



Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Bijwerkingen van lasertherapie

Immunotherapie bij allergie

Activatie van regulatoire T-cellen bij immunotherapie voor allergische aandoeningen

Sublinguale immunotherapie: de toekomst?

Richtlijnen

- Leidraad immunotherapie voor insecten
- Richtlijn semi-rush immunotherapie bij wesp- en bijenallergie

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Het differentiaaldiagnostisch spectrum bij genitale lentigines
- Een man met scrotaal oedeem sinds 3 jaar

Referaat

Interacties tussen dendritische cellen en contactallergenen

Verbeelding van de huid

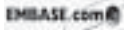
Kristalhuid



cover II

adv Schering Plough Remicade 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 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



Reed Business Information

www.elseviergezondheidszorg.nl

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

ABONNEMENTEN

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

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

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

ISSN 0925-8604



Nederlandsche
uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vak en wetenschap

INHOUD

274 Woord vooraf

ARTIKELN

275 Bijwerkingen van lasertherapie

A.C. de Groot, J.U. Ostertag

283 Immunotherapie bij allergie

E.H.D. Bel

287 Activatie van regulatoire T-cellen bij immunotherapie voor allergische aandoeningen

P.S. Hiemstra

290 Sublinguale immunotherapie: de toekomst?

I. Terreehorst

RICHTLIJNEN

293 Leidraad immunotherapie voor insecten

R.A. Tupker, A.E.J. Dubois, H. de Groot, A.C. Knulst, G.P.H. Lucker

298 Richtlijn semi-rush immunotherapie bij wesp- en bijenallergie

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

302 Het differentiaaldiagnostisch spectrum bij genitale lentiginen

C.A.C.B. Thissen, M.V. Heitink, J. Frank

304 Een man met scrotaal oedeem sinds 3 jaar

A.M. van Tuyl van Serooskerken, V.L.R.M. Verstraeten, R.J. Damstra, A.M.W. van Marion, M.A.M. van Steensel

BOEKBESPREKING

306 Skin aging

R.M.J.P. Gerritsen

REFERAAT

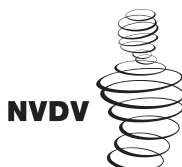
307 Interacties tussen dendritische cellen en contactallergenen: model om potentiële allergenen in vitro te identificeren

M.J. Toebak, T.J. Stooft, T. Rustemeyer

VERBEELDING VAN DE HUID

310 Kristal huid

F. Meulenbergh, J. van Everdingen



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

 WOORD VOORAF

Geachte lezers van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie,

De afgelopen jaren is de kwaliteit van het tijdschrift door de inzet van dr. Ton de Groot vergroot. Ook het werk van de referenten en de (rubrieks)redacteuren heeft hieraan bijgedragen. Voor de kwaliteit van het tijdschrift zijn de bijdragen van de auteurs echter vanzelfsprekend essentieel. Zonder een continu aanbod van goede artikelen kan een goed tijdschrift geen vorm krijgen.

Wat betreft het aanbod van kopij heb ik in de eerste maanden in mijn functie als hoofdredacteur niet te klagen gehad. Ik zou echter u, lezers, willen uitnodigen om bijdragen te blijven leveren. Mijn doel is om een breed scala aan onderwerpen aan de orde te laten komen en daardoor in de loop van de tijd de gehele breedte van het vak inhoudelijk te bestrijken. Ik zal daarom met regelmaat u benaderen met de vraag of u een bijdrage wilt leveren op uw terrein van expertise. Ik hoop dat u deze verzoeken welwillend in overweging wilt nemen en mij enige 'drammerigheid' bij mijn verzoeken zult vergeven.

Het Tijdschrift is een verenigingsorgaan van de NVDV en financieel mogelijk gemaakt door advertentie-inkomsten en sponsoring. De onafhankelijkheid van de redactie is echter volledig gewaarborgd. Een redactiestatuut is in ontwikkeling en zal binnenkort op de website van de NVDV worden geplaatst.

Het personele draagvlak van het tijdschrift is kwetsbaar. Om die kwetsbaarheid te verkleinen heb ik het bestuur van de NVDV gevraagd om secretariële ondersteuning voor de hoofdredactie. Deze ondersteuning is gehonoreerd. Mw. Sandra Emons vervult ondertussen in deeltijd (0.2 fte) deze functie en is te bereiken onder het e-mailadres Redactiesecretariaat@derma.umcn.nl.

De hoofdredactie is versterkt met dr. C.J.W. van Ginkel en bestaat nu uit dr. A.C. de Groot, dr. C.J.W. van Ginkel en ondergetekende. De redactie bestaat uit de personen dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. Van Everdingen, dr. M.J. Korstanje, prof. dr. A.P. Oranje, dr. P.C. van Voorst Vader en dr. R.I.F. van der Waal en zij zullen vooral de rubriek 'Artikelen' redigeren.

De redactie van de rubriek 'Leerzame Ziektegeschiedenissen' werd lange tijd gevormd door dr. P.C. van Voorst Vader en dr. J. Toonstra. Collega van Voorst Vader heeft te kennen gegeven met deze werkzaamheden te willen stoppen. De redactie is hem zeer erkentelijk voor het vele en uitstekende werk dat hij gedurende meer dan tien jaar voor deze rubriek verricht heeft.

Dr. Toonstra zal samen met dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger en dr. M. Vermeer de werkzaamheden voor deze rubriek voortzetten. Om toebeurt zullen zij de academische centra benaderen voor het aanleveren van casuïstieken. Dr. Marieke Seyger heeft speciale interesse in wat zij noemt 'clinicopatholo-

gische correlatie' en zal graag casus beoordelen, waarin de PA van groot belang is bij de diagnostiek.

De rubriek 'Referaten' heeft een wat bredere opzet gekregen. In deze rubriek is de voormalige rubriek 'Onderzoek van Eigen Bodem' opgenomen. De rubrieksredacteuren zijn dr. R.L. van Leeuwen, dr. J.V. Smit, dr. E.M. van der Snoek en dr. T.J. Stoof.

Dr. Smit zal zich vooral beijveren voor het inbrengen van referaten met betrekking tot de praktische aspecten van ons vak. De rubriek 'Verbeelding van de Huid' wordt vorm gegeven door F. Meulenberg en J. van Everdingen en staat onder redactie van dr. A.C. de Groot. De bijdrage in deze rubriek vormt een welkome aanvulling op het specifiek vak- en beroepsinhoudelijke deel. Dr. D. de Hoop is benaderd om de redactie te doen van de bijdragen die vooral informatie verschaffen over de vereniging of haar leden. Hierbij valt te denken aan verenigingsnieuws, feestelijke gebeurtenissen of bijzondere prestaties.

Een nieuwe rubriek 'Richtlijnen' heeft mijn persoonlijke aandacht. Richtlijnen, of zoals u wilt leidraden, protocollen of standaarden, dienen om het de arts gemakkelijker te maken kennis te nemen en aan te sluiten bij de in de beroepsgroep gangbare diagnostische en/of therapeutische handelwijze bij bepaalde ziektebeelden. Richtlijnen zijn echter altijd in ontwikkeling, al naar gelang het voortschrijdend inzicht. Doel van deze rubriek is om de beroepsgroep kennis te laten nemen van richtlijnen (in ontwikkeling) en deze kritisch te laten toetsen.

Namens de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie hebben op dit moment dr. F. Vermader en dr. M. Van Praag zitting in de redactie.

Voor themanummers kunnen 'ad hoc' redacteuren worden gevraagd.

Een omschrijving van de rubrieken zal binnenkort worden opgenomen bij de richtlijnen voor auteurs te vinden op het besloten deel van de website van de NVDV, waar eveneens de richtlijnen voor auteurs te vinden zullen zijn.

Tot slot wil ik erop wijzen dat discussie over de inhoud van het tijdschrift op prijs wordt gesteld. De redactie staat dan ook welwillend ten opzichte van het plaatsen van ingezonden brieven.

Ik hoop dat u met plezier het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie zult lezen en houd mij immer aanbevolen voor constructieve kritiek.

Dr. Pieter GM van der Valk
Hoofdredacteur

Bijwerkingen van lasertherapie

A.C. de Groot, J.U. Ostertag

Laser is een acroniem voor Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Door gestimuleerde emissie ontstaat licht met een hogere bestralingssterkte. Laserlicht is monochromatisch, waarmee bedoeld wordt dat het een uniforme golflengte heeft. Ook is het gecollimeerd, d.w.z. dat de fotonen parallel verlopen, en coherent (in fase verlopend).

Tenslotte kan het licht gebundeld worden, waardoor zeer hoge energieniveaus worden bereikt. Zo kan bijvoorbeeld een 50 Watt CO₂ laser graniet vaporiseren!

Laserlicht kan continu (CW, Continuous Wave) of gepulseerd uitgezonden worden. Continue lasers worden gebruikt om te coaguleren, te snijden en om weefsel te verdampen. Gepulseerde lasers daarentegen zijn bedoeld voor selectieve fothermolyse: met de juiste golflengte en een zeer korte pulstijd kan de warmtebeschadiging beperkt worden tot een zeer klein gebied, bijvoorbeeld een bloedvat, een pigmentcel of exogeen pigment. Q-switched (quality switched) lasers zijn gepulseerde lasers die gebruik maken van korte pulsen met hoge energie.

In de afgelopen jaren heeft lasertherapie een snelle opmars gemaakt in de dermatologie en andere medische disciplines. Er zijn vele soorten lasers die verschillende golflengtes uitstralen en verschillende indicatiegebieden hebben (tabel 1).^{1,2} Tot de dermatologische indicaties behoren vasculaire afwijkingen (hemangioom, naevus flammeus, teleangiëctasieën, seniele angiomen, granuloma teleangiëctaticum, venous lake), gepigmenteerde laesies (lentigines, efeliden, café-au-lait vlekken, naevus Becker, postinflammatoire hyperpigmentatie, naevus spilus), tatoeages, littekens^{3,4}, dermatoheliosis en rimpels, en verwijdering van ongewenste haren. De lijst van indicaties is ongetwijfeld niet compleet en zal in de toekomst zeker uitgebreid worden. Kennis van de mogelijke bijwerkingen en over hoe deze voorkomen kunnen worden is zeer belangrijk.

PREVENTIE VAN BIJWERKINGEN⁵

Men moet er rekening mee houden dat bij elke laserbehandeling bijwerkingen en complicaties kunnen optreden. De dermatoloog moet er alles aan doen om deze

te voorkomen of de ernst daarvan - als ze zich toch voordoen - te verminderen. Om te beginnen moet zij of hij (hierna zal alleen de aanduiding 'hij' gebruikt worden) voldoende getraind zijn in de laserbehandelingen die uitgevoerd worden. Onderzoek heeft aangetoond dat de frequentie van bijwerkingen omgekeerd evenredig is met de duur van de opleiding in lasertechnieken!

Een correcte selectie van patiënten is belangrijk. De keuze van de laser en de instellingen daarvan moeten optimaal afgestemd zijn op de indicatie voor behandeling. Adequate postoperatieve zorg is voor een optimaal resultaat van groot belang. De behandelaar moet daarnaast kennis hebben van potentiële bijwerkingen en die in een vroeg stadium kunnen herkennen en behandelen.

De patiënt moet voor de behandeling mondeling en schriftelijk zijn geïnformeerd over hoe te handelen tijdens de postoperatieve fase, vooral wanneer sedatie is toegepast. Daarnaast moeten de behandelaar en zijn ondersteunend personeel zich strikt houden aan alle veiligheidsmaatregelen die door de fabrikant zijn geadviseerd (waaronder bescherming van de ogen van de behandelaar en de patiënt), in protocollen zijn vastgelegd of door ervaring zijn gedicteerd. Daartoe behoren ook maatregelen om brand door het laserlicht te voorkomen.⁶ Afhankelijk van de procedure moeten een of meer controleafspraken worden gemaakt. De behandelaar (of een eveneens terzake deskundige waarnemer) moet telefonisch bereikbaar zijn om informatie te geven of om een spoedafpraak te kunnen maken. Door een dreigende complicatie snel en adequaat te behandelen, kan permanente beschadiging in de meeste gevallen worden voorkomen. Daarnaast is het van groot belang om van te voren uitgebreid te spreken met de patiënt over de risico's en de verwachte resultaten van de geadviseerde laserbehandeling. Wees realistisch met uitspraken over welk resultaat bereikt kan worden: een te rooskleurig voorgespiegeld beeld zal u een ontevreden patiënt(e) opleveren.

ANAMNESE

De patiënt moet gevraagd worden naar een voorgeschiedenis van abnormale littekenvorming, overmatige expositie aan ultraviolet licht, allergieën, herpes simplex virusinfecties, weefselaugmentatie met siliconen (vanwege eventuele interacties), bindweefselziekten (verhoogt de kans op littekens, mogelijke provocatie van

Judith U. Ostertag, Maastricht & Eindhoven

Correspondentieadres:
Dr. A.C. de Groot, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.: 052-1320332,
E-mail: antondegroot@planet.nl

Samenvatting

Lasers worden in de dermatologie vooral gebruikt voor de behandeling van vasculaire aandoeningen, gepigmenteerde afwijkingen, tatoeages, rimpels, dermatoheliosis, littekens en voor het verwijderen van ongewenst haar. Er zijn vele lasersystemen met verschillende eigenschappen en indicatiegebieden. De aard en frequentie van bijwerkingen zijn afhankelijk van het type laser, de instellingen daarvan, de indicatie, patiëntkarakteristieken en zeker ook van de technische vaardigheden van de behandelaar. Verreweg de grootste kans op bijwerkingen bestaat bij ablatieve laserresurfacing door de gepulseerde CO₂-laser en (in mindere mate) de Erbium:YAG laser bij de behandeling van rimpels, dermatoheliosis en littekens. Verwachte reacties zijn erosies, korstvorming en oedeem (gedurende 1-2 weken) en erytheem en een strak gevoel in de huid (gedurende 1-4 maanden). Veel voorkomende bijwerkingen zijn acne, milia, infecties (viraal, bacterieel, mycotisch), hyperpigmentatie, hypopigmentatie en contactdermatitis. Ernstige bijwerkingen zoals hypertrofische littekens, ectropion en gedissemineerde herpes infectie komen relatief weinig voor. De bijwerkingen van andere laserbehandelingen zijn over het algemeen milder en voorbijgaand. Bij een goede selectie van patiënt, laesie, lasersysteem en instellingen daarvan, juiste uitvoering van de behandeling en adequate nazorg, kunnen de meeste bijwerkingen voorkomen worden of tijdig behandeld worden, zodanig dat blijvende en ernstige bijwerkingen uitblijven.

Summary

Lasers are used in dermatology mainly to treat vascular malformations, pigmented lesions, tattoos, wrinkles, ageing skin, scars and unwanted hair. There are many laser systems with different qualities and indications. The nature and frequency of side-effects depend on the type of laser used, laser settings, the indication, patient characteristics and certainly also on the technical skills of the laser surgeon. By far the largest risk of adverse reactions is seen in ablative laser resurfacing with the pulsed CO₂-laser and (to a lesser degree) the Erbium:YAG laser for the treatment of wrinkles, scars and ageing skin. Expected reactions include pain, oozing, crusting and edema (for 1-2 weeks) and erythema, itch and tightness of the skin (for 1-4 months). Frequent side-effects are acne, milia, infections (viral, bacterial, mycotic), hyperpigmentation, hypopigmentation and contact dermatitis. Serious adverse effects such as hypertrophic scars, ectropion and disseminated infections are infrequent. Side effects of other laser treatments are usually milder and transient. With proper selection of the patient, the lesions to be treated, the laser system and laser settings (pulse duration, fluence, spot size), correct surgical procedures (e.g. number of passes) and adequate postoperative care, most side effects are avoided or can be treated timely so that permanent and serious damage does not occur.

laser - bijwerkingen - complicaties**laser - side effects - complications**

CDLE), immunologische aandoeningen van de bloedvaten of verminderde immuniteit, of de patiënt rookt (dermatoheliosis) en (de resultaten van) eerdere cosmetische behandelingen. Ook moet gevraagd worden naar gebruik van medicijnen. Isotretinoïne (korter dan tot 1 jaar voor de operatie gebruikt) kan zeker het risico op gestoorde wondgenezing vergroten. Het gebruik van aspirine en bloedverdunners verhoogt de kans op bloedingen en bloeduitstortingen.⁵

BIJWERKINGEN VAN LASERTHERAPIE^{5,7,8}

De aard, frequentie en de ernst van de complicaties en bijwerkingen van lasertherapie zijn afhankelijk van de gebruikte laser, de instellingen daarvan (continu, gepulseerd, Q-switched, energie, pulsduur etc.), de indicatie voor de behandeling, bepaalde patiëntkenmerken (bijvoorbeeld huidtype) en niet in de laatste plaats de technische vaardigheden en ervaring van de operateur. Door deze vele variabelen zijn onderlinge vergelijkingen tussen de diverse lasers veelal moeilijk te maken. Natuurlijk

zijn er (voor de hand liggende) verschillen: bloedingen en purpura bijvoorbeeld komen verreweg het meest frequent voor bij de behandeling van vasculaire afwijkingen, littekenvorming komt bij de behandeling van ongewenste haren nagenoeg niet voor en infecties worden vooral bij ablatieve resurfacing gezien. Hypopigmentatie wordt vooral veroorzaakt door lasers die melanine als chromofoor hebben; hyperpigmentatie (postinflammatoir) daarentegen kan bij alle laserbehandelingen ontstaan waarbij epidermale beschadiging optreedt. *Continue lasers*, zoals de argonlasers die gebruikt werden voor vasculaire laesies en de continue CO₂-lasers die gebruikt werden voor resurfacing, veroorzaken relatief vaak littekenvorming en textuurveranderingen van de huid. De moderne gepulseerde lasers, die werken volgens het principe van de selectieve fothermolyse, hebben een veel specifiekere werking en zijn daarmee ook veel veiliger geworden; niettemin kunnen bijwerkingen altijd optreden. Er zijn verwachte reacties, milde en voorbijgaande bijwerkingen, maar ook met ernstige en permanente bijwerkingen moet rekening gehouden worden. Beschreven bijwerkingen en complicaties zijn opgesomd in tabel 2.

Tabel 1. De belangrijkste lasers die in de dermatologie gebruikt worden.

Lasers	Golflengte (nm)	Modus	Vooral geabsorbeerd door (chromofoor)
Alexandrite	755	Q-switch	Melanocyten, exogeen pigment
Argon	488, 514	CW	Hemoglobine, Melanine
CO ₂	10.600	CW, puls	H ₂ O
Dye	577	CW	Hemoglobine, Melanine
	510, 577, 585, 590,		
	595, 600	Puls	Hemoglobine, Melanine
Erbium:Glass	1540	Puls	H ₂ O
Erbium:YAG	2940	Puls	H ₂ O
Koperdamp	511, 578	Pseudo-CW	Hemoglobine, Melanine
Krypton	521, 530, 568	CW, pseudo-CW	Hemoglobine
Neodymium:YAG	1064	CW, Q-switch	H ₂ O, Hemoglobine, Melanine
	532	Q-switch	H ₂ O, Hemoglobine, Melanine
Potassium Titanyl phosphate	532	Pseudo-CW	Hemoglobine, Melanine
Ruby (robijn)	694	Q-switch	Melanine, exogeen pigment

CW: Continuous Wave. Q-switch: Quality switch.

Tabel 2. Bijwerkingen van lasertherapie^{5,7,8*}

- Acne (verergering van) en milia
- Albasthuid na CO₂-resurfacing¹¹
- CDLE (na behandeling van teleangiectasia faciei met de Argonlaser)^{41 #}
- Chrysiasis bij patiënten die met goud behandeld worden (na behandeling van postinflammatoire hyperpigmentatie met een Q-switched ruby laser)^{42 #}
- Compartimentsyndroom (na intensieve behandeling van tatoeage met Q-switched Nd:YAG laser)^{29 #}
- Contactdermatitis (ortho-ergische contactdermatitis, allergisch contacteczeem)
- Demarcatielijnen tussen behandeld en onbehandeld gebied
- Dermatitis perioralis
- Directe urticariële contactreactie (na behandeling van een tatoeage met de Nd:YAG laser)^{43 #}
- Ectropion (vooral na voorafgaande chirurgische ooglidcorrectie)
- Eruptieve keratoacanthomen #
- Facialispaparese (voorbijgaand, na behandeling van een hemangioom met de koperdamlaser)^{44 #}
- Folliculitis³⁰
- Fototoxische reactie door inname van Sint Janskruid (pulsed dye laser)^{45 #}
- Gegeneraliseerde dermatitis met urticaria (bij behandeling van tatoeages)^{26 #}
- Gele papuleuze transdermale eliminatie van elastinevezels (bij ablatieve skin resurfacing)[#]
- Granuloma teleangiectaticum (bij de behandeling van vasculaire aandoeningen)^{18,23, 46 #}
- Onbedoeld haarverlies, wit worden van het haar^{47,48 #}
- Herpes zoster^{49 #}
- Hyperpigmentatie
- Hypopigmentatie
- Infecties: - Frequent: bacterieel, viraal.
- Infrequent: gisten.
- Zeldzaam: mollusca contagiosa,⁵⁰ atypische mycobacteriën⁵¹
- Littekenvorming (atrofisch of hypertrofisch)
- Persisterende ulceraties (na ablatieve resurfacing)
- Persisterend erytheem
- Pili bigemini (na laserverwijdering van haren)
- Pustels
- Reticulair erytheem³⁸
- Sarcoidosis (in littekens die ontstonden na CO₂ laser resurfacing)^{52 #}
- Streepvorming
- Toename van haargroei na laserbehandeling van ongewenste haren³⁹
- Vertraagde wondgenezing (na ablatieve laser skin resurfacing)^{53,54}
- Verwijde poriën (na ablatieve laser skin resurfacing)⁵⁵

* De aard en de frequentie van bijwerkingen varieert tussen de verschillende lasersystemen en is ook afhankelijk van de instellingen van de laser, de aard van de behandelde laesies en de technische vaardigheden van de operateur. # zeldzame bijwerkingen, in 1 of enkele case reports beschreven. De auteurs pretenderen niet dat de lijst van bijwerkingen een overzicht geeft van alle gepubliceerde bijwerkingen van lasersystemen.

Resurfacing^{5,8,9}

De procedure waarbij verreweg de meeste bijwerkingen optreden is ablatieve laser resurfacing. Bij deze procedure, die meestal gebruikt wordt om de huid te verjongen, rimpels te verwijderen of littekens te behandelen, wordt meestal gebruik gemaakt van de CO₂ laser of de Er: Yag laser. Daarbij wordt de epidermis verdampt tot in de papillaire of superficiële reticulaire dermis. Hierdoor ontstaan open wonden die dagelijks verzorgd moeten worden en die de patiënt blootstellen aan diverse bijwerkingen zoals pijn, infectie, persisterende roodheid, pigmentveranderingen en littekenvorming. De kans op dergelijke ongewenste effecten lijkt te correleren met de diepte van de laserablatie, i.e. hoe dieper de laserpenetratie, des te groter de kans op bijwerkingen wordt. De lijst van gepubliceerde bijwerkingen is lang (tabel 2). *Verwachte reacties zijn erosies, natten, korstvorming en oedeem (gedurende 1-2 weken), en erytheem en een strak gevoel in de huid (gedurende 1-4 maanden), die bijna bij alle patiënten na de behandeling zullen optreden.*

Acne en milia

Opvlamming van acne bij hiervoor gevoelige personen komt frequent (in verschillende studies worden percentages van 10-80% opgegeven) voor (vooral bij patiënten die acne hebben of hebben gehad) en ontstaat mede door het gebruik van occlusieve zalven en biosynthetische wondverbanden na de behandeling. Milde acne verdwijnt doorgaans vanzelf wanneer de occlusieve behandeling gestopt is, maar kan desgewenst op de gebruikelijke wijze behandeld worden. Milia komen voor bij meer dan 10% van de behandelde patiënten en zijn het gevolg van de snelle en soms afwijkende re-epithelialisering. Vaak verdwijnen ze spontaan weer na verloop van tijd. Zoniet, dan kan behandeld worden met tretinoïne-crème of kunnen de miliën met een miliënmesje verwijderd worden.

Contactdermatitis

Contactdermatitis treedt bij 20-60% van de patiënten op, is in de grote meerderheid der gevallen van ortho-ergische aard en ontstaat doordat de gede-epithelialiseerde huid direct na de behandeling en de nieuwgevormde huid zeer gevoelig zijn voor de inwerking van irritantia (water, zeep, crèmes, (wondbehandelings)zalven). Een enkele keer is er sprake van een contactallergie, bijvoorbeeld voor lokaal toegepaste antibiotica of bestanddelen van cosmetische crèmes zoals parfümgrondstoffen. Men moet aan een contactdermatitis denken bij het ontstaan van diffuus en intens erytheem en bij sterke toename van jeukklachten. Een contactdermatitis vergroot de kans op littekenvorming.

Pigmentveranderingen

De meest frequent optredende bijwerking van laser resurfacing is hyperpigmentatie, die optreedt bij 40% van de patiënten, vooral bij mensen met een donkerder huidtype en patiënten die door de zon gebruid zijn. Deze

postinflammatoire hyperpigmentatie ontstaat doorgaans na 3-4 weken en is over het algemeen voorbijgaand en goed te behandelen met blekende crèmes en bescherming tegen ultraviolet licht. Ofschoon vele auteurs het gebruik van blekende crème voorafgaande aan de behandeling adviseren, is het effect daarvan op het optreden van postinflammatoire hyperpigmentatie na de operatie niet aangetoond.¹⁰

Hypopigmentatie komt minder vaak voor, maar vooral bij patiënten die van tevoren al wat pigmentverschillen hadden. Over het algemeen ontstaat dit pas na 6-7 maanden. De frequentie wordt wisselend opgegeven tussen 1 en 20%. Het ontstaan hiervan is niet gerelateerd aan huidtype, maar meer aan de mate van preoperatieve dermatoheliosis en gebruid zijn door de zon(nebank) en aan de diepte van de behandeling. De nieuwe huid herstelt zich in de oorspronkelijke huidskleur van de patiënt, zoals die te zien is op niet aan de zon blootgestelde huid. Deze oorspronkelijke kleur is veel lichter dan de omgevende (niet behandelde) huid en wekt dan (ten onrechte) de indruk van hypopigmentatie. Volledige depigmentatie is zeldzaam en werd tot voor kort als permanent beschouwd. Lokale PUVA therapie kan verbetering geven. Deze zeldzame vorm van hypopigmentatie is de zogenaamde 'albasthuid', waarbij de hoeveelheid melanine is verminderd maar het aantal melanocyten onveranderd is.¹¹

Infecties

Infecties die optreden na laser resurfacing zijn niet zeldzaam, kunnen de wondgenezing vertragen en permanente littekenvorming veroorzaken. Deze infecties kunnen zowel bacterieel, viraal als (minder frequent) mycotisch zijn. Mogelijke reactivering van herpes simplex virus is een grote zorg wanneer iemand een laser resurfacing van het hele gezicht of het gebied rond de mond ondergaat. Het karakteristieke beeld van een herpes is hier vaak niet aanwezig, omdat het intacte epitheel kort na de operatie ontbreekt. Een herpetische infectie kan zich dan voordoen onder het beeld van oppervlakkige erosies, al dan niet gepaard gaande met jeuk en branderigheid. Vanwege het frequent voorkomen van subklinische herpes simplex infecties moet men aannemen dat iedere patiënt een drager is en daarom moet aan allen die deze behandeling ondergaan profylactisch orale therapie tegen herpes gegeven worden. De duur hiervan is 7-10 dagen (tot re-epithelialisering compleet is) en met de kuur wordt 1-2 dagen voor de geplande ingreep begonnen. Mogelijkheden zijn aciclovir 3 dd 400 mg, famciclovir 250-500 mg 2 dd of valaciclovir 250-500 mg 2 dd. Bij 2-7% van de patiënten zal ondanks adequate therapie toch nog een herpes simplex infectie ontstaan, die een enkele keer zelfs gedissemineerd is en waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is.¹²

Oppervlakkige infecties met bacteriën (frequent) en schimmels, vooral *Candida albicans* (infrequent) kunnen ook het herstel na laserbehandeling compliceren. Het gebruik van occlusieve verbanden vergroot het

risico op bacteriële infectie, vooral wanneer deze langer dan 2 dagen blijven zitten. *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* worden het meest frequent geïsoleerd. Symptomen zijn focaal toegenomen erytheem, pusafscheiding, pijn, vertraagde wondgenezing en erosies met korstvorming. De frequentie van bacteriële infectie wordt geschat op 0,4-4,5%. Het profylactische gebruik van antibiotica is controversieel,^{5,8} maar toch bevelen veel behandelaars routinematig profylactisch antibiotica. In de richtlijn van de NVDV wordt geadviseerd om 2 dd 250 mg claritromycine gedurende een week te geven.¹³ Alternatieven die gegeven worden zijn cefalosporines, azitromycine en ciprofloxacine. Hardnekkige secundaire infecties met *Pseudomonas* kunnen echter optreden na profylactische behandeling met breed spectrum antibiotica en er is een verhoogde kans op resistentievorming.^{5,8}

Erytheem

Erytheem is een verwachte reactie na ablatieve resurfacing, die 12 weken of langer (tot wel 6 maanden) kan blijven bestaan. Focale gebieden van erytheem met of zonder induratie kunnen een eerste teken zijn van beginnende hypertrofische littekenvorming.

Diffuus erytheem van het gelaat kan worden veroorzaakt door ortho-ergische contactdermatitis of allergisch contacteczem. Het toepassen van tretinoïne crème kort na de ingreep en excessief wrijven van de huid met natte gazen tijdens de laserbehandeling predisponeren tot het ontstaan van diffuus erytheem en datzelfde geldt voor patiënten met rosacea erythematosus.

Littekenvorming

Het optreden van hypertrofische littekens is een ernstige bijwerking, die bij ongeveer 1% van de behandelde patiënten optreedt. Voor deze bijwerking zijn de bovenlip, de wangen, het periorbitale gebied en de huid over de onderkaken het gevoeligst. Predisponerende factoren voor het optreden van littekens zijn het ontstaan van infectie of contactdermatitis na de operatie, onjuiste postoperatieve wondbehandeling of onvoldoende therapietrouw bij de patiënt, het gebruik van oraal isotretinoïne in de 6-12 maanden voorafgaand aan de behandeling, bestralingstherapie, eerdere cosmetische procedures zoals diepe chemische peeling of een facelift en een anamnese van hypertrofische littekens, keloiden of bindweefselziekten.

Focale gebieden van toegenomen erytheem of induratie met gevoeligheid ter plekke kunnen ontstaan na 2-8 weken en zijn de eerste tekenen van dreigende littekenvorming. Er moet dan direct een behandeling ingesteld worden: sterk werkende lokale corticosteroiden, intralasionale corticosteroiden of siliconengel sheets kunnen verergering tegengaan. Ook de 585 nm gepulseerde dye laser kan gebruikt worden om erythemateuze en hypertrofische littekens te behandelen. Littekenvorming na laser resurfacing kan daarnaast ook ontstaan door overmatige warmtebeschadiging, meestal door een slecht uitgevoerde behandeling.

Niet-ablatieve laser resurfacing¹⁴

Bij niet-ablatieve laser resurfacing voor de behandeling van rimpels en verouderde huid wordt getracht de epidermis intact te laten en selectief dermaal collageen door hitte te denatureren, waardoor nieuwvorming van dermaal collageen gestimuleerd wordt (subsurfacing). Niet-ablatieve laser resurfacing lijkt voor zowel de patiënt als voor de dermatoloog aantrekkelijk, omdat de hersteltijd zeer kort is en er weinig bijwerkingen optreden. Daar staat tegenover dat de resultaten ook veel minder uitgesproken en minder reproduceerbaar zijn dan die van ablatieve laser resurfacing.¹⁴⁻¹⁶ Voor deze procedures worden ondermeer Nd:YAG, Er:Glass, gepulseerde dye lasers en alsook niet-coherente gepulseerde lichtbronnen gebruikt. Vele van deze apparaten maken gebruik van een koelsysteem dat oververhitting van de epidermis en dermale littekenvorming voorkomt. De frequentie van bijwerkingen met deze lasers is laag. Mogelijke bijwerkingen zijn voorbijgaande hyperpigmentatie, voorbijgaand erytheem, blaren, puntvormige bloedingen, petechiën en puntvormige littekens.

Laserbehandeling van vasculaire laesies⁵

Naevi flammei (wijnvlekken) worden meestal behandeld met een gepulseerde dye laser. Laesies centrofaciaal, in het trigeminusgebied en op de armen en benen zijn vaak moeilijker te behandelen. Men moet rekening houden met recidieven; het percentage daarvan kan oplopen tot 50% na 5 jaar.¹⁷ Het is aannemelijk dat deze percentages bij de huidige en toekomstige (betere) lasers lager zullen liggen. Bijwerkingen van laserbehandeling van wijnvlekken zijn bloeding, blaren, korstvorming, pijn, purpura, hyperpigmentatie, hypopigmentatie, atrofische littekenvorming, dermatitis, granuloma pyogenicum^{18,19} en een reticulair patroon door de afdruk van de laser spot.

Bij de behandeling van hemangiomen zal alleen de oppervlakkige component reageren. De therapie wordt soms gebruikt om de genezing van bloedende en ulcererende hemangiomen te bevorderen.²⁰ Bij ongecompliceerde haemangiomen is de pulsed dye laser echter niet effectiever dan een expectatieve benadering.²¹ Teleangiëctasieën van het gelaat reageren goed op behandeling met diverse lasers. De keuze is afhankelijk van de diameter van de bloedvaatjes en van de diepte ervan.

Bijwerkingen zijn erytheem, korstvorming, oedeem (soms fors met opzwellen van de oogleden²²) en purpura. Wanneer grotere vaatjes met hoge energie worden behandeld ontstaat vaak een tijdelijke inzinking van de huid. Een granuloma teleangiectaticum is beschreven als bijwerking van het behandelen van een spider naevus met de Argon laser.²³ Postoperatief moet expositie aan ultraviolet licht vermeden worden en moet de huid beschermd worden om postinflammatoire hyperpigmentatie zoveel mogelijk te voorkomen.

De behandeling van besemrijvarices aan de benen is vaak problematisch en er moet met verschillende golf lengtes gewerkt worden om zowel de rode als de blauwe vaatjes te kunnen doen verdwijnen. Bijwerkingen zijn littekenvorming, hyperpigmentatie, hypopigmentatie, blijvende

purpura en hematomen.²⁴ De kleine besemrijvarices (<1 mm) kunnen ook behandeld worden met flitslampen.²⁵

Verwijdering van tatoeages⁵

Voor het verwijderen van tatoeages worden ondermeer de Q-switched ruby (694 nm) laser, de Q-switched Nd:YAG (532 en 1064 nm) laser en de Q-switched alexandrite laser gebruikt.²⁶ Zwart pigment verdwijnt het gemakkelijkst, maar sommige kleuren blauw en violet zijn resistent tegen verwijdering door de laser. Doorgaans zijn multiële laserbehandelingen nodig voor een goed resultaat en vaak blijft toch nog wat pigment achter. Bij ongeveer 20% verdwijnt de tatoeage bijna helemaal, bij 30% is er een verbetering van 75-95% en bij ongeveer 30% kan een verbetering van 50-75% gezien worden.²⁶

Tot de mogelijke bijwerkingen van laserbehandeling van tatoeages behoren littekenvorming, infectie, allergische reacties op het pigment, en het donkerder worden van cosmetische tatoeages. Laserbehandeling van traumatische tatoeages met buskruit of door vuurwerk kan resulteren in ontbranding van het explosieve materiaal met vuur en een explosie, waardoor littekens kunnen optreden.²⁷ Het behandelen van pigment in een tatoeage waarvoor een patiënt allergisch is kan aanleiding geven tot gegeneraliseerde dermatitis en urticaria.²⁸ Bij het behandelen van grote tatoeages op een arm of been met een zeer groot aantal pulsen kan door het oedeem dat daarvan het gevolg is een zogenaamd compartimentsyndroom (oftewel logesyndroom) optreden. De symptomen, waaronder pijn en oedeem, worden veroorzaakt door toegenomen weefseldruk in de spiercompartimenten, die resulteert in anoxie.²⁹ Het is aangetoond dat sommige industriële organische pigmenten, die in tatoeages gebruikt worden, bij het behandelen met lasers splitsen in potentieel carcinogene producten. Tot op heden zijn er geen gevallen van kanker in met de laser behandelde tatoeagegebieden beschreven.

De meest effectieve manier om een tatoeage te behandelen is met de CO₂-laser. Bij patiënten met een systemische allergische reactie op pigment is het de enige lasermogelijkheid. Littekenvorming zal echter nagenoeg zeker optreden.

Laserbehandeling van pigmentafwijkingen⁵

De resultaten van behandeling van gepigmenteerde afwijkingen variëren sterk en zijn afhankelijk van de aard van de behandelde laesie. Voor café-au-lait vlekken, naevus van Becker en naevus spilus wordt geadviseerd om eerst een proefplekje te behandelen. Deze laesies kunnen na behandeling lichter worden, donkerder worden, verdwijnen en recidiveren of definitief verdwijnen. Het kan wel 6 maanden duren voordat het definitieve resultaat zichtbaar wordt.

Lentiginos reageren goed op verschillende lasers, bij lentiginos solares is er een wat groter risico op hypopigmentatie. Bij de behandeling van de naevus van Ota bestaat altijd het risico op terugkomen van pigment, omdat er ondanks de behandeling melanocyten diep in de dermis achter kunnen blijven. Hypopigmentatie treedt frequent

op (15%) na behandeling van een naevus van Ota met Q-switched lasers. Naevi naevocellulares kunnen ons inziens beter niet met laser behandeld worden in afwachting van meer gegevens over het al dan niet maligne kunnen worden van benigne naevi door de laserbelichting. Bij congenitale reuzennaevi is laserbehandeling alleen een optie wanneer chirurgie niet mogelijk is, maar de resultaten stellen teleur³⁰ en een melanoom in een eerder met laser behandelde reuzennaevus is beschreven.³¹ De resultaten van behandeling van puur epidermaal melasma zijn goed, maar omdat de meeste vormen gemengd epidermaal en dermaal zijn vallen de resultaten meestal tegen, waarbij de kleur zelfs nog wat donkerder kan worden of recidieven na aanvankelijke verbetering te verwachten zijn. Alvorens melasma eventueel te behandelen met de laser moet derhalve altijd een biopt genomen worden. Aan de hand van de uitslag daarvan (met name de hoeveelheid pigment dermaal) kan besloten worden of er een indicatie bestaat voor lasertherapie.

Bijwerkingen van laserbehandeling van gepigmenteerde afwijkingen zijn persistent erytheem, hypopigmentatie, hyperpigmentatie, littekenvorming en textuurveranderingen van de huid.

Laserbehandeling van ongewenste haren^{5,32,33}

Berichten over succesvolle verwijdering van ongewenst haar met lasers (onder meer de Ruby laser, Alexandrite laser, Nd:YAG en diode lasers) en andere lichtbronnen hebben hoge verwachtingen gewekt bij het publiek. Er wordt gebruik gemaakt van melanine als chromofoor, zodat het verwijderen van witte en grijze haren zeer moeilijk is. De beste resultaten worden behaald bij mensen met een lichte huid (Fitzpatrick huidtypen I-III) en donkere haren. Ook bij hen kan echter geen permanente verwijdering van alle haren bereikt worden, wel een duidelijk verminderde haargroei. Na herhaalde behandeling kan een vermindering van 40-60%³⁴ en volgens sommigen van 90% van de haren worden bereikt (althans bij patiënten met lichte huid en donker haar), welk effect gedurende 12 maanden aanhoudt.³⁵ Een groter aantal behandelsessies doet het resultaat over het algemeen toenemen, maar vergroot ook de kans op bijwerkingen.³⁶

Behandeling van ongewenste haren met lasers geeft over het algemeen een lage incidentie van bijwerkingen, die zelden ernstig zijn.³⁷ Tot de bijwerkingen horen pijn, oedeem, korstvorming, folliculitis,³³ erytheem, pigmentverschuivingen, blaren, littekenvorming (zelden), purpura, erosies, reticulair erytheem³⁸ en pili bigemini. De grootste kans op deze bijwerkingen bestaat bij mensen met een door de zon(nebank) gebruikte huid of met donkerder huidtype. Vooral bij vrouwen met een donkerder huidtype kan verwijdering van haren door lasers paradoxaliter een *toename* van haargroei induceren, vooral op de bovenlip en in de hals. Deze haren kunnen dan wel weer middels laserbehandeling worden verwijderd.³⁹

Bij de behandeling van haren op de bovenlip kan een herpes simplex infectie geprovoceerd worden.⁷ Er zijn sinds kort ook goede mogelijkheden om patiënten met donkerder huidtypen te behandelen.⁴⁰

LITERATUUR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2e editie. Berlijn: Springer-Verlag, 2000:1772-1775.
2. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in Dermatology: Four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-31.
3. Bellew SG, Weiss MA, Weiss RA. Comparison of intense pulsed light to 595-nm long-pulsed pulsed dye laser for the treatment of hypertrophic surgical scars: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2005;4:448-52.
4. Alam M, Pon K, Van Laborde S, Kaminer MS, Arndt KA, Dover JS. Clinical effect of a single pulsed dye laser treatment of fresh surgical scars: randomized controlled trial. *Dermatol Surg* 2006;32:21-5.
5. McBurney EI. Side effects and complications of laser therapy. *Dermatologic Clinics* 2002;1:165-176.
6. Dave R, Mahaffey PJ. The control of fire hazard during cutaneous laser therapy. *Lasers Med Sci* 2002;17:6-8.
7. Raulin C, Kimmig W, Werner S. Lasertherapie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. Nebenwirkungen, Komplikationen und Behandlungsfehler. *Hautarzt* 2000;51:463-473.
8. Alster TS, Lupton JR. Prevention and treatment of side effects and complications of cutaneous laser resurfacing. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:308-316.
9. Hammes S, Greve B, Raulin C. CO₂- und Er:YAG-Laser in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. *Hautarzt* 2002;53:447-455.
10. West TB, Alster TS. Effect of pre-treatment on the incidence of hyperpigmentation following cutaneous CO₂ laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1999;25:15-19.
11. Laws RA, Finley EM, McCollough ML, Grabski WJ. Alabaster skin after carbon dioxide laser resurfacing with histologic correlation. *Derm Surg* 1998;24:633-636.
12. Alster TS, Nanni CA. Famciclovir prophylaxis of herpes simplex virus reactivation after laser skin resurfacing. *Dermatol Surg* 1999;25:242-247.
13. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. *Richtlijn Laserbehandeling en Flitslamptherapie*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV; 2004.
14. Grema H, Raulin C, Greve B. 'Skin rejuvenation' durch nichtablative Laser- und Lichtsysteme. *Hautarzt* 2002;53:385-392.
15. Kopera D, Smolle J, Kaddu S, Kerl H. Nonablative laser treatment of wrinkles: meeting the objectives. Assessment by 25 dermatologists. *Br J Dermatol* 2004;150:936-939.
16. Tan MH, Dover JS, Hsu TS, Arndt KA, Stewart B. Clinical evaluation of enhanced nonablative skin rejuvenation: combination of a 532 and a 1,064 nm laser. *Laser Surg Med* 2004;34:439-445.
17. Orten S, Waner M, Flock S et al. Port-wine stains: An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1174-1179.
18. Wlotzke U, Hohenleutner U, Abd-el-Raheem TA et al. Side-effects and complications of flashlamp-pulsed dye laser therapy of port-wine stains. A prospective study. *Br J Dermatol* 1996;134:475-480.
19. Sheehan DJ, Leshner JL Jr. Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. *Cutis* 2004;73:175-180.
20. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003;56:317-27.
21. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002;360:521-7.
22. Alam M, Omura NE, Dover JS, Arndt KA. Clinically significant facial edema after extensive treatment with purpura-free pulsed-dye laser. *Dermatol Surg* 2003;29:920-924.
23. De Rooij MJ, Neumann HAM. Granuloma teleangiectaticum after argon laser therapy of a spider nevus. *Dermatol Surg* 1995;21:356-357.
24. Kauvar AN, Khrom T. Laser treatment of leg veins. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:184-92.
25. Fodor L, Ramon Y, Fodor A, Carmi N, Peled IJ, Ullmann Y. A side-by-side prospective study of intense pulsed light and Nd:YAG laser treatment for vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2006;56:164-70.
26. Prinz BM, Vavricka SR, Graf P, Burg G, Dummer R. Efficacy of laser treatment of tattoos using lasers emitting wavelengths of 532 nm, 755 nm and 1064 nm. *Br J Dermatol* 2004;150:245-251.
27. Taylor CR. Laser ignition of traumatically embedded fire-work debris. *Lasers Surg Med* 1998;22:157-158.
28. Ashinoff R, Levine VJ, Soter NA. Allergic reactions to tattoo pigment after laser treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:291-294.
29. Rheingold LM, Fater MC, Courtiss EH. Compartment syndrome of the upper extremity following cutaneous laser surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:1418-1420.
30. Michel JL. Laser therapy of giant congenital melanocytic nevi. *Eur J Dermatol* 2003;13:57-64.
31. Woodrow SL, Burrows NP. Malignant melanoma occurring at the periphery of a giant congenital naevus previously treated with laser therapy. *Br J Dermatol* 2003;149:886-888.
32. Olsen EA. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:143-155.
33. Nanni CA, Alster TS. Laser-assisted hair removal: Side effects of Q-switched Nd:YAG, long-pulsed ruby, and alexandrite lasers. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:165-171.
34. Bouzari N, Tabatabai H, Abbasi Z, Firooz A, Dowlati Y. Laser hair removal: comparison of long-pulsed Nd:YAG, long-pulsed alexandrite, and long-pulsed diode lasers. *Dermatol Surg* 2004;30(4 Pt 1):498-502.
35. Lepselter J, Elman M. Biological and clinical aspects in laser hair removal. *J Dermatolog Treat* 2004;15:72-83.
36. Bouzari N, Nouri K, Tabatabai H et al. The role of number of treatments in laser-assisted hair removal using a 755-nm alexandrite laser. *J Drugs Dermatol* 2005;4:573-8.
37. Lanigan SW. Incidence of side effects after laser hair removal. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:882-886.
38. Lapidot M, Shafirstein G, Ben Amitai D, Hodak E, Waner M, David M. Reticulate erythema following diode laser-assisted hair removal: a new side effect of a common procedure. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:774-7.
39. Kontoes P, Vlachos S, Konstantinos M, Anastasia L, Myrto S. Hair induction after laser-assisted hair removal and its treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:64-7.
40. Battle EF Jr, Hobbs LM. Laser-assisted hair removal for darker skin types. *Dermatol Ther* 2004;17:177-183.
41. Wolf JT, Weiberg JM, Elenitsas R et al. Cutaneous lupus erythematosus following laser induced thermal injury. *Arch Dermatol* 1997;133:392-393.
42. Trotter MJ, Tron VA, Hollingdale RG et al. Localized chrysiasis induced by laser therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1411-1414.
43. England RW, Vogel P, Hagan L. Immediate cutaneous hypersensitivity after treatment of tattoo with Nd:YAG laser: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:215-217.
44. Höhmann D, Waner M, Schwager K. Therapiekonzept bei Hämangiomen – Photokoagulation mit dem Kupferdampf-Laser. *Laryngorhinootologie* 1995;74:238-241.
45. Cotterill JA. Severe phototoxic reaction to laser treatment in a patient taking St. John's Wort. *J Cosmet Laser Ther* 2001;3:159-160.
46. Roslan EF, Mandani S, Krunic A et al. Cutaneous vascular proliferation following ultrapulse CO₂ laser resurfacing. *Derm Surg* 1998;24:1406-1408.
47. Nanni CA, Alster TS. Complications of cutaneous laser surgery. A review. *Derm Surg* 1998;24:209-219.
48. Touma DJ, Rohrer TE. Persistent hair loss 60 months after a single treatment with a millisecond alexandrite (755 nm) laser. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:324-325.

(wordt vervolgd op pagina 285.)

pag 282

adv Wyeth Enbrel fc

Immunotherapie bij allergie

E.H.D. Bel

INLEIDING

Immunotherapie is een wereldwijd geaccepteerde en toegepaste behandeling van IgE-gemedieerde allergische aandoeningen zoals rhinitis, astma en insectenallergie.^{1,2} Deze behandeling bestaat uit het herhaaldelijk (par)enteraal toedienen van kleine hoeveelheden allergeen met als doel de gevoeligheid van het immuunsysteem voor het betreffende allergeen langdurig te verminderen.

MECHANISME

Hoewel immunotherapie al sinds het begin van de twintigste eeuw werd toegepast, is het precieze mechanisme nog steeds niet helemaal opgehelderd. Bij individuen met een genetische aanleg voor allergie kan een eerste contact met een allergeen leiden tot activatie van Th2-lymfocyten en stimulatie van de immuunglobuline (IgE)-synthese. Een volgende blootstelling leidt er vervolgens toe dat ontstekingsmediatoren vrijkomen, en Th2-lymfocyten verder geactiveerd worden. Hierdoor ontstaat een mucosale ontstekingsreactie, die gekenmerkt wordt door infiltratie van eosinofiele en basofiele granulocyten. Immunotherapie berust op het feit dat (par)enterale toediening van het allergeen regulatoire T-lymfocyten stimuleert, waardoor de Th2-respons gedempt wordt en de Th1-respons gestimuleerd.³ Dit leidt ertoe dat zowel de vroege als de late allergische reactie na een hernieuwd contact met het allergeen afgeremd wordt.⁴

VORMEN VAN IMMUNOTHERAPIE

De klassieke vorm van immunotherapie bestaat uit het toedienen van al of niet gemodificeerde allergeenextracten. In het verleden diende men uitsluitend waterig allergeenextract toe.⁵ Dit had als nadeel dat er relatief veel lokale en systemische bijwerkingen optraden.⁶ In de 40er jaren is men aluminiumgebonden extracten gaan gebruiken, die effectiever waren en minder bijwerkingen leken

Samenvatting

Immunotherapie is een wereldwijd geaccepteerde behandeling bij allergische aandoeningen. Het staat nu vast dat immunotherapie de Th2-lymfocytenrespons verzwakt en de Th1-respons stimuleert, waardoor het eosinofiel en basofiel ontstekingsinfiltraat na allergeenexpositie afgeremd wordt. De gebruikte allergeenpreparaten zijn in de afgelopen decennia steeds verder verbeterd door chemische en fysische modificaties en verbindingen met aluminium. Ook de toedieningswegen veranderen, waarbij sublinguale immunotherapie nu ook, zij het in mindere mate dan de subcutane vorm, effectief gebleken is in gecontroleerde studies. De effectiviteit en veiligheid van immunotherapie wordt mogelijk verder verbeterd door genetische manipulatie en combinaties met anti-IgE antilichamen. Vooralsnog is echter nog geen van deze therapieën voor de praktijk beschikbaar.

Summary

Allergen immunotherapy is accepted worldwide as an effective treatment for allergic diseases. It has been demonstrated that immunotherapy reduces the Th2 lymphocytic response and stimulate the Th1 response, leading to a reduction in the eosinophilic and basophilic inflammatory response. The efficacy and safety profile of the allergen extracts have been improved over the last decades by chemical and physical modifications and binding to aluminum. Also the routes of administration have been changed. Sublingual immunotherapy has been shown to be effective in patients with seasonal allergic rhinitis in double-blind placebo-controlled trials, although the efficacy appears to be less than that of subcutaneous immunotherapy. Further improvements in immunotherapy by genetic engineering and combinations with anti-IgE monoclonal antibodies are under development. To date none of these novel immunotherapies are available for clinical use.

desensibilisatie - subcutane injecties - sublinguaal

desensitization - subcutaneous injections - sublingual

te hebben.⁷ In de 60er jaren kwam fysische en chemische modificatie van allergeenextracten in zwang,⁸ en sinds de jaren 90 wordt er voornamelijk met gecombineerd chemisch/fysisch gemodificeerde en aluminiumgebonden extracten gewerkt.⁹ De laatste jaren zijn er echter nieuwe ontwikkelingen gaande. Zo kan ook immunotherapie

Correspondentieadres:

E.H.D. Bel, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Longziekten C3-P, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, E-mail: E.H.D.Bel@lumc.nl.

met synthetische peptiden (T-cel epitopen) tot anergie leiden wanneer het zonder co-stimulatie aan lymfocyten wordt aangeboden.¹⁰ Synthetische peptiden leiden hierbij niet tot stimulatie van de Th1-respons, maar tot tolerantie-inductie voor het betreffende peptide of hele allergeen. De eerste 'pilot'-onderzoeken met peptiden vertoonden effectiviteit en verdere ontwikkelingen bij de mens zijn gaande. Immunotherapie met CpG als adjuvans is een andere, nieuwe ontwikkeling.¹¹ CpG is een DNA-oligonucleotide dat voorkomt bij bacteriën en een sterk adjuvans is voor de inductie van een Th1-respons. De eerste trials met immunotherapie gecombineerd met dit adjuvans bij hooikoortspatiënten zijn afgerond en laten veelbelovende resultaten zien.¹¹ Immunotherapie in combinatie met anti-IgE is eveneens een nieuwe benadering die veel voordelen biedt.¹³ Immunotherapie heeft immers weinig effect op de IgE-productie, terwijl anti-IgE weinig invloed heeft op lymfocytenfuncties. Bovendien vermindert toevoegen van anti-IgE de kans op anafylactische reacties, waardoor toediening van hogere doses mogelijk is. De eerste onderzoeken van gecombineerde behandeling zijn bemoedigend.¹⁴ Ten slotte is immunotherapie met recombinant allergenen in ontwikkeling.¹⁵ Recombinant allergenen worden nu uitsluitend gebruikt voor diagnostische en standaardisatie doeleinden. Zo zijn er 19 recombinantallergenen beschikbaar voor huidtests. Momenteel zijn er nog geen recombinantallergenen die geschikt zijn voor immunotherapie bij de mens. Er wordt echter aan gewerkt om op maat gemaakte, zo nodig genetisch-gemanipuleerde eiwitmengsels aan allergische patiënten toe te dienen, waarbij men ervan uitgaat dat deze effectiever zullen zijn, en minder bijwerkingen zullen hebben dan de ruwe allergeenextracten.¹⁵

TOEDIENINGSVORMEN

Immunotherapie kan op verschillende wijze worden toegediend. Men onderscheid subcutane immunotherapie (SCIT), sublinguale immunotherapie met druppels of oplostabletten (SLIT), orale immunotherapie met druppels, tabletten of capsules (OIT), intranasale immunotherapie met oplossing of poeder (LNIT) en intrabronchiale immunotherapie (LBIT) met oplossing of poeder. Van subcutane^{17,18}, sublinguale¹⁹ en nasale immunotherapie²⁰⁻²² is de effectiviteit ten opzichte van placebo

middels gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek aangetoond. Orale en bronchiale immunotherapie zijn in dergelijke onderzoeken niet effectief gebleken.²³⁻²⁵ Voor immunotherapie bij insectenallergie zijn alleen subcutane extracten voorhanden.

TOEDIENINGSSCHEMA'S

Voor subcutane immunotherapie bij seizoensgebonden allergieën (b.v. hooikoorts) bestaan verschillende toedieningsschema's, die variëren van 7 wekelijkse allergeeninjecties vóór ieder pollenseizoen tot 15 wekelijkse injecties vóór het eerste pollenseizoen gevolgd door maandelijkse injecties in de jaren erna. In alle gevallen dient de behandeling gedurende minimaal drie jaar te worden voortgezet voor het beste resultaat.²⁶

Ook bij sublinguale immunotherapie bestaan verschillende doseringsschema's. De instelfase varieert van 10-15 dagen, gevolgd door dagelijkse inname van ongeveer 1 ml tot twee maal per week inname van ongeveer 3 ml allergeenextract.

Nasale immunotherapie wordt in Nederland niet toegepast. In de literatuur worden verschillende voor het pollenseizoen aan te gebruiken schema's beschreven, bijvoorbeeld om de dag een vaste dosis allergeen per neusgat, afwisselend links en rechts.

CONCLUSIE

Samenvattend is immunotherapie een geaccepteerde behandeling bij allergische aandoeningen zoals insectenallergie, rhinoconjunctivitis, en in mindere mate astma. De huidige behandeling bestaat uit toediening van fysisch of chemisch gemodificeerde allergeenextracten. Behandelingen met recombinant allergenen of gecombineerde behandeling met anti-IgE zijn in ontwikkeling. Van alle toedieningsvormen zijn subcutane en sublinguale toediening in Nederland op de markt. De effectiviteit van de verschillende vormen van immunotherapie is verschillend, waarbij de subcutane behandeling tot nu toe het meest effectief is gebleken. Het meest patiëntvriendelijke toedieningsschema voor hooikoorts bestaat uit 7 injecties voor het pollenseizoen gedurende 3-5 jaar.

LITERATUUR

1. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jun;113:1013-23; quiz 1024 2004;113:1013-23.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
3. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
4. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-15.
5. Miller AC. Aqueous extracts in treatment of perennial rhinitis. *Practitioner* 1968;201:779-81.
6. Winther L, Malling HJ, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy* 2000 Sep;55:827-35 2000;55:827-35.
7. Sullivan CJ, Phipatanakul CS, Slavin RG. Combined use of aqueous and alum-precipitated pyridine ragweed extracts. *Ann Allergy* 1972;30:195-202.
8. Cooper BS. Observations on the treatment of seasonal rhinitis with chemically modified pollen allergen. *Br J Clin Pract* 1976;30:217-20.

9. Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O. Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1997;52:65-74.
10. Ali FR, Larche M. Peptide-based immunotherapy: a novel strategy for allergic disease. *Expert Rev Vaccines* 2005 Dec;4:881-9 2005;4:881-89.
11. Creticos PS, Chen YH, Schroeder JT. New approaches in immunotherapy: allergen vaccination with immunostimulatory DNA. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 Nov;24:569-81.
13. Finegold I. Immunotherapy in the age of anti-IgE. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004 Oct;27:75-82 2004;27:75-82.
14. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004 Sep;59:973-9 2004;59:973-79.
15. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat Rev Immunol* 2002 Jun;2:446-53 2002;2:446-53.
17. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD001186 2003;CD001186.
18. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000 Mar;22:342-50 2000;22:342-50.
19. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893 2003;CD002893.
20. Georgitis JW, Clayton WF, Wypych JI, Barde SH, Reisman RE. Further evaluation of local intranasal immunotherapy with aqueous and allergoid grass extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:694-700.
21. Nickelsen JA, Goldstein S, Mueller U, Wypych J, Reisman RE, Arbesman CE. Local intranasal immunotherapy for ragweed allergic rhinitis. I. Clinical response. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:33-40.
22. Welsh PW, Zimmermann EM, Yunginger JW, Kern EB, Gleich GJ. Preseasonal intranasal immunotherapy with nebulized short ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:237-42.
23. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:61-7.
24. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A, Bjorksten B, Dreborg S, Soborg M et al. Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:153-61.
25. Tari MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma—a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2:59-67.
26. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.

(vervolg van pagina 281.)

49. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM, Tapo WD. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photoaged facial skin. *Arch Dermatol* 1996;132:395-402.
50. Strauss RM, Sheehan-Dare R. Local molluscum contagiosum infection as a side-effect of pulsed laser treatment. *Br J Dermatol* 2004;150:1047-1049.
51. Rao J, Golden TA, Fitzpatrick RE. Atypical mycobacterial infection following blepharoplasty and full-face skin resurfacing with CO₂ laser. *Dermatol Surg* 2002;28:768-771.
52. Korméili T, Neel V, Moy RL. Cutaneous sarcoidosis at sites of previous laser surgery. *Cutis* 2004;73:53-55.
53. Schwartz RJ, Burns AJ, Rohrich RJ, et al. Long-term assessment of CO₂ facial laser resurfacing: aesthetic results and complications. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:592-601.
54. Svedman C, Agner T, Esmann J. Delayed healing after CO₂ laser resurfacing. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:183-184.
55. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Long-term effectiveness and side effects of carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged facial skin. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:401-411.

pag 286

adv Pharma Aldara (man) fc

Activatie van regulatoire T-cellen bij immunotherapie voor allergische aandoeningen

P.S. Hiemstra

INLEIDING

In de ontwikkeling van een allergie kunnen twee fasen worden onderscheiden: de sensibilisatiefase en de symptoomfase. Tijdens de sensibilisatiefase worden T-lymfocyten geactiveerd en B cellen aangezet tot de productie van allergeen-specifiek IgE. De symptoomfase wordt gekenmerkt door activatie van mestcellen en eosinofiele granulocyten na blootstelling aan allergeen. Mestcellen worden geactiveerd na interactie van het allergeen met IgE dat is gebonden aan de hoge affiniteitsreceptor voor IgE op deze cellen. T-helper-2 (T_H2) lymfocyten staan centraal in zowel de sensibilisatie fase als in de symptoomfase.

Allergeen-specifieke T_H2 -cellen ontstaan na opname van allergeen door antigeenpresenterende cellen zoals dendritische cellen, die vervolgens fragmenten van het allergeen presenteren aan naieve T-cellen. Activatie van deze naieve T-cellen leidt vervolgens tot de ontwikkeling van allergeen-specifieke T_H2 -cellen, die worden gekenmerkt door de productie van T_H2 -cytokinen zoals IL-4, IL-13 and IL-5. Deze cytokinen spelen een belangrijke rol in de productie van allergeen-specifiek IgE door B cellen, en in de ontwikkeling en activatie van eosinofielen. Daarnaast hebben deze cytokinen ook belangrijke effecten op epitheelcellen, fibroblasten en andere celtypen. Op deze wijze spelen T_H2 -cellen niet alleen een rol in de sensibilisatiefase, maar ook in de symptoomfase.

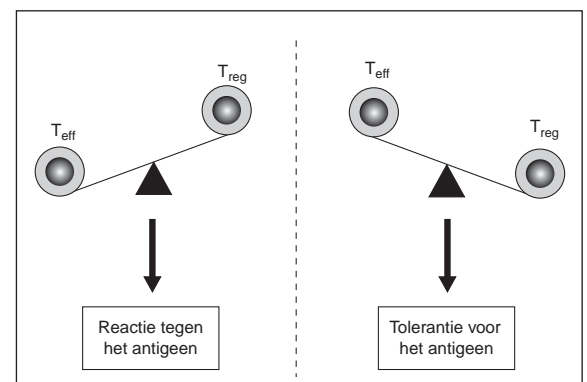
De activiteit van de T_H2 -cellen wordt mede gereguleerd door de T_H1 -cellen, die worden gekenmerkt door de productie van cytokinen zoals interferon- γ (IFN- γ). De balans tussen T_H1 - en T_H2 -cellen is cruciaal in het type immunrespons dat ontstaat. Die balans zou mogelijk worden verstoord door ons steeds schoner wordende leefmilieu, hetgeen de toename van allergische aandoeningen in de afgelopen decennia mede zou verklaren (de "hygiëne hypothese"). Infecties op jonge leeftijd zouden via een sterke activatie van T_H1 -responsen de ontwikkeling van een T_H2 -respons tegen allergenen helpen voorkomen. Echter, de balans tussen de T_H1 - en T_H2 -respons is niet de enige verklaring voor de heftige

T_H2 -responsen van atopische individuen op allergeen. Zo blijkt dat patiënten met parasitaire infecties - die juist worden gekenmerkt door een T_H2 -immunrespons - paradoxaal juist minder vaak een allergische aandoening ontwikkelen.¹ Ook de observatie dat er in de afgelopen decennia zowel een toename is waargenomen in het voorkomen van met T_H1 -reponsen geassocieerde auto-immuunziekten en allergische aandoeningen geeft aan dat de T_H1 - T_H2 -balans onvoldoende verklaring geeft.² Recent onderzoek laat zien dat een type T-cel een centrale rol speelt in de controle van de sensibilisatiefase en in de symptoomfase: de regulatoire T-cel (T_{REG}). Deze cel is een belangrijke regulator van de immunrespons, en een relatief tekort aan T_{REG} speelt een rol in de ontwikkeling van allergische aandoeningen en auto-immuunziekten.

Over dit celtype en hun rol in allergische aandoeningen is recent een aantal uitstekende overzichtartikelen verschenen; deze artikelen zijn zeer geschikt zijn als verdere kennismaking met dit snel expanderende terrein van wetenschappelijk onderzoek.³⁻⁶

REGULATOIRE T-CELLEN

In de 70-er jaren van de vorige eeuw werd voor het eerst het vermogen van T-cellen om de immunrespons te onderdrukken beschreven (figuur 1). Inmiddels is veel bekend geworden over de wijze waarop T_{REG} hun remmende activiteit uitoefenen, en is de rol cytokinen en cel-cel contact daarbij deels in kaart gebracht (figuur 2). Toch is nog veel onbekend over de mechanismen die activatie



Figuur 1. De balans tussen effector T cellen (T_{EFF}) zoals T_H1 en T_H2 cellen, en regulatoire T cellen (T_{REG}) is bepalend voor een reactie tegen een antigeen.

Samenvatting

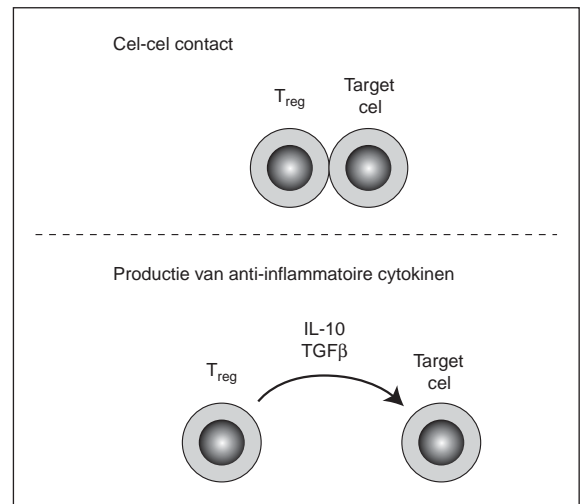
De rol van T-lymfocyten in de ontwikkeling van allergische aandoeningen is uitvoerig in kaart gebracht en heeft geleid tot het inzicht dat de T-helper-2 lymfocyt (T_H2) centraal staat in de reactie op allergeen. Recentelijk is duidelijk geworden dat regulatoire T-cellen (T_{REG}) de activiteit van T_H1 - en T_H2 -cellen controleren en ook remmende effecten hebben op veel andere celtypen die bijdragen aan de allergische reactie. Een relatief tekort aan T_{REG} bij atopische individuen vormt één van de verklaringen voor het feit dat niet iedereen reageert op blootstelling aan een allergeen. Tevens is duidelijk geworden dat allergeen immunotherapie (zoals de subcutane immunotherapie; SIT) gepaard gaat met een opvallende inductie van T_{REG} . Laboratoriumonderzoek laat zien dat deze T_{REG} veel van de effecten die worden gezien bij immunotherapie kunnen verklaren: de cellen en hun mediators remmen de productie van T_H2 -cytokinen en IgE, en stimuleren die van IgG4. Daarnaast kunnen deze T_{REG} ook via effecten op andere celtypen bijdragen aan de afname in de allergische reactie. Verder onderzoek aan dit type T cel kan bijdragen aan een verbetering van de bestaande immunotherapie, en levert mogelijke nieuwe aanknopingspunten op voor nieuwe vormen van immunotherapie.

Summary

The central role of T lymphocytes in the development of allergic disorders is well-documented, and it is now recognized that the T-helper-2 (T_H2) lymphocyte is a key player in the response of our immune system to allergen. It has recently become clear that in addition to T_H2 cells, also regulatory T cells (T_{reg}) play a role in allergic reactions by controlling not only T_H1 and T_H2 cells, but also many other cell types that contribute to allergic reactions. A relative deficiency in the number of T_{REG} in atopic subjects could partly explain the development of allergies. In addition, there is increasing evidence showing that allergen immunotherapy is associated with an increase in T_{REG} activity. These cells block production of T_H2 cytokines and IgE, and promote IgG4 production. In addition, also their inhibitory effect on other cell types is thought to contribute to the observed decrease in the allergic reaction after immunotherapy. Further studies on the role of T_{REG} in atopic disorders can contribute to an improvement in current immunotherapy, and may lead to the development of new forms of immunotherapy.

**allergie - immunotherapie -
regulatoire T-cellen - T_H2 -cellen**

**allergy - immunotherapy -
regulatory T cells - T_H2 cells**



Figuur 2. Regulatoire T cellen (T_{REG}) remmen andere cellen door cel-cel contact en via membraangebonden of uitgescheiden cytokinen zoals IL-10 en TGF β .

van T_{REG} bepalen, en de soorten cellen die TREG activiteit vertonen. Dit overzicht zal zich richten op de best bestudeerde typen T_{REG} : natuurlijke $CD4^+CD25^+ T_{REG}$ cellen en de adaptieve of induceerbare $CD4^+ T_{REG}$ cellen. Voorbeelden van dit laatste type T_{REG} zijn de Type 1 regulatoire T-cel [Tr1] en Th3 cellen. $CD4^+CD25^+ T_{REG}$ remmen doelcellen m.n. door cel-cel contact (o.a. via CTLA4), terwijl de induceerbare T_{REG} vooral remmen door membraangebonden of uitgescheiden cytokinen zoals IL-10 en TGF β .

REGULATOIRE T-CELLEN, ALLERGIE EN IMMUNOTHERAPIE

Het belang van T_{REG} in autoimmuunziekten en allergische aandoeningen is uitgebreid onderzocht in een scala aan proefdiermodellen. Recent is er ook een toename te constateren in het aantal humane studies dat laat zien dat dit controlerende celtype niet alleen cruciaal is voor het ontstaan en beloop van deze aandoeningen, maar ook een target kan vormen voor toekomstige therapieën.

$CD4^+CD25^+ T_{REG}$ vormen 5-10% van de circulerende $CD4^+$ T-cellen, en worden gekenmerkt door de aanwezigheid en de rol van de transcriptie factor FoxP3. Mutaties in het FoxP3 gen liggen ten grondslag aan het IPEX syndroom (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked). Deze patiënten missen $CD4^+CD25^+ T_{REG}$ cellen, en hebben vaak atopische dermatitis, eosinofilie, hoge serum IgE concentraties en hoge T_H2 -responsen.⁷ Dit vormt een sterk bewijs voor de centrale rol van FoxP3 en $CD4^+CD25^+ T_{REG}$ in de controle van T_H2 -responsen. Ook een recente studie van Verhagen et al⁸ ondersteunt deze conclusie. Deze auteurs laten zien dat in de huid van patiënten met atopische dermatitis wel Tr1 cellen kunnen worden aange troffen, maar dat het aantal $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ cellen duidelijk minder is dan in normale huid.

Onderzoek van Akdis et al. heeft laten zien dat de reactie van gezonde niet-atopische donoren op allergeen (gras- of berkenpollen) wordt gekenmerkt door de activiteit van Tr1 cellen, terwijl juist T_H2-cellen typerend zijn voor de reactie van cellen van atopische donoren.⁹ Voor dit onderzoek werden perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMC) geïsoleerd, en *in vitro* blootgesteld aan allergeen (gras of berk), en werd de productie van IL-4 (marker voor T_H2-cellen) en IL-10 (marker voor Tr1 cellen) gemeten. Hierbij werd gevonden dat in de kweken van de allergische personen meer IL-4 en minder IL-10 werd gevormd dan in die van de gezonde proefpersonen, hetgeen wijst op meer T_H2-cellen en minder T_{REG} bij allergie.

Deze balans tussen T_{REG} en T_H2-cel activiteit kan deels worden hersteld door subcutane immunotherapie (SIT). SIT bij patiënten met een bijengifallergie ging gepaard met een toename in de IL-10 productie in PBMC kweken die waren gestimuleerd met het allergeen fosfolipase A2 (PLA).¹⁰ Toevoeging van IL-10 aan de celkweken leidde tot een afname in allergeen-specifiek en totaal IgE, en een toename in IgG4. De waarneming dat het blokkeren van Tr1 cel activiteit leidt tot een toename in allergeen-specifieke T_H2-activatie wijst erop dat de balans tussen Tr1 en T_H2 een centrale rol speelt in de controle van allergische aandoeningen.⁹ Ander onderzoek liet zien dat SIT leidt tot een allergeen-specifieke remmende activiteit van CD4+CD25+ cellen¹¹. Recent

onderzoek laat zien dat naast SIT, ook anti-inflammatoire therapie mogelijk een effect heeft op T_{REG} in allergische aandoeningen. Dit is gebaseerd op de waarneming dat een inhalatie steroïd en een langwerkende b2 agonist een additief effect hebben op de toename in IL-10 en de afname in T_H2-cytokine productie door met allergeen gestimuleerde CD4+ cellen.¹²

CONCLUSIE

De effecten van allergeen immunotherapie gaan gepaard met activatie van T_{REG}, en kunnen ook voor een groot deel mede worden verklaard door de activatie van deze T_{REG}. Langzamerhand voor steeds duidelijker hoe de antigeen-presenterende dendritische cellen T_{REG} activeren, maar veel vragen zijn nog onbeantwoord. Het is duidelijk dat kennis over de inductie van dit celtype nieuwe aanknopingspunten biedt voor de verbetering van de huidige immunotherapie en voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. Daarom is de observatie dat b.v. steroïden leiden tot een toename in T_{REG} zeer interessant en van therapeutisch belang voor de behandeling van allergische aandoeningen. Ook *ex vivo* kweek van T_{REG} behoort tot de mogelijkheden en is momenteel onderwerp van onderzoek voor de behandeling van o.a. autoimmuunziekten.

LITERATUUR

1. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-494.
2. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
3. van Oosterhout AJ, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J* 2005;26:918-32.
4. Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T-regulatory cells and allergy. *Microbes Infect* 2005;7:1049-55.
5. Verhagen J, Taylor A, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. T-regulatory cells in allergen-specific immunotherapy. *Int Rev Immunol* 2005;24:533-48.
6. Shi HZ, Qin XJ. CD4CD25 regulatory T-lymphocytes in allergy and asthma. *Allergy* 2005;60:986-95.
7. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000;106:R75-R81.
8. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-83.
9. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T-regulatory 1 and T-helper 2 cells. *JEM* 2004;199:1567-75.
10. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
11. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T-cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
12. Peek EJ, Richards DF, Faith A, Lavender P, Lee TH, Corrigan CJ et al. Interleukin-10-secreting "regulatory" T-cells induced by glucocorticoids and beta2-agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:105-11.

Sublinguale immunotherapie: de toekomst?

I. Terreehorst

INLEIDING

Immunotherapie is een behandeling die al sinds 1911 wordt toegepast. Naast de subcutane vorm zijn in de afgelopen decennia diverse andere toedieningsvormen ontwikkeld zoals intranasale en orale immunotherapie. Sublinguale immunotherapie (SLIT) heeft een sterke opmars doorgemaakt mede door gunstige berichten over bijwerkingenprofiel en een effectiviteit die gelijk zou zijn aan de subcutane vorm. Recentelijk zijn echter meer kritische geluiden ten aanzien van SLIT te horen: klachtenreductie volgt pas na enkele jaren therapie en het aantal bijwerkingen lijkt ook meer dan aanvankelijk gedacht.¹ Wat is nu de plaats van SLIT bij de behandeling van inhalatie-allergie?

VOOR- EN NADELEN VAN SUBCUTANE EN SUBLINGUALE IMMUNOTHERAPIE

Subcutane immunotherapie (SCIT) is een geregistreerde vorm van desensibilisatie die al geruime tijd wordt toegepast in Nederland bij respiratoire klachten op basis van een IgE-gemediceerde allergie voor bijvoorbeeld huisstofmijt, boompollen en/of graspollen. Het is een veilige, effectieve therapie met een langdurig effect. Van subcutane immunotherapie kan ook een preventief effect uitgaan: in de literatuur is beschreven dat immunotherapie bij kinderen met een mono-huisstofmijtallergie het ontstaan van nieuwe sensibilisaties voorkwam; als het gegeven wordt bij klachten van rhinoconjunctivitis kan progressie naar astma worden voorkomen.²⁻⁵

Een van de belangrijkste nadelen van SCIT is de tijdrovendheid: patiënten moeten naar de praktijk komen, er is een wachttijd van 30 minuten en de therapie duurt 3 tot 5 jaar. Het risico van anafylaxis is bij elke injectie aanwezig. Bovendien vereist het geven van SCIT in de (huisarts)praktijk personeel dat getraind is zowel in het geven van SCIT als het herkennen van de bijwerkingen, de mogelijkheid tot opvang bij anafylaxe en de continue supervisie van een arts.

Samenvatting

Het afgelopen decennium heeft het gebruik van SLIT (sublinguale immunotherapie) een hoge vlucht genomen vanwege het gebruiksgemak en de kindvriendelijkheid. Recente studies lijken er echter op te wijzen dat de effectiviteit van SLIT minder groot is dan tot op heden werd aangenomen en dat ook bij SLIT diverse bijwerkingen kunnen optreden. De vier studies waarin SLIT en SCIT (subcutane immunotherapie) direct met elkaar vergeleken worden zijn klein en matig van kwaliteit waarbij de onderhoudsdosering SCIT en in mindere mate SLIT lager is dan door de WHO (World Health Organization) en werkgroep ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) aanbevolen. De claim dat SLIT even werkzaam is als SCIT wordt in deze studies onvoldoende onderbouwd.

Summary

The use of sublingual immunotherapy (SLIT) has increased over the last years. Main advantages over the subcutaneous form are the possibility to take SLIT at home and the 'child friendliness' of this therapy. However, the efficacy of SLIT appears to be less than assumed, while the appearance of side effects is more frequent than assumed in earlier reports. SLIT and SCIT (subcutaneous immunotherapy) have been directly compared in 4 studies. These studies were small and of a moderate quality. The dosage used in SCIT and to a lesser degree in SLIT was less than recommended by the WHO (World Health Organization) and the ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Therefore, there is insufficient support for the conclusion that SLIT is equally effective as SCIT.

immunotherapie - subcutaan - sublinguaal

immunotherapy - subcutaneous - sublingual

Een deel van deze nadelen wordt bij SLIT ondervangen. De therapie kan thuis worden uitgevoerd en de druppels onder de tong zijn met name voor kinderen een minder grote drempel dan het geven van een injectie. De duur van de kuur is echter hetzelfde als bij de SCIT, 3 tot 5 jaar. Belangrijk nadeel van SLIT is de niet onomstotelijk vastgestelde effectiviteit van deze therapie. In een recente studie van Smith liet SLIT na het tweede jaar behandelen een verbetering zien op klachten als loopneus en niezen. Er was echter geen verbetering ten opzichte van placebo op klachten van neusverstopping, medicatiegebruik of huidtest. Ook de uitslag van de allergeenprovocatie was niet verschillend ten opzichte van placebo.

Dr. I. Terreehorst, *internist-allergoloog*
Afdeling Allergologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:
Dr. I. Terreehorst, Afdeling Allergologie, Leids Universitair Medisch Centrum,
Afdeling Longziekten C3-P, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, E-mail:
I.Terreehorst@lumc.nl

Bovendien kent ook SLIT wel degelijk bijwerkingen in de vorm van locale zwelling in de mond, rhinitis, urticaria en in een enkel geval dichtzittende keel en dyspnoe.¹ Anaphylaxis bij SLIT is tot op heden niet beschreven. SLIT is in tegenstelling tot SCIT niet geregistreerd; SLIT is, op grond van het overgangsrecht voor voorheen niet registratieplichtige geneesmiddelen, in de handel tot een definitief besluit over registratie genomen is.

SLIT VERSUS SCIT

In recente publicaties wordt gesteld dat de effecten van SLIT vergelijkbaar zijn met SCIT. Tot op heden zijn vier studies verricht waar SLIT en SCIT in een rechtstreeks onderzoek met elkaar vergeleken zijn, namelijk de studies van Quirino, Piazza, Mungan en Khinchi.⁶⁻⁹

De studie van Quirino betreft een dubbelblinde, dubbeldummy onderzoek naar het effect van SLIT en SCIT bij 20 patiënten met rhinoconjunctivitis en graspollenallergie. In beide groepen werd een reductie van klachten en medicatiegebruik gezien; echter alleen in de SCIT-groep werd ook verbetering gezien bij objectieve parameters als huidtest en specifiek IgG. Naast het feit dat het hier een onderzoek betreft met een zeer klein aantal patiënten, in beide groepen 10 personen, valt verder op dat de cumulatieve dosis van zowel SCIT als SLIT niet voldoen aan de criteria. De WHO gaat voor SIT uit van een minimale dosis van *major* allergeen van 5 tot 20 mcg per maand ofwel 60 tot 240 mcg per jaar. Voor SLIT heeft de ARIA een dosering van 50 tot 100x de dosis van SCIT voor SLIT aanbevolen (cumulatieve dosis van 3000 tot 24.000 mcg/jaar).¹⁰ De cumulatieve dosis van SCIT in de Quirino-studie was 21 mcg, van SLIT 51 mcg. De studie van Piazza is een kleine, open studie waarin 17 patiënten SCIT kregen, 14 SLIT en 12 intranasale immunotherapie. Daarnaast was er een controlegroep van 14 personen. Alleen bij de patiënten behandeld met SIT was een significante daling van de symptomen te zien. Mungan vergeleek 3 groepen patiënten met rhinoconjunctivitis en astma en een monosensibilisatie voor huisstofmijt; 1 groep van 15 patiënten kreeg SLIT, 10 patiënten kregen SCIT en 11 placebo. De symptoomscore voor rhinitis was na 12 maanden bij zowel SLIT als SCIT significant lager, de symptoomscore voor astma alleen in de subcutane groep. Echter, in deze studie waren de baselinevariabelen niet vergelijkbaar tussen de drie groepen: patiënten in de SCIT-groep hadden een significant hogere astmascore dan de SLIT-

en placebogroep. De hoeveelheid major allergeen in de extracten voor SCIT en SLIT is niet vermeld; afgaande op informatie van de fabrikant (persoonlijke mededeling) is ook hier de onderhoudsdosering lager dan de aanbevolen hoeveelheid, nl. respectievelijk 40 en 75%.

De studie van Khinchi betrof 58 patiënten met rhinoconjunctivitis en mild astma en een berkenpollenallergie. Patiënten kregen gedurende 2 jaar SCIT, SLIT of placebo toegediend volgens dubbelblinde, dubbeldummy opzet. Alhoewel deze studie goed van opzet is en een groter aantal patiënten bevat dan eerdere studies, is ook hier sprake van onderbehandeling van de SCIT-groep: de onderhoudsdosis bevatte 3,28 mcg van het major allergeen, 65% van de laagst aanbevolen dosis (5 mcg/maand) terwijl de SLIT-groep na 2 jaar een cumulatieve dosis had bereikt van 11.182 mcg (ARIA minimaal 6.000 mcg major allergeen in 2 jaar).¹⁰

CONCLUSIE

SLIT is in Europa naast SCIT de meest gebruikte vorm van immunotherapie; voordelen van SLIT zijn de kindvriendelijkheid en de mogelijkheid de behandeling thuis uit te voeren. Nadelen zijn het tot op heden ontbreken van registratie en de controverse rond de effectiviteit van SLIT. Bovendien kent ook SLIT wel degelijk bijwerkingen.¹ De studies die met SLIT zijn uitgevoerd zijn niet goed vergelijkbaar qua gebruikte dosering en eindpunten.¹¹⁻¹⁴ In een recent overzichtsartikel stelde Reider dat SLIT enig effect heeft op klachten van rhinoconjunctivitis, maar dat de positie ten opzichte van SCIT nog verre van duidelijk is.¹² Frew bevestigde deze visie in een recente consensusbijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie. (www.nvva-allergologie.nl/abstracts).

De onderzoeken waarin SLIT rechtstreeks met SCIT vergeleken wordt betreft een viertal kleine studies van matige kwaliteit waarin gebruik is gemaakt van een suboptimale dosis SCIT.⁶⁻⁹

Of SLIT inderdaad een toekomst heeft naast SCIT zal dan ook door middel van verder onderzoek, waarin adequate doseringen SLIT en SCIT worden gegeven, onderzocht moeten worden. Het Rotterdamse Stardrop-onderzoek zal naar verwachting meer duidelijkheid geven over de klinische effectiviteit van SLIT.

Conclusie: alhoewel SLIT praktische voordelen heeft boven SCIT, verdient SCIT de voorkeur op basis van een goed gedocumenteerd klinisch effect.

LITERATUUR

1. Smith H, White P, Annila I, et al. Randomized controlled trial of high dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:831-7.
2. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31,1392-7.
3. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, et al. Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97,232.
4. Valovirta E. Preventive capacity of subcutaneous immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:553-6.
5. Moller C, Dreborg S, Ferdouse HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;251-6.

6. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26, 1253-61.
7. Piazza I, Bizarro N. Humoral responses to subcutaneous, oral and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to Dermatophagoides pteronyssinus. *Ann Allergy* 1993;71,461-9.
8. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82,485-90.
9. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch allergen specific pollen immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double blind, double dummy study. *Allergy* 2004;59,45-53.
10. Bousquet J, et al. ARIA workshop report. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108, S 147-334.
11. Malling H. Sublingual immunotherapy (editorial). *Clin Exp Allergy* 1996;26,1228-31.
12. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy (rostrum). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107,441-4.
13. Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis – the seeming and the real. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137,181-6.
14. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and a meta-analysis. *Allergy* 2005;60,4-12.

Leidraad immunotherapie voor insecten

R.A. Tupker¹, A.E.J. Dubois², H. de Groof³, A.C. Knulst⁴, G.P.H. Lucker⁵

INLEIDING

Immunotherapie (IT) voor insecten is een complexe materie met enkele voetangels en klemmen. Dit geldt niet alleen voor de diagnostiek van insectenallergie, maar ook voor de indicatiestelling en uitvoering van IT, die juist in het geval van insectenallergie lastig kan zijn. Deze leidraad is geschreven op instigatie van de Werkgroep Allergie en Contactdermatosen van de NvDV met als oogmerk om duidelijkheid te verschaffen voor de (perifere werkende) specialist (dermatoloog of allergoloog) die zich bezighoudt met IT voor insecten. Het stuk is totstandgekomen in samenwerking met een tweetal op dit gebied gezaghebbende allergologen, om tot een verdere inhoudelijke verdieping te komen, en ter verkrijging van een breed draagvlak binnen dermatologisch-allergologisch Nederland.

Het moge duidelijk zijn dat er niet gestreefd is naar volledigheid. Ook heeft het stuk niet de status van een richtlijn. Het is wel geschreven op basis van internationale richtlijnen (EAACI en AAAAI).^{1,2} De tekst is een schematische samenvatting van wat er speelt bij de diagnostiek en therapie van insectenallergie. Er is daarbij gestreefd naar een zo doorzichtig mogelijke presentatie, vooral omdat het een, voor de niet-ingewijde specialist, complexe materie betreft. Het is evident dat er grenzen zijn aan de diagnostische en therapeutische mogelijkheden bij met name de (perifere) dermatoloog. Derhalve verdient het aanbeveling om daar waar deze grenzen bereikt worden de patiënt naar een specialistisch centrum te verwijzen.

DOEL

Het bieden van een effectieve en veilige therapie voor patiënten met een allergie voor insecten.

leidraad - immunotherapie - insecten

guidelines - immunotherapy - insects

DIAGNOSTIEK

1. Anamnese

- exacte beschrijving van de symptomen en interval steekklachten;
- welk insect;
- omstandigheden (bloemenperk, barbecue, in de kas, e.d.)
- hoeveel steken;
- welke medische interventie;
- eerdere steken van insecten en reacties gehad;
- overige allergieën;
- atopie-anamnese;
- voorgeschiedenis: cave mastocytose (voor tekenen hiervan: zie onder 'Algemene opmerkingen'; medische voorgeschiedenis in brief verwijzer), long- en hartaandoeningen, systemische aandoeningen;
- medicatie, cave bèta-blokkers;
- maak classificatie volgens Müller³ (zie tabel 1)
NB: het effect van eventuele anafylaxiebehandeling dient hierbij te worden meegewogen.

2. Verricht tenminste 6 weken (anders kans op fout-negatieve uitkomst⁴) na de steek serologisch onderzoek op insectengif: meest waarschijnlijk bij (*Apis mellifera*) of wesp (*Vespula spp.*).

3. Indien negatieve uitkomst uit serologie: priktest op bijen- en wespengif⁴ verrichten volgens oplopende concentratiereeks met intervallen van 15 min.

4. Bij klachten vanaf Müller II: serum tryptase (volwassenen en kinderen: afwijkend als >13,5 ng/ml) bepalen ter uitsluiting van systemische mastocytose.^{5,6}

5. Indien negatieve testen en geen mastocytose, bij overtuigende anamnese: verricht *intracutane testen* op bij en wesp, wellicht in een specialistisch centrum (UMC Groningen, Afd. Allergologie; Erasmus MC Rotterdam, Afd. Allergologie; UMC Utrecht, Afd. Dermatologie). Indien dan nog steeds negatief: overweeg opnieuw te testen op bij en wesp na 3 maanden.⁴

6. Indien nog steeds negatieve testen en geen mastocytose: overweeg op grond van de anamnese serologie op papierwesp (Franse wesp, *Polistes spp.*), regendaas (*Tabanus spp.*), gele horzel (*Dolichovespula arenaria*),

¹ Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, AntoniusMesoGroep, Nieuwegein

² Internist-allergoloog, Afdeling Allergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Internist-allergoloog, Afdeling Allergologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁵ Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen
Correspondentieadres: Dr. R.A. Tupker, St. Antonius Ziekenhuis, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein, E-mail: r.tupker@antonius.net.
Namens de Werkgroep Allergie en Contactdermatosen

Tabel 1. **Classificatie volgens Müller.**³

- Alleen lokale reactie.
- I: Jeuk, urticaria.
- II: Behalve I ook angio-oedeem, gastro-intestinale klachten, licht in het hoofd.*
- III: Behalve II ook kortademigheid, stridor, dysfagie, heesheid, onduidelijke spraak, 'dichte oren', visusstoornissen.
- IV: Behalve III ook cyanose, hypotensie, collaps, incontinentie, bewusteloos, ernstige hartritimestoornissen.

*N.B.: de klacht 'licht in het hoofd' kan ook wijzen op hypotensie (= Müller IV).

hoornaar (Europese horzel, *Vespa crabro*) en/of hommelmel (*Bombus terrestris*), en/of doe een priktest op papierwesp (ALK-Abello). Dit wellicht in een specialistisch centrum. Ten aanzien van de Europese horzel/hoornaar geldt dat deze aan te tonen is met serologisch onderzoek (Pharmacia); is z.n. te behandelen door immunotherapie voor wesp te geven. Dit vanwege de grote kruisreactiviteit.

7. Indien de testen negatief blijven, bij een aanhoudende verdenking op insectenallergie: overweeg doorsturen naar een specialistisch centrum, alwaar eventueel een diagnostische proefsteek met een levend insect uitgevoerd kan worden (alleen in het UMCG en het Erasmus MC).⁷
8. bij verhoogd tryptase: verwijzing naar een specialistisch centrum (aangesloten bij de landelijke werkgroep mastocytose) met vraagstelling: beenmergpunctie, ter bevestiging van diagnose systemische mastocytose, en ter uitsluiting van hematologische aandoeningen.⁵

INDICATIES VOOR IMMUNOTHERAPIE^{1,4,8}

1. Iedereen met klachten vanaf Müller II, in combinatie met aangetoonde bijen-, hommelmel- of wespallergie. In het UMCG geeft men IT aan iedere gesensibiliseerde volwassen patiënt vanaf Müller I, op grond van een recente kwaliteit-van-leven-studie.⁹
2. Angstige personen met verminderde kwaliteit van leven, vanaf Müller I, in combinatie met aangetoonde bijen-, hommelmel- of wespallergie.
3. Imkers, hobbyisten en anderen die een verhoogde blootstelling aan bijen, hommelmel of wespen hebben, met klachten vanaf Müller I, in combinatie met aangetoonde allergie voor deze insecten.
4. Er is geen consensus over het geven van IT aan patiënten met systemische mastocytose met een aangetoonde bijen-, hommelmel- of wespallergie. Dit vanwege de grotere kans op systemische reacties tijdens IT én geringer effect IT.^{5,6} In ieder geval dient deze groep patiënten altijd levenslang 2 stuks EpiPen[®] (1 EpiPen indien kind) bij zich te dragen.⁵ Vanwege de genoemde nadelen dient men bij mastocytose door te verwijzen naar een specialistisch centrum.
5. Kinderen van 5-10 jaar: alleen bij levensbedreigende

reacties c.q. bij co-morbiditeit die een mildere reactie fataal zou kunnen doen zijn, en soms op 'psychosociale' indicatie. Kinderen van 10-15 jaar: vanaf Müller II.^{8,10}

RELATIEVE CONTRA-INDICATIES BIJ IMMUNOTHERAPIE²

1. Kinderen jonger dan 5 jaar.
2. Zwangere vrouwen: bij hen niet starten met immunotherapie; wel reeds ingestelde immunotherapie continueren.
3. Systemische aandoeningen (maligniteiten, autoimmuunziekten): bij twijfel hierover dient eerst een consult door de internist worden aangevraagd.
4. Gebrek aan medewerking van de patiënt, of ingeschat laag bevattingvermogen.
5. Gebruik van β -blokkers: deze middelen staken en/of vervangen door ander antihypertensivum in overleg met de voorschrijver. Als dit niet mogelijk is, dan zeer voorzichtig te werk gaan, met een langzamer opdoseringsschema, waarbij patiënten permanent aan het infuus liggen, met cardioloog in medebehandeling. Hiervoor doorverwijzen naar een specialistisch centrum.
6. Ernstige, ongecontroleerde astma.
7. Ernstige cardiale afwijkingen, waarbij risico op bijwerkingen van adrenaline bestaan: bij voorkeur naar een specialistisch centrum verwijzen.

UITVOERING IMMUNOTHERAPIE

- Tevoren mondeling en schriftelijk informeren.
- Patiëntoestemmingsformulier (verkrijgbaar op de website van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)) laten tekenen, en in de status doen.
- Brief naar huisarts met diagnostische bevindingen en behandelplan, waarbij verzoek tot eventuele overname IT in onderhoudsfase (zie onder) is opgenomen.
- Vanaf diagnosestelling tot fase B (zie onder): EpiPen[®] (kinderen tot 30 kg: EpiPen-Junior[®]) meegeven na instructie met dummy. Ook instrueren de EpiPen[®] te

Tabel 2. Praktische tips voor patiënten met bijen- of wespenallergie

Als u in een omgeving bent waar bijen of wespen aanwezig kunnen zijn, dient u zich aan de volgende regels te houden:

- gevaarlijke omstandigheden:
 - in de vrije natuur eten en drinken
 - tuinieren, met name heg snoeien en met bloemen bezig zijn
 - fruit plukken
 - buitensport, met name indien schaars gekleed of met open mond
 - dicht bij bijenkorf staan als honing wordt verzameld
- altijd insmeren met insectenwerende spray of -crème (bij voorkeur 30% DEET bevattend, verkrijgbaar bij outdoor-winkels)
- geen plotselinge bewegingen maken
- lichaam goed bedekt houden, waarbij geen zwart of felle kleuren dienen te worden gedragen
- gesloten schoenen dragen
- geen sterke parfums of aftershaves
- voedsel afgedekt houden
- geen bloemen of rijp fruit bij u in de buurt
- geen zoetigheden of sterk geurende voeding bij u in de buurt
- afval voorzichtig laten weggooien, bij voorkeur door iemand anders
- uit de buurt blijven van vuilnisbakken
- niet uit blikjes drinken
- auto goed inspecteren alvorens in te stappen
- bij een steek m.b.v. Aspivenin® (bij apotheek verkrijgbaar) zoveel mogelijk uitzuigen
- als u **geen** immunotherapie heeft: altijd EpiPen (Junior)® bij u houden en zonodig gebruiken
- als u **geen** immunotherapie heeft: altijd clemastine (Tavegil®) tablet 1 mg bij u houden en zonodig 2 tabletten gebruiken
- als u **geen** immunotherapie heeft: na een steek naar het dichtst bijzijnde ziekenhuis gaan voor observatie (tot 1 uur na de steek)

gebruiken bij ernstige, toenemende urticaria/angio-oedeem, benauwdheid, cardiale klachten, duizeligheid en sufheid.

- Geef iedere patiënt lijst met vermijdingsmaatregelen mee (zie tabel 2).
- Geef iedere patiënt een allergiepaspoort mee waarin vermeld staat dat de patiënt deze behandeling krijgt en voor welk insect.
- Laat patiënt altijd 30 min. na de prik op de poli wachten, om daarna de reactiegrootte te meten. Eventuele systemische reacties kunnen worden beoordeeld en behandeld.

Drie fasen van immunotherapie:

- A1. Rush- of semirush-fase klinisch (met waterig extract, niet met depot preparaat).
- A2. Conventionele opdosering poliklinisch, indien van rush wordt afgezien.
- B. Vervolg met opdoseren poliklinisch (alleen na semi-rush). Hierbij wordt meestal overgegaan van waterig preparaat op depotpreparaat.
- C. Onderhoudsfase in het algemeen bij huisarts.

Ad A1:

Zie richtlijnen rush en semi-rush IT (verkrijgbaar op de website van de NVDV).

Ad A2:

Eén keer per week stijgen volgens conventionele schema van ALK-Abello met depotpreparaat (volledigheidshalve kopie van dit schema als bijlage bij brief naar huisarts).

Ad B:

- Overstap van semi-rush naar poliklinische opdosering: start hierbij met 0,2 ml Alutard SQ 100.000 E (flacon nr. 4) s.c.
- Daarna 1x per week stijgen: 0,4 – 0,6 – 0,8 – 1,0 ml (= 100 µg) s.c.. Daarna dosis van 1,0 ml s.c. handhaven, en intervallen vergroten tot 4-6 weken. Bij imkers en andere hoog-geëxponeerden: doordoseren met stappen van 0,2 ml s.c. tot dosis van 2,0 ml (=200 µg).⁸
- Ook hoger doseren (200 mg) bij patiënten bij wie er ondanks IT toch een systemische reactie (vanaf Müller II) optrad na een insectensteek.^{4,2,8}
- Bij ernstige bijwerkingen tijdens IT: op hoogst haalbare hoeveelheid blijven, en zeer voorzichtig zijn met het vergroten van de intervallen.
- Vanaf deze fase is geen EpiPen®(Junior) meer nodig, met uitzondering van mastocytose (altijd EpiPen®(Junior) meedragen).

Ad C:

- Deze fase bij de huisarts, tenzij patiënt bekend is met astma of anderszins een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen heeft (andere situaties vermelden onder 'Relatieve contra-indicaties') of als er bijwerkingen zijn opgetreden tijdens de IT.
- Als patiënt op hoogste dosis is aangekomen dient hij/zij standaardbrief (op te vragen bij auteurs) aan huisarts te geven, en deze te verzoeken om de onderhoudsfase uit te voeren.
- Spreek jaarlijkse controle op de poli af. Dan vragen naar gebeurtenissen tijdens steken. Hoe doet huisarts de IT

- (incl. 30 min wachten na IT onder zijn supervisie?).
 Check medicatie: geen β -blokkers?
 - Vanaf deze fase is geen EpiPen® (Junior) meernodig, met uitzondering van mastocytose (altijd EpiPen® (Junior) meedragen).
 N.B.: als bij een bepaalde dosis bijwerkingen ontstaan (lokale zwellingen >8 cm of systemische reacties):
 - Niet verder ophogen en dosis aanpassen (zie onder).
 - Bij volgende injecties levocetirizine (Xyzal®) 5 mg adviseren, 1 uur vooraf in te nemen.¹¹

WANNEER DOSIS AANPASSEN?¹²

De dosis dient *verlaagd* te worden in de volgende situaties:

1. Als astma instabiel is: uitstellen totdat astma stabiel is. Dan afhankelijk van de verstreken tijd de dosis aanpassen (zie hieronder).
2. Lokale zwelling na vorige toediening, afhankelijk van diameter:¹³
 - 8-12 cm (kind: 5-7 cm): dezelfde dosis nogmaals.
 - 12-20 cm (kind: 7-12 cm): dosisreductie met 1 stap (volgens stappen uit het schema van ALK-Abello).
 - >20 cm (kind: 12-17 cm): dosisreductie met 2 stappen
 - kind >17 cm: dosisreductie met 4 stappen.
3. Systemische reacties binnen 24 uur na vorige toediening (in het algemeen een reden om de behandeling indicatie en uitvoering goed te herzien):
 - Lichte reacties (conjunctivitis, rhinitis, urticaria): volgende dosis terugbrengen naar eerder getolereerde dosis, waarna vervolgens 2x zo langzaam opgedoseerd wordt.
 - Matige reacties (gemakkelijk te behandelen astma): volgende dosis gereduceerd tot 10% van vorige dosis, waarna vervolgens 2x zo langzaam opgedoseerd wordt.
 - ernstige reacties: overwegen behandeling te staken.
4. Overschrijding tijdsinterval tijdens de opdoseringsfase:
 - Overschrijding met 2 weken: volgens schema verhogen.
 - Overschrijding met 3 weken: dezelfde dosis nogmaals.
 - Overschrijding met 4 weken: 50% van laatste dosis.
 - >4 weken: begin van voren af aan.
5. Overschrijding tijdens de onderhoudsfase:
 - Bij overschrijding met 2 weken: geen reductie.
 - Bij overschrijding met 4 weken: reductie tot 75% van de laatste dosis.
 - Bij overschrijding met 6 weken: reductie tot 50% van de laatste dosis.
 - Bij overschrijding met 8 weken: reductie tot 25% van de laatste dosis.
 - Bij overschrijding met 12 weken: begin van voren af aan.

In alle genoemde situaties wekelijks doseren totdat de 100% dosis weer is bereikt.

De dosis dient met stappen van 0,2 ml s.c. tot dosis van 2,0 ml (=200 μ g) *verhoogd* te worden in de volgende situaties:

1. Bij imkers en andere hoog-geëxponeerden.⁸
2. Bij patiënten bij wie er ondanks IT toch een systemische reactie (Müller I-IV) optrad na een insectensteek.^{2,4,8} Overweeg doorverwijzing naar een specialistisch centrum, alwaar men proefsteken kan uitvoeren om de protectiegraad te kunnen beoordelen. Indien het om een Müller I gaat zou de dosis naar 150 μ g opgehoogd kunnen worden.
3. Indien bij systemische mastocytose met insectengifallergie besloten is tot IT.^{8,11}

DUUR IMMUNOTHERAPIE^{4,8,11}

De meningen hierover lopen nogal uiteen. In principe 3-5 jaar. Bij een individuele patiënt levenslang overwegen indien:

- Anamnese van Müller IV.
- Ernstige reacties (Müller III/IV) gehad tijdens IT door injecties of insectensteek.
- Imkers of andere hoog-geëxponeerden.
- Systemische mastocytose met insectengifallergie, indien hiertoe besloten is.
- Psychosociale redenen.

ALGEMENE OPMERKINGEN

- Sensitiviteit van de priktest is hoger dan die van de serologie, maar soms is alleen de serologie positief. Vooral lagere sensitiviteit van de serologie bij wespenallergie, ouderen, en langer tijdsinterval tussen steek en diagnostiek.
- Er is geen verband tussen hoogte van IgE en ernst van de klachten.⁴
- Aan-/afwezigheid van IgE na 5 jaar zegt niets over de kans op een eventuele herhalingsreactie noch over de ernst hiervan.⁴
- Effectiviteit IT bij wespenallergie is 90-95%; bij bijenallergie: 75-90%.^{4,8} Echter, indien dan gestoken, heeft patiënt meestal duidelijk minder ernstige klachten.⁴
- Meestal geeft volgende steek dezelfde soort reactie indien geen IT wordt gegeven, echter in ongeveer 10% is de reactie erger.¹⁴
- Hommelgif IT is ook mogelijk (voorlopig alleen bij ALK, met zelfde schema).¹⁵
- Aan systemische mastocytose denken bij: algemene tekenen hiervan (flushing, dyspepsie, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, osteoporose (botpijnen), typische huidlaesies (deze huidlaesies echter lang niet altijd aanwezig!)), geen sensibilisatie aantoonbaar, zeer ernstige initiële reactie op insectensteek, systemische

- reacties bij priktest, frequente of ernstige reacties tijdens IT, falen van de IT-behandeling.
- Vaker associatie tussen systemische reactie op insecten en mastocytose dan verwacht mag worden op grond van de individuele prevalenties.⁵
 - In de eerste jaren na stoppen met IT is er meestal geen reactie op een insectensteek. Vanaf 3 jaar na stoppen echter, neemt de kans hierop toe (10-20%), waarbij het meestal gaat om een milde reactie. Uitzondering hierop zijn Müller IV- reacties voorafgaande aan IT, systemische reacties tijdens IT, allergie voor bijen, en bij verhoogde kans op hernieuwde insectensteken.
 - Er is slechts zelden kruisallergie tussen wesp- en bijengif. Indien er bij een patiënt voor beide een positief testresultaat is en er onduidelijkheid bestaat over de identificatie van het soort insect dat de reactie veroorzaakte, dan kan met behulp van RAST-inhibitie gedifferentieerd worden tussen kruisallergie en dubbele sensibilisatie.⁸ Het advies is om in een dergelijk geval alleen beide te behandelen als er sprake is van een dubbele sensibilisatie.

SAMENSTELLING NOODSET

- Clemastine (Tavegil®), amp. 2 mg = 2 ml.
- Hydrocortison (Di-Adreson-F), amp. 100 mg = 2 ml.
- Adrenaline (= epinefrine), amp. 1 mg = 1 ml.
- Salbutamol (Ventolin®), dosisaërosol 100 µg met voorzetkamer.
- Fysiologische zoutoplossing 0.9% (enkele infuusfles-

- sen, en ook wat Venflons in diverse maten op voorraad paraat hebben liggen met infuusslang erbij en bijbehorende koppelstukken).
- Zuurstof en beademingskapje.
- Afzuigapparaat.
- Seinumnummer van reanimatieteam.
- 'Handelwijze bij systemische reacties' (zie onder).

HANDELWIJZE BIJ SYSTEMISCHE REACTIES

- Bij snel toenemende roodheid, zwelling en galbulten: 1 ampul van 2 mg clemastine (Tavegil®) *i.v. of i.m.* geven.
- Bij lichte/matige dyspnoe salbutamol (Ventolin®) 2x dosisaërosol van 100 µg laten inhaleren met voorzetkamer (zonodig herhalen): volwassenen 2 inhalaties, kinderen 1 inhalatie 100 µg.
- Bij lage tensie en/of ernstige dyspnoe:
 - Volwassenen 0,3-0,5 ml adrenaline (1 mg/ml) *i.m.* geven en kinderen 0,01 mg/kg, zonodig vaker adrenaline *i.m.* geven (mag iedere 3 min. bij uitblijven van respons).
 - Daarna 1 ampul (2 ml = 2 mg) clemastine (Tavegil®) *i.v. of i.m.* geven. Bij kinderen 0,025 mg/kg clemastine.
- Reanimatieteam bellen. Daarna dient patiënt naar een bewaakte afdeling overgeplaatst te worden, in overleg met leden van het reanimatieteam.
- Ter voorkoming van een late reactie hydrocortison (Di-Adreson-F aquosum) 100 mg in 100 ml fysiologisch zout oplossen en dit *i.v.* via infuus laten inlopen.

LITERATUUR

1. Müller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993;48 Suppl 14:37-46.
2. Bousquet J, et al. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 Suppl. 44:1-42.
3. Müller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3.
4. Golden DBK. *Insect allergy*. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al. (Eds.). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th Edition. Philadelphia: Mosby 2003:1475-86.
5. Dubois, AEJ.: Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:291-5.
6. Haerberli G, et al. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-20.
7. Dubois AEJ. Investigational and clinical use of the sting challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:283-5.
8. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
9. Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. J. Immunotherapy improves HRQL of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. Submitted.
10. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74.
11. Müller UR. New developments in the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:447-53.
12. De Bruin-Weller MS, Dieges PH. *Immunotherapie met extracten van inbalatie-allergenen*. In: De Monchy JGR, Kauffman HF (Eds.). *Allergologie*. Utrecht: Uitgeverij Bunge, 1994, p. 320-330.
13. Artsenbijsluiter Alutard®, ALK-Abelló, 2001.
14. Müller UR. *Insect sting allergy*. Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Gustav Fischer, 1990.
15. De Jong NW, Vermeulen AM, de Groot H. Allergy to bumblebee venom. III. Immunotherapy follow-up study (safety and efficacy) in patients with occupational bumblebee-venom anaphylaxis. *Allergy* 1999;54:980-4.

Richtlijn semi-rush immunotherapie bij wesp- en bijenallergie

Voordeel semi-rush:

Patiënt is na 1 dag behandelen vele weken vooruit in het schema vergeleken met gewone immunotherapie.

Logistiek vóór opname:

- dermatoloog stelt de indicatie
- dermatoloog geeft naam, geboortedatum en telefoonnummer van patiënt door aan afdeling D2
- hoofden van D2 overleggen met hun personeel t.a.v. extra bezetting op de opnamedag. Het traject van aanmelding en feitelijke opname duurt in principe 1 week
- patiënt wordt door één der hoofden van D2 telefonisch ingelicht over opnamedatum en tijdstip
- hoofd van D2 stelt reanimatieteam in kennis van datum van opname
- dermatoloog regelt voorts de volgende zaken:
 - bestelling van Pharmalgen® in verdunningsreeks bij ziekenhuisapothek, waarbij wordt aangegeven of het wesp- en/of bijenallergie betreft
 - instructie aan patiënt dat hij/zij op opnamedag om 7.30 uur cetirizine (Zyrtec®) tablet 10 mg inneemt
 - voorlichting aan patiënt over gang van zaken bij semi-rush immunotherapie
 - recept meegeven voor flacon Alutard SQ® 100.000 E (flacon nr. 4) voor gebruik op polikliniek om immunotherapie-schema nadien poliklinisch te voltooien. Dit wordt tijdens opname aan patiënt gegeven (om verwarring bij patiënt te voorkomen).

Logistiek tijdens opname:

- patiënt wordt begeleid door één verpleegkundige, die vooraf de volgende zaken regelt:
 - verdunningsreeks van Pharmalgen® controleren en overzichtelijk op volgorde neerleggen op tafel in de kamer van patiënt
 - controleren op aanwezigheid en inhoud van de bloeddrukmeter, noodset (zie onder) en immunotherapie-schema
 - van 1 ampul clemastine (Tavegil®) 2 ml opzuigen en van 1 ampul adrenaline 0,5 ml (1 mg/ml) opzuigen, duidelijk labelen en klaarleggen op de tafel in de kamer van de patiënt
- patiënt komt om 8.30 uur op de afdeling, maakt kennis met de verpleegkundige en de behandelend arts-assistent

- verpleegkundige vraagt patiënt of deze het tablet cetirizine (Zyrtec®) 10 mg heeft ingenomen. Zo niet dan direct cetirizine (Zyrtec®) geven en vervolgens pas 1 uur later met immunotherapie starten
- verpleegkundige legt patiënt uit dat hij/zij iedere klacht (zie bij "anamnestische gegevens bij systemische reacties") direct moet melden
- verpleegkundige brengt waak-infuus in (=NaCl 0,9% ad 1 liter/24 uur)
- verpleegkundige doet vooraf de controles (tensie, hartfrequentie) en vult dit in op het immunotherapie-schema (als bijlage voegen bij deze richtlijn?)
- streef ernaar met immunotherapie te starten (t=0) om 9.00 uur. Vul alle data in op immunotherapie-schema (ook alle tijdstippen van toedienen van injecties)
- verpleegkundige doet de voornoemde controles vóór iedere injectie, en 15 minuten erna. Bij twijfel overleg met arts-assistent
- verpleegkundige blijft steeds na iedere injectie 30 minuten op de kamer van de patiënt
- arts-assistent blijft op de afdeling aanwezig
- het oplopend doseringsschema is als volgt:

Tijd	Concentratie	Hoeveelheid	Dosis
t = 0	0,001 µg/ml	0,1 ml	0,0001 µg
t = 1 uur	0,01 µg/ml	0,1 ml	0,001 µg
t = 2 uur	0,1 µg/ml	0,1 ml	0,01 µg
t = 3 uur	1 µg/ml	0,1 ml	0,1 µg
t = 4 uur	10 µg/ml	0,1 ml	1 µg
t = 5 uur	100 µg/ml	0,1 ml	10 µg
t = 6 uur	100 µg/ml	0,2 ml	20 µg

- de injecties worden langzaam (in 30-60 sec.) *subcutaan* gegeven, na steeds eerst tevoren teruggezogen te hebben om injecteren in een bloedvat te voorkomen. De injecties worden steeds in een andere extremiteit gegeven volgens een cyclisch patroon, waarbij de infuusarm overgeslagen wordt.
- bij twijfel over het verder opdoseren overlegt de verpleegkundige met de arts-assistent, die op zijn/haar beurt overlegt met Dr. Steegmans, Dr. Tupker of Dr. Van der Waal, dermatologen, of - bij hun afwezigheid - met een der andere dermatologen t.a.v. cutane reacties, en met de internist van D2 t.a.v. niet-cutane reacties.

Indien er zich reacties voordoen:

1. - bij forse lokale reactie overleggen met de arts.

2. - bij *systemische reacties*:

- arts-assistent waarschuwen via sein
- infuus open zetten, tensie meten en bed in Trendelenburg-positie

- **anamnestische gegevens bij systemische reactie:**

- licht(jes) in hoofd, misselijk, druk op borst, algemene jeuk, jeuk in keel, schaamstreek, handpalmen en voetzolen.

- **zichtbare symptomen bij systemische reactie:**

- roodheid, galbulten/netelroos/urticaria, transpireren of andere huidafwijkingen, braken, diarree, kortademigheid, stridor, sufheid, collapsneiging

- *acties door arts-assistent:*

- **bij lage tensie of ernstige dyspnoe:**

- 0,5 ml adrenaline i.m. geven, zonodig vaker 0,5 ml adrenaline **i.m.** geven (mag iedere 3 min.).
- en infuus op hoge snelheid (1-2 liter NaCl in 10 min.),
- daarna 1 ampul (2 ml = 2 mg) clemastine (Tavegil®) **i.v.** geven.
- ook reanimatieteam (toestel 2200) bellen. Daarna dient patiënt naar een bewaakte afdeling overgeplaatst te worden, in overleg met leden van het reanimatieteam.
- ter voorkoming van een late reactie hydrocortison (Di-Adreson-F aquosum) 100 mg in 100 ml fysiologisch zout oplossen en dit **i.v.** laten inlopen

- **bij lichte/matige dyspnoe:**

- salbutamol (Ventolin®) 2x dosis-aerosol van 200 µg, laten inhaleren met voorzetskamer (zonodig herhalen)
- in enkele situaties (voordat arts aanwezig is) onderneemt *de verpleegkundige* zelf verdere actie:

- **bij snel toenemende roodheid, zwelling en galbulten:**

- 1 ampul van 2 mg clemastine (Tavegil®) **i.v.** geven

- **bij dyspnoe:**

- salbutamol (Ventolin®) 2x dosis-aerosol van 200 µg, zonodig herhalen laten inhaleren met voorzetskamer.
- bij klinische shock (suf, bleek, klam):
- reanimatieteam bellen (toestel 2200)

Afsluiting semi-rush:

- patiënt blijft dezelfde nacht in het ziekenhuis om eventueel optredende late reacties te kunnen behandelen, met hydrocortison (Di-Adreson-F aquosum) 100 mg in 100 ml fysiologisch zout op te lossen en **i.v.** te geven. Het waakinfaus blijft *de gehele* opname hiertoe in situ tot de volgende ochtend.
- de volgende morgen om 9.00 uur gaat patiënt naar huis.
- bij ontslag dient de afspraak voor vervolg van immunotherapie op de polikliniek over 1 week al gemaakt te zijn
- thuis kan bij eventueel optredende lokale reacties cetirizine (Zyrtec®) tablet 10 mg genomen worden

Bovengenoemde patiënt(e) wordt behandeld met immunotherapie in verband met allergie voor:

.....

Bij deze immunotherapie wordt gebruik gemaakt van subcutane injecties. Er bestaan 2 fasen. Bij de eerste fase wordt het allergen wekelijks verhoogd (opdoseringfase), al of niet voorafgegaan door een klinische opname waarbij een "semi-rush" behandeling plaatsvindt. Als de hoogste concentratie is bereikt wordt overgegaan op een maandelijkse dosering (onderhoudsfase).

Ik wilde u verzoeken zorg te dragen voor uitvoering van de **onderhoudsfase**. Deze fase duurt ten minste 5 jaar als het om insectenallergie gaat, en 3 jaar voor aeroallergenen. Graag zou ik patiënt(e) 1x per jaar terugzien voor controle. Patiënt(e) zal behalve de flacon van het te gebruiken middel ook zijn/haar ingevulde schema van de opdoseringfase meenemen.

Ik wilde u verzoeken kennis te nemen van de bijsluiters behorende bij Alutard® SQ. Voorts graag met name uw aandacht voor de volgende kanttekeningen:

1. techniek: diep subcutane injecties, na aspiratie langzaam inspuiten onder een hoek van 30 graden.
 2. iedere patiënt dient 30 min. na de injectie voor observatie in het zicht van een assistente te blijven, met een arts in de nabijheid.
 3. bij koortsende ziekte of vaccinatie: binnen 1 week ervoor of erna geen injectie.
 4. wanneer tussentijds de diagnose astma is gesteld dient de immunotherapie door de afdeling dermatologie overgenomen te worden, wegens een grotere kans op ernstige reacties.
 5. gebruik van bèta-blokkers tijdens de immunotherapie is gecontraïndiceerd. Als er toch een strenge indicatie bestaat tot deze middelen, dan dient de patiënt weer terug te komen bij ons voor verdere behandeling.
- Uiteraard kunt u bij problemen of onduidelijkheden overleggen met één van de dermatologen.

Met vriendelijke groeten,

Namens de Afdeling Dermatologie,

.....

- bij forse reacties thuis, niet reagerend op cetirizine (Zyrtec[®]) tablet, moet patiënt zich melden op de SpoedEisende Hulp, en een internist raadplegen
- bij forse huidreacties, niet reagerend op cetirizine (Zyrtec[®]) tablet, moet patiënt contact opnemen met Dr. Steegmans, Dr. Tupker of Dr. Van der Waal, dermatologen, of bij afwezigheid van dezen één der andere dermatologen. Dit op werktijden via de Polikliniek Dermatologie, en buiten werktijden via de telefooncentrale van dit ziekenhuis.
- bij het vervolg van de immunotherapie op de poli wordt 1 week na de semi-rush begonnen met Alutard 20.000 SQ eenheden (0,2 ml uit flesje 4). Een recept hiervoor aan patiënt geven tijdens opname.

Samenstelling noodset:

- Clemastine (Tavegil[®]), amp. 2 mg = 2 ml
- Hydrocortison (Di-Adreson-F), amp. 100 mg = 2 ml
- Adrenaline (= epinefrine), amp. 1 mg = 1 ml
- Salbutamol (Ventolin[®]), dosisaërosol 200 µg met voorzetskamer
- Fysiologische zoutoplossing 0,9%
- Zuurstof en beademingskapje
- Afzuigapparaat

Voor verdere informatie zie: 'Anafylactische/anafylactische geneesmiddelreacties' in het Geneesmiddel-Informatorium.

pag 301

adv La Roche Possay fc

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Het differentiaaldiagnostisch spectrum bij genitale lentigines

C.A.C.B. Thissen¹, M.V. Heitink¹, J. Frank^{1,2}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 30-jarige man zagen wij in verband met sinds een jaar bestaande langzaam uitbreidende bruine verkleuringen op zijn glans penis. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een atopische constitutie en een recidiverende infectieuze enteritis op basis van *Blastocystis hominis*. De familieanamnese is negatief voor pigmentatiestoornissen of gastrointestinale aandoeningen.

Dermatologisch onderzoek

Op de glans penis werden enkele ronde tot ovale lichtbruine maculae van 2-7 mm gezien. Bij het ostium urethrae werd een 3 mm grote donkerbruine macula gezien (figuur 1). Elders op het lichaam had hij geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Colonoscopie en duodenoscopie, gemaakt in het kader van zijn recidiverende darminfectie, lieten geen bijzonderheden zien.

Histopathologisch onderzoek

Punchbiopsie van de laesie bij het ostium urethrae: toegenomen pigmentatie van basale keratinocyten zonder toename van het aantal melanocyten en milde acanthose (figuur 2).

Diagnose

Idiopathische genitale lentiginosis.

Beleid

Uitleg over het onschuldige karakter. Retour bij ontstaan van soortgelijke laesies op andere lokalisaties.

Samenvatting

Een 30-jarige man presenteerde zich met langzaam uitbreidende bruin gepigmenteerde maculae op de penis. Het histologisch beeld toonde een toegenomen pigmentatie van basale keratinocyten en milde acanthose. Genitale melanocytair maculae kunnen gezien worden in het kader van een verworven huidaandoening, maar ook als onderdeel van een genetisch syndroom met toegenomen lentigineuze pigmentatie van huid en mucosa. De differentiaaldiagnostiek van genitale melanocytair maculae wordt besproken.

Summary

A 30-year-old male presented with slowly extending brownish macules on the penis. A skin biopsy revealed increased melanin content of basal keratinocytes and mild acanthosis. Genital melanocytic macules may be seen in several acquired cutaneous diseases as well as part of genetic syndromes with increased lentiginous pigmentation of skin and mucosa. In this case report the differential diagnoses of genital melanocytic macules are discussed.

**idiopathische genitale lentiginosis -
Laugier-Hunziker-syndroom -
congenitaal pigmentatiesyndroom**

**idiopathic genital lentiginosis -
Laugier-Hunziker syndrome -
congenital pigmentation disorder**

BESPREKING

Genitale lentigines (ook wel: penile lentigines, vulvaire melanosis en melanotische maculae) worden als idiopathisch beschouwd. De aandoening manifesteert zich met multifocale, asymmetrische, irregulaire bruin gepigmenteerde maculae op huid en mucosa.^{1,2} Daarnaast kan bij mannen de aandoening worden geïnduceerd door trauma of fototoxische dosis van UVB of PUVA, terwijl bij vrouwen hormonale invloed een mogelijke etiologische factor is.¹ Mucosale pigmentatie is een fysiologische variant bij 38% van de Afrikaanse populatie.³ Histopathologische

¹ Afdeling Dermatologie en

² Centrum voor Moleculaire Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Correspondentieadres:
Carleine A.C.B. Thissen, MD, Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, P. Debyelaan 25, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043-3875292, fax: 043-3877293, E-mail: cthi@sder.azm.nl.

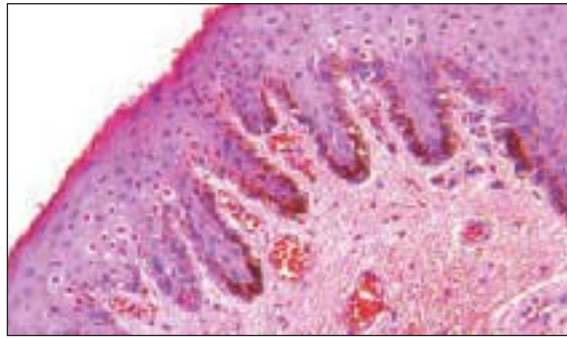


Figuur 1. Klinisch beeld met pigmentaties op de glans penis.

veranderingen zijn epitheliale hyperplasie, vaak met lentigineuze verlengde retelijsten, hyperpigmentatie van basale keratinocyten, lichte melanocyttaire hyperplasie en melanofagen dermaal.¹ Er is weinig bekend over het melanoomrisico van genitale lentigines.

In 1970 beschreven Laugier en Hunziker een zeldzame aandoening bestaande uit verworven benigne pigmentaties op orale mucosa en lippen geassocieerd met pigmentatie van de vingernagels.⁴ Sindsdien zijn meer dan 100 casus beschreven van dit Laugier-Hunziker-syndroom (LHS). De aandoening manifesteert zich meestal op volwassen leeftijd, waarbij mannen en vrouwen evenredig zijn aangedaan. Er zijn geen associaties met systemische aandoeningen.⁵ Klinisch gaat het om solitaire of multipele, soms confluerende 2-5 mm grote, wisselend gepigmenteerde maculae met regulaire of irregulaire rand. De laesies kunnen ontstaan op de lippen en in de mondholte, inclusief het palatum durum, palatum molle, gingiva en buccale mucosa. In circa 50% is er een pigmentatie van vinger- of teennagels. Minder frequente lokalisaties zijn genitale mucosa, perineum, perianale regio, sclerae, tong, oesofagus en handruggen (figuur 3).⁶ Histopathologische kenmerken zijn pigmentatie van basale keratinocyten, een normaal aantal melanocyten met normale morfologie, oppervlakkige pigmentincontinentie en milde acanthose. Naevuscellen worden niet gezien en er zijn slecht twee casus waarbij lentigineuze proliferatie van melanocyten werd beschreven. Maligne transformatie komt niet voor bij LHS.⁶

Het Peutz-Jeghers-syndroom (PJS) (OMIM 175200) deelt klinische eigenschappen met het LHS. Het betreft een zeldzame autosomaal dominante genetische aandoening met gepigmenteerde mucocutane maculae, multipele hamartomen met name gastrointestinaal en genitaal en een verhoogd risico op maligniteiten. PJS wordt veroorzaakt door mutaties in het *STK11*-gen op chromosoom 19 dat codeert voor een serine/threonine-kinase. Dermatologische kenmerken zijn 1-5 mm grote, scherp begrensde, gepigmenteerde maculae, vooral perioraal, perioculair, perinasaal, periaanaal en genitaal. Minder vaak worden pigmentaties op vingers, tenen, handen, voeten en rectum gezien. De pigmentatie ontstaat meestal op babyleeftijd of jonge kinderleeftijd, bereikt zijn maximum rond de pubertijd en verdwijnt met de jaren. Histologische kenmerken zijn een verhoogd aantal melanocyten op de dermo-epidermale overgang met toegenomen melaninepigment in basale keratinocyten. Maligne transformatie van gepigmenteerde huidlaesies is nog niet gerapporteerd in PJS.⁷



Figuur 2. Toegenomen pigmentatie basale keratinocyten met acanthose (vergroting 10x).



Figuur 3. Huid- en mucosapigmentaties in het kader van Laugier-Hunziker-syndroom.

Ook andere erfelijke pigmentatiesyndromen moeten worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van genitale lentigines, waaronder het Carney-complex, LEOPARD syndroom en het Ruvalcaba-Myhre-syndroom.⁸ Het Carney-complex (OMIM 160380) of het LAMB-syndroom wordt gekarakteriseerd door cutane en mucosale lentigines, atriale en mucocutane myxomen en multipele blue naevi.⁹ Het LEOPARD (OMIM 151100)-syndroom manifesteert zich met Lentigines, Elektrocardiografische afwijkingen, Oculair hypertelorisme, Pulmonaire stenose, Anomalieën van genitalia, Retardatie van groei en Doofheid.¹⁰ Het Ruvalcaba-Myhre-Smith (OMIM 153480)-syndroom is een zeldzame genetische aandoening met intestinale hamartomen, macrocefalie, mentale retardatie en cutane laesies, waaronder genitale gepigmenteerde maculae, angioliipomen en café-au-lait maculae.¹¹

De nomenclatuur van genitale gepigmenteerde maculae is verwarrend. Zowel verworven als hereditaire aandoeningen moeten in de differentiaaldiagnose worden opgenomen. Onze patiënt manifesteerde zich met lentigines uitsluitend op de penis. Zijn familieanamnese is negatief voor huid-aandoeningen of erfelijke ziekten. We stelden de diagnose idiopathische genitale lentiginosis. Bij deze overigens gezonde jonge man zagen we dan ook af van verder invasief diagnostisch onderzoek en moleculair genetische screening naar congenitale hyperpigmentatie stoornissen.

LITERATUUR

1. Barnhill RL, Albert LS, Shama SK, Goldenhersh MA, Rhodes AR, Sober AJ. Genital lentiginosis: a clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:453-60.
2. Hwang L, Wilson H, Orengo I. Off-center fold: irregular, pigmented genital macules. *Arch Dermatol* 2000;136:1559-64.
3. Fry L, Almeyda JR. The incidence of buccal pigmentation in caucasoids and negroids in Britain. *Br J Dermatol* 1968;80:244-7.
4. Laugier P, Hunziker N. Pigmentation melanique lenticulaire, essentielle, de la muqueuse jugale et des levres. *Arch Belg Dermatol Syphilol* 1970;26:391-9.
5. Chrousos GP, Stratakis CA. Carney complex and the familial lentiginosis syndromes: link to inherited neoplasias and developmental disorders, and genetic loci. *J Intern Med* 1998;243:573-9.
6. Moore RT, Chae KA, Rhodes AR. Laugier and Hunziker pigmentation: a lentiginous proliferation of melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S70-4.
7. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604.
8. Lampe AK, Hampton PJ, Woodford-Richens K, Tomlinson I, Lawrence CM, Douglas FS. Laugier-Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2003;40:e77.
9. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentigines, cardiomyocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the 'LAMB' syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:72-82.
10. Lassonde M, Trudeau JG, Girard C. Generalized lentigines associated with multiple congenital defects (leopard syndrome). *Can Med Assoc J* 1970;103:293-4.
11. Ruvalcaba RH, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet* 1980;18:413-6.

Een man met scrotaal oedeem sinds 3 jaar

A.M. van Tuyll van Serooskerken¹, V.L.R.M. Verstraeten¹,
R.J. Damstra², A.M.W. van Marion³,
M.A.M. van Steensel¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 41-jarige Kaukasische man presenteerde zich op onze polikliniek in verband met jeukklachten, forse zwellingen en verharding van de huid van het scrotum en de penis. Daarbij had hij tevens erectiele problemen ontwikkeld. Deze klachten waren reeds enkele jaren aanwezig, niet voorafgegaan door traumata en elders behandeld met clobetasolpropionaatcrème, die de klachten kortdurend had verminderd. Een recidief trad echter snel weer op.

De patiënt was goed gezond, vermeldde geen andere klachten en gebruikte geen medicatie. In het verleden had patiënt condylomata accuminata en een urethrale *Chlamydia*-infectie gehad, die behandeld waren. Overige testen voor geslachtsziekten waren negatief. Patiënt was niet atopisch, had een blanco familieanamnese en had dergelijke klachten nooit eerder gehad.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij forse zwelling van de huid van penis en scrotum. De huid was pas-

Samenvatting

In dit artikel bespreken wij de ziektegeschiedenis van een 41-jarige man met al enige jaren klachten van zeer therapieresistente, in wisselende mate aanwezige, oedemateus-inflammatoire zwellingen van penis en scrotum. Uiteindelijk stelden wij de diagnose Melkersson-Rosenthal-syndroom, waarbij ook zwelling van de genitalia is beschreven.

Summary

We describe a 41-year-old man with genital edema and swelling of several years' duration. We were able to make the diagnosis of a Melkersson-Rosenthal syndrome, which may present as genital swelling.

scrotaal oedeem - Melkersson-Rosenthal-syndroom

scrotal oedema - Melkersson-Rosenthal syndrome

teus verdikt en gelichenificeerd. Er werden geen andere huidafwijkingen gezien en er was geen sprake van lymfadenopathie. Wel had patiënt zich scrotaal geschoren (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

Onder de differentiaaldiagnose neurodermitis circumscripta, contactallergisch eczeem, of lymfoedeem op basis van destructie van lymfevaten bij neurodermitis werd aanvullend onderzoek gedaan. Epicutaan allergologisch onderzoek toonde een positieve reactie op parafenylenediamine (een rubberversneller), anam-

¹ Afdeling Dermatologie en Venereologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

² Afdeling Dermatologie, Nij Smellinghe Ziekenhuis Drachten

³ Afdeling Pathologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Correspondentie adres:

A.M. van Tuyll van Serooskerken, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, E-mail: atv@sder.azm.nl.



Figuur 1. Oedeem van penis en scrotum met lichenificatie.

nestisch zonder relevantie. Een consult bij de Afdeling Urologie liet geen afwijkingen aan de nieren of urine-wegen zien en wij vroegen een second opinion aan bij de lymfoedeem-werkgroep in Drachten. Een lymfescintigrafie aldaar toonde beiderzijds afvloed rond de 17% inguinaal met duidelijke aftekening van de vaten.

Therapie en beloop

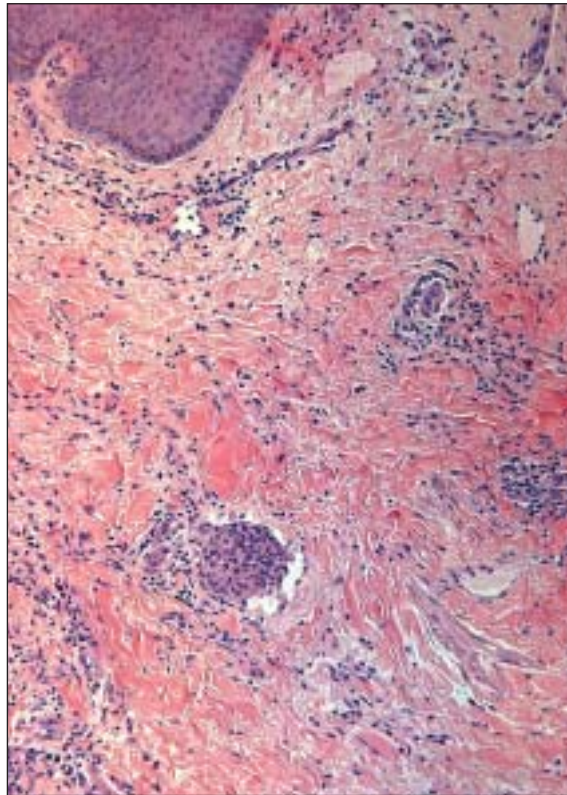
De patiënt werd geadviseerd zich scrotaal niet langer te scheren. Vervolgens werd hij langdurig behandeld met afwisselend lokale corticosteroiden in pulstherapie, manuele lymfdrainage, tacrolimuszalf (0,03%), hibi-scrub, emollientia en liquor carbonis detergens 10%. Dit gaf soms enige verbetering van de klachten, die echter steeds snel terugkwamen en sociaal en emotioneel een zware last voor patiënt vormden. Gezien het recidiverend karakter van de aandoening en de therapieresistentie werd uiteindelijk de diagnose scrotale Melkersson-Rosenthal overwogen en een biopt genomen. Dit toonde het beeld van oppervlakkig en dieper in de dermis gelegen interstiële en perivasculaire lymfohistocyttaire ontstekingsinfiltraten met een granulomateus reactiepatroon, gelegen direct nabij bloedvaten. Het histopathologisch beeld kon passen bij het syndroom van Melkersson-Rosenthal (figuur 2). Na het stellen van de diagnose startten wij een behandeling met dapson 100 mg d.d.

Diagnose

Monosymptomatische Melkersson-Rosenthal.

BESPREKING

Het syndroom van Melkersson-Rosenthal werd voor het eerst in 1928 beschreven door Ernst Gustaf Melkersson, toen hij een casus presenteerde van een 35-jarige vrouw met oedeem van de lip en recidiverend faciale paresen.¹ In 1931 beschreef Carl Rosenthal de lingua plicata als derde kenmerk van het syndroom en maakte daarmee de trias van orofaciale zwelling, de fissuur tong en intermitterende, meestal unilaterale, aangezichtsverlammingen compleet.² Naast deze drie major criteria zijn talloze



Figuur 2. Mid-dermaal een granuloom in nabijheid van vaatstructuur (vergroting: 200x).

geassocieerde symptomen beschreven waaronder tinnitus, vertigo, plotselinge doofheid, misselijkheid en tranenvloed.³ De klassieke trias bestaat slechts in 25% van de gevallen en veel auteurs gebruiken de term ‘monosymptomatische Melkersson-Rosenthal’ als slechts 1 kenmerk aanwezig is. Dit is meestal de niet-verkazende granulomateuze idiopathische orofaciale zwelling, die veelal op de lip voorkomt en dan cheilitis granulomatosa wordt genoemd. Echter, ook gevallen van granulomateuze scrotale en vulvaire zwellingen zijn in de literatuur gerapporteerd en deze worden ook wel respectievelijk granulomateuze lymfangitis en vulvitis granulomatosa genoemd.⁴⁻⁷ Hierbij is de granulomateuze lymfangitis de zeldzame oorzaak van genitaal lymfoedeem en zwelling van de externe genitalia.⁵ De presentatie genitaal, zowel klinisch als histopathologisch, is gelijk aan de orofaciale granulomatose van het Melkersson-Rosenthal-syndroom en men zou dus kunnen stellen dat Melkersson-Rosenthal-syndroom geen entiteit is maar een manifestatie van orofaciale granulomatose.⁵ In de literatuur wordt de term orofaciale granulomatose (OFG) dan ook aangeprezen als generieke en overkoepelende naam voor bepaalde manifestaties van sarcoïdose, M. Crohn, Melkersson-Rosenthal-syndroom, vreemdlichaam-granulomen en rosacea.⁴

Het Melkersson-Rosenthal-syndroom ontwikkelt zich meestal aan het einde van het tweede decennium van het leven, al is het ook bij kinderen beschreven, en komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.^{3,8} De prevalentie wordt geschat op 0,08%, maar waarschijnlijk is de ziekte

ondergediagnosticeerd (zeker als maar enkele kenmerken aanwezig zijn) en minder zeldzaam dan gedacht.³ Etiologie en pathogenese zijn tot dusver onbekend, hetgeen de behandeling bemoeilijkt. Een aantal hypothesen is geopperd, waaronder autosomaal dominante overerving met een gendefect op chromosoom 9p11.³

Behandeling is weinig evidence based en vaak weinig succesvol. Dit maakt het beloop veelal chronisch recidiverend tot chronisch progressief, al is spontane regressie beschreven.³ In de literatuur worden onder andere therapieën als thalidomide, plastische chirurgie, systemisch of intralaesionale corticosteroiden, minocycline, clofazamine, dapson, metronidazol, azathioprine, infliximab, methotrexaat en cyclosporine genoemd.^{3,4,7,9} Bij onze patiënt werd initieel gekozen voor behandeling met dapson, tot dusver met weinig effect.

De meningen zijn verdeeld of bij klachten als hierboven beschreven tevens op geassocieerde aandoeningen als sarcoïdose en M. Crohn gescreend moet worden in afwezigheid van specifieke klachten.^{4,5,9} Omdat de aanwezigheid van een dergelijke onderliggende aandoening het therapeutisch beleid kan beïnvloeden, zullen wij hiervoor bij onze patiënt, die geen klachten heeft, wel nader onderzoek inzetten.⁴

CONCLUSIE

Bij onze patiënt was er sprake van scrotale zwelling op basis van niet-verkazende idiopathische granulomen. Patiënt had deze klachten langdurig ervaren en was tevens langdurig behandeld op basis van onjuiste diagnosen. Wij willen u er met deze casus op attenderen dat

orofaciale granulomatose ook genitaal kan voorkomen en zeer invaliderend kan zijn. Er lijkt hier sprake te zijn van de scrotale tegenhanger van een monosymptomatische Melkersson-Rosenthal, waarbij een mogelijke associatie met een subklinische M. Crohn aanwezig kan zijn. Waarschijnlijk gaat het hier om overlappende entiteiten die in hetzelfde spectrum liggen en voor uitleg over chroniciteit en moeilijke behandeling is het stellen van deze diagnose op de combinatie van het klinisch en histopathologisch beeld van groot belang.⁵

LITERATUUR

1. Melkersson E: Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic edema. *Hygiea* 1928;90:737.
2. Rosenthal C. Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur konstitutions-pathologie: gemeinsames auftreten von (rezidivierender familiärer) fazialislähmung, angioneurotischem gesichtsödem und lingua plicata in arthrimusfamilien. *Ztschr Neurol psych* 1931;131:475.
3. Gerressen M., Ghassemi A., Stockbrink G., Riediger D., Zadeh M.D., et al. Melkersson-Rosenthal Syndrome: Case Report of a 30-Year Misdiagnosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1035-39.
4. Tonkovic-Capin V., Galbraith S.S., Rogers R.S., Binion D.G., Yancey K.B. Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson-Rosenthal Syndrome: treatment with methotrexate. *JEADV* 2006;20:449-52.
5. Murphy M.J., Kogan K., Carlson J.A. Granulomatous lymphangitis of scrotum and penis. *J Cutan Pathol* 2001;28:419-24.
6. Tsuboi H., Masuzawa m., Katsuoka K., et al. A case of vulvitis Granulomatosa. *J Dermatol.*2005;32:831-34.
7. Tan O., Atik B., Calka O., et al. Plastic surgical solutions for Melkersson-Rosenthal Syndrome, facial liposuction and cheiloplasty procedures. *Ann Plast Surg* 2006;56:268-73.
8. Ziem P.E., Pfrommer C., Goerdts S., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000;143:860.
9. Barry O., Barry J., Langan S., et al. Treatment of Granulomatous Cheilitis with Infliximab. *Arch Dermatol.* 2005;141:1080-82.

BOEKBESPREKING

Skin aging

Uitgever: Springer Verlag,

Berlijn-Heidelberg, 2006.

Redactie: Barbara A. Gilchrist,

Jean Krutmann

Prijs: 110,- euro

Dit boek geeft in 16 hoofdstukken en 198 pagina's een uitgebreid overzicht van vrijwel alle aspecten van huidveroudering. Zo worden recente demografische veranderingen en etnische verschillen betreffende huidveroudering evenals de hieruit voortvloeiende consequenties voor de dermatologische praktijk besproken. Tevens komen de klinische en histologische verschijnselen van de intrinsieke versus de extrinsieke huidveranderingen en de mechanismen van photoaging van de huid aan bod. In een apart hoofdstuk worden



andere risicofactoren voor veroudering van de huid beschreven. Het boek eindigt met een groot aantal hoofdstukken over preventie en behandeling. Gilchrist en Krutmann hebben vooraanstaande dermatologen bereid gevonden om een bijdrage te leveren aan dit boek. De tekst wordt ondersteund door fraaie illustraties, tabellen en grafieken. Wat ik mis is een hoofdstuk betreffende genetische afwijkingen en ziektebeelden die predisponeren voor huidveroudering en huid(pre)maligniteiten.

Samenvattend is dit boek een aanrader voor de dermatoloog die snel een up-date van de recente ontwikkelingen op het gebied van huidveroudering wil hebben.

Rianne M.J.P. Gerritsen

REFERAAT

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

Interacties tussen dendritische cellen en contactallergenen: model om potentiële allergenen *in vitro* te identificeren

M.J. Toebak, T.J. Stoof, T. Rustemeyer

Allergische contactdermatitis is een ontsteking van de huid, die wordt veroorzaakt door contact met een allergeen, nadat er sensibilisatie is opgetreden. Kenmerken van een allergische reactie zijn: jeuk, roodheid, zwelling van de huid met vorming van papeltjes, blaasjes en bij een zeer heftige reactie soms zelfs blaarvorming. Veel voorkomende allergenen zijn onedele metalen (bijvoorbeeld nikkel), geurstoffen en conserveringsmiddelen. Huidcontact met een irriterende stof geeft in beginsel hetzelfde klinisch beeld als huidcontact met een allergeen, maar de onderliggende mechanismen zijn verschillend. Potentiële nieuwe allergenen werden in het verleden getest op vrijwilligers. Deze aanpak resulteerde in een overgevoeligheid bij een deel van de vrijwilligers. Om die reden werden voor dit doeleinde verschillende diermodellen ontwikkeld. Eerst werden potentiële allergenen getest in cavia's, later in muizen. Het wordt maatschappelijk echter steeds moeilijker om dieren te gebruiken voor bepaling van de mate van allergeniciteit van een stof. De ontwikkeling van *in vitro* alternatieven is daarom noodzakelijk.

DE ROL VAN LANGERHANSCELLEN IN CONTACTOVERGEVOELIGHEID

In normale huid zijn ongeveer 3% van alle epidermale cellen Langerhanscellen. Tijdens de sensibilisatiefase van een allergische reactie reageert het immuunsysteem op een allergeen. Deze fase bestaat uit gebeurtenissen waarbij Langerhanscellen een cruciale rol spelen (figuur 1).

- Ten eerste zal het allergeen (hapteen) binden aan (epi)dermale eiwitten, waardoor het complex immunogeen wordt. Langerhanscellen zijn in staat het allergeeneiwitcomplex op te nemen.
- Tegelijkertijd zullen voornamelijk in de epidermis de cytokinen tumor necrosis factor- α (TNF- α), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) en interleukin-1 β (IL-1 β) worden geproduceerd.

Samenvatting

Allergische contactdermatitis is een ontsteking van de huid, die wordt veroorzaakt door een allergeen. Hoewel de onderliggende mechanismen verschillend zijn, geeft in het eerste stadium huidcontact met een allergeen of een irritans hetzelfde klinisch beeld. Tot op heden werden potentiële nieuwe allergenen getest op mensen of proefdieren. In dit artikel bespreken we de toepasbaarheid van *in vitro* testen voor bepaling van het sensibiliserend vermogen van chemicaliën.

Summary

Allergic contact dermatitis is an eczematous reaction due to contact with allergens. The immunological mechanisms underlying allergic and irritant contact dermatitis reactions are different. However, histopathology of allergic or irritant contact dermatitis can be virtually indistinguishable. In former days, potential allergens were tested in human volunteers or in animal models. Here, we explore the possible use of *in vitro* tests for discriminating between allergens and irritants.

Deze cytokinen reguleren de expressie van de adhesiemoleculen E-cadherine (E-cad) en intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) op het membraan van de Langerhanscellen. Verlaging van de E-cad en verhoging van ICAM-1 resulteert in de opheffing van de verankering van de Langerhanscellen in de epidermis.

- Nu zijn de Langerhanscellen in staat de epidermis te verlaten. De Langerhanscellen verhogen de expressie van CCR7. CCR7 is een chemokinereceptor, die belangrijk is voor de migratie van Langerhanscellen vanuit de huid naar de lymfeklieren. De liganden voor CCR7, de chemokinen CCL19 en CCL21, worden namelijk geproduceerd door de lymfevaten en afferente lymfeklieren.
- Tijdens de migratie zullen de Langerhanscellen differentiëren naar een rijpere status; dit proces wordt maturatie genoemd. In deze rijpe status zijn de Langerhanscellen in staat de allergeeneiwitcomplexen te presenteren aan specifieke T-cellen.
- In het paracorticale gebied van de afferente lymfeklieren zullen de Langerhanscellen het antigeen presenteren aan de T-cel. De interactie tussen de Langerhanscellen en T-cellen wordt verzorgd door verhoogde expres-

sie van de co-stimulatoire moleculen CD54, CD80, CD86 en antipresentatie-molecuul HLA-DR op de Langerhanscellen. Deze moleculen zijn belangrijk voor allergeenpresentatie door de Langerhanscellen. Echter, alleen de stoffen die voldoende affiniteit hebben met MHC-moleculen op de Langerhanscellen en waarvoor passende T-celreceptoren bestaan, kunnen een sensibilisatie induceren en een allergische eczeemreactie veroorzaken.

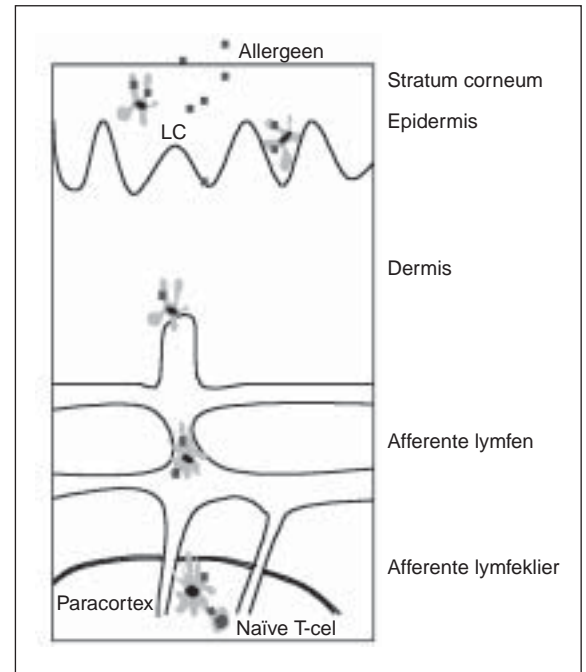
- Individuen die op deze wijze overgevoelig zijn geworden, kunnen voor het betreffende allergeen bij een volgende blootstelling een eczeemreactie krijgen. Tijdens herhaalde blootstelling kunnen allergeenspecifieke T-cellen migreren naar de plek van allergeenblootstelling en daar een reactie veroorzaken.

Niet alleen allergenen maar ook irriterende stoffen kunnen Langerhanscellen activeren en cytokinen induceren in de huid. Echter, bepaalde veranderingen vinden alleen plaats na aanbrengen van het allergeen; IL-1 β mRNA-expressie en productie van de chemokinen CXCL9, CXCL10 en CXCL11 in de huid zijn specifiek voor allergeen blootstelling.^{1,2} Alleen na applicatie van een allergeen krijgen de Langerhanscellen een volledig rijpe status. Mogelijkerwijs kunnen *in vitro* modellen gebaseerd op deze allergeenspecifieke effecten op Langerhanscellen helpen potentiële allergenen van irritantia te onderscheiden, waardoor de bestaande diermodellen overbodig worden.

IN VITRO MODELLEN VOOR HET BEPALEN VAN ALLERGENICITEIT OP BASIS VAN DENDRITISCHE CELRESPONSEN

De groep van Pranab Das³ introduceerde een model waarin de sensibilisatiecapaciteit van chemicaliën werd onderzocht in *ex vivo* humane huid. Na applicatie van allergenen of irritantia werd de locatie van Langerhanscellen in de huid bestudeerd met immunohistochemische technieken. Langerhanscelmigratie in *ex vivo* huid wordt geïnduceerd na allergeenapplicatie en niet na applicatie van irritantia. De mate van allergeengeïnduceerde Langerhanscelmigratie is afhankelijk van de allergeenconcentratie en de mate van het sensibiliserend vermogen van het allergeen.⁴ Helaas heeft dit *ex vivo* model ook een aantal nadelen. Humane huid is beperkt verkrijgbaar en de uitvoering van de experimenten is tijdsintensief en kostbaar.

In 1994 beschreven Sallusto en Lanzavecchia een *in vitro* model om uit bloed geïsoleerde monocytendendritische cellen op te kweken. Deze dendritische cellen vertonen grote gelijkheid met de Langerhanscellen *in vivo*. Dit gaf de mogelijkheid om de effecten van allergenen en irritantia op alleen dendritische cellen te onderzoeken. Aiba en medewerkers⁶ rapporteerden dat de allergenen nikkel en dinitrochlorobenzeen (DNCB), en niet de irritantia natriumdodecylsulfate (SDS) en benzalko-



Figuur 1. Mechanisme van de sensibilisatiefase van allergische contactdermatitis. Epidermale Langerhanscellen zijn aanwezig in de epidermis van de normale huid. Na blootstelling met het allergeen, vormt het allergeen een haptendragerscomplex in de epidermis. Langerhanscellen nemen het allergeen op en migreren via afferente lymfen naar het paracorticale gebied van de afferente lymfeklieren waar ze het antigeen presenteren aan T-cellen.

niemchloride, fenotypische veranderingen induceerden in dendritische cellen. Allergenen induceerden verhoogde expressie van de co-stimulatoire moleculen CD54, CD86 en het antipresentatie molecuul HLA-DR. Zoals reeds beschreven, zijn deze moleculen belangrijk bij maturatie van dendritische cellen.⁵ Tevens werden er ook intracellulaire markeringen, die een rol spelen in de signaaltransductie, geïdentificeerd. Met name speelt fosforylering van p38 MAPK een cruciale rol in de allergeengeïnduceerde maturatie van dendritische cellen.⁷ De expressie van onder andere CD86 wordt gereguleerd via de p38 MAPK signaaltransductieroute.

Er zijn verschillende publicaties verschenen waarin vele bekende allergenen werden getest door middel van dendritische celmaturatieanalyse. Samenvattend lijkt alleen CD86-expressie specifiek voor allergeenblootstelling, maar analyse van CD86-expressie leidt echter tot falen om alle bekende allergenen te identificeren. Wij konden recentelijk aantonen dat het onderscheid tussen allergenen en irritantia beter gemaakt kan worden aan de hand van de productie van CXCL8 (vroeger IL-8 genoemd) door dendritische cellen.⁸ Blootstelling van dendritische cellen aan de allergenen nikkel, kobalt, palladium, koper, driewaardig chroom, DNCB en fenyleendiamine leidt tot verhoogde CXCL8-productie, terwijl blootstelling aan de irritantia SDS, dimethylsulfoxide en benzalkoniumchloride leidt tot verlaging van de CXCL8-productie ten opzichte van ongestimuleerde cellen.

Naast de uit bloed gegenereerde 'dendritische cellen' zijn er allerlei cellijnen, die op dendritische cellen lijken, getest in deze context. Het nadeel van deze dendritische cellijnen is dat deze minder gevoelig lijken te zijn. Voordeel is dat er geen mogelijk negatieve invloeden van verschillende celdonoren bestaan.

CONCLUSIE: TOEPASBAARHEID VAN DENDRITISCHE CELANALYSE VOOR ALLERGEENSCHERMING

Op basis van veranderingen van dendritische celmarkers, kunnen nieuwe chemische verbindingen worden getest op hun sensibiliserend vermogen. Echter, alvorens bestaande diermodellen kunnen worden vervangen door *in vitro* modellen, moeten de resultaten meer eenduidig zijn. Het verdient aanbeveling om met behulp van micro-array analyse een breed panel van dendritische celmarkers te identificeren, die specifiek zijn voor allergeenblootstelling. Daardoor zou in de toekomst het testen van een breed panel van markers kunnen leiden tot verbeterde *in vitro* methoden.

PERSPECTIEVEN: *IN VITRO* ONDERSCHIED TUSSEN CONTACTALLERGENEN EN AEROALLERGENEN MOGELIJK?

Algemeen wordt aangenomen dat T-helper type 1 (Th1) de primaire effectorcellen zijn bij contactallergie en T-helper type 2 (Th2) bij aeroallergeen-gemedieerde ziekten, zoals bijvoorbeeld astma. Het is bekend dat dendritische cellen in staat zijn om het immuunsysteem te moduleren naar een type 1- of type 2-respons, door middel van selectieve productie van cytokinen. Wellicht is het mogelijk om aan de hand van het cytokineprofiel van de dendritische cel *in vitro* onderscheid te maken tussen contact- en aeroallergenen. De veronderstelling hierbij is, dat contactallergenen dendritische cellen aanzetten tot de productie van interleukine (IL)-12 en vervolgens hiermee de Th1-immunrespons induceren, terwijl aeroallergenen dendritische cellen aanzetten tot de productie van IL-10 en hiermee een Th2-respons

induceren. Voorlopige data laten zien dat de contactallergenen DNCB en oxazolone de dendritische cel polariseert naar een type 1-respons en dat de aeroallergenen trimellitic anhydride en *Dermatophagoides pteronyssinus* de dendritische cel polariseert naar een type 2-respons. Opvallend is dat het contactallergeen nikkel een gecombineerd type 1- en type 2-cytokineprofiel induceert, wat de aanwezigheid van nikkelspecifieke Th1- en Th2-cellen in bloed en huid van nikkel allergische patiënten kan verklaren.⁹ Deze gegevens laten zien dat de interactie tussen de dendritische cel en een contactallergeen dan wel een aeroallergeen het immuunsysteem kan moduleren naar een type 1- of type 2-respons, respectievelijk.

LITERATUUR

1. Enk A, Katz SI. Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:1398-1402.
2. Flier J, Boersma DM, Bruynzeel DP, Van Beek PJ, Stoof TJ, Schper RJ, Willemze R, Tensen CP. The CXCR3 activating chemokines IP-10, MIG, and IP-9 are expressed in allergic but not in irritant patch test reactions. *J Invest Dermatol* 1999;113:574-578.
3. Pistorius FH, Rambukkana A, Kroezen M, Lepoittevin JP, Bos JD, Kapsenberg ML, Das PK. Novel predictive assay for contact allergens using human skin explant cultures. *Am J Pathol* 1996;149:337-343.
4. Rustemeyer T, Pruess M, von Blomberg BME, Das PK, Schper RJ. Comparison of two *in vitro* dendritic cell maturation models for screening contact sensitizers using a panel of methacrylates. *Exp Derm* 2003;12:682-691.
5. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994;179:1109-1118.
6. Aiba S, Terunuma A, Manome H, Tagami H. Dendritic cells differently respond to haptens and irritants by their production of cytokines and expression of co-stimulatory molecules. *Eur J Immunol* 1997;27:3031-3038.
7. Aiba S, Manome H, Nakagawa S, Mollah ZU, Mizuashi M, Ohtani T, Yoshino Y, Tagami H. p38 Mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases play distinct roles in the activation of dendritic cells by two representative haptens, NiCl₂ and 2,4-dinitrochlorobenzene. *J Invest Dermatol* 2003;120:390-399.
8. Toebak MJ, Pohlmann PR, Sampat-Sardjoepeersad SC, von Blomberg BME, Bruynzeel DP, Schper RJ, et al. CXCL8 secretion by dendritic cells predicts allergens from irritants. *Tox In Vitro* 2006;20:117-124.
9. Moed H, von Blomberg BME, Bruynzeel DP, Schper RJ, Gibbs S, Rustemeyer T. Nickel-responding T cells are CD4+CLA+CD45RO+ and express the chemokine receptors CXCR3, CCR4 and CCR10. *Br J Dermatol* 2004;151:32-41.

AKTE VAN OVERDRACHT AUTEURSRECHTEN

Ondergetekenden dragen hierbij aan het Tijdschrift over, gelijk het Tijdschrift van ondergetekenden aanvaardt, het volledig auteursrecht van de door hen aangeboden artikel. Deze overdracht omvat alle tot het auteursrecht op het artikel behorende bevoegdheden, daaronder begrepen de exclusieve bevoegdheid het artikel te publiceren in de folio-editie van het Tijdschrift, alsook op iedere andere in aanmerking komende wijze, bijvoorbeeld via reprografie, in readers, of in digitale, elektronische of optische vorm, al dan niet op vaste informatiedragers dan wel via on line beschikbaarstelling via het internet of via enig ander netwerk.

Ondergetekenden:

- verklaren te beschikken over het volledig auteursrecht op het artikel, inclusief de illustraties;
- verklaren te beschikken over schriftelijke toestemming voor het overnemen van teksten of illustraties waarop auteursrecht van derden rust, zoals bijvoorbeeld foto's en werken van letterkunde of beeldende kunst; het betreft hier niet de overnames van tekstdelen,

tabellen of figuren die vallen onder het citaatrecht dat in wetenschappelijke publicaties gebruikelijk is en waarvoor bronvermelding volstaat;

- verklaren vóór publicatie in het Tijdschrift het artikel niet elders gepubliceerd te hebben; en verklaren na publicatie in het Tijdschrift niet zonder uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de hoofdredactie van het Tijdschrift het artikel elders te publiceren;
- verklaren te beschikken over schriftelijke toestemmingen voor het vermelden of vertonen van persoonlijke gegevens van herkenbare personen;
- verklaren geen inbreuk te maken op de rechten van derden en vrijwaren de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever tegen alle aanspraken van derden.
- verklaren dat de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever niet aansprakelijk zijn voor eventuele nadelige gevolgen door toepassing van in het Tijdschrift beschreven diagnostiek en behandeling en dat zij de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever vrijwaren tegen alle aanspraken van derden hieromtrent.

VERBEELDING VAN DE HUID

Kristal huid

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

De mooiste vrouwenfoto's zijn gemaakt door vrouwen. Natuurlijk, dat is een axioma en dus niet te bewijzen. Staving van die stelling kan hooguit indirect. Hoeveel foto's van Marilyn Monroe zijn er gemaakt? Duizenden! Tienduizenden! Honderdduizenden? De meest authentieke foto's maakten echter vrouwen als Eve Arnold en Inge Morath. Een tweede voorbeeld. Waar het vooral mannenogen zijn die vrouwen 'dwingen' in een bepaalde maatschappelijke rol of beeld, was het Cindy Sherman die deze rol – plus commentaar erop – pregnant verbeeldde in haar fotoboek *Untitled Film Stills*. Anders dan Arnold, Morath en Sherman kruipt de in Amsterdam werkende fotograaf Carla van de Puttelaar - derde voorbeeld - haar modellen veel dichter op de huid. Letterlijk. De huid, het naakte lichaam, is haar onderzoeksterrein.

Zij kreeg haar opleiding aan de Gerrit Rietveld Academie in Amsterdam, en exposeerde in binnen- en buitenland. In de Parijse metro hangen immense billboards die een tentoonstelling aankondigen. Op deze billboards prijkt een foto van Van de Puttelaar. Zij wordt 'de onbetwiste grootmeester van de blanke huid' genoemd: 'Binnen de termen van erotiek en intimiteit creëert ze de voorwaarden voor een meeslepde visuele verkenning. Een paar haartjes, een met sproeten bespikkelde huid en de buiging van een hand vormen unieke gebeurtenissen. Haar werk draait om schoonheid, maar de fotografe zoekt niet naar geaccepteerde schoonheid: een uitgesproken beauty zou maar afleiden van het ontdekkend kijken waartoe haar foto's uitnodigen. Niet het perfecte lichaam of een knap gezicht interesseren haar, maar iemands houding of lichaamstaal, haar specifieke karakter of de onnavolgbare manier waarop het innerlijk door het lichaam heen schijnt.'¹

GRUWELIJKE TEDERHEID

Fotograferen is schilderen met licht. In haar geval met natuurlijk licht. Van filters maakt zij geen gebruik. Huid

en licht worden aan elkaar overgelaten – en vice versa. Waar komt de fascinatie voor de huid vandaan? Op deze vraag antwoordt zij per e-mail: 'Moedervlekjes en ook tijdelijke kenmerken zoals schrammen in de huid laat ik graag zien. Ze geven het beeld spanning, schoonheid en kwetsbaarheid.' Elders gaf ze eerder antwoord op die vraag: 'Het is een open, proefondervindelijk proces. Soms raak je gefascineerd door aderen die door de huid heen schemeren of je bent geraakt door een afdruk van kleren of een blauwe plek. Zulke dingen beschouw ik echt als cadeautjes.'¹ Nee, het is meer dan dat: huidsporen en -uitwassen zijn niet zozeer cadeaus als wel het wezenlijke van haar werk. Neem figuur 1 (al haar foto's zijn titelloos): het is een jong model, met kleine borsten en de diepblauw satijnen bh trekt als eerste de aandacht, totdat het zwerfend oog van de kijker de details ontwaart: de moedervlekjes op de rechterborst, de piepkleine vlekjes op pols en hand, het vetbultje in de hals, en het blonde donshaar op de onderarm. De hand die bijna achteloos het eigen lichaam hooguit vederlicht toucheert, als de zachtste aller aanrakingen. Het gebruik van kleur is tot bijna het minimum beperkt. Een beeld van gruwelijke tederheid.



Figuur 1. Untitled 2000.

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris van de Medisch Wetenschappelijke Raad van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl



Figuur 2. Untitled 1999.

MARMER TOT LEVEN GEWEKT

Dat Van de Puttelaar een renommee is, moge ook blijken uit het feit dat niemand minder dan Rudy Kousbroek de inleiding verzorgde van haar schitterende fotoboek. In zijn ogen zijn de vrouwen op de foto's 'Galatea's' ('galatea' betekent 'melkwit'). Het melkwitte beeld van liefdesgodin Aphrodite bevond zich in het Oudgriekse heiligdom van priester-vorst Pygmalion, die de goden smeekte het beeld tot leven te wekken. Kousbroek: 'De verandering van het goddelijke in het menselijke is zichtbaar door de afdrukken van kleren in de huid en de aanwezigheid van moedervlekken. Kortom, er is een wonder gebeurd, het marmer is tot leven gekomen: dat is wat deze foto's laten zien.'²

Wie haar, in onze ogen, mooiste foto ziet, beaamt die stelling (zie figuur 2, de omslagfoto van haar boek). Blauwe plekken zweven vlak onder het huidoppervlak, en de afdruk van een kanten sliep siert nog de heup. Vooral het laatste toont 'het voorbijgaan van de tijd', meent Kousbroek. Hij heeft gelijk. Want hoe lang nog zal de afdruk van kant op de huid zichtbaar zijn? Niet lang.

Tijd en kwetsbaarheid zijn van belang, net als de eer-

der gememoreerde achteloze aanraking en... zij vinden elkaar in dat ene woord, dat al eerder viel: intimiteit.

TIMING EN DOSERING

Wat betekent intimiteit? In de eerste plaats tijd nemen. Tijd die jongverliefden in overvloed aan elkaar besteden, tot het moment waarop zij na een poos - in de regel - de tijd weer vermorsen aan andere zaken en overgaan tot de orde van de dag. Van de Puttelaar legt het vluchtige moment vast, liefst voor eeuwig: de afdruk van kant op de vrouwenheup is voor eeuwig. Een andere voorwaarde is kwetsbaarheid. Het is prettig om de eigen kwetsbaarheid aan een ander mens te tonen, waarbij de ander je desondanks accepteert. 'Er wordt alleen van je gehouden wanneer je je zwakke kant mag laten zien zonder de ander uit te dagen sterk te zijn', aldus filosoof Theodor Adorno.³ De achteloze en vluchtige aanraking is vaak het eerste fysieke contact tussen twee geliefden. Deze 'toevallige' aanraking is een kwestie van timing en dosering, wil deze betekenis hebben. Overigens schijnen vooral mannen hier slecht in te zijn...⁴

Wie verliefd is, ondergaat een soort 'kristallisatieproces', voor het eerst zo benoemd door de Franse schrijver Stendhal.⁵ Het object van iemands verliefdheid wordt voorzien van alle lagen voortreffelijkheid die maar denkbaar zijn, die als een laag kristallen over haar/hem heen liggen. Een voortreffelijkheid die, uiteraard, voor een flink deel het product is van de eigen fantasie. Terzijde: een goede fantasie is nog altijd beter dan een slechte werkelijkheid... Carla van de Puttelaar toont in haar foto's aan dat al die kristallen niet nodig zijn.⁶ Schoonheid, fantasie en werkelijkheid tonen zich in, op en onder de huid.

Voor menigeen is de huid een zwijgzaam orgaan.

Carla van de Puttelaar bewijst: die huidstilte is uiterst betrekkelijk.

LITERATUUR

1. Reijnders T. Koele imperfectie. *AMC Magazine* 2006;1:28-9.
2. Kousbroek R. De Galatea's van Carla van de Puttelaar. In: Carla van de Puttelaar. Amsterdam: Basalt Publishers & Van Zoetendaal Collections, 2004:5-8.
3. Adorno T. *Minima Moralia - Reflexionen aus dem beschädigten Leben*. Frankfurt: Suhrkamp, 1951.
4. Kast B. De liefde - en waar de hartstocht vandaan komt. Amsterdam: Wereldbibliotheek, 2006: 37.
5. Stendhal. *Over de liefde*. Amsterdam: De Bezige Bij, 1995.
6. Zie voor meer informatie haar website: <http://www.carla-vandeputtelaar.com>.

4x bijsluiter

cover III

adv Vichy Capital Soleil fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc