Dat verhindert de transcriptie en synthese van diverse cytokinen. De werkzaamheid bij eczeem is vergelijkbaar met een type II of III dermatocorticosteroid, maar het bijwerkingenprofiel verschilt van dat van de locale corticosteroiden. Bij de behandeling met tacrolimus treedt geen atrofie op. Bij NL kan dit een extra voordeel zijn, omdat atrofie een onderdeel van de aandoening is. De resultaten met tacrolimuszalf bij onze patiënte zijn hoopgevend. Nader onderzoek is nodig om de plaats van tacrolimuszalf in de behandeling van necrobiosis lipoidica te bepalen.

LITERATUUR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd edition. New York: Springer, 2000.
2. Goldstein BG, Goldstein AO. Metabolic and inherited diseases affecting the skin. Website: www.update.com; 2005.
3. Gotz A, Eckert F, Landthaler M. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome) associated with ulcerating necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 124-6.
4. Petzelbauer P, Wolff K, Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1992; 126: 542-5.
5. Darvay A, Acland KM, Russell-Jones R. Persistent ulcerated necrobiosis lipoidica responding to treatment with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1999; 141: 725-7.
6. Kolde G, Muche JM, Schutze P, et al. Infliximab: a promising new treatment option for ulcerated necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2003; 206: 180-1.
7. Reinhard G, Lohmann F, Uerlich M, et al. Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 312-3.
8. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol* 2004; 150: 792-3.
9. Evans AV, Atherton DJ. Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1023-5.
10. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 78-9.
11. Weisz G, Ramon Y, Waisman D, Melamed Y. Treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum by hyperbaric oxygen. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 447-8.

12. Heymann WR. Necrobiosis lipidica treated with topical tretinoin. *Cutis* 1996; 58: 53-4.
13. Spencer EA, Nahass GT. Topically applied bovine collagen in the treatment of ulcerative necrobiosis lipidica diabetorum. *Arch Dermatol* 1997; 133: 817-8.
14. McKenna DB, Cooper EJ, Tidman MJ. Topical psoralen plus ultraviolet A treatment for necrobiosis lipidica. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1333-5.
15. Nguyen K, Washenik K, Shupack J. Necrobiosis lipidica diabetorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (2 Suppl Case Reports): S34-6.
16. Morena-Arias GA, Camps-Fresneda A. Necrobiosis lipidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther* 2001; 3: 143-6.

Neonatale erythrodermie

P. Nijboer, A. Collen, M.H. Vermeer

Erythrodermie wordt gedefinieerd als een inflammatoire huidafwijking waarbij meer dan 90% van de huid is aangedaan. De oorzaak van neonatale erythrodermie kan gelegen zijn in diverse primair cutane aandoeningen, waaronder uitgebreid constitutioneel of seborroïsch eczeem, een vorm van ichthyosis of gegeneraliseerde psoriasis.² Ook kan een erythrodermie ontstaan in het kader van een metabole aandoening, infectie of immunodeficiëntie.^{1,2} Elke neonatale erythrodermie is een potentieel levensbedreigende aandoening, zodat snelle herkenning van het onderliggend lijden en instellen van adequate therapie noodzakelijk is. De diagnostiek wordt echter bemoeilijkt door de vaak weinig richting gevende klinische presentatie en de beperkte waarde van histologisch onderzoek.^{1,3} Thans bespreken wij drie kinderen, die zich presenteerden met neonatale erythrodermie, en geven een overzicht van de oorzaken en de diagnostische aanpak.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Anamnese

Een 6 dagen oud jongetje werd opgenomen op de neonatale intensive care wegens een bulleuze erythrodermie, die in een dag ontstaan was. Het jongetje was à terme geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. Er waren geen gezinsleden met een infectie.

Dermatologisch onderzoek

Gegeneraliseerd, maar met name op de borst, de buik, de nates en in het gelaat was sprake van erytheem, waarin grote erosies met deels collerettes van huidflarden. Tevens waren er enkele slappe blaren zichtbaar (figuur 1). Het teken van Nikolsky I was positief. De huid leek zeer gevoelig bij aanraken. De slijmvliezen toonden geen afwijkingen.

Samenvatting

Neonatale erythrodermie is zeldzaam en potentieel levensbedreigend. Een groot aantal onderliggende oorzaken zijn beschreven. Diagnostiek wordt bemoeilijkt door het/de weinig specifieke klinisch(e) beeld en histologie. Het snel herkennen van de onderliggende aandoening is echter essentieel om adequate behandeling zo snel mogelijk in te zetten. In dit artikel beschrijven we drie patiënten met neonatale erythrodermie, waarbij de eindiagnose luidde: 1) "staphylococcal scalded skin syndrome" (SSSS); 2) congenitale bulleuze ichthyosiforme erythrodermie (CBIE); 3) Omenn-syndroom. Aan de hand van deze ziektegeschiedenissen wordt de diagnostiek bij neonatale erythrodermie besproken.

Summary

Neonatal erythroderma is a rare and life-threatening disorder. Numerous underlying causes have been described. The etiological diagnosis is often difficult owing to poor specificity of clinical and histological signs. However, prompt diagnosis is mandatory in order to be able to start adequate treatment. In this article we describe three cases of neonatal erythroderma, the final diagnosis being: 1) staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS); 2) congenital bullous ichthyosiform erythroderma (CBIE); 3) Omenn syndrome. In addition we discuss the diagnostic process in neonatal erythroderma.

neonatale erythrodermie - Staphylococcal scalded skin syndrome - ichthyosis - Omenn- syndroom

neonatal erythroderma - Staphylococcal scalded skin syndrome - ichthyosis - Omenn syndrome

Algemeen lichamelijk onderzoek

Het kindje maakte een zieke indruk en had koorts (39,2 °C). Uit het linkeroor kwam pus.

Microbiologisch onderzoek

Kweek van de pus uit het linkeroor: *Staphylococcus aureus*.



Figuur 1. Patiënt 1 (SSSS): erytheem waarin slappe blaren en erosies met deels collerettes van huidflarden.

Diagnose

“Staphylococcal scalded skin syndrome” (SSSS), waarschijnlijk vanuit een focus in het linkeroor.

Therapie en beloop

Het kind werd op metaline lakens gelegd en op de dag van opname werd behandeling gestart met flucloxaciline 100 mg/kg/dag intraveneus. Daarop verdwenen de koorts en de erythrodermie en leken de pijnklachten af te nemen. Na 10 dagen kon het kind in goede toestand worden ontslagen.

Patiënt 2

Anamnese

Bij een à terme geboren meisje (augustus 2004) ontstond enkele uren na de geboorte een erythrodermie met verspreid grote blaren. Het kind maakte geen zieke indruk en dronk en sliep goed. De moeder van het kind en meerdere familieleden aan moeders zijde van de familie waren bekend met huidafwijkingen aan handpalmen en voetzolen. Meerdere kinderen in die familie toonden roodheid en blaren vlak na de geboorte. Bij verschillende familieleden is een mutatie aangetoond in het keratine-1-gen (MIM 113800).

Dermatologisch onderzoek

Erythrodermie met blaren gevuld met helder vocht en erosies (figuur 2). Het teken van Nikolsky I was positief. Handpalmen en voetzolen toonden geen afwijkingen.

Algemeen lichamelijk onderzoek

Het kindje maakte ondanks het uitgebreide huidbeeld geen zieke indruk, wel hilde het kind bij aanraken.

Microbiologisch onderzoek

Bacteriële en virale kweken op meerdere plaatsen van de huid afgenomen ten tijde van de opname toonden geen micro-organismen.

Diagnose

Congenitale bulleuze ichthyosiforme erythrodermie (CBIE; MIM 113800) bij een kind, waarbij in de familie een mutatie in het keratine-1 gen is aangetoond.



Figuur 2. Patiënt 2 (CBIE): erythrodermie met blaren gevuld met helder vocht en erosies.



Figuur 3. Patiënt 3 (Omenn-syndroom): erythrodermie met lichenificatie en oppervlakkige erosies.

Beloop

Het kind werd opgenomen op de afdeling neonatologie en met omgekeerde isolatie verpleegd. Het kind werd dagelijks gebaad, waarna de erosieve gedeelten van de huid werden ingepakt met zinkolie en mepithel. De erythemateuze huid werd ingesmeerd met eucerine cum aqua. Tijdens de verzorging van de huid werd als pijnstilling intraveneus morfine gegeven. Huidkweken werden routinematig afgenomen maar bleven negatief. Na 11 dagen werd het meisje in goede conditie ontslagen. Momenteel (mei 2005) is er sprake van generaliseerde xerosis cutis. Af en toe ontstaan er nog blaren.

Patiënt 3

Anamnese

Bij een à terme geboren jongetje (maart 2004) ontstond 1 week postpartum een erythrodermie en werd na enkele weken groeiachterstand waargenomen. De familieanamnese gaf consanguiniteit en atopie aan.

Dermatologisch onderzoek

Erythrodermie met lichenificatie en oppervlakkige erosies (figuur 3). De beharing op het hoofd was diffuus verminderd.

Algemeen lichamelijk onderzoek

Er was sprake van hepatosplenomegalie en gegeneraliseerde lymfadenopathie. Verder was er een otitis externa rechts en beiderzijds conjunctivitis.

Laboratorium onderzoek

Het bloedbeeld toonde eosinofilie ($4,95 \times 10^9/L$) en een hoog IgE.

Immunodiagnostiek

Flowcytometrie: B-cellen nagenoeg afwezig, het aantal T-cellen is licht verlaagd. Beenmergonderzoek: versterkte megakaryopoïese en eosinofilie, met totale maturatiestop voor het pre-BII-celstadium, passend bij Omenn-syndroom. Chimerisme-onderzoek: geen maternale cellen aangetoond. Moleculaire genetica: homozygote deletie van een T-nucleotide op positie 965 in het *RAG1*-gen, passend bij Omenn-syndroom.

Diagnose

Omenn-syndroom (MIM 603554).

Therapie en beloop

Na 5 maanden kreeg het kind een heterologe beenmergtransplantatie van een verwante donor. De beenmergtrans-

plantatie werd gecompliceerd door graft versus host disease (GVHD) in de darmen met chronische diarree, reactivatie van een CMV-infectie, adenoviremie en een stafylokokkenbacteriëmie. Naast de systemische medicatie (o.a. tacrolimus $2 \times 0,4$ mg d.d., immunoglobulinen 3 gram 1x/2 weken) werd de huid behandeld met 0,1% tacrolimuszalf. Enkele weken na de beenmergtransplantatie waren er behoudens xerosis cutis geen huidafwijkingen. Het kind is momenteel (mei 2005) in een stabiele toestand.

BESPREKING

Erythrodermie bij kinderen is zeldzaam en de exacte incidentie is niet bekend. Het stellen van de onderliggende oorzaak bij neonatale erythrodermie kan moeilijk zijn door de lage specificiteit van de klinische en histologische parameters. In een studie van 51 kinderen met een neonatale erythrodermie werd de definitieve diagnose gemiddeld pas na 11 maanden gesteld.¹ Bij twee relatief grote studies in Frankrijk en India met respectievelijk 51 en 20 kinderen waren de meest voorkomende oorzaken van neonatale erythrodermie: infecties, immunodeficiëntie, ichthyosis en verschillende inflammatoire huidaandoeningen (tabel 1).^{1,3} Zeldzame oorzaken zoals onder andere metabole deficiënties (stoornissen in het biotine-metabolisme, essential fatty acid-deficiëntie en multiple carboxylase-deficiënties) en geneesmiddelen (vancomycine en ceftriaxon) moeten eveneens worden uitgesloten.²

Bij de diagnostiek van een neonatale erythrodermie is primair de (familie-)anamnese, de klinische presentatie en beperkt laboratoriumonderzoek vereist. Histologisch onderzoek is van beperkte waarde. Gespecialiseerd laboratoriumonderzoek en moleculair genetisch onderzoek is bij een aantal zeldzame immunodeficiënties en ichthyosen essentieel.

Bij de anamnese moet gevraagd worden naar het moment van ontstaan van de erythrodermie en naar het gebruik van geneesmiddelen. Congenitaal ontstaan van een erythrodermie wordt voornamelijk gezien bij bepaalde vormen van ichthyosis of bij een immunodeficiëntie.¹ Bij de familie-anamnese is het voorkomen van atopie, consanguiniteit en hyperkeratotische dan wel bulleuze huidaandoeningen van belang, als respectievelijk constitutioneel eczeem, zeldzame syndromen en ichthyosis als oorzaak van de erythrodermie worden overwogen.

Bij dermatologisch onderzoek is het voorkomen van blaren en alopecie belangrijk om op te merken. Is er sprake van blaarvorming, dan kan dat passen bij SSSS, CBIE of cutane mastocytose. Slappe, kwetsbare blaren passen bij de subcorneale splijting, die gezien wordt bij SSSS. Kinderen met CBIE hebben in het algemeen blaren met een steviger blaardak, hetgeen past bij de lagere splijting van de epidermis hoog in het stratum spinosum en in het stratum granulosum. Diffuse alopecie kan een onderdeel zijn van het Netherton-syndroom, het

Tabel 1. Onderliggende oorzaak van neonatale erythrodermie volgens twee grote patiëntenseries.^{1,3}

	Pruszkowski ¹	Sarkar
Totaal aantal patiënten ²	51	20
<i>Infecties:</i>		
- SSSS		6 (30 %) ³
- Candidiasis		2 (10 %)
<i>Immunodeficiënties:</i>		1 (5 %) ³
- OMENN	7 (14 %) ⁴	
- SCID	1 (2 %)	
- Wiskott-Aldrich-syndroom	1 (2 %)	
- Secretoire IgA-deficiëntie	1 (2 %)	
GVHD	5 (10 %)	-
<i>Ichthyosis:</i>		
- CBIE/CnBIE	8 (16 %)	5 (25 %)
- Netherton-syndroom	9 (18 %)	
- Sjögren-Larsson-syndroom	2 (4 %)	
- Neuroichthyosis (niet classificeerbaar)	1 (2 %)	
- KID	1 (2 %)	
<i>Inflammatoire aandoeningen:</i>		
- Atopisch eczeem	6 (12 %)	3 (15 %)
- Seborroïsch eczeem	2 (4 %)	2 (10 %)
- Psoriasis	2 (4 %)	
Niet classificeerbaar	5 (10 %)	2 (10 %)

- In deze studie werden erythrodermieën met blaarvorming geëxcludeerd.
- CBIE: congenitale bulleuze ichthyosiforme erythrodermie; CnBIE: congenitale non-bulleuze ichthyosiforme erythrodermie; GVHD: graft versus host disease; SCID: severe combined immunodeficiency disorder; SSSS: staphylococcal scalded skin syndrome; KID: keratitis-ichthyosis-dooftheid-syndroom.
- Aantal patiënten gevolgd door percentage van het totaal.
- Moleculair genetisch onderzoek naar de specifieke oorzaak van de immunodeficiënties werd niet verricht.

Omenn-syndroom of een stoornis in het biotinemetabolisme.

Bij het algemeen lichamelijk onderzoek zijn koorts en algemene ziekteverschijnselen belangrijk om een infectie (eventueel in het kader van een immunodeficiëntie) op te sporen. Bij een ziek kind met koorts en een gevoelige huid dient een SSSS overwogen te worden. Gegeneraliseerde vergroting van de lymfeklieren kan een aanwijzing zijn voor GVHD of Omenn-syndroom. Een immunodeficiëntie is daarnaast vaak geassocieerd met diarree, "failure to thrive" en recidiverende infecties. Pruritus past bij een atopische dermatitis en bij een immunodeficiëntie, maar ook bij het Netherton-syndroom.

Microbiologisch onderzoek is van belang bij de diagnostiek van een infectie zoals bij SSSS en cutane candidiasis. Bij zeldzame syndromen zoals het Netherton-syndroom, het Conradi-Hünemann-syndroom, het Sjögren-Larsson-syndroom, neuro-ichthyosis en het keratitis-ichthyosis-dooftheid (KID)-syndroom kunnen andere, meer specifieke uitingen van het syndroom tevens een aanwijzing geven voor de juiste diagnose.

Eosinofilie en hoge IgE-waarden worden gevonden bij atopische dermatitis, maar ook bij immunodeficiënties en het Netherton-syndroom. Gespecialiseerd laboratoriumonderzoek in combinatie met genetisch onderzoek is met name geïndiceerd bij verdenking op een onderliggende immunodeficiëntie.

In een studie bij 51 kinderen met neonatale erythrodermie bleek de toegevoegde waarde van histologisch onderzoek beperkt.¹ Bij 23/42 patiënten (55%) was het histologisch beeld specifiek. Histologisch onderzoek was wel van waarde bij de diagnostiek van ichthyosen, het Omenn-syndroom en GVHD.¹

Recentelijk zagen wij 3 pasgeborenen met een erythrodermie, waaronder twee kinderen met en een kind zonder blaarvorming (tabel 2). Bij casus 1, een zes dagen oud jongetje, werd de diagnose SSSS gesteld op basis van de kliniek en een positieve kweek. SSSS wordt veroorzaakt door circulerende *Staphylococcus aureus*-toxinen. Deze toxinen stimuleren door binding aan de T-lymfocyten de secretie van lymfokines, zoals IL-2 en TNF- α . Tevens functioneren deze exfoliatieve toxinen (ET A-D) als enzymen. Ze knippen desmogleïne-1 en -4, die betrokken zijn bij de cel-cel-adhesie in de superfiële epidermis.⁵ PCR-detectie van deze toxinegenen bij de gekweekte *S. aureus*-stam is mogelijk. Enkele dagen na de infectie ontstaat een gegeneraliseerde maculaire rash, die kan overgaan in een erythrodermie. De huid wordt gevoelig en er ontstaan subcorneale blaren, exsudatie, korstvorming en exfoliatie. SSSS kan bij kinderen vanaf de geboorte tot 5 jaar ontstaan.

Bij casus 2 kon de diagnose CBIE gesteld worden op basis van het klinisch beeld in combinatie met het voorkomen van een keratine-1-mutatie in de familie. Een hereditaire ichthyosis kan zich bij de geboorte manifesteren als een erythrodermie. Het beloop wijst vaak uit of het om een bulleuze of non-bulleuze vorm gaat. Bij CBIE zijn er mutaties in het keratine-1- en keratine-

Tabel 2. Overzicht van de diagnostiek bij de hier beschreven patiënten met neonatale erythrodermie. Met een + is aangegeven, dat dat item van belang was bij het stellen van de definitieve diagnose.

	SSSS	CBIE	OMENN
Erythrodermie	+	+	+
Blaren	+	+	-
Alopecia	-	-	+
Koorts	+	-	-
Lymfadenopathie	-	-	+
Failure to thrive	-	-	+
Familie consanguin	-	+	+
Chimerisme	-	-	+
↑ IgE	-	-	+
Immunofenotypering perifere bloed en beenmerg	-	-	+
Microbiologisch onderzoek	+	-	-

10-gen bekend.⁶ Als gevolg van deze mutaties ontstaat klompvorming in de keratinen, hetgeen leidt tot een fragiel cytoskelet in de keratinocyten, waardoor makkelijk blaren ontstaan. Op volwassen leeftijd staat de hyperkeratose op de voorgrond.

Bij casus 3 werd aan het syndroom van Omenn gedacht op basis van de erythrodermie en alopecie in combinatie met lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, recurrenente infecties, hypereosinofilie en een hoog IgE. Het betreft een autosomaal recessieve aandoening, waarbij het genetisch defect gelegen is in de recombination activating genes (RAG1 of RAG2) of het ARTEMIS-gen.^{7,8} Mutaties in deze genen kunnen leiden tot een defect in het V(D)J recombinatieproces in T- en B-cellen. Bij het Omenn-syndroom is er in het algemeen sprake van een niet-functioneel allel en een marginaal functionerend allel, waardoor een beperkt receptorrepertoire kan worden aangelegd. Bij laboratoriumonderzoek zijn er geen tot zeer weinig B-cellen aanwezig en een normaal aantal T-cellen met een oligoclonaal T-celrepertoire. Er is tevens sprake van eosinofilie en hoge IgE-waarden. Veel van de klinische verschijnselen van het Omenn-syndroom lijken sterk op een acute GVHD. Bij kinderen met een SCID, waarbij transfusie van maternale cellen is opgetreden, kan GVHD ontstaan, waarbij het klinisch beeld sterk lijkt op het Omenn-syndroom. Om die reden moet bij verdenking op het Omenn-syndroom matернаal chimerisme worden uitgesloten. Patiënten met het Omenn-syndroom kunnen behandeld en genezen worden met een heterologe beenmergtransplantatie. Voordat beenmergtransplantaties mogelijk waren, overleden patiënten met het Omenn-syndroom meestal aan infecties en lymfomen.⁹

LITERATUUR

Literatuur op te vragen bij de auteur (zie correspondentie-adres).

REFERAAT

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

Het fenomeen van Raynaud en de rol van capillairmicroscopie

M.N.M. Volman, E.H. Serné, A.E. Voskuyl, P.W. Nanayakkara

Dermatologen zien met enige regelmaat patiënten met door koude geïnduceerde vasospastische reacties van de acra, al dan niet met zichtbare afwijkingen aan de huid. In een aantal gevallen zal het gaan om het fenomeen van Raynaud. In dit referaat belichten wij de waarde van capillairmicroscopie van de nagelplooi voor het onderscheiden van primaire en secundaire vormen van het fenomeen van Raynaud.

FENOMEEN VAN RAYNAUD

In 1862 beschreef Maurice Raynaud voor het eerst patiënten met symptomen van verkleuringen van de acra bij expositie aan kou.¹ Het fenomeen van Raynaud wordt beschreven als een aanvalsgewijs optredende bi-, meestal trifasische, scherp gedemarqueerde verkleuring van de vingers en, minder frequent, de tenen bij blootstelling aan kou of emotie.² Tijdens een aanval is de meest voorkomende volgorde initiële bleekheid als gevolg van vasospasme van (precapillaire) arteriën en cutane arterioveneuze shunts, gevolgd door cyanose veroorzaakt door een verhoogd gehalte onverzadigd hemoglobine in het bloed dat door capillairen of venulen stroomt, en uiteindelijk roodheid ten gevolge van de reactieve hyperemie aan het einde van de aanval. De prevalentie van het fenomeen van Raynaud is 3-5%, hoewel een veel groter percentage (~12-22%) van de mensen klaagt over koude, verkleurende acra na blootstelling aan koude.^{2,3} In meer dan 80% van de gevallen is het fenomeen van Raynaud niet meer dan een versterkte fysiologische respons van de (micro)circulatie op koude; er wordt dan gesproken van 'primair Raynaud-fenomeen'. Echter, het fenomeen van Raynaud kan ook een eerste uiting zijn van een onderliggende bindweefselziekte, het zogenaamde 'secundair Raynaud-fenomeen'. Systemische sclerose is de meest voorkomende onderliggende aandoening, maar ook bij systemische lupus erythematosus, dermato-/polymyositis, het syndroom van Sjögren en reumatoïde artritis komt

het secundair Raynaud-fenomeen voor.⁴ Om onderscheid te maken tussen het primair en secundair Raynaud-fenomeen wordt een aantal klinische criteria gebruikt (tabel 1). De gesuggereerde criteria voor het *primaire* Raynaud-fenomeen zijn symmetrische aanvallen, het ontbreken van ulceratie en weefselschade, het ontbreken van aanwijzingen voor een secundaire oorzaak (gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek), afwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA), een normale bloedbezinkingssnelheid (BSE) en normale bevindingen bij capillairmicroscopie.⁵

CAPILLAIRMICROSCOPIE VAN DE NAGELPLOOI

Met capillairmicroscopie wordt de huidmicrocirculatie, in het bijzonder de capillairen, ter hoogte van de nagelplooi zichtbaar gemaakt met behulp van een microscoop of dermatoscoop (figuur 1). Er wordt geen gebruik gemaakt van intravasculair contrastmiddel, waardoor enkel de op dat moment met erythrocyten doorstroomde capillairen zichtbaar zijn. Het is een techniek waarmee het mogelijk is om onderscheid te maken tussen het primair Raynaud-fenomeen en het secundair Raynaud-fenomeen ten gevolge van bindweefselziekten.^{6,7} Onder normale omstandigheden toont het capillairmicroscopiebeeld een regelmatige verdeling van 'haarpin-' of U-vormige capillairen in het nagelbed, terwijl bij ongeveer 5% van de mensen de sub-



Figuur 1. Capillairmicroscoop met digitale videoverwerking.

Mariken N.M. Volman, Erik H. Serné, Alexandre E. Voskuyl, Prabath W. Nanayakkara
VU medisch centrum, Afdeling Interne Geneeskunde en Reumatologie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

papillaire vaatplexus eveneens zichtbaar is (figuren 2A en 2B). Hoewel een geringe vergroting van het arteriolaire en venulaire gedeelte van de capillair is beschreven⁸, wordt de microcirculatie bij het primair Raynaud-fenomeen als normaal beschouwd.^{6,7} Dit in tegenstelling tot het secundair Raynaud-fenomeen, waarbij diverse afwijkingen kunnen worden gezien. De vier belangrijkste morfologische afwijkingen die een aanwijzing vormen voor het bestaan van het Raynaud-fenomeen secundair aan een bindweefselziekte worden hieronder beschreven.

Vergrote capillairen (giant capillaries)

De aanwezigheid van homogeen en/of irregulair vergrote capillairen is een van de meest opvallende en vroege kenmerken van het secundair Raynaud-fenomeen (figuren 2C en 2D). Van vergrote capillairen wordt over het algemeen gesproken bij een diameter >20 µm en van “giant capillaries” bij een diameter >50 µm. Capillairen met normale en abnormale diameters komen gewoonlijk naast elkaar voor. Ook kunnen kleine aneurysmatische verwijdingen van het apicale deel van de capillair worden waargenomen. Vergrote capillairen worden gevonden bij 100% van de systemische sclerose patiënten, 86% van de patiënten met dermatomyositis en bij 56% van de patiënten met ‘undifferentiated connective tissue disease’ (UCTD).⁹

Verstoorde architectuur van het microvasculaire netwerk

De opbouw van het microvasculaire netwerk in de huid van de nagelplooi is bij gezonde mensen opvallend regelmatig en geordend. De capillairen worden gekenmerkt

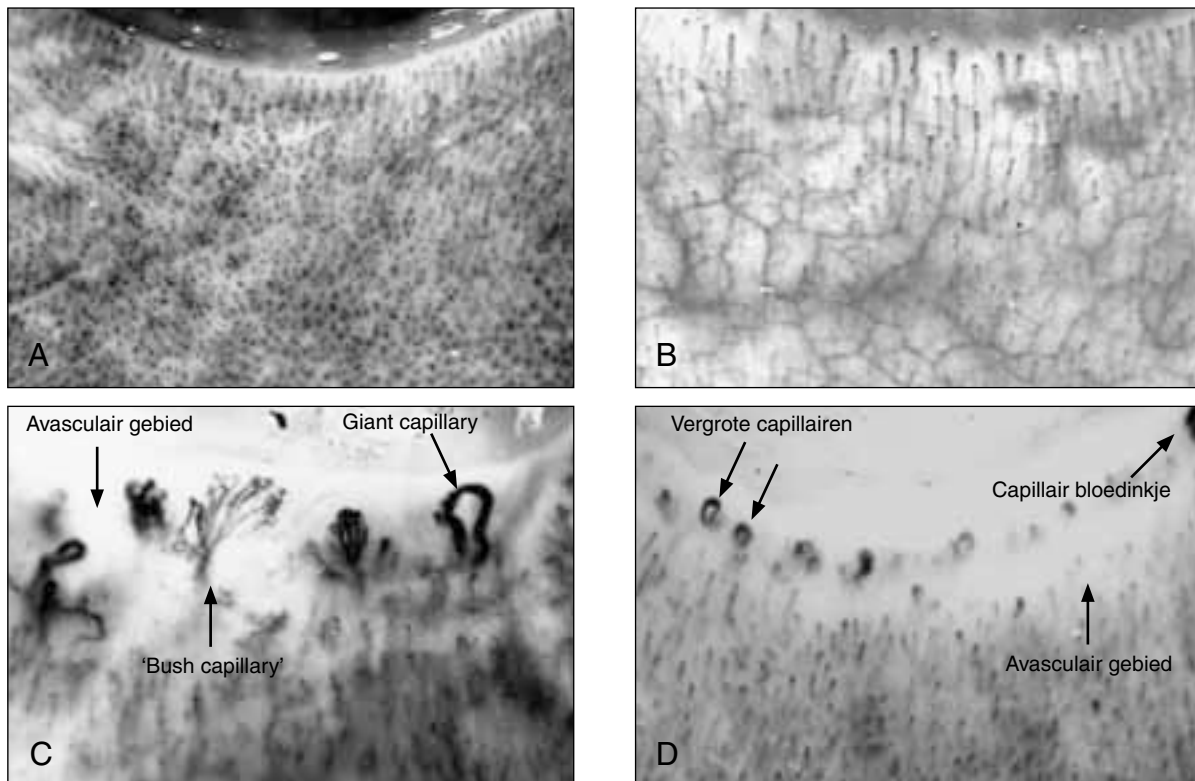
Tabel 1. Criteria voor de diagnose van primair Raynaud-fenomeen.⁵

- Vasospastische aanvallen uitgelokt door kou of emotionele stress
- Symmetrische aanvallen van beide handen
- Ontbreken van ulceratie, weefselnecrose of gangreen
- Klinisch geen aanwijzingen voor een secundaire oorzaak
- Serologisch geen aanwijzingen voor een secundaire oorzaak
- Normale bloedbezinkingssnelheid (BSE)
- Normale bevindingen bij capillairmicroscopie van de nagelplooi

door een uniforme verdeling, uiterlijk en diameter. Dit staat in groot contrast met de architecturale wanorde zoals men die bij bindweefselziekten kan aantreffen. Zo kunnen sterk gekronkelde, vertakte, ‘boomachtige’ clusters van capillaire lussen worden waargenomen, in de Angelsaksische literatuur aangeduid als ‘ramified capillaries’ of ‘bushy capillaries’ (figuur 2C).⁶

Verminderde capillaire dichtheid en/of avasculaire gebieden

Een afgenomen aantal capillairen (<30 capillairen per 5 mm in de rij, die het dichtst bij de nagel ligt) wordt beschouwd als een specifiek kenmerk van een secundair Raynaud-fenomeen.⁷ De uitgebreide verdwijning van capillairen, ook wel capillaire rarefactie genoemd, ver-



Figuur 2. Normaal patroon capillairmicroscopie (A), zeldzamer “normaal” patroon met zichtbare subpapillaire vaatplexus (B), ‘scleroderma-achtig’ patroon (C en D).

Tabel 2. Diagnostische waarde van zes klinische variabelen voor het voorspellen van het ontstaan van een bindweefselziekte.¹⁴

Variabele	OR (95%-BI)	PPV (%)	NPV (%)
Abnormaal capillair patroon	14,6 (6,0-35,2)*	47	93
Cutane laesies	12,7 (3,2-50)#	36	97
Positieve ANA	3,0 (1,0-8,8)\$	30	93
Abnormale longfunctie	3,6 (0,7-18,6)#	39	88
Motiliteitsstoornis slokdarm	1,5 (0,3-7,1)#	33	88
Digitale ulcera	1,4 (0,4-5,2)#	26	75

* = Gecorrigeerd voor positieve antinucleaire antistoffen (ANA); # = gecorrigeerd voor ANA en abnormaal capillair patroon; \$ = gecorrigeerd voor abnormaal capillair patroon; OR = oddsratio; PPV = positief-voorspellende waarde; NPV = negatief-voorspellende waarde. BI = betrouwbaarheidsinterval.

oorzaakt grote avasculaire, 'woestijnachtige' gebieden (figuren 2C en 2D).

Capillaire bloedinkjes

Tenslotte kunnen kleine bloedinkjes worden waargenomen in het verloop van een capillair. Meer dan twee bloedinkjes in de capillairen in de rij die het dichtst bij de nagel ligt wordt als abnormaal beschouwd (figuur 2D).¹⁰

Alle vier bovengenoemde afwijkingen worden het meest frequent gezien in patiënten met sclerodermie en er wordt daarom ook wel gesproken van een 'sclerodermie-achtig' patroon (figuur 2D). Gezien het feit dat bijna 100% van de sclerodermiepatiënten afwijkingen in de nagelplooi vertoont, is recentelijk voorgesteld deze kenmerken op te nemen in de diagnostische criteria van de American College of Rheumatology (ACR) voor deze ziekte.^{10,11} Dit 'sclerodermie-achtig' patroon komt echter niet alleen voor bij systemische sclerose, maar kan ook worden waargenomen bij patiënten met dermato-/polymyositis en UCTD.^{10,12} In het geval van beperkte systemische sclerose (vroeger ook wel het CREST-syndroom genoemd) kunnen ook teleangiëctasieën worden gezien. Bij patiënten met SLE daarentegen ziet men met name boomachtige capillairen.¹² Daarnaast kan het 'sclerodermie-achtig' patroon verdeeld worden in een 'actief' en een 'traag' patroon.¹⁰ Het 'actieve' patroon wordt gekenmerkt door capillaire rarefactie, een verstoorde architectuur, boomachtige capillairen en extreem vergrote capillairen. Het 'trage'-patroon daarentegen wordt gekenmerkt door vergrote capillairen zonder capillaire rarefactie. Deze indeling is gebaseerd op het geobserveerde verband tussen het waargenomen "activiteitsniveau" van de microvasculaire afwijkingen en de klinische progressie van de bindweef-

LITERATUUR

1. Raynaud M. Thèse de médecine: De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. Parijs: Leclerc, 1862.
2. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-1008.
3. Bartelink ML, Wollersheim H, Lisdonk E van de, Spruijt R, Weel C van. Prevalence of Raynaud's phenomenon. *Neth J Med* 1992;41:149-152.

selziekte.¹⁰ Daarnaast wordt het 'actieve' patroon vaker gezien in het kader van 'diffuse cutane systemische sclerose', 'gelimiteerde cutane systemische sclerose' en 'systemische sclerose sine sclerodermie', terwijl het zelden wordt gezien in het kader van UCTD.^{10,13}

DIAGNOSTISCHE KWALITEIT VAN CAPILLAIRMICROSCOPIE

Een recente meta-analyse laat zien dat slechts 12,5% van de patiënten met een vermeend primair Raynaud-fenomeen op enig moment een bindweefselziekte zal ontwikkelen.¹⁴ Daarentegen ontwikkelt ongeveer 15-20% van de patiënten met het Raynaud-fenomeen in combinatie met positieve antistoffen sclerodermie-achtige afwijkingen in de nagelplooi, of beide, binnen 2 jaar een classificeerbare bindweefselziekte.¹⁵ In tabel 2 wordt een samenvatting gegeven van de voorspellende waarde van een zestal variabelen voor het ontwikkelen van een bindweefselziekte.¹⁴ De oddsratio voor patiënten met zowel een positieve ANA als afwijkingen in de microcirculatie van de nagelplooi is 22,6 (95%-betrouwbaarheidsinterval 6,6-73,8). Alle variabelen hebben een betere negatief- dan positief-voorspellende waarde.

CONCLUSIE

Capillairmicroscopie is een relatief eenvoudige test die een plaats verdient in de nadere evaluatie van patiënten met een Raynaud-fenomeen, bij wie het onduidelijk is of het gaat om een primair dan wel secundair Raynaud-fenomeen. De test heeft met name een hoge negatief-voorspellende waarde (NPV 93%) voor de aanwezigheid van een bindweefselziekte. Bovendien heeft capillairmicroscopie een relatief hoge positief-voorspellende waarde (PPV 47%) voor de uiteindelijke ontwikkeling van een bindweefselziekte bij patiënten met het Raynaud-fenomeen. Indien afwijkingen worden gevonden bij capillairmicroscopie, is nader onderzoek naar bindweefselziekten door een internist of reumatoloog op zijn plaats. Het vroegtijdig diagnosticeren van een eventuele bindweefselziekte is van belang voor aanvullende diagnostiek om te komen tot een classificeerbare bindweefselziekte met mogelijk therapeutische consequenties. Bovendien kunnen deze patiënten gecontroleerd worden om eventueel comorbiditeit, zoals pulmonale hypertensie in het kader van systemische sclerose, vroegtijdig te herkennen en te behandelen.

4. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-2048.
5. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-488.

(zie verder op pagina 330).

VERBEELDING VAN DE HUID

Troostroos

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Een patiënt lijdt niet zozeer aan een ziekte, als wel aan de wapenen waarmee zijn lichaam de ziekte te lijf gaat... Niet de fractuur geeft last, maar de aanvankelijke pijn. De griep velt hem, maar de koorts legt lam. En een ziekte mag dan soms zelfs een deftige naam dragen als lichen ruber planus, van de jeuk wordt hij gek. Er zijn ook symptomen die als dekmantel of voorbodes van heuse kwalen kunnen fungeren.

Biologisch gezien kan het leven worden gedefinieerd als een hoeveelheid moleculen die bij elkaar zijn gekropen om met elkaar een cel of een meercellige te vormen die zichzelf via deling vermenigvuldigt. De vermenigvuldiging dient twee doelen: voortplanting en groei. De mens is zo'n meercellige. Om zich zelf te vernieuwen



Een moderne god met hoofdros: 'Troostroos'.

moet ie zijn overvloedige cellen kwijt. Afschilfering van huidcellen is een efficiënte manier van lozen. Meestal zie je daar niet veel van, maar als de celdeling toeneemt en de afgestorven huidcellen ook nog eens on(lo)smakelijk aan elkaar blijven plakken, krijg je schilfers. Als dat op het hoofd gebeurt, spreekt men van roos. Meestal verdwijnt roos na enige tijd vanzelf, maar het heeft de neiging om terug te komen. De enige roos die voortdurend verwelkt en toch zichzelf blijft.

Waar komt de term 'roos' vandaan? Voor de taalvorsers onder ons: 'Roos' is in het Nederlands al sinds de Middeleeuwen een algemene ziekteaanduiding voor iets waarbij rubor optreedt en wat dus op de rode bloem van de roos lijkt. Ook de ziekte die wij kennen als wondroos of belroos (erysipelas) wordt in diverse andere talen met afleidingen van 'rosa' aangeduid. In het Deens en Noors heet het 'rosen' en in het Zweeds 'rosfeber' ('rooskoorts'). De Duitsers kennen net als wij het woord 'Wundrose', terwijl de Engelsen gewoon van 'rose' spreken.¹

GODDELIJKE SCHILFERS

Celdeling is de kern van het leven, en daarom zijn de vier eenvoudige dichtregels van de Nederlander R.A. Basart zo fraai:

'Het leven is
traag dalende roos:
een heer verschilfert
in het theelicht.'²

Onzichtbaar als celdeling in de macrowereld is, is het langzaam, o zo langzaam ouder worden, het enig zichtbare teken van 'verschilfering', welk woord voor 'versterving' zal staan. Tragisch? Welnee, want het gebeurt bij zacht 'theelicht'. Het is opvallend dat over roos nauwelijks romanfragmenten te vinden zijn, al mag Nescio niet onvermeld blijven die in *Dichtertje* niemand minder dan god beschrijft als iemand met 'schilfers op zijn kraag'.³ God heeft dus roos en dat mag voor sommigen een troost betekenen. Wellicht had dichter Margreet Schouwenaar dit fragment van Nescio in haar hoofd, toen zij de beeldspraak noteerde: 'de hemel schilfert'.⁴ Paul Gellings gebruikt het menselijk verschilferen als metafoor voor de natuur:

'voor wie wilde
lagen de bladeren als schilfers
van een zieke huid over een terras'⁵

¹ 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

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

alsof de menselijk huid vol schilfers een huid in het herfsttij van het leven betekent. Al deze citaten zijn *pur sang* poëtisch, al deze beelden hebben een zekere schoonheid. Dit alles in weerwil van het gangbare beeld van schilfers dat ze een beetje vies zijn, en een uiting van een onverzorgd uiterlijk. Hardhandig wordt die opvatting verwoord door Lucebert, in drie allesverzengende woorden: 'misbaksel allemaal schilfers'.⁶ Het is duidelijk: helden hebben geen hoofdroos. Hoofdroos lijkt eerder heraut voor slachtofferschap.

LAWINEGEVAAR

Slachtofferschap dat begint met uitsluiting. Wee het jonge kind met zichtbare roos. De kindermaatschappij is namelijk harder en hartelozender dan de volwassen wereld.... Een uiterst tragische casus komt uit de thriller *Schuldbekentenis* van Jess Walter: 'Eli Boyles roos was meer dan genoeg vernedering voor één kind. Eigenlijk was 'roos' veel te zwak uitgedrukt. Het was net alsof je een sneeuwbol omkeerde en de sneeuwvlokken over het Empire State Building of de Eiffeltoren dwarrelden. Onze klasgenootjes maakten onverwachte geluiden - ze klaptten in hun handen of lieten een boek vallen - zodat Eli zich met een ruk zou omdraaien, waarbij de sneeuw van de kappen losliet, in een lawine omlaag stortte en op zijn lessenaar en de grond terecht kwam. Wanneer hij moest niezen, wachtten de leraren tot de as was neergedaald voor ze verder gingen met lesgeven. Het was bijna niet te bevatten dat een menselijk hoofd zoveel roos kon produceren zonder kleiner te worden, en de productie van Eli Boyles hoofdhaar werd dan ook regelmatig genoemd wanneer we weer een wetenschappelijk project moesten bedenken. Wanneer hij door de gang liep, bedekte de dode sneeuw zijn schouders als twee kleinere pieken onder Boyles Everest-hoofd. Zoals ik al

zei, was, in elk geval zoals ik het me herinner, Eli Boyles roos genoeg vernedering voor één kind. Genoeg om zijn leven te vernielen, zoals dat alleen op de lagere school kan, voordat het ook maar begonnen is.'⁷

En dan is hoofdroos nog maar het begin van Eli's probleem. Zijn levensloop is een pijnlijke aaneenschakeling van wrede heden die hem overkomen, lichamelijk en geestelijk. In zijn slachtofferschap - een lezer kan een romanpersonage nu eenmaal niet helpen, hoezeer hij dat ook zou wensen - schuilt, merkwaardig genoeg, echter ook grandeur.

Een kwaal stimuleert het denken, kietelt de verbeelding en prikkelt de fantasie. Een kwaal mag niet tot lethargie leiden. Eerder noemden wij de hoofdroos van god een soort 'troostroos'. Die troost kan nu worden uitgebreid. Zo zijn er ook roos-lijders onder de hedendaagse 'goden' en iconen - wij doelen op filmsterren - zoals het mannelijk sekssymbool Brad Pitt (zie figuur). Bovendien beseft iemand die last heeft van roos te weinig dat hij iets bijzonders heeft. De voortdurende woekering van huidcellen levert in hoog tempo steeds een verse huid op. Waar het leven alsmat jachtiger gaat en voortwoekert, levert dat de patiënt als paradoxaal resultaat een almaar jonge huid op.

De roosdrager is zodoende gezegend met eeuwige jeugd.

LITERATUUR

1. Met dank aan taalvorser Arnoud van den Eerenbeemt.
2. Basart RA. Oranjeblauw. Amsterdam: Bert Bakker, 1975.
3. Nescio. Dichtertje. In: Verzameld werk. Amsterdam: Nijgh & Van Ditmar/G.A. van Oorschot, 1996.
4. Schouwenaar M. De drempel die vertrek is. Amsterdam: Querido, 1992.
5. Gellings P. Het oog van de egel. Amsterdam: De Arbeiderspers, 1990.
6. Lucebert. Van de maltentige losbol. Amsterdam: De Bezige Bij, 1994.
7. Walter J. Schuldbekentenis. Rijswijk: Uitgeverij Elmar, 2004:25-27.

(vervolg van pagina 328).

6. Cutolo M, Grassi W, Mattuci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-3030.
7. Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986;13:556-563.
8. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MIV, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology* 2000;39:506-512.
9. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996;15:148-153.
10. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S5-13.
11. Lonzetti LS, Joyal F, Raynaud JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthr Rheum* 2001;44:735-736.
12. Nagy Z, Czirájk L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *JEADV* 2004;18:62-68.
13. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico A, Blasetti P. Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Rheumatol* 2004 Sept 4; [Epub ahead of print].
14. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
15. Zuffery P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992;11:536-541.

HABARI ZA KAZI

Habari za kazi?

Dermatologische sfeerimpressie uit Afrika (IV)

Jacqueline Engelen

DUKA LA DAWA

Elk voorjaar komt een Duitse apotheker naar het RDTC (Regional Dermatology Training Centre) om gedurende een aantal dagen een cursus te geven over het samenstellen en bereiden van zalven en crèmes. Deze cursus is vooral bedoeld voor de arts-assistenten en de tweede jaars ADDV (Advanced Diploma Dermatology and Venereology)-studenten (figuur 1). Voor mij was dit een mooie gelegenheid om eens in de praktijk te zien wat je allemaal wel en niet kunt samenvoegen en wat er bij komt kijken om bijvoorbeeld een Whitfieldzalf te maken. Het werd me al snel duidelijk dat het zonder mengmachine een tijdrovende klus is en dat onze apotheker 's avonds echt niet meer zijn armspieren hoeft te trainen. Alles wordt hier in principe nog met de hand gemengd en dit gebeurt twee keer per week in een omgebouwde container die in de tuin van het RDTC staat (figuur 2).



Figuur 1. Nauwkeurig worden de diverse componenten afweg-
wogen door de studenten.

Over de titel

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

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

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

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

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

Tijdens de poli worden deze zalven voor een zacht prijsje verkocht. Een potje hydrocortisonzalf kost 600 shilling, omgerekend ongeveer 45 eurocent. Het arsenaal aan lokale medicatie in het RDTC is erg beperkt en een sterk werkend lokaal corticosteroid bijvoorbeeld is niet beschikbaar. Daarvoor verwijzen we onze patiënten naar de duka la mama. Duka betekent in het swahili winkel en duka la dawa is winkel voor medicijnen. Dan is het ook al snel duidelijk dat duka la mama vrij vertaald winkel voor schoonheidsproducten betekent. Dermovatecrème, bij de dames beter bekend als blekende crème, is hier zonder recept verkrijgbaar voor ongeveer 1500 shilling. Bij de reguliere apotheek, buiten het RDTC, ben je toch al snel 3 of 4 keer duurder uit.

WESTERS DENKKADER

Dat ik toch met mijn eigen Hollandse bril de dingen bekijk, blijkt als op een ochtend een man naar me toe komt lopen en me aanschiet om me iets te vragen over zijn zoon. Ik denk bij mezelf: "Oh jee, deze vader heeft vast een klacht, ze zijn waarschijnlijk niet tevreden over de gang van zaken". Zijn zoon, een 16-jarige jongen, presenteerde zich namelijk met uitgebreide verrucae planae en een actief seborroïsch eczeem. Door deze combinatie van huidafwijkingen en de uitgebreidheid ervan rees bij mij de verdenking op een onderliggende HIV-infectie. Dit besprak ik op dat moment met de jongen



Figuur 2. Eli, een van de arts-assistenten, staat voor de omgebouwde container.

en zijn familieleden, dit waren overigens niet zijn ouders. Ze stonden open voor mijn suggestie en waren bereid een HIV-test te laten doen. Deze bleek gelukkig negatief te zijn.

De vader kwam me nu vertellen dat hij blij was dat ik het zo grondig had aangepakt en dat ik zoveel aandacht had geschonken aan het probleem van zijn zoon. Geen klacht, geen ontevredenheid, maar juist tevredenheid en dankbaarheid en dat liet hij dan ook blijken. Het is goed om af en toe met je eigen denkkader geconfronteerd te worden en te leren dit een beetje los te laten.

EEN GEIT VOOR MIJN AFSCHEID

Na een half jaar zit mijn tijd in Moshi er weer op. Ik verzamel al mijn kleding, schoenen, boeken en wat nog al niet meer en vertrek met een grote doos richting het RDTC. Daar word ik onderschept door één van de verpleegkundigen die de koning te rijk is en de doos snel opbergt zodat haar collega's er geen lucht van krijgen. De volgende dag komt ze apetrots op een paar gympies het ziekenhuis inlopen. Mijn koffers kan ik nu vullen met prachtig houtsnijwerk, batiks en Tinga-Tinga schilderwerk voor familie en vrienden.

Het weekend voordat ik vertrek blijkt er een feestje georganiseerd te zijn. Grote initiator hierachter is Ben Naafs, mijn altijd gezellige buurman op de compound en mijn steun en toeverlaat op het RDTC, wanneer ik weer eens iets heel tropisch onder ogen kreeg. In een barretje dichtbij het ziekenhuis is alles versierd door de studenten en er is muziek en een maaltijd geregeld. Er moet vanzelfsprekend ook gegeten worden die avond, dus de geit mag zeker niet ontbreken. Er wordt flink gedanst en het is leuk te zien hoe al deze verschillende culturen zich vermengen.

Bij mijn afscheid van de studenten en arts-assistenten geef ik iedereen een cd met daarop foto's die ik tijdens het werk en de diverse feestjes heb gemaakt. Een dag later komt één van de vrouwelijke studentes naar me toe met het verzoek of ik een nieuwe cd voor haar wil branden, ze wil graag een gecensureerde versie waar ze mee thuis kan komen.

EVALUATIE

Voor mijn vertrek naar Nederland evalueren professor Grossmann, John Masenga, Ben Naafs en ik mijn keuzestage. De doelen die ik vooraf had gesteld zijn grotendeels bereikt. Dat wil zeggen dat ik geleerd heb de voor mij bekende dermatosen in de donkere huid te beoordelen, tropische huidziekten te herkennen en tevens heb ik me kunnen verdiepen in albinisme, lepra en aan HIV gerelateerde huidandoeningen. Daarnaast heb ik veel onderwijs gegeven aan de ADDV-studenten en heb ik getracht de dermatochirurgie en de digitale fotografie wat beter op de rails te zetten door een aantal arts-assistenten hierin te begeleiden.

Op een constructieve manier heb ik geprobeerd een aantal verbeterpunten aan te geven, maar het grootste probleem waar je eigenlijk telkens weer tegenaan loopt is het gebrek aan mankracht. Daardoor zijn een aantal zaken zoals continue supervisie, meer onderwijs voor arts-assistenten en wetenschappelijke besprekingen soms lastig te realiseren. Maar al met al zijn beide partijen tevreden over deze stage en is het de bedoeling dat er jaarlijks één arts-assistent van het UMCU voor een half jaar naar Moshi vertrekt. Ik hoop dat al mijn opvolgers net zoveel van alle facetten van deze stage zullen leren en genieten.

Mij rest slechts te zeggen asante sana! (dank je wel).

1x bijsluiter

cover III
adv Glaxo Zelitrel Elidel fc

cover IV
adv Astellas Protopic fc