



Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Therapeutische opties voor patiënten met psoriasis

Dermatitis herpetiformis. IV. Medicamenteuze behandeling

Chiclero ulcera behandeld met miltefosine

Huidaandoeningen in de huisartspraktijk: van prevalentie tot gevolgen voor het dagelijks leven

Resultaten van een enquête in 2006 onder arts-assistenten in opleiding tot dermatoloog

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Panniculitis van de oogleden bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie
- Alopecia areata en schildklierfunctie-onderzoek

Verbeelding van de huid

Littekenliefdes

Verenigingsnieuws

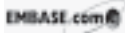
- HIV-AIDS-IRIS, 25 jaar 'ervaring', Nederland, Afrika, Brazilië
- HIV-infectie en geselecteerde Sexueel Overdraagbare Aandoeningen. Interacties en nieuwe ontwikkelingen



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 0243613724
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
Uitgever: Paul Emons
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

Senior accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2007 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 aanbevolen 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 hiergegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELN

- 234** Therapeutische opties voor patiënten met psoriasis: ‘een multifactoriële aanpak’
P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong, D. de Hoop, M.J.P. Gerritsen, P.G.M. van der Valk
- 240** Dermatitis herpetiformis. IV. Medicamenteuze behandeling
A. de Groot, T. Stooft, H. de Beer, J. Conemans, C. Mulder
- 246** Chiclero ulcera behandeld met miltefosine
E.M. van der Snoek, A.M. Lammers, L.M. Kortbeek, C.A.J.J. Jaspers
- 253** Huidaandoeningen in de huisartspraktijk: van prevalentie tot gevolgen voor het dagelijks leven
E.W.M. Verhoeven, F.W. Kraaimaat, P.C.M. van de Kerkhof, C. van Weel, P.G.M. van der Valk, P. Duller, H.J.H. van den Hoogen, H.J.H. Bor, E.H. Schers, A.W.M. Evers
- 260** Resultaten van een enquête in 2006 onder arts-assistenten in opleiding tot dermatoloog met betrekking tot vorm en inhoud van de opleiding
T. van Meurs, W. Goldschmidt, R.P.M. Ceulen, Y. Assen, N.V.C.M. Kuck-Koot, P. Nijboer, M. de Waard, W.H.P.M. Vissers

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

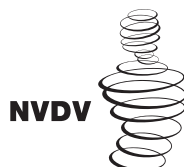
- 266** Panniculitis van de oogleden bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie
S. Neve, J.M. van de Kamp, Th.M. Starink
- 270** Alopecia areata en schildklierfunctie-onderzoek: bepaal ook de thyroïd peroxidase-antistoffen!
S.G. van der Linden, R.J. van Dooren-Greebe, V.J.M. Pop

VERBEELDING VAN DE HUID

- 273** Littekenliefdes
F. Meulenberg, J. van Everdingen

VERENIGINGSNIEUWS

- 275** HIV-AIDS-IRIS, 25 jaar ‘ervaring’, Nederland, Afrika, Brazilië
B. Naafs
- 276** HIV-infectie en geselecteerde Sexueel Overdraagbare Aandoeningen. Interacties en nieuwe ontwikkelingen
C.J.G. Sanders



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Therapeutische opties voor patiënten met psoriasis: 'een multifactoriële aanpak'

P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong, D. de Hoop, M.J.P. Gerritsen, P.G.M. van der Valk

INLEIDING

"Iedere patiënt(e) heeft zijn/haar eigen psoriasis". Is het wel mogelijk om te spreken over psoriasis als één enkele ziekte-entiteit? In één en dezelfde patiënt kan psoriasis sterk van gedaante wisselen.¹

Psoriasis kan reeds op jeugdige leeftijd optreden, echter soms pas op hoogbejaarde leeftijd. Terwijl de ene patiënt slechts enkele erythematosquameuze plaques heeft, is bij een ander een groot deel of vrijwel de gehele huid met psoriasis aangedaan. Het komt voor dat bij een gelijke uitgebreidheid de eerste patiënt zegt vreselijk onder te zitten, terwijl de tweede patiënt zegt dat het wel meevalt. Psoriasis kent als voorkeursplaatsen het behaarde hoofd, de strekzijden van ellebogen en knieën en de lumbosacrale regio. Echter, alle plaatsen kunnen aangedaan zijn en bij ongeveer 6% van de patiënten betreft dat met name de 'emotioneel of functioneel gevoelige plaatsen' zoals flexuren en gelaat en bij anderen juist de handpalmen en voetzolen. De dynamiek van psoriasis verschilt sterk van patiënt tot patiënt: bij sommige patiënten persisteren plaques op dezelfde plaatsen gedurende jaren terwijl bij anderen exacerbaties worden afgewisseld door remissies. Bij veel patiënten is de kwaliteit van het leven fors verstoord, in dezelfde mate als bij andere chronische aandoeningen zoals bij hart- en vaatziekten, diabetes, chronische darmziekten en reumatoïde artritis het geval is. Echter, er zijn ook patiënten die zelfs met een uitgebreide psoriasis hebben leren omgaan, waarbij een optimale afstemming gevonden is tussen ziektelast en lange termijn behandelstrategie. Bij sommige patiënten is de ontstekingscomponent zo ernstig dat multipiele pustelvorming ontstaat (psoriasis pustulosa). Bij een kwart van de patiënten treden psoriasislaesies op 2-4 weken na een verwonding. Stress geeft een verergering van psoriasis bij vier op de tien patiënten. Focale infecties en medicamenten (zoals antimalaria middelen, lithiumcarbonaat, β -blokkers, NSAID's en ACE-remmers) kunnen psoriasis verergeren. Van de patiënten met psoriasis heeft ongeveer 20% een artritis psoriatica. Cardiovasculaire aandoeningen, obesitas en

leverproblemen worden vaker gezien bij patiënten met psoriasis. Comorbiditeit als gevolg van langdurig gebruik van sommige antipsoriatica betreffen huidcarcinomen, hypertensie en lever- en nierfunctiestoornissen.

Alvorens tot een behandeling te besluiten is het van belang om na te gaan welke uitlokkende factoren een rol spelen, welke verbetering van kwaliteit van leven nagestreefd moet worden, wat de behandelresultaten van vorige behandelingen waren (zowel het antipsoriatisch effect als cumulatieve toxiciteit) en welke comorbiditeit eventueel een beletsel vormt voor de te kiezen behandeling. Daarom is het, gezien het verschillende actie- en bijwerkingenprofiel, wenselijk dat we kunnen beschikken over een scala aan behandelingen om de individuele patiënt een behandeling op maat te geven. Echter, wat is de gestructureerde aanpak bij de behandeling van de individuele patiënt? Wat bepaalt welke patiënt welke behandeling krijgt voorgeschreven, wanneer en voor hoe lang?

Voor de behandeling van patiënten met psoriasis staan ons de topische behandelingen, fotherapie met UVB, fotochemotherapie (orale PUVA en badPUVA), medicamenten voor systemische toediening en biologics ter beschikking. Verder bestaat de mogelijkheid van dagbehandeling of klinische behandeling, waarbij een combinatie van genoemde therapeutica wordt toegepast in een intensieve behandelsetting zoals dagbehandeling of kliniek. In de laatste decennia hebben er belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden: de ontwikkeling van de uitwendige behandeling met vitamine D₃-analogen, cal-

Tabel 1. **Stappenplan bij de behandeling van psoriasis.**

- (i) Wat is het fenotype van psoriasis?
- (ii) Zijn er uitlokkende factoren?
- (iii) Is er comorbiditeit en welke?
- (iv) Wat is de ernstscore?
 - (A) Fysische score
 - (B) Score van kwaliteit van leven
 - (C) Reacties op vorige behandelingen
- (v) Wat zijn de toekomstige korte en lange termijn behandelopties?
- (vi) Een behandelplan opstellen in overleg met de patiënt.
- (vii) Toetsen van het behandelplan aan de hand van de beschikbare richtlijnen.

Correspondentieadres:

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel. 024-3613247, Fax 024-3541184,
E-mail: P.vandeKerkhof@derma.umcn.nl

cineurine-inhibitoren, fotodynamische therapie en lasertherapie en verder de beschikbaarheid van 'biologicals' voor de behandeling van ernstige vormen van psoriasis.

Er bestaan in Nederland drie richtlijnen voor de behandeling van psoriasis: De NHG standaard welke m.n. de uitwendige therapie betreft, de richtlijn voor fotochemotherapie en systemische therapieën van de Nederlands Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de vergoedingsrichtlijn 'biologicals' van de Stichting Landelijke Beoordeling Aanvragen Geneesmiddelen (LABAG). Een integrale richtlijn waarin alle behandelopties zijn opgenomen en die zowel 'milde', 'matige' en 'ernstige' vormen van psoriasis betreft ontbreekt.

Dit jaar werd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) uitgebreid ingegaan op de pathogenese van psoriasis.^{2,3} Over de uitwendige behandelingen en de systemische behandelingen kan de lezer een goed overzicht vinden in de genoemde richtlijnen van het NHG en de NVDV.^{5,6} Recentelijk werd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een overzicht gegeven van de onlangs geïntroduceerde behandeling met 'biologicals' welke voor patiënten met ernstige vormen van psoriasis een belangrijke nieuwe mogelijkheid vormt.⁷

De behandeling voor patiënten met psoriasis is vaak gebaseerd op factoren, zoals het fenotype van psoriasis, de uitlokkende factoren, de comorbiditeit, de ziekte-ernst, de doelen die gesteld worden voor de korte termijn en lange termijn en de omstandigheden van de individuele patiënt. Iedere patiënt heeft zijn/haar eigen psoriasis en bij iedere patiënt dient de behandeling geïndividualiseerd te worden. De uiteindelijke therapiekeuze dient altijd toetsbaar te blijven aan de richtlijnen. Om tot een behandelkeuze te komen bij een individuele patiënt dient een stappenplan gevolgd te worden, waarbij de bovengenoemde factoren systematisch worden gewogen (tabel 1).

WAT IS HET FENOTYPE VAN DE PSORIASIS?

De meerderheid van patiënten heeft een chronische plaquepsoriasis die in uitgebreidheid erg kan verschillen en waarbij verschillende factoren het beloop kunnen bepalen. Er zijn echter zes vormen van psoriasis die een bijzondere aanpak vragen: psoriasis guttata, erythrodermische psoriasis, psoriasis pustulosa, psoriasis van gelaat en flexuren, psoriasis van het behaarde hoofd en psoriasis aan de handpalmen en voetzolen.

Bij psoriasis guttata komt veel voor bij kinderen. Er is vaak sprake van een bovenste luchtweginfectie waarbij het behandelen van de infectie meestal leidt tot het verdwijnen van de huidafwijkingen. Ook bij volwassenen komt de 'guttata' vorm regelmatig voor en wordt dan ook mogelijk door een te behandelen 'uitlokkende' factor veroorzaakt.

Bij de erythrodermische en pustuleuze vormen van psoriasis zijn veelal systemische therapieën geïndiceerd. Uitwendige therapieën (vitamin D₃-derivaten, ditanol),

Samenvatting

Er bestaan drie richtlijnen voor de behandeling van psoriasis. Voor milde psoriasis is er de richtlijn van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG), voor ernstige psoriasis de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en voor de behandeling met 'biologicals' is er de vergoedingsrichtlijn van de Stichting Landelijke Beoordeling Aanvragen Geneesmiddelen (LABAG). Een richtlijn voor het gehele spectrum aan ernst is niet voorhanden.

In dit artikel worden de aspecten, die van belang zijn voor het maken van een therapiekeuze, systematisch besproken:

(i) Wat is het fenotype van psoriasis? (ii) Welke uitlokkende factoren spelen een rol? (iii) Is er comorbiditeit? (iv) Wat is de ernstscore, volgens het trias (A) objectief waarneembare ernst, (B) kwaliteit van leven en (C) historische ziekte-ernst (v) Hoe is het beleid ten aanzien van de korte en lange? (vi) Wat zijn de wensen van de patiënt? (vii) Is het behandelplan in overeenstemming met de beschikbare richtlijnen?

Er bestaat een aanzienlijke groep patiënten die onvoldoende reageert op poliklinische behandeling. Voor deze 'high-need' patiënten is dagbehandeling met complexe topische therapieën of infliximab-infusies een goede mogelijkheid. Voor zeer ernstig aangedane patiënten dienen klinische bedden beschikbaar te zijn. Wij houden een pleidooi om deze faciliteiten regionaal te implementeren in psoriasisbehandelcentra.

Summary

In the Netherlands, three guidelines are available for psoriasis: for treatment of mild disease from the 'Dutch Association of General Practitioners' (NHG), for severe psoriasis from the 'Dutch Society for Dermatology and Venereology' (NVDV) and a guideline from the 'Foundation for the Reimbursement of Biologicals' (LABAG). No guideline is available reconciling mild to severe psoriasis.

In the approach to the individual patient various aspects, which should be brought together before selecting a treatment, are presented: (i) the phenotype of psoriasis, (ii) the triggering factors, (iii) comorbidity, (iv) the severity score: (A) objective score, (B) quality of life score, (C) history of severity, (v) the short- and long-term treatment options, (vi) the input of the patient in treatment selection, (vii) the compatibility of treatment selection with the guidelines.

For high-need patients, not responding adequately to the available outpatient treatment, day care units for intensified topical treatments and infliximab infusions are useful. For very severe psoriasis an inpatient facility is needed. We advocate to organise these activities in care-regions.

die huidirritatie kunnen veroorzaken, zijn gecontraïndiceerd bij deze vormen en lichttherapieën dienen terughoudend en alleen zeer laag gedoseerd te worden gegeven.

Bij psoriasis van gelaat en flexuren dienen behandelingen, die huidirritatie veroorzaken, eveneens voorzichtig te worden toegepast (ditanol, vitamine D₃-derivaten) en worden klasse III-IV corticosteroiden zoveel mogelijk vermeden. Op deze locaties is de topische calcineurine-inhibitor tacrolimus een optie. Het middel is overigens niet werkzaam op andere localisaties.

Psoriasis van het behaarde hoofd is de meest frequente presentatie van psoriasis. De uitwendige therapie is beperkt tot formuleringen die eenvoudig uitgewassen kunnen worden.

Psoriasis van handpalmen en voetzolen kan zeer therapie resistent zijn. Als sprake is van de pustuleuze vorm zijn bij functiebeperking episodes van systemische therapie te overwegen. Bij de erythematosquameuze vorm is vaak ontschilfering nodig vanwege de sterk verdikte hoornlaag.

De arthritis psoriatica dient in een vroege fase te worden vastgesteld om door vroegtijdige systemische behandelingen blijvende gewrichtsschade te voorkomen.

waardoor het beloop van psoriasis ongunstig beïnvloedt wordt, anderzijds omdat uit een verhoogde inname van alcohol en roken comorbiditeit kan ontstaan.

IS ER COMORBIDITEIT?

Alvorens een behandeling in te zetten is het van belang om na te gaan of er bij de patiënt sprake is van comorbiditeit. Het gaat hierbij zowel om de niet-behandelingsgerelateerde als om de behandelingsgerelateerde comorbiditeit.¹²

- Niet behandelingsgerelateerde comorbiditeit: hypertensie, hart- en vaatziekten, leverpathologie, overgewicht komen relatief vaak voor bij patiënten met psoriasis. Voor een deel hangt deze comorbiditeit samen met 'lifestyle'.
- Behandelingsgerelateerde comorbiditeit: huidmaligniteiten en actinische schade als gevolg van overmatige behandeling met foto(chemo)therapie, leverpathologie als gevolg van methotrexaat en acitretine, nefropathie en hypertensie als gevolg van ciclosporine, hyperlipidemie en hyperostosen als gevolg van acitretine.

ZIJN ER UITLOKKENDE FACTOREN?

Zeker als multipale druppelvormige papels worden waargenomen, als onderdeel van de klassieke psoriasis guttata of als teken van acute opflikkering bij chronische plaque psoriasis, dient men aan uitlokkende factoren te denken:

- a. **Psychische stress.**⁸ Zeker 40% van de patiënten geeft aan dat psoriasis aanvangt of juist verergert na een fase van psychische stress.¹³ Indien deze relatie zeer duidelijk en constant in de tijd is kan men overwegen of een vorm van psychische hulp is aangewezen.
- b. **Focale infectie.**⁹ Meestal gaat het om een bovenste luchtweginfectie maar soms betreft het tandwortelontstekingen, een cholecystitis of recidiverende urineweginfecties. Het adequaat behandelen van bovenste luchtweginfecties leidt vaak tot het verdwijnen van de psoriasis-laesies.⁴
- c. **Medicatie.**¹⁰ Een aantal medicamenten dient men zoveel mogelijk te vermijden omdat deze psoriasis kunnen doen opwekken of verergeren. Deze relatie is met zekerheid vastgesteld voor: β -blokkers, kininderivaten, lithiumcarbonaat, ACE-remmers, NSAID's en systemische corticosteroiden (rebound na behandeling met corticoïd).
- d. **'Lifestyle'.**¹¹ Men heeft wel verondersteld dat veel roken en alcoholgebruik een verergering geven van psoriasis. Het is echter ook mogelijk dat deze 'lifestyle' onderdeel is van de algeheel psychische problematiek die patiënten ervaren als gevolg van de psoriasis. Evenwel, het is belangrijk een beeld te hebben van de 'lifestyle' bij patiënten met psoriasis. Enerzijds omdat een ongezonde 'lifestyle' een 'stress' kan veroorzaken,

ERNSTSCORE

De ernst van psoriasis kan volgens drie hoofdcategorieën worden beoordeeld: A. De fysische score, B. De kwaliteit van leven, C. De historische ziekte-ernst.

In sommige centra wordt een score gegeven aan elk van deze categorieën van ziekte-ernst. Deze wordt in het patiëntendossier vastgelegd.¹³

A. Fysische score

De fysische score betreft de beoordeling van de objectief waarneembare ernst:

- (i) De uitgebreidheid van de aangedane huid als percentage van het totale lichaamsoppervlak.
- (ii) Een score voor erytheem, induratie en schilfering. Genoemde kenmerken van de psoriasis plaque worden volgens een vijf puntsschaal beoordeeld.
- (iii) Een integratie van bovengenoemde scores:
 - De somscore wordt gebruikt voor de beoordeling van één enkele laesie, soms als representatieve laesie. Het is de optelsom van de score voor erytheem, schilfering en induratie.
 - De PASI (Psoriasis Area and Severity Index) wordt gebruikt m.n. bij matige tot ernstige uitgebreidheid van psoriasis en is uitgegroeid tot de meest gebruikte internationale score voor ziekte-ernst bij psoriasis. Deze score wordt berekend uit de uitgebreidheid, het erytheem, de schilfering en induratie.¹⁴

Fysische scores worden meer en meer ook in de klinische praktijk gebruikt om de keuze voor een systemische therapie en in het bijzonder voor een 'biological'

te rechtvaardigen. Een PASI van meer dan tien wordt beschouwd als een voorwaarde voor een 'biological'.¹⁵ Echter, uit recent onderzoek is naar voren gekomen dat de hoogte van de uitgangs-PASI of het percentage lichaamsoppervlak dat met psoriasis bedekt is vóór behandeling, geen indicatie vormt voor de keuze van de behandeling in de praktijk.¹⁶

Uit het onderzoek blijkt dat in de praktijk de keuze van een behandeling slechts in een geringe mate afhangt van de fysische score voor ernst.¹⁵ De verstoring van de kwaliteit van leven en de historische ziekte-ernst in het verleden blijken bepalend voor de uiteindelijke keuze.

B. Kwaliteit van leven

Psoriasis heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van het leven. Uit een reeks epidemiologische studies is gebleken dat deze invloed groot kan zijn. Zo bleek uit een Amerikaans onderzoek met de generieke kwaliteit van leven maat, de SF-36 vragenlijst, dat de zgn 'physical outcome' en 'mental outcome' van kwaliteit van leven bij patiënten met psoriasis in dezelfde mate of ernstiger verstoord is als bij patiënten met diabetes, chronische longziekten, myocardinfarct, artritis, hypertensie en maligniteiten.¹⁷

Bij de therapiekeuze is het van groot belang om rekening te houden met het aspect kwaliteit van leven. Echter, het is hierbij belangrijk om een onderliggende psychopathologie of psychologische problematiek niet gemakshalve als verstoring van kwaliteit van leven door psoriasis af te doen. Als er een onderliggende depressie is moet deze behandeld worden en onderliggende psychologische problematiek is niet in de kern op te lossen door antipsoriatische behandeling. De verstoring van de kwaliteit van leven als gevolg van psoriasis dient wel te worden betrokken bij de behandeling van psoriasis. Enerzijds is het van belang met de patiënt samen te komen tot een realistisch behandelperspectief. De cumulatieve toxiciteit van behandelingen zal hoger zijn als de patiënt geen enkele psoriasislaesie kan dulden. Anderzijds betekent een verstoring van de kwaliteit van het leven door psoriasis een argument voor een intensieve antipsoriatische behandeling.

Diverse meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven zijn beschikbaar. Ondermeer zijn de volgende dermatologiespecifieke schalen bruikbaar gebleken: DQOLS, DSQL en Skindex-29.¹⁸ De vragenlijst Skindex-29 is ook onderdeel van de vergoedingsrichtlijn voor 'biologicals' door de stichting LABAG.⁶ Wanneer een PASI kleiner is dan tien doch tenminste acht, kan een waarde van ≥ 35 op de Skindex leiden tot vergoeding van een behandeling met een 'biological'. In de praktijk wordt verder wel gebruik gemaakt van een visuele schaal van tien punten waarop de patiënt zijn generieke perceptie van kwaliteit van leven aangeeft.

C. Historische ziekte-ernst

Bij de beoordeling van de historische ziekte ernst gaat het er om of de patiënt in het verleden systemische behandelingen nodig had en of de patiënt in het verleden een zeer ernstige manifestatie van psoriasis had, zoals een

erythrodermische psoriasis. Als de patiënt in het verleden meerdere systemische therapieën nodig heeft gehad, is het evident dat deze patiënt een ernstigere, moeilijker te behandelen psoriasis heeft dan een patiënt met eenzelfde uitgebreidheid en beperking van kwaliteit van leven maar zonder deze voorgeschiedenis. Een nauwgezette verslaglegging van de voorgeschiedenis t.a.v. behandelingen vormt een hoeksteen voor het vervolgbeleid.

Er blijkt overigens een groot verschil te zijn tussen patiënten t.a.v. de respons op verschillende behandelingen. Deze interindividuele variabiliteit kan zijn rede vinden in een genetisch bepaalde farmacokinetiek. Mogelijk dat onderzoeksmethoden op het terrein van 'pharmacogenomics' de achtergrond van deze individueel bepaalde respons kan achterhalen.

Variabiliteit t.a.v. therapietrouw maar ook variabiliteit t.a.v. gewenning aan behandelingen kunnen in dit kader relevant zijn. Bij het opstellen van de reacties op vorige behandelingen is het dan ook essentieel of de therapietrouw optimaal is geweest en verder of de behandelingen optimaal zijn voorgeschreven/gebruikt, d.w.z. voldoende lang en in een adequate dosering.

De vraag doet zich voor of bij een bepaalde uitgebreidheid of ernst van de symptomen een systemische behandeling geïndiceerd is en wanneer niet meer afdoende met een uitwendige therapie kan worden behandeld. Uit een recent onderzoek is gebleken dat er geen waarde voor objectieve ernstscore bestaat waarboven men een systemische en waaronder men een uitwendige therapie dient te geven.¹⁶

Belangrijk voor de behandelstrategie is de voorgeschiedenis van de individuele patiënt t.a.v. de verbetering van psoriasis op behandeling, t.a.v. behandelingen waartegen de patiënt resistent is en de bijwerkingen op de toegediende behandelingen. Deze individuele historie van behandelingen blijkt voor de praktijk cruciaal te zijn om tot een adequaat therapievoorstel te komen.

BEPALEN WAT DE MOGELIJKE KORTE EN LANGE TERMIJN BEHANDELOPTIES VOOR DE TOEKOMST ZIJN

Patiënten met psoriasis hebben als regel een chronisch probleem over jaren. Men kan grosso modo voor de lange termijn twee strategieën onderscheiden: Het bereiken van een remissie en het onderhouden van de verbetering door onderhoudsbehandelingen. In tabel II zijn de beschikbare behandelingen samengevat en is aangegeven of de behandeling geschikt is als remissie-inductie of onderhoudsbehandeling.

Voor de ambulante topische behandeling zijn vitamine D₃-analogen, het combinatiepreparaat Dovobet^R (calcipotriol en bethamethason-dipropionaat) en een ultrapotente corticosteroid (klasse IV), aangewezen. De eerste optie heeft de voorkeur maar is vaak niet voldoende effectief. Combinatie met een (ultrapotent) corticosteroid is dan aangewezen. Corticosteroiden zijn principi-

eel alleen geschikt als onderhoudsbehandeling indien intervalbehandeling wordt toegepast. Als een vitamine D₃-derivaat onvoldoende effectief is als onderhoudsbehandeling kan men met corticoïd-intervalbehandeling (twee opeenvolgende dagen per week) bijsturen.

Als ambulante topische therapieën te kort schieten kan men foto(chemo)therapie aanwenden. Eerste keuze is de UVB 'narrowband'-bestraling en bij recalcitrante psoriasis kan men PUVA behandeling geven. Deze behandelingen zijn ongeschikt als onderhoudstherapie omdat gewenning optreedt en de behandeling wordt beperkt door het risico op huidmaligniteiten.

Indien foto(chemo)therapie onvoldoende werkzaam is, of de remissieperioden na deze behandeling erg kort zijn, een overmaat aan lichttherapie is gegeven (verouderingsverschijnselen van de huid, huidmaligniteiten en of meer dan 2000 J/cm² PUVA) of er contraïndicaties voor fotochemotherapie zijn, komt stap drie in aanmerking. Dit kan een geïntensiverde uitwendige behandelingen met ditranol op de dagbehandelingsunit of op de opnameafdeling zijn. Deze vorm van zorg is arbeidsintensief voor patiënt en behandelaar. Een geïntensiverde behandelsetting is nodig omdat de continue concentratie-aanpassingen en de applicatietechnieken een verpleegkundige groep met speciale expertise vergen. Daartegenover staat dat deze klassieke behandelingen hoog effectief en veilig zijn. Indien de behandeling onvoldoende effectief is, de patiënt de geïntensiverde behandeling niet meer kan opbrengen of in geval van snelle recidieven is een van de klassieke systemische therapieën aangewezen: methotrexaat, ciclosporine, fumaraten of acitretine. Bij de keuze tussen deze behandelingen is het bestaan van comorbiditeit of risico op comorbiditeit doorslaggevend. Ciclosporine is niet geschikt als onderhoudstherapie in verband met dosisgerelateerde nefrotoxiciteit. Methotrexaat, acitretine of fumaarzuur kunnen, bij goede verdraagzaamheid, wel als onderhoudsbehandeling worden toegepast. Bij een ernstige psoriasis heeft methotrexaat de voorkeur, terwijl bij matig ernstige psoriasis fumaarzuur en bij pustuleuze varianten acitretine de voorkeur heeft.

Indien er contraïndicaties bestaan voor methotrexaat, ciclosporine en fotochemotherapie of indien deze therapieën onvoldoende werkzaam zijn, komt de patiënt in aanmerking voor een 'biological'. De behandeling met etanercept en efalizumab geeft bij ongeveer de helft van de patiënten een verbetering van de PASI met tenminste 75%. Indien 'biologicals' onvoldoende werkzaam zijn kan een combinatie worden gegeven met een andere behandeling uit stap 1-3.

EEN BEHANDELPLAN OPSTELLEN IN OVERLEG MET DE INDIVIDUELE PATIËNT

Het is de verantwoordelijkheid van de behandelaar om gebaseerd op de hierboven besproken uitgangspunten de mogelijke openstaande behandelopties met de patiënt te bespreken en de patiënt te betrekken bij de uiteindelijke

keuze. Is het reeds voldoende een gedeeltelijke reductie van de laesie te bereiken? Is een continue verbetering noodzaak of gaat het om bepaalde episodes dat de psoriasis bedwongen moet zijn? Gaat het vooral om enkele huidlokalisaties waar de patiënt veel hinder van heeft?

Indien de patiënt zich betrokken voelt bij de uiteindelijke behandelkeuze zal zijn/haar therapietrouw uiteindelijk groter zijn. Immers hij/zij heeft zelf mee beslist.

TOETSEN VAN HET BEHANDELPLAN AAN DE HAND VAN BESCHIKBARE RICHTLIJNEN

Door de individuele beleving van psoriasis door de patiënt is het moeilijk behandeling vast te leggen in richtlijnen. Deze hebben vooral een toetsende waarde. Het is van belang om indicaties/contraïndicaties en follow-up schema nauwgezet te hanteren zoals genoemd in de richtlijnen van het NHG en de NVDV.⁴⁻⁶

Er is een groep patiënten waarbij de gebruikelijke poliklinische behandelingen niet tot een acceptabel resultaat leidt. Er zijn twee opties voor aanvullende behandelingen:

- (i) Behandeling met ditranol, eventueel in combinatie met teer (cave gelijktijdig aanbrengen: teer inactieveert ditranol) of 'narrow band' UVB, al dan niet in combinatie met badtherapieën, in dagbehandelingscentra of opnameafdelingen. Deze therapievormen zijn krachtige en veilige antipsoriatische modaliteiten ook bij comorbiditeit. Deze behandeling, als remissie-inductie, blijft een belangrijke optie *alvorens* de stap te zetten naar een systemische therapie, maar ook *nadat* systemische therapie en biologicals onvoldoende effectief zijn gebleken. Deze behandelbaarheid vergt een team van artsen en verpleegkundigen die competent zijn t.a.v. deze complexe topische therapie. Het is niet doelmatig om een dergelijk centrum binnen elke maatschap te realiseren, maar wel om binnen elke regio een dagbehandelingscentrum voor deze behandelingen operationeel te hebben.
- (ii) Behandeling met infliximab is gebleken een zeer hoge effectiviteit te hebben. Het gaat om een zeer krachtig antipsoriaticum dat intraveneus wordt gegeven. Het bijwerkingenpatroon vraagt om het nauwkeurig vervolgen van patiënten op korte en lange termijn.

Niet alle behandelopties voor psoriasis zijn voorhanden in alle dermatologische praktijken in Nederland. Een goed uitgerust dagbehandelingscentrum of een dagunit voor infliximab-behandeling is immers niet beschikbaar in elke regio van het land. Voor een 'high need' patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor dagbehandelingen met klassieke of innovatieve behandelprincipes is regionalisatie van zorg gewenst. De doelmatigheid van deze behandeling wordt immers mede bepaald door de expertise van de artsen en verpleegkundigen. Regionalisatie van de zorg borgt de benodigde omvang voor het opbouwen van deze expertise.

Tabel 2. Behandelingen en hun geschiktheid als initiële behandeling of onderhoudsbehandeling.

Behandeling	Initiële behandeling	Onderhoudsbehandeling
Ambulante Topische Therapie		
Corticosteroiden	+	+/-
Vitamine D ₃ -derivaten	+	+
Foto(chemo)therapie	+	-
Dagbehandeling/kliniek		
Ditranol	+	-
Teer	+	-
Klassieke Systemische Behandeling		
Methotrexaat	+	+
Ciclosporine	+	-
Fumaraten	+	+
Acitretine	+/-	+
Biologicals		
Etanercept	+/-	+
Efalizumab	+/-	+

+ toepasbaarheid
 +/- beperkte toepasbaarheid
 - niet geschikt

LITERATUUR

- van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Dermatology eds Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TN, Mascaro J, Mancini A, Salasche SJ, Sqrat JH and Stingl G. Mosby, London 2003; pp 125-49.
- Jaspers EH. Het immuunsysteem van de huid en stereotype reactiepatronen bij inflammatoire huidziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:948-55.
- Bos WEM, Thio HB, Neumann HAM et al. Pathogenese van inflammatoire dermatosen, in het bijzonder psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:179-83.
- Lantinga H, Ek JW, Nijman FC et al. NHG standaard psoriasis (2^e herziening) *Huisarts en Wetenschap* 2004;47:304-5.
- Spuls PKI, de Rie MA, Tuit MK et al. Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg. Van Zuiden communicationsBV Alphen ad Rijn, 2003.
- www.huidarts.info/uploads/documenten/LABAG_boor-delingsrichtlijn.pdf
- Bos WEH, Thio HB, Neumann HAM et al. Nieuwe syste-mische behandelingen bij psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab, alefacept. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;105:1065-70.
- Gupta MA, Gupta AK, Kirby S. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. *Gen Hosp Psychiatr* 1989;11:166-73.
- Skov L, Baadgaard O. Bacterial superantigens and inflam-matory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:56-61.
- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
- Higgins. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spec-trum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- Kirby B, Fortune DG, Bhusham M et al. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000;142:728-32.
- Frederickson T, Petterson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- van de Kerkhof PCM, Kragballe K, The CPWG. Psoriasis: severity assessment in clinical practice. *EJD* 2006;16:1-5.
- Rapp SR, Feldmann SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
- De Korte J, Momers FMC, Sprangers MAG et al. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis reasearch: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002;138:1221-7.

Dermatitis herpetiformis

IV. Medicamenteuze behandeling

Anton de Groot, Tom Stoof, Hans de Beer, Jean Conemans, Chris Mulder¹

INLEIDING

Nagenoeg alle patiënten, bij wie de diagnose dermatitis herpetiformis (DH) is gesteld, worden behandeld met dapson. Dit is een zeer effectief middel, dat al binnen enkele dagen een dramatische verbetering van de – vaak heftige en branderige – jeukklachten teweegbrengt. Het resultaat van dapson treedt zo snel op en is zo goed, dat tot de komst van de directe immunofluorescentie een proefbehandeling met dapson werd gebruikt om de diagnose te stellen of te verwerpen.¹

Er zijn goede redenen om daarnaast aan alle patiënten met DH te adviseren een glutenvrij dieet te gaan volgen.² Behandeling met een glutenvrij dieet is namelijk een effectieve behandeling voor DH. Wel duurt het vele maanden tot soms jaren voordat de resultaten zichtbaar worden en daarom wordt het dieet altijd in combinatie met dapson gegeven. Verder zullen patiënten die een glutenvrij dieet gebruiken na verloop van tijd minder dapson nodig hebben. Meer dan 90% van de patiënten die zich strikt aan het dieet houden kan op termijn – gemiddeld na 2-3 jaar – het gebruik van dapson geheel stoppen. Een derde reden om een dieet te adviseren is dat alle patiënten met DH tevens (een veelal asymptomatische of latente) coeliakie hebben, een darmaandoening die snel en goed reageert op een glutenvrij dieet. Ten slotte zijn er aanwijzingen dat het langdurig en strikt volgen van een glutenvrij dieet enige bescherming biedt tegen het ontstaan van een lymfoom bij patiënten met dermatitis herpetiformis.²

In dit artikel worden enkele aspecten van de medicamenteuze therapie van DH besproken: het doseringsschema van dapson, de mogelijke bijwerkingen

daarvan, controle van de patiënten en therapeutische alternatieven.

DAPSON: DOSERINGSCHEMA

De werkzaamheid van dapson (diaminodifenylnsulfon, DDS) bij de behandeling van dermatitis herpetiformis is al bekend sinds 1947.³ Deze is empirisch vastgesteld, gecontroleerde studies zijn niet gedaan.^{1,4} Dapson onderdrukt door ondermeer het remmen van de neutrofiële chemotaxis effectief de symptomen van DH. Meestal is de jeuk al na 2-3 dagen grotendeels verdwenen. De behandeling is echter zuiver symptomatisch en zodra gestopt wordt met de medicatie keren de klinische symptomen binnen 1-2 dagen weer terug.⁵

Er is geen onderzoek gedaan naar optimale doseringsschemata en de dosis dapson die benodigd is om de symptomen effectief te onderdrukken verschilt inter-individueel sterk. De meeste patiënten hebben een dosis nodig van 50-200 mg/dag, maar enkelen reageren pas op een dosis van 400 mg. Vaak begint men met 50-100 mg dapson per dag en wordt de dosering verhoogd bij onvoldoende resultaat.^{3,6,7}

Wanneer de huid rustig is, wordt vaak getracht de dosis dapson te verlagen om mogelijke toxiciteit te beperken. Ook over het afbouwschema van dapson bestaat geen consensus. Sommige auteurs adviseren om te beginnen met 100 mg per dag en om al – bij een goed resultaat – na 2 weken de dosering dapson te verminderen tot 50 mg per dag.^{7,8} Daarna wordt getracht elke maand de dosering verder te verlagen tot 50 mg 1x/2 dagen, daarna 1x/3 dagen en vervolgens zo mogelijk uitsluitend tot 1x per week, totdat een exacerbatie optreedt. Zodra men op een schema van 50 mg 1x/week is kan de dapson doorgaans na 2 maanden geheel gestaakt worden.⁷ Andere auteurs zijn voorzichtiger en adviseren om pas nadat de patiënten 2-3 maanden⁶ of zelfs 6-12 maanden³ dapson *in combinatie met* een glutenvrij dieet gevolgd hebben te trachten de dosering te verlagen.

Conclusie

1. Uit empirisch onderzoek is gebleken dat orale toediening van dapson een effectieve therapie is voor DH. De meeste patiënten hebben een dosis nodig van 50-200 mg. Over het behandelingschema noch over het afbouwschema bestaat consensus in de literatuur.

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.0521320332

Email: antondegroot@planet.nl

Dr. T.J. Stoof, dermatoloog, Afd. Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. ir. J.J.A. de Beer, voedingsdeskundige-methodoloog, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht

J.M.H. Conemans, apotheker-toxicoloog, Ziekenhuisapothek Noord-Oost Brabant, 's-Hertogenbosch

Prof. dr. C.J.J. Mulder, Maag-darm-leverarts, Afd. Maag-darm-leverziekten, VU Medisch Centrum, Amsterdam

¹ De auteurs zijn (met uitzondering van J.Conemans) - allen lid van de door het CBO ondersteunde Werkgroep die de evidence-based Richtlijn Coeliakie ontwikkelt (Voorzitter: prof. dr. C.J.J. Mulder). Namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zijn Dr. T.J. Stoof en Dr. A.C. de Groot verantwoordelijk voor het hoofdstuk "Dermatitis Herpetiformis", dat onderdeel is van de Richtlijn Coeliakie.

Samenvatting

In dit artikel worden enkele aspecten van de medicamenteuze therapie van dermatitis herpetiformis (DH) besproken. Aanbevolen wordt om patiënten met DH na uitsluiting van contra-indicaties (vooral glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie) te behandelen met dapson (bij voorkeur in combinatie met een glutenvrij dieet). De startdosis van dapson bedraagt 50-100 mg; bij onvoldoende resultaat na 1-2 weken kan de dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verhoogd tot de huidverschijnselen voldoende worden onderdrukt. Wanneer de huidafwijkingen van DH geheel rustig zijn, kan getracht worden de dosering dapson geleidelijk uit te sluiten tot de minimaal benodigde onderhoudsdosering. Zowel de mate van dosisreductie als de snelheid daarvan moet individueel worden bepaald. Dapson geeft bij een aanzienlijk aantal patiënten bijwerkingen. Sommige zijn frequent en dosisafhankelijk (hemolyse, methemoglobinemie), andere zijn ernstig (agranulocytose, dapsonsyndroom), maar komen minder frequent voor. Altijd moet getracht worden de laagst mogelijke effectieve dosis te vinden. Bij symptomatische methemoglobinemie kan getracht worden de hoeveelheid methemoglobine te verminderen door aan het therapeutisch regime 3 d.d. 400 mg cimetidine toe te voegen. Een laboratorium controleschema wordt gepresenteerd. Bij patiënten met DH bij wie dapson gecontra-indiceerd is, onacceptabele bijwerkingen veroorzaakt of niet werkzaam is, kan een behandeling met sulfapyridine geprobeerd worden.

Summary

In this article some aspects of the drug therapy of dermatitis herpetiformis (DH) are discussed. It is recommended to treat DH patients with dapson (preferably in combination with a gluten free diet) after excluding contraindications such as glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. The initial dosis of dapson is 50-100 mg. In case of insufficient response after 1-2 weeks, the dosis can stepwise be increased with 50 mg until the cutaneous manifestations are adequately suppressed. When the skin symptoms are completely inactive, it may be attempted to gradually decrease the dosis of dapson to the lowest effective dosage. Both the dosis reduction and its speed should be individualized. Dapson causes adverse effects in a considerable number of patients. Some side effects are frequent and dose-related (haemolysis, methaemoglobinemia), others are serious (agranulocytosis, dapson hypersensitivity syndrome), but occur less frequently. Always, the lowest effective dosage should be sought. In cases of symptomatic methaemoglobinemia, the addition of cimetidine 400 mg t.i.d. may be attempted to decrease the amount of methaemoglobin. A scheme for laboratory check-up is presented. In patients with dermatitis herpetiformis in who dapson is contraindicated, causes unacceptable side effects or is ineffective, a therapeutic trial with sulphapyridine or sulphamethoxyipyridazine may be tried.

**dermatitis herpetiformis – behandeling
– dapson – sulfapyridine – sulfamethoxyipyridazine**

dermatitis herpetiformis – treatment – dapson – sulphapyridine – sulphamethoxyipyridazine

Aanbevelingen

1. Aanbevolen wordt om patiënten met DH – na uitsluiting van contra-indicaties – te behandelen met dapson. De startdosis bedraagt 50-100 mg; bij onvoldoende resultaat na 1-2 weken kan de dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verhoogd tot de huidverschijnselen voldoende worden onderdrukt.
2. Wanneer de huidafwijkingen van DH geheel rustig zijn, kan getracht worden de dosering dapson geleidelijk uit te sluiten tot een minimaal benodigde onderhoudsdosering. Omdat er geen gegevens zijn over een optimaal afbouwschema, moet zowel de mate van dosisreductie als de snelheid daarvan bij voorkeur individueel worden bepaald.

tische anemie of hoofdpijn, die tot het staken van dapson kunnen noodzaken.^{4,9} Een overzicht van de mogelijke bijwerkingen van dapson wordt gegeven in tabel 1.

Dosisafhankelijke hematologische complicaties zoals methemoglobinemie en hemolyse (veroorzaakt door de hydroxylaminemetaboliet van dapson) komen in mindere of meerdere mate bij nagenoeg alle patiënten voor, maar vooral bij ouderen.^{3,12,13} Langdurige toediening van een dosis van meer dan 100 mg kan aanleiding geven tot een aanzienlijke hoeveelheid methemoglobine in het bloed.^{12,14} Bij hoeveelheden onder de 15% geeft methemoglobinemie meestal geen problemen (behalve mogelijk een blauwgrijze huidskleur), ofschoon sommige patiënten ook lage concentraties niet kunnen verdragen.¹⁴ Omdat methemoglobine geen zuurstof kan vervoeren kan methemoglobinemie, afhankelijk van de ernst daarvan, aanleiding geven tot hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie, lethargie, angina pectoris en – in extreme gevallen – de dood. Toevoeging van de cytochromblokkeerder cimetidine (dat de hoeveelheid van

TOXICITEIT VAN DAPSON

Dapson wordt vaak goed verdragen, maar bij ongeveer 1 op de 4 patiënten treden bijwerkingen op zoals hemoly-

Tabel 1. **Bijwerkingen van dapson.**^{3,10,12,13}

Bloed	Agranulocytose Hemolyse Hemolytische anemie Leukopenie Methemoglobinemie
Huid	Erythema multiforme Erythema nodosum Exfoliatieve dermatitis Fixed drug eruption Fotoallergische dermatitis Gehyperpigmenteerde maculae Lichenoïde exanthenen Lupus erythematodes Maculopapuleuze exanthenen Morbilliforme exanthenen Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse (Lyell) Urticaria
Lever	Cholangitis Cholestatische icterus Toxische hepatitis
Maagdarmsstelsel	Anorexia Braken Misselijkheid Pancreatitis ¹¹
Zenuwstelsel	Duizeligheid Hoofdpijn Manische depressie Perifere neuropathie Psychose Slapeloosheid Tinnitus Wazig zien Zenuwachtigheid
Nieren	Nefrotisch syndroom Papilnecrose Proteïnurie
Overige	Dapsonsyndroom (koorts, malaise, lymfadenopathie, exantheem, hepatomegalie, icterus) Duizeligheid Eosinofiele pneumonie Hypoalbuminemie Kortademigheid Retinopathie, wazig zien Tachycardie Vermoeidheid, krachteloosheid

de hematotoxische metabooliet dapsonhydroxylamine doet verminderen) aan de behandeling met dapson in een dosering van 3 d.d. 400 mg verminderde in een studie de hoeveelheid methemoglobine met ongeveer een kwart. Het aantal patiënten was echter zeer beperkt en het ontbrak aan een goede controlegroep.^{15,16} Bovendien was het effect tijdelijk: na 3 maanden waren de methemoglobinehoeveelheden weer dezelfde als aan het begin van de behandeling met cimetidine.¹⁷

Dagdoses van boven de 50-100 mg dapson leiden vaak tot een dosisafhankelijk hemolyse met daling van het hemoglobinegehalte.^{13,18} Bij de meeste patiënten die een dagdosis van 100 mg gebruiken kan een daling van het hemoglobinegehalte van 0,62 mmol/L verwacht worden.⁷ Dat geldt in het bijzonder voor patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, waarbij hemolyse levensbedreigend kan zijn.³ Alvorens te starten met dapson dient dan ook deze enzymactiviteit te worden bepaald.¹⁹ Een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie wordt door vele auteurs als een relatieve contra-indicatie voor dapson beschouwd.^{3,6} Dergelijke patiënten worden vaak toch met dapson behandeld vanwege het gebrek aan therapeutische alternatieven. In één studie werd door dapson geïnduceerde hemolyse verminderd door gelijktijdige toediening van vitamine E in een dosering van 800 eenheden per dag gedurende 4 weken²⁰; in een eerdere studie was dit effect echter niet gezien.²¹ Zeldzame maar ernstige bijwerkingen zijn leverbeschadiging en het dapsonsyndroom, een reactie met koorts, malaise, lymfadenopathie, exantheem, hepatomegalie en icterus²² en (soms door sepsis fatale) agranulocytose.^{23,24} Onder patiënten met dermatitis herpetiformis wordt de kans op ernstige witte bloedceldyscrasie geschat op 1:240 tot 1:425.²³ De meeste bijwerkingen van dapson treden in de eerste 3 maanden van de behandeling op, maar perifere neuropathie werd ooit pas na 4 jaar therapie gezien.

Conclusies

1. Dapson geeft bij een aanzienlijk aantal patiënten bijwerkingen. Sommigen zijn frequent en dosisafhankelijk (hemolyse, methemoglobinemie), andere zijn ernstig (agranulocytosis, dapsonsyndroom), maar komen minder frequent voor;
2. Er zijn enkele aanwijzingen dat gelijktijdig toedienen van cimetidine de hoeveelheid methemoglobine door dapson tijdelijk vermindert;
3. Hemolyse is bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, die worden behandeld met dapson, vaak ernstiger en kan levensbedreigend zijn.

Aanbevelingen

1. Alvorens te starten met dapson moet een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie worden uitgesloten. Patiënten die deze deficiëntie hebben dienen frequent gecontroleerd te worden op het zich ontwikkelen van hemolyse (zie onder follow-up) en bij hen dient de dosering op basis hiervan zo nodig te worden aangepast.
2. Om de kans op bijwerkingen van dapson voor de behandeling van DH te verkleinen, moet altijd naar de laagst mogelijke effectieve dosering gezocht worden.
3. Bij symptomatische methemoglobinemie kan getracht worden de hoeveelheid methemoglobine te verminderen door aan het therapeutisch regime 3 d.d. 400 mg cimetidine toe te voegen. Het resultaat daarvan kan echter tijdelijk zijn.

FOLLOW-UP DOOR DE DERMATOLOOG VAN PATIËNTEN DIE DAPSON GEBRUIKEN

Het verdient aanbeveling om patiënten bij wie de diagnose DH wordt gesteld voor verdere controle op de aanwezigheid of het ontstaan van mogelijke complicaties van DH coeliakie te verwijzen naar de maag-darm-leverarts.²⁵ Patiënten die dapson gebruiken dienen *door de dermatoloog* op bijwerkingen gecontroleerd te worden, onder meer door hematologisch onderzoek. Patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zullen frequentere controles moeten ondergaan, omdat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een (ernstige) hemolyse. Naar de gewenste en noodzakelijke controlefrequenties en tijdstippen is geen onderzoek gedaan. Hierover bestaat in de literatuur geen consensus, maar de verschillen tussen de diverse geadviseerde schemata zijn gering.^{3,6,7,12} Onder 'Aanbeveling' wordt een schema geadviseerd dat gebaseerd is op de literatuur, het Farmacotherapeutisch Kompas 2005²⁶ en schemata zoals gehanteerd in diverse Nederlandse dermatologische universiteitsklinieken.

Zolang patiënten dapson gebruiken, is controle door de dermatoloog aangewezen. Zodra de huidandoening rustig blijft op dieet alleen, kan de patiënt verder gecontroleerd worden door de maag-darm-leverarts. Dermatitis herpetiformis blijft meestal levenslang bestaan. Een spontane remissie is te verwachten bij slechts ongeveer 10% van de patiënten met DH.²⁷ De overige patiënten zullen meestal levenslang behandeld moeten blijven met een glutenvrij dieet, met dapson of een combinatie daarvan.

Conclusie

Er is geen onderzoek gedaan naar en consensus over de aard en het nut van de (laboratorium)controles en de frequentie daarvan die verricht moeten worden bij patiënten die dapson gebruiken. De verschillen tussen de diverse voorgestelde schemata zijn gering.

Aanbeveling

Geadviseerd wordt het volgende schema te hanteren bij de (laboratorium)controle van patiënten die behandeld worden met dapson:

- voor aanvang van de behandeling: Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie, reticulocyten, urine volledig + sediment, nierfuncties, leverfuncties, glucose-6-fosfaatdehydrogenase
- Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie, en reticulocyten (een toename duidt op hemolyse), de eerste maand wekelijks, daarna tweewekelijks gedurende 2 maanden, vervolgens elke 3 maanden
- na een week hoeveelheid methemoglobine. Bij een percentage van meer dan 10 wordt de dosering dapson verlaagd, bij een concentratie >20% wordt dapson gestaakt.
- elke 3 maanden leverfuncties, nierfuncties en methemoglobine, en vaker bij symptomen verdacht voor methemoglobinemie (lethargie, hoofdpijn, cyanose, dyspnoe, tachycardie).

Bij het vermoeden van ernstige bijwerkingen dient men breed klinisch chemisch onderzoek aan te vragen waaronder bloedbeeld, leverparameters en nierfunctie, hemoglobine en methemoglobine, albumine.

ALTERNATIEVEN VOOR DAPSON

Als alternatief voor dapson (bij ineffectiviteit of bij bijwerkingen die tot het stoppen van dapson noodzakelijk zijn, met name ernstige hemolyse bij ouderen) is enige ervaring opgedaan met sulfapyridine^{7,28} en sulfamethoxy-pyridazine.^{7,9} Goed gedocumenteerd onderzoek ontbreekt, de effectiviteit is empirisch vastgesteld, maar die van sulfapyridine zou minder zijn dan de effectiviteit van dapson. Als begin-dosis wordt voor sulfamethoxy-pyridazine 500 mg per dag geadviseerd (de benodigde dosis varieert tussen de 500-1000 mg) en voor sulfapyridine 2 gram (maximale dosis 4 gram/dag). De belangrijkste bijwerking van sulfapyridine en sulfamethoxy-pyridazine is beenmergsuppressie. Tot de mogelijke andere bijwerkingen behoren hemolyse (maar minder vaak dan bij dapson), exanthe-men, nausea, lethargie en depressie. Vanwege de mogelijkheid van beenmergsuppressie moet het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd worden. De noodzakelijke dan wel optimale frequentie daarvan is niet bekend.

Sulfapyridine en sulfamethoxy-pyridazine zijn in Nederland niet geregistreerd. Sulfapyridine is als grondstof te verkrijgen (www.bufa.nl), sulfamethoxy-pyridazine is in Nederland *niet* leverbaar. Een apotheek kan van de grondstof sulfapyridine capsules maken in de gewenste dosering, uiteraard zonder gebruik te maken van tarwezetmeel. Voor sulfapyridine geldt dat het eveneens gecontra-indiceerd is bij glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Er is een sterke structurele verwantschap tussen dapson en sulfapyridine en beide medicijnen worden op vergelijkbare wijze gemetaboliseerd, waardoor het spectrum van bijwerkingen sterke overeenkomsten vertoont.

In casuïstische mededelingen zijn gunstige effecten gemeld van systemische corticosteroiden²⁹, parenteraal heparine³⁰, de combinatie van heparine met tetracycline en nicotinamide³¹, colchicine³², ciclosporine³³ en sulfasalazine (dat gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd tot sulfapyridine).³⁴

Conclusie

In empirisch onderzoek is de werkzaamheid van sulfapyridine en sulfamethoxy-pyridazine in de behandeling van DH vastgesteld.

Aanbeveling

Bij patiënten met DH bij wie dapson gecontra-indiceerd is, onacceptabele bijwerkingen veroorzaakt of niet werkzaam is, kan een behandeling met sulfapyridine geprobeerd worden. Daarbij moeten de bij het voorschrijven van niet-geregistreerde geneesmiddelen gebruikelijke maatregelen genomen worden.

LITERATUUR

1. Fry L, Seah PP. Dermatitis herpetiformis: an evaluation of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* 1974;90:137.
2. De Groot A, Stoof T, de Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis. II. Het nut van een glutenvrij dieet. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:126-129.
3. Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1062-73.
4. Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WFG, Haffenden G, Ring N et al. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107:631-40.
5. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for in-creasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-13.
6. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20.
7. Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:403-8.
8. Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clinics* 2001;19:79-86.
9. McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L. Sulphamethoxyypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989;121:759-62.
10. Zhu Yi, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology. Overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-31.
11. Jha SH, Reddy JA, Dave JK. Dapsone-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1438-40.
12. Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clinics* 2001;19:79-86.
13. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for in-creasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-13.
14. Manfredi G, de Panfilis G, Zampetti M, Allegra F. Studies on dapsone induced haemolytic anaemia. I. Methaemoglobin production and G-6-PD activity in correlation with dapsone dosage. *Br J Dermatol* 1979;199:427-32.
15. Coleman MD, Scott AK, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapsone N-hydroxylation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:761-7.
16. Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, Verbov JL, Friedmann PS, Breckenridge AM et al. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:244-9.
17. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS, et al. Ci-metidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:257-62.
18. DeGowin RL, Eppes RB, Powell RD, Carson PE. The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bull Wld Hlth Org* 1966;35:165-79.
19. Todd P, Samaratunga IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:217-8.
20. Prussick R, Ali MAM, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210-3.
21. Kelly JW, Scott J, Sandland M, Van der Weyden MB, Marks R. Vitamin E and dapsone-induced hemolysis. *Arch Dermatol* 1984;120:1582-4.
22. McKenna KE, Robinson J. The dapsone hypersensitivity syndrome occurring in a patient with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;137:657-8.
23. Hörnsten P, Keisu M, Wiholm BE. The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990;126:919-22.
24. Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001;162:53-60.
25. De Groot A, Stoof T, von Blomberg M, de Beer H, Mulder C. Dermatitis herpetiformis. I. Relatie met coeliakie. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2007;17:2-8.
26. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2005. ISBN 90-70918-41-2.
27. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 Years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541-5.
28. Katz SI, Hall RP 3rd, Lawley TJ, Strober W. Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. *Ann Intern Med* 1980;93:857-74.
29. Lang PG Jr. Dermatitis herpetiformis responsive to systemic corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:513-5.
30. Tan CC, Sale JE, Brammer C, Irons RP, Freeman JG. A rare case of dermatitis herpetiformis requiring parenteral heparin for long-term control. *Dermatology* 1996;192:185-6.
31. Shah SA, Ormerod AD. Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:204-5.
32. Silvers DN, Juhlin FA, Berczeller PH, McSorley J. Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol* 1980;116:1373-84.
33. Stenveld HJ, Starink TM, van Joost T, Stoof TJ. Efficacy of cyclosporine in two patients with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:1014-5.
34. Willsteed E, Lee M, Wong LC, Cooper A. Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005;46:101-3.

pag 245

adv Vichy Dermablend fc

Chiclero ulcera behandeld met miltefosine

E.M. van der Snoek¹, A.M. Lammers¹, L.M. Kortbeek², C.A.J.J. Jaspers³

De 'tropische ziekte' leishmaniasis wordt veroorzaakt door de parasiet behorende tot de *Leishmania* species na een beet van een geïnfecteerd vrouwelijk exemplaar van wat een 'zandvlieg' wordt genoemd. In werkelijkheid zijn deze vectoren kleine harige mugjes. Afhankelijk van de ziekteverwekker kan een beeld ontstaan dat klinisch onderverdeeld wordt in cutane, mucocutane en viscerale leishmaniasis. Geografisch wordt leishmaniasis onderverdeeld in 'Oude Wereld' (Midden-Oosten, Azië, Noord-Afrika en Zui-Europa) en 'Nieuwe Wereld' (Centraal- en Zuid-Amerika) leishmaniasis. De aandoening wordt in toenemende mate gezien bij Nederlandse militairen die uitgezonden zijn vanwege een buitenlandse missie of jungletraining en ook bij toeristen.¹⁻³

Hoewel er diverse leidraden voor therapie bestaan, is er geen internationale uniformiteit in behandeling van (muco)cutane leishmaniasis.⁴⁻⁹ Idealiter bepalen de verwekker, de klinische vorm, de uitgebreidheid en eventueel aanwezige nodulaire lymfangitis of co-morbiditeit (bijvoorbeeld HIV-positiviteit) keuze van therapie. Andere factoren die op deze keuze van invloed kunnen zijn, vormen eerder therapiefalen, lokale beschikbaarheid van therapeutica, ervaring van de behandelend arts met een specifiek medicament maar ook de lokalisatie van de laesie(s).¹⁰

Aan de hand van onderstaande ziektegeschiedenissen wordt beschreven hoe de lokalisatie van een cutane leishmaniasis uit de Nieuwe Wereld van invloed was op de therapiekeuze.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Patiënt 1

Een 32-jarige man verscheen op de polikliniek met een sinds enkele weken bestaand niet-genezend, pijnloos wondje aan zijn rechter oorschelp. Drie maanden daarvoor verbleef hij 5 weken in Belize, Centraal Amerika,

Samenvatting

Twee infanteristen verschenen in de polikliniek Dermatologie van het Centraal Militair Hospitaal vanwege een niet-genezende wond op de rechter oorschelp ontstaan na een buitenlandse uitzending. Beide mannen bleken op dezelfde jungletraining in Belize, Centraal Amerika, te zijn geweest. PCR-onderzoek op biopsiemateriaal toonde bij beiden *Leishmania mexicana* aan, veroorzaker van Nieuwe Wereld cutane leishmaniasis. Vanwege de lokalisatie van de ulcera ('Chiclero ulcera') werden beide mannen behandeld met miltefosine gedurende 28 dagen. De behandeling werd goed verdragen en de ulcera verdwenen hierop na vier weken.

Summary

Two infantrymen developed an ulcer on their ear shell after a foreign jungle training in Belize, Central America. PCR on material taken by a perilesional punchbiopsy confirmed the diagnosis of New World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana* ('Chiclero's ulcer'). Both men were treated by miltefosine with no serious side effects and showed clinical excellent healing within four weeks.

**cutane leishmaniasis - Nieuwe Wereld-
hexadecylfosfocholine (miltefosine)
- oorschelp - tropische ulcera**

**cutaneous leishmaniasis - New World -
hexadecylphosphocholine (miltefosine) -
ear shell - tropical ulcers**

vanwege een jungletraining. De man was in deze periode werkzaam als infanterist.

In Belize werd hij herhaaldelijk door insecten gebeten, ondanks het gebruik van DEET en een muskietennet tijdens het slapen. Hij had geen lymfklierzwellings of koorts opgemerkt.

Dermatologische en overige voorgeschiedenis is blanco.

Patiënt 2

Rond dezelfde periode verscheen een 24 jarige man op de polikliniek met een niet-genezende, pijnloze wond aan de binnenzijde van zijn rechter oorschelp. De afwijking bestond al zeker twee maanden en was ongeveer zo groot als een twee euro muntstuk. De oorschelp was rood en licht gezwollen. De man verbleef als infanterist gedurende 5 weken in Belize vanwege dezelfde jungletraining als patiënt 1. Ongeveer een maand na terugkomst in Nederland ontstond de wond. Ook hij werd herhaaldelijk gebeten door insecten en gebruikte DEET

Afdelingen ¹Dermatologie en ³Interne Geneeskunde, Centraal Militair Hospitaal, Utrecht en afdeling ²Parasitologie en Mycologie van het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening, RIVM, Bilthoven

Correspondentie-adres:

E.M. van der Snoek, Centraal Militair Hospitaal, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Postbus 90.000, 3509 AA Utrecht
telefoon: 030-2502140, emailadres: e.vandersnoek@erasmusmc.nl

en een muskietennet tijdens het slapen. Patiënt had geen lymfklierzwellung of koorts opgemerkt.

Dermatologische en overige voorgeschiedenis is ook hier blanco.

Lichamelijk onderzoek

Patiënt 1

Op het meest craniale deel van de rechter helix werd een ulcus gezien met doorsnee van enkele millimeters. In nek en gezicht waren enkele erythemateuze nodi en pustels zichtbaar. Bij inspectie van neus- en mondholte werden geen afwijkingen gezien. Lymfklieren in hals en nek waren niet palpabel. Achter het rechter oor werd een – reeds langer aanwezige – epidermiscyste gepalpeerd van circa 1,5 centimeter doorsnee.

Patiënt 2

Ter plaatse van de fossa triangularis, net onder het meest craniale deel van de helix was een oppervlakkig ulcus zichtbaar met een geschatte omvang van 2,5 centimeter. Bij inspectie van neus- en mondholte werden geen afwijkingen gezien. Lymfklieren in hals en nek waren niet palpabel.

Histologie

Bij beide patiënten werden in de Giemsa-keuring op materiaal verkregen met een stansbiopsie geen micro-organismen gezien. Vanwege de klinische verdenking op leishmaniasis werd van beide patiënten biopsiemateriaal opgestuurd voor PCR onderzoek.

Aanvullend onderzoek

Leishmania-PCR (18S ribosomale RNA gen) op biopt (RIVM, Bilthoven): *Leishmania mexicana*-complex. De sequence resultaten van beide patiënten waren identiek en pasten aanvankelijk het beste bij *L. amazonen-*

sis. Nadere typering werd uitgevoerd op het mini-exon met behulp van de gegevens die gepubliceerd zijn door Marfurt *et al.*¹¹ De lengte van dit PCR product bij patiënten 1 en 2 is rond de 300 - 320 baseparen wat overeenkomt met *L. mexicana*. Een digestie met restrictie-enzymen EaeI en NotI gaf typische fragmenten die verwacht worden bij *L. mexicana*. Sequencing van het mini-exon PCR product gaf een leesbaar fragment van 130 baseparen. Een vergelijking met de sequenties in de NCBI database (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/) gaf een match met *L. mexicana* stam MNYC/BZ/62/M379 en stam MHOM/Belize/82/BEL21. We hebben hier dus te maken met een infectie door parasieten die behoren tot *L. mexicana (sensu strictu)*.

Diagnose

Gelokaliseerde cutane leishmaniasis (Chiclero ulcus) veroorzaakt door parasieten behorend tot *Leishmania mexicana*.

Laboratoriumonderzoek

Hematologisch onderzoek was bij patiënt 1 normaal. Ontstekingsparameters: leucocyten $3,8 \times 10^9/l$, BSE 4 mm en CRP < 5 mg/l. Lever- en nierfuncties toonden geen afwijkingen. Hematologisch onderzoek bij patiënt 2 toonde eveneens geen afwijkingen. Ontstekingsparameters: leucocyten $6,3 \times 10^9/l$, BSE 5 mm en CRP 11 mg/l. Lever- en nierfuncties waren ook zonder afwijkingen.

THERAPIE EN BELOOP

Beide patiënten werden in eerste instantie eenmalig behandeld met cryotherapie. Dit gebeurde in twee vriesdooi cycli met een vriesduur van 10 seconden en een



Figuur 1. Patiënt 1. Ulcus ter plaats van de helix van de rechter oorschelp, voor start therapie, twee weken daarna en twee weken na einde behandeling.



Figuur 2. Patiënt 2. Ulcus ter plaats van de fossa triangularis van de rechter oorschelp, voor start therapie, twee weken daarna en twee weken na einde behandeling.

doortijd van circa 1 minuut. Rondom de ulcera ontstond hierbij een witkleurige halo van ongeveer 5 millimeter. Na vijf weken was bij patiënt 1 de afwijking groter geworden met een uiteindelijke doorsnede van 1,5 centimeter. Het oor was oedemateus en had een iets afstaande stand. Er waren geen tekenen van lymfadenopathie. Bij patiënt 2 trad na twee weken geen verandering van zijn ulcus op. Hierop werden beiden verwezen naar de polikliniek Interne geneeskunde waar behandeling plaatsvond met miltefosine (hexadecylfosfocholine) driemaal daags 50 mg. per os gedurende 28 dagen. Patiënt 1 ontwikkelde hierop gedurende twee dagen misselijkheid en gedurende de eerste week spierpijn na fysieke inspanning. Patiënt 2 rapporteerde alleen misselijkheid in de eerste week van de behandeling. Geen van beide patiënten maakte melding van braken of duizeligheid tijdens de wekelijkse controles op de polikliniek Interne geneeskunde. Tijdens de therapie werden geen biochemische bijwerkingen zoals stoornissen van de nierfunctie of leverenzym afwijkingen geconstateerd. Bij beiden trad na enkele weken genezing op en was aan het einde van de behandeling het ulcus verdwenen (figuur 1 en 2). Geringe hypopigmentatie was zichtbaar direct na de behandeling. Er traden geen recidieven of nieuwe ulcera op na de behandeling in de follow-up.

BESPREKING

Het optreden van cutane leishmaniasis bij militairen na afloop van een jungletaining in landen in Centraal Amerika zoals Belize ondanks gebruik van insecticiden en beschermende netten werd eerder beschreven.¹²⁻¹⁶ In deze publicaties wordt uit de laesies van het overgrote deel (67-73%) van de onderzochte patiënten parasieten

behorende tot het *L. braziliensis*-complex gekweekt of aangetoond met behulp van DNA-amplificatie.

Cutane leishmaniasis in de Nieuwe Wereld kan veroorzaakt worden door parasieten uit het *L. braziliensis*-complex (met onder meer de subspecies: *L. braziliensis* (*sensu strictu*), *L. guyanensis*, *L. panamensis* en *L. peruviana*) of het *L. mexicana*-complex (met onder meer de subspecies: *L. mexicana*, *L. amazonensis* en *L. venezuelensis*). Zie ook tabel 1. Voor het instellen van de meest effectieve therapie is het determineren van de soort *Leishmania* als verwekker noodzakelijk. Door een combinatie van bijvoorbeeld PCR met gebruik van mini-exonen en 'sequencing' is het in de meeste gevallen mogelijk een betrouwbare diagnose te stellen.

De verwekker *L. braziliensis* (*sensu strictu*) kan door lymfogene of hematogene verspreiding mucocutane leishmaniasis veroorzaken in 1 tot 10% van de infecties. Dit is ook geconstateerd bij infecties met *L. panamensis*.¹⁷ Systemische behandeling van cutane leishmaniasis veroorzaakt door deze verwekkers wordt dan ook geadviseerd ter voorkoming van verspreiding. Bij een lokalisatie van een laesie in het gezicht wordt ook aangeraden - ter voorkoming van het optreden van cosmetisch ontsierende littekens - cutane leishmaniasis veroorzaakt door parasieten uit het *L. mexicana*-complex systemisch te behandelen.¹⁰

Antiparasitaire behandeling van een infectie met een parasiet behorende tot het *L. braziliensis*-complex is afhankelijk van het subspecies. Een infectie met *L. guyanensis* reageert goed op intramusculaire toediening van pentamidine en *L. braziliensis* (*sensu strictu*) wordt bij voorkeur intraveneus of intramusculair behandeld met natriumstibogluconaat (Pentostam) of met intraveneus (liposomaal) amfotericine B. *L. panamensis* lijkt goed te reageren op miltefosine en intramusculaire behandeling met natriumstibogluconaat.

Cutane leishmaniasis veroorzaakt door parasieten behorende tot het *L. mexicana*-complex kan behandeld worden met cryotherapie (laesies kleiner dan één cm), Paromomycine 15% zalf, of natriumstibogluconaat intralesionaal. Bij onvoldoende effect kan ketoconazol, itraconazol of intraveneuze of intramusculaire behandeling met natriumstibogluconaat worden overwogen. Ten slotte is ook orale behandeling met het betrekkelijk nieuwe middel miltefosine tot de mogelijkheden gaan behoren. Zie tabel 2 en 3.

Ulcera door Nieuwe Wereld leishmaniasis aan de helix worden ‘chiclero ulcera’ genoemd (vernoemd naar de chicleros, de mannen die in het bos de ‘chicle latex’ verzamelen, dat wordt gebruikt voor het bereiden van kauwgom). Spontane genezing van deze ulcera is mogelijk, hoewel systemische therapie wordt geadviseerd vanwege de kans op het ontstaan van een chronisch ulcus of mutilatie van de oorschelp.¹⁰ Intralesionale behandeling met natriumstibogluconaat in de oorschelp is pijnlijk en moeilijk uitvoerbaar vanwege de lastig te injecteren huid ter plaatse.

Gezien verwekker, lokalisatie en therapiefalen van de voorafgaande behandeling met cryotherapie, werden beide gepresenteerde patiënten behandeld met miltefosine. Vanwege het minder aantrekkelijke bijwerkingprofiel werd van behandeling met natriumstibogluconaat afgezien. Vooral de kans op chemische pancreatitis en cardiotoxiciteit en de vaker voorkomende gewricht- en spierpijnen gaven bij deze overweging de doorslag. De wekelijkse poliklinische controles bij de miltefosine behandeling hadden daarnaast de voorkeur boven een opname voor intraveneuze therapie met natriumstibogluconaat.

Diverse auteurs adviseren ketoconazol als eerste keuze bij de systemische behandeling van cutane leishmaniasis door *L. mexicana*.^{10,17-20} Dit advies wordt vrijwel uitslui-

tend gebaseerd op een onderzoek waarbij ketoconazol 8 van de 9 (89%) patiënten genas met cutane leishmaniasis door *L. mexicana* in Guatemala.²¹ Ook bij cutane leishmaniasis door *L. panamensis* lijkt ketoconazol effectief.²³ Bij mucocutane leishmaniasis veroorzaakt door de verwekker *L. braziliensis* complex en cutane leishmaniasis door *L. guyanensis* wordt ketoconazol ontraden.^{19,21,22} Itraconazol wordt overigens beter verdragen dan ketoconazol.²⁴

Vanwege het beperkte aantal gecontroleerde studies naar de effectiviteit van ketoconazol en om ervaring op te doen met miltefosine, viel onze keuze op laatstgenoemde therapeuticum.

Miltefosine (hexadecylfosfocholine) is in Nederland alleen op artsverklaring verkrijgbaar bij de behandeling van leishmaniasis. De werking van het geneesmiddel berust waarschijnlijk op interactie met synthese en afbraak van membraanlipiden van cellen en celorganellen.²⁵ Het middel is vooral bij viscerale leishmaniasis door *L. donovani* zeer effectief en wordt vanwege de toenemende resistentie tegen natriumstibogluconaat in landen als India en Bangladesh voorgeschreven. Daarnaast is miltefosine effectief bij bepaalde vormen van cutane leishmaniasis. Gepubliceerde data over behandeling van parasieten van de Nieuwe Wereld tonen een gunstig effect aan van miltefosine bij *L. panamensis*. Minder effectief is het middel bij infecties met parasieten behorende tot het *L. mexicana* complex. Behandeling van verwekkers uit het *L. braziliensis* complex is teleurstellend, tenzij miltefosine langdurig wordt voorgeschreven gedurende 12 maanden. Zie tabel 3.

Miltefosine veroorzaakt meestal kortdurende episodes van misselijkheid en braken bij één- tot tweederde van de patiënten. Gemiddeld houden deze klachten twee tot vier dagen aan.²⁶ Het overgrote deel van de groep die moet braken doet dit een- of hooguit tweemaal. Ook diarree

Tabel 1. Behandelingsmogelijkheden van Nieuwe Wereld (muco)cutane Leishmaniasis.^{3,9,10,22,27}

Species	Bekende subspecies	Therapie	Opmerking bij therapiekeuze
<i>Leishmania braziliensis</i> -complex	<i>L. braziliensis</i> (<i>sensu strictu</i>), <i>L. peruviana</i> <i>L. panamensis</i>	natriumstibogluconaat i.v./i.m. (liposomaal) amfotericine B i.v.	kleine kans op mucocutane afwijkingen
		natriumstibogluconaat i.v./i.m. (liposomaal) amfotericine B i.v.	kleine kans op mucocutane afwijkingen
	<i>L. guyanensis</i>	ketoconazol miltefosine pentamidine i.m.	minder effectief bij <i>L. braziliensis</i> eerste keus in de Guyana's
<i>Leishmania mexicana</i> -complex	<i>L. mexicana</i> (<i>sensu strictu</i>), <i>L. amazonensis</i> , <i>L. venezuelensis</i>	cryotherapie of geen therapie paromomycine 12% zalf natriumstibogluconaat i.l. natriumstibogluconaat i.m./i.v. ketoconazol / itraconazol miltefosine	alleen bij kleine laesies alleen op extremiteiten en romp bij Chiclero ulcus bij Chiclero ulcus bij Chiclero ulcus

Diverse factoren waaronder klinische presentatie, exacte verwekker, grootte, aantal en plaats van de laesie(s), eventuele co-morbiditeit of therapiefalen en ervaring van de behandeld arts bepalen mede de keuze van de therapie.

Tabel 2. Meest gebruikte doseringen bij behandeling van Nieuwe Wereld (muco)cutane Leishmaniasis.^{3,9,10,14,17,28}

Medicament	Dosering	Duur therapie
amfotericine B	0,5 mg/kg om de dag	tot klinische genezing
liposomaal amfotericine B	4 mg/kg/dg	dag 1-5 en dag 10 (totaal 20 mg/kg)
cryotherapie	twee bevriezingen van 10 tot 30 sec met tussenperiode van 20 sec.	wekelijks; 6 tot 8 herhalingen
itraconazol	100 mg, tweemaal daags	6 tot 8 weken
ketoconazol	600 mg/dg	28 dagen
fluconazol	200 mg/dg	6 weken
miltefosine	2,5 mg/kg/dg	28 dagen
natriumstibogluconaat i.l.	100 mg Sb/ml in rand laesie	eenmaal per 1 tot 2 weken tot genezing of driemaal per week (totaal 4-5 infecties)
natriumstibogluconaat i.m./i.v.	20 mg Sb/kg/dg	20 dagen (28 dagen bij MCL)
paromomycine 15% zalf	tweemaal daags	20 dagen
pentamidine i.m.	4 mg/kg	om de andere dag; 4-7 maal ook: 2 tot 4 giften met tussenpozen van 7 dg

Diverse factoren waaronder klinische presentatie, exacte verwekker, grootte, aantal en plaats van de laesie(s), eventuele co-morbiditeit of therapiefalen en ervaring van de behandeld arts bepalen mede de keuze van de therapie.

Tabel 3. Genezingspercentages miltefosine (gebruik 1 maand) naar verwekkers van Nieuwe Wereld (muco)cutane Leishmaniasis inclusief *L. donovani*.^{26,29-32}

Subspecies	Genezingspercentages
<i>L. donovani</i> (viscerale leishmaniasis)	95-97%
<i>L. braziliensis</i> (<i>sensu lato</i>)	10-50%
<i>L. panamensis</i>	91-94%
<i>L. mexicana</i> -complex	60-75%
<i>L. amazonensis</i>	75% (n = 4; 1 dd 50 mg. gedurende 20 dg.)

De verschillende onderzoeken waaruit bovenstaande percentages werden overgenomen zijn niet steeds goed vergelijkbaar. Genoemde percentages geven daarom slechts een indicatie.

wordt door ongeveer een op de drie behandelde gerapporteerd. Duizeligheid komt iets vaker voor maar verdwijnt vrijwel altijd binnen 7 dagen.²⁶ Tijdelijk - tot 2,5 maal - verhoogde leverfuncties (ALAT en ASAT) worden opnieuw bij ongeveer een op de drie gezien in de eerste week van de behandeling. Ditzelfde geldt voor licht verhoogde serum creatinewaarden (minder dan 1,5 maal de maximale normaalwaarde). Al deze afwijkingen zijn reversibel gebleken. Het middel is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap vanwege mogelijke teratogene eigenschappen. Na staken van de behandeling wordt tot drie maanden daarna anticonceptie geadviseerd mede gezien de lange eliminatietijd van het geneesmiddel.²⁵

Behandeling met miltefosine heeft als voordeel dat het oraal wordt toegediend en poliklinisch kan worden gecontroleerd. Het middel is niet goedkoop in vergelijking met behandeling met bijvoorbeeld ketoconazol of itraconazol (prijsindicatie miltefosine 3 dd 50 mg per os gedurende 28 dagen: euro 4400,- ; februari 2007). De effectiviteit van miltefosine bij verschillende vormen van leishmaniasis is nog niet uitgekristalliseerd. Toekomstig onderzoek zal meer duidelijkheid geven over de plaats van het middel bij de behandeling. Miltefosine is in ieder geval een niet meer weg te denken therapeutische mogelijkheid voor nu en in de toekomst.

Dankwoord

De auteurs danken Dr. J.F. Sluiters, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam, voor zijn commentaar en suggesties bij de totstandkoming van dit artikel.

PCR diagnostiek en sequencing werden verricht door moleculair bioloog Dr. J.H. Roelfsema werkzaam bij het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening van het RIVM te Bilthoven.

LITERATUUR

1. Van der Snoek EM, De Waard-van der Spek FB, Den Hollander JC, Munte K, Sluiters JF. Leishmaniasis: een vervelende vakantiereminding. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:270-6.
2. Zeegelaar JE, Faber WR. Tien jaar cutane leishmaniasis in het AMC. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:206-7.
3. Zeegelaar JE, Steketee WH, van Thiel PP, Weststeyn JC, Kager PA, Faber WR. Changing pattern of imported cutaneous leishmaniasis in the Netherlands. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:1-5.
4. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-9.
5. Berman J. Current treatment approaches to Leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:397-401.
6. Sindermann H, Croft SL, Engel KR, et al. Miltefosine (Impavido): the first oral treatment against Leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:173-80.

7. Sluifers JF. Leishmaniasis. In Diagnostisch Kompas 2003. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2003.
8. Guerin Ph J, Olliaro P, Sundar S, et al. Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
9. Van der Snoek EM, De Waard-van der Spek FB, Den Hollander JC, Munte K, Sluifers JF. Leishmaniasis: opnieuw, met een leidraad voor de therapie. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2006;16:182-4.
10. Schwartz E, Hatz C, Blum J. New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis* 2006;6:342-9.
11. Marfurt J, Niederwieser I, Makia ND, Beck HP, Felger I. Diagnostic genotyping of Old and New World Leishmania species by PCR-RFLP. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:115-24.
12. Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JAA. Cutaneous leishmaniasis in British troops from Belize. *Br J Dermatol* 1993;128:63-8.
13. Palmer RA, Tran D, Hepburn NC, Ashton RE. The management of cutaneous leishmaniasis from Belize. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:16-20.
14. Antonovich DD, Callen JP. No walk in the park. *Am J Med* 2005;118:715-6.
15. Sanchez JL, Diniega BM, Small JW, et al. Epidemiologic investigation of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in a defined geographic focus of transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:47-54.
16. Lawn SD, Whetham J, Chiodini PL, et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. *QJM* 2004;97:781-8.
17. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:158-66.
18. Arana B, Rizzo N, Diaz A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. *Med Microbiol Immunol* 2001;190:93-5.
19. Moskowitz PF, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospectives and advances for the 21st century. *Clin Dermatol* 1999;17:305-15.
20. Berman JD. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;14:519-22.
21. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;165:528-34.
22. Calvopina M, Guevara AG, Armijos RX, Hashiguchi Y, Davidson RN, Cooper PJ. Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004;43:659-63.
23. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against Leishmania braziliensis panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990;89:147-55.
24. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004;10:307-15.
25. Dorlo TP, Eggelte TA, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: een nieuw geneesmiddel voor leishmaniasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2697-701.
26. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis* 2001;33:E57-61.
27. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of Leishmania braziliensis cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2005;153:203-5.
28. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007 Mar 2;335:e1-e29.
29. Soto J, Arana BA, Toledo J, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1266-72.
30. Soto J, Berman J. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:S34-40.
31. Soto J, Toledo J, Valda L, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis* 2007;44:350-6.
32. Escobar P, Matu S, Marques C, Croft SL. Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop* 2002;81:151-7.

Jaarboek van de NVDV, editie 2008

Beste collega,

Binnenkort verschijnt de nieuwste editie van het Jaarboek van de NVDV, editie 2008. U heeft de mogelijkheid om tot 1 oktober wijzigingen in adressen (werk en privé), telefoonnummers, e-mailadressen (werk en privé), ZELF via de website van de NVDV door te voeren.

Inloggen volgens deze procedure:

Website: www.huidarts.info. Gebruikersnaam: uw achternaam in kleine letters

Wachtwoord: achternaam + postcode in kleine letters en aanéensluitend

Tevens verzoeken wij u uw pasfoto (lieftst in kleur) te plaatsen:

Inloggen - Leden - Uw control panel (rechtsboven in het scherm); rest wijst zich vanzelf.

Voor de duidelijkheid: adreswijziging gebeurt voor deze editie niet via het secretariaat van de vereniging. De gegevens zoals deze zijn of worden ingevoerd in de database van deze website zullen voor het jaarboek worden gebruikt. Let wel: dit jaarboek zal minimaal een jaar lang op elk dermatologisch bureau in Nederland liggen en gebruikt worden, correctheid van gegevens is dan ook een eerste vereiste, doch de verantwoordelijkheid van elke dermatoloog zelf! In deze spreken we dan ook van een overgangssituatie van louter een papieren versie zoals u deze voorheen kende, naar een nieuwe situatie waarin alle gegevens digitaal worden opgeslagen. Doel is een perfecte editie van het jaarboek in de nabije toekomst.

De jaarboekredactie

pag 252

adv Galderma Calmurid fc

Huidaandoeningen in de huisartspraktijk: van prevalentie tot gevolgen voor het dagelijks leven*

**E.W.M. Verhoeven¹, F.W. Kraaimaat¹, P.C.M. van de Kerkhof², C. van Weel³,
P.G.M. van der Valk², P. Duller^{1,2}, H.J.H. van den Hoogen³, H.J.H. Bor³,
E.H. Schers³, A.W.M. Evers^{1,2}**

INLEIDING

Huidaandoeningen vormen een substantieel deel van het probleemaanbod van de Nederlandse huisarts. Hoewel dit gegeven sinds de eerste morbiditeitanalyses in de Nederlandse huisartspraktijk bekend is¹ en onlangs opnieuw bevestigd is², geeft dit slechts beperkte informatie over huidaandoeningen in de algemene populatie. Naast frequentie van voorkomen bepalen immers de ziekteduur (chroniciteit), lichamelijke- en psychosociale gevolgen (kwaliteit van leven) als ook het zorggebruik van patiënten met een huidaandoening de ziektelast in de populatie.

Hoewel de prevalentie van huidaandoeningen onder de algemene bevolking in de nationale en internationale literatuur enkele malen beschreven is,³⁻¹¹ ontbreken hieromtrent recente gegevens evenals gegevens over de samenhang met leeftijd en geslacht. Ook wat betreft het zorggebruik van patiënten met een huidaandoening in de eerste lijn ontbreken er recente gegevens over de Nederlandse situatie.^{7,8} Tevens is er weinig bekend over de lichamelijke en psychosociale gevolgen van huidaandoeningen in de eerste lijn, aangezien het meeste onderzoek op dit gebied plaats heeft gevonden bij patiënten

met chronische huidaandoeningen in de tweede lijn.¹²⁻¹⁶ Hierdoor ontbreekt er een representatief beeld van de lichamelijke en psychosociale gevolgen van patiënten met een huidaandoening. Dit laatste is vooral van belang om risicogroepen te kunnen identificeren van patiënten met relatief ernstige beperkingen.^{17,18}

Het doel van het hier gepresenteerde onderzoek was om binnen de eerste lijn zowel 1) epidemiologische gegevens (prevalentie, incidentie en chroniciteit) van huidaandoeningen als 2) de gevolgen van huidaandoeningen in het dagelijks leven alsmede 3) het zorggebruik van patiënten met een huidaandoening in kaart te brengen.

METHODE

Prevalentie en incidentie

Uitgangspunt van het onderzoek waren gegevens uit de Nijmeegse continue morbiditeitsregistratie (CMR), een voor de Nederlandse bevolking representatief registratiebestand waarin een aantal huisartspraktijken (vier praktijken, tien huisartsen, ± 12.000 patiënten) sinds de jaren zeventig alle in de praktijk voorkomende aandoeningen registreren.^{5,19-21} Classificatie van de voorkomende ziekten is gebaseerd op een speciaal voor de huisartspraktijk ontwikkelde, Nederlandse versie van de E-lijst,²² die compatibel is met de 'International Classification of Health problems in Primary Care' (ICHPPC²³). Door de poortwachterfunctie die de huisarts heeft in het Nederlandse zorgsysteem zijn de betrokken praktijken tevens in staat om doorverwijzingen alsmede de door de specialist gestelde diagnose te registreren. Bij de registratie wordt gebruik gemaakt van bekende (prevalente) en nieuwe (incidente) ziektegevallen. Van nieuwe (incidente) gevallen wordt gesproken wanneer een ziekte of aandoening voor het eerst onder de aandacht van de huisarts komt, of wanneer er sprake is van de presentatie van een nieuwe episode van een al eerder gepresenteerde maar inmiddels genezen aandoening. Bekende (prevalente) gevallen betreffen blijvende of chronisch aanwezige ziekten en aandoeningen. De classificatie kent een hoge mate van betrouwbaarheid en validiteit.^{5,19-21} De patiëntpopulatie is naar leeftijd en geslacht representatief voor de Nederlandse populatie.

¹ Afdeling Medische Psychologie, ²Afdeling Dermatologie en ³Afdeling Huisartsgeneeskunde, UMC St Radboud Nijmegen

Correspondentie-adres:

E.W.M. Verhoeven, Afdeling Medische Psychologie(840), Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.+31 24 361 36 08, Fax. +31 24 361 34 25, l.verhoeven@mps.umcn.nl

* Voor verdere, meer gedetailleerde informatie zie de volgende publicaties:

- Verhoeven, E.W.M., Kraaimaat, F.W., van Weel, C., van de Kerkhof, P.C.M., van der Valk, P.G.M., Duller, P., van den Hoogen, H.J.H., Bor, J.H.J., Schers, H.J., van de Lisdonk, E.H., & Evers, A.W.M. Huidaandoeningen in de huisartspraktijk: van prevalentie tot gevolgen voor het dagelijks leven. Nijmegen: UMC St Radboud, 2006
- E.W.M. Verhoeven, F.W. Kraaimaat, P.C.M. van de Kerkhof, C. van Weel, P. Duller, P.G.M. van der Valk, H.J.M. van den Hoogen, J.H.J. Bor, H.J. Schers, and A.W.M. Evers. Psychosocial wellbeing of patients with skin diseases in general practice. JEADV 2007; 21: 662-668.
- E.W.M. Verhoeven, F.W. Kraaimaat, P.C.M. van de Kerkhof, C. van Weel, P. Duller, P.G.M. van der Valk, H.J.M. van den Hoogen, J.H.J. Bor, H.J. Schers and A.W.M. Evers. Prevalence of physical symptoms of itch, pain, and fatigue in patients with skin diseases in general practice. BJD 2007; 156: 1346-1349.

Samenvatting

Achtergrond. Huidaandoeningen komen veel voor in de algemene populatie en vormen een substantieel deel van het probleemaanbod van de huisarts.

Doel. Het doel van het project was om zowel 1) epidemiologische gegevens (prevalentie en incidentie) van huidaandoeningen als 2) de gevolgen van huidaandoeningen in het dagelijks leven alsmede 3) het zorggebruik van patiënten met een huidaandoening in kaart te brengen.

Methode. Een epidemiologische studie alsmede een vragenlijstonderzoek werden uitgevoerd waarbij een registratiebestand in de huisartspraktijk (de Nijmeegse continue morbiditeitsregistratie; CMR) het uitgangspunt vormde.

Resultaten. Circa 12% van alle geregistreerde morbiditeit in de huisartspraktijk betreft huidaandoeningen, waarvan een kwart als chronisch onder de aandacht van de huisarts staat. Lichamelijke klachten manifesteren zich met name op het gebied van jeuk en vermoeidheid. Het psychosociaal welbevinden bleek gemiddeld lager ten opzichte van de algemene bevolking en vergelijkbaar met patiënten met andere chronische, lichamelijke aandoeningen. Patiënten die een ernstigere aandoening, meer jeuk en een lagere kwaliteit van leven rapporteerden, bleken vaker naar de huisarts, specialist of alternatieve behandelaar te gaan.

Conclusie. De huidige bevindingen onderstrepen de lichamelijke en psychosociale beperkingen bij patiënten met huidaandoeningen. Tevens toont de studie het belang om specifiek aandacht te besteden aan patiënten met ernstige lichamelijke en psychosociale beperkingen die meer gebruik maken van langer durende en complexe zorg.

Summary

Background. Skin diseases are common among the general population and seem to account for a high percentage of all morbidity dealt with by general practitioners.

Objective. To investigate 1) epidemiological data of prevalence and incidence, and 2) the consequences of skin diseases in daily life, as well as 3) the use of health care facilities by patients with skin diseases.

Methods. An epidemiological as well as a questionnaire study were undertaken within a network of general practices in the Netherlands (Continuous Morbidity Registration, CMR).

Results. Skin diseases account for 12.4% of all morbidity seen by general practitioners. Approximately a quarter of these skin diseases are registered as chronic conditions. Results indicated that patients particularly experience physical symptoms of itch and fatigue. Compared with the general population, patients with skin diseases reported significantly lower scores for psychosocial wellbeing and a comparable wellbeing with other chronic, physical conditions. Patients who made more use of health-care facilities reported a significantly higher disease severity, more physical symptoms of itch, and a lower quality of life.

Conclusion. The current findings emphasize the physical and psychosocial consequences of skin diseases. Furthermore, results indicate that special attention should be directed to patients with high levels of physical and psychosocial impairments since these patients more frequently use healthcare facilities and probably need longer-term and complex care.

huidaandoeningen, huisartspraktijk, prevalentie, psychosociale gevolgen, kwaliteit van leven

skin diseases, general practice, prevalence, psychosocial consequences, quality of life

Voor de berekening van de geslachts- en leeftijd-specifieke prevalentie werden alle nieuwe (incidente) en reeds bekende (prevalente) codes gedeeld door het aantal patiëntjaren in de totale registratiepopulatie. Overeenkomstig werd de incidentie berekend door alle nieuwe (incidente) codes te delen door het aantal patiëntjaren in de totale registratiepopulatie. Daarnaast werd het percentage reeds bekende (prevalente) codes gezien als maat voor chroniciteit, waarbij de volgende formule werd gebruikt: % chroniciteit = $(100 - (\text{incidentie} / \text{prevalentie} * 100))$. Huidaandoeningen met een hoge incidentie/prevalentie-ratio werden verondersteld een lage chroniciteit te hebben terwijl aandoeningen met een lage ratio een hoge chroniciteit representeren.

Invloed op het dagelijks leven en zorggebruik

Om de invloed van huidaandoeningen op het dagelijks leven en het zorggebruik van patiënten in beeld te brengen werd een enquête gehouden onder alle patiënten

van 18 jaar en ouder die binnen de CMR geregistreerd stonden met een huidaandoening overeenkomstig de huidaandoeningen voor de analyses met betrekking tot prevalentie, incidentie en chroniciteit (zie tabel 1). In totaal werden er 857 patiënten aangeschreven, waarvan 583 mensen (68,0%) de vragenlijst teruggestuurd hebben. De gemiddelde leeftijd was 50,9 jaar (SD 17,4) en 61,9% van de respondenten was vrouw. Respectievelijk 8,3%, 61,8% en 29,9% had een eerste (gemiddeld zeven jaar onderwijs gevolgd), tweede (gemiddeld 12 jaar onderwijs gevolgd), en derde niveau van opleiding (gemiddeld 17 jaar onderwijs gevolgd). De gemiddelde ziekte duur was 17,0 jaar (SD 15,6). Op de gemiddelde leeftijd na, waren er geen verschillen tussen de respondenten en de niet-respondenten. De respondenten waren gemiddeld iets jonger ($t = 3,9; p < 0,01$). Van de patiënten gaf 38,3% aan een andere chronische lichamelijke aandoening te hebben naast de huidaandoening; 152 (26,1%) patiënten hadden één, 52 (8,9%) hadden

Tabel 1. Prevalentie en incidentie per 1000 patiëntjaren, uitgesplitst naar leeftijd en geslacht.

Aandoening	Totaal	M	V	M 0-4	V 0-4	M 5-14	V 5-14	M 15-24	V 15-24	M 25-44	V 25-44	M 45-64	V 45-64	M 65-74	V 65-74	M 75+	V 75+
Acne vulgaris																	
Inc	3,0	2,1	3,8	0,0	0,0	5,2	5,9	9,9	16,3	1,4	4,5	0,0	0,0	0,4	0,0	0,8	0,4
Prev	8,6	5,2	11,9	0,0	0,0	7,0	8,1	29,8	56,9	4,2	16,8	0,1	0,2	0,4	0,0	0,8	0,4
Atheroomcyste																	
Inc	11,0	11,4	10,5	1,3	0,8	1,2	2,0	11,5	7,2	13,3	12,4	13,8	13,9	18,5	17,1	17,1	11,5
Prev	11,0	11,4	10,5	1,3	0,8	1,2	2,0	11,5	7,2	13,3	12,4	13,8	13,9	18,5	17,1	17,1	11,9
Benigne huidtumoren																	
Inc	17,3	13,3	21,1	1,7	2,5	3,7	3,4	8,3	19,8	16,4	25,0	17,4	32,7	15,9	20,5	17,1	14,6
Prev	17,3	13,3	21,1	1,7	2,5	3,7	3,4	8,3	19,8	16,4	25,0	17,6	32,7	15,9	20,5	17,1	14,6
Chronische ulcus																	
Inc	2,1	1,7	2,5	0,0	0,0	0,5	0,2	0,3	0,0	0,1	0,4	1,5	0,9	3,1	3,8	24,1	27,8
Prev	2,5	2,1	2,8	0,0	0,0	0,5	0,2	0,3	0,0	0,1	0,4	1,5	1,4	4,9	3,8	31,9	30,9
Clavus																	
Inc	4,6	3,4	5,8	0,0	0,0	0,5	1,0	2,9	2,8	3,1	5,4	3,5	7,2	8,8	10,2	12,5	16,3
Prev	4,6	3,4	5,8	0,0	0,0	0,5	1,0	2,9	2,8	3,1	5,4	3,5	7,2	8,8	10,2	12,5	16,3
Constitutioneel eczeem																	
Inc	6,1	6,0	6,3	46,9	45,3	8,2	6,9	2,9	6,9	2,1	3,4	1,6	1,7	1,8	1,1	0,8	0,4
Prev	25,9	22,8	28,8	113,2	84,7	41,9	40,7	15,4	45,9	11,7	26,5	10,2	12,7	15,4	15,9	8,6	9,7
Contact eczeem																	
Inc	3,1	1,7	4,5	0,4	0,8	0,7	1,2	2,9	11,9	1,7	5,7	1,9	4,1	1,8	1,9	3,1	3,1
Prev	4,7	2,6	6,9	0,4	0,8	0,7	1,2	3,5	14,8	2,4	9,5	3,6	6,1	3,1	4,2	3,1	5,3
Dermatitis																	
Inc	55,3	43,2	67,0	67,2	63,9	30,4	42,2	33,3	63,8	32,9	58,8	43,6	75,8	74,5	88,7	94,2	102,8
Prev	66,3	52,4	79,7	68,4	66,5	32,4	43,9	34,9	72,3	39,9	69,2	55,9	92,9	11,6	115,7	129,2	131,1
Huidcarcinoom																	
Inc	0,5	0,5	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,7	0,9	0,9	1,1	3,9	1,3
Prev	0,8	0,7	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,5	0,7	1,5	2,6	1,9	6,2	3,1
Pruritus																	
Inc	2,2	1,5	2,8	0,8	0,4	0,7	1,7	0,6	1,9	0,9	2,3	1,9	3,4	4,4	3,4	5,4	7,5
Prev	2,3	1,8	2,9	0,8	0,4	0,7	1,7	0,6	1,9	0,9	2,6	2,8	3,4	4,4	3,4	5,4	7,9
Psoriasis																	
Inc	1,6	1,6	1,6	0,0	0,2	0,5	0,2	1,6	0,9	2,2	1,9	1,5	2,0	2,2	4,2	1,6	0,4
Prev	15,9	16,0	15,8	0,0	0,0	0,7	0,7	4,2	5,0	13,1	14,0	22,8	18,3	51,2	47,0	38,1	38,8
Seborrhoïsch eczeem																	
Inc	6,0	5,4	6,5	7,6	8,5	2,7	5,1	2,9	4,7	5,0	5,0	6,1	6,6	10,1	7,6	7,0	14,6
Prev	13,1	13,5	12,6	8,4	10,2	4,5	7,1	5,4	7,9	11,3	10,8	18,3	13,8	23,4	19,3	41,2	28,7
Verruca seborrhoïca																	
Inc	5,8	5,2	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	1,8	3,0	9,5	12,0	14,1	19,0	28,8	13,2
Prev	5,8	5,2	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	1,8	3,0	9,5	12,0	14,1	19,0	28,8	13,2
Ziekten van de nagels																	
Inc	6,4	6,6	6,2	1,3	1,7	7,7	6,4	17,3	11,0	5,9	7,1	5,3	3,7	4,9	6,4	6,2	7,9
Prev	6,4	6,6	6,2	1,3	1,7	7,7	6,4	17,3	11,0	5,9	7,1	5,3	3,8	4,9	6,4	6,2	7,9
Ziekten van het haar																	
Inc	1,2	0,7	1,7	0,4	0,8	0,7	0,5	0,6	0,9	1,1	2,7	0,6	2,2	0,0	0,4	0,0	0,9
Prev	2,2	0,9	3,4	0,4	0,8	0,7	0,5	0,6	1,6	1,1	3,8	1,4	2,7	0,0	9,1	0,0	7,5
Zkt zweet en talgklieren																	
Inc	3,6	3,3	3,8	0,4	1,2	1,3	3,3	5,9	6,2	4,7	4,9	2,0	2,5	2,8	2,9	2,3	1,9
Prev	3,8	3,7	3,9	0,4	1,2	1,4	3,3	6,6	6,2	5,3	5,1	2,3	2,6	2,8	2,9	2,3	1,9

Inc = incidentie; Prev = prevalentie; M = man; V = vrouw.

twee, 15 (2,6%) hadden drie en 4 (0,7%) hadden vier andere aandoeningen naast de huidaandoening. Van 46 (7,9%) waren geen gegevens over comorbide aandoeningen beschikbaar. De respons per huidaandoening bleek conform de prevalentiecijfers.

Ziekte-ernst werd nagegaan middels een somscore van negen items die de mate waarin verschillende lichaamsdelen (gezicht, behandeld hoofd, nek, handen, armen, torso,

benen, voeten en genitaliën) zijn aangedaan door de huidaandoeningen in kaart brengen. Antwoordcategorieën zijn ingedeeld volgens een Likert schaal lopend van 'niet aangedaan' (1) tot 'helemaal aangedaan' (4).^{24,25}

Psychisch en sociaal welbevinden werden gemeten middels de subschalen Sociaal Functioneren en Mentale Gezondheid van de SF-36 vragenlijst.^{26,27} De schaal voor Sociaal Functioneren vraagt naar beperkingen in sociale

activiteiten veroorzaakt door algemene gezondheidsproblemen. De schaal voor mentale gezondheid werd gebruikt voor het meten van psychisch welbevinden en vraagt naar gevoelens als depressiviteit en nervositeit. Deze schaal kan tevens gebruikt worden om patiënten te identificeren met een risicoprofiel voor een klinische depressie diagnose.²⁸ Lage scores op beide schalen indiceren een lager welbevinden.

Ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven werd gemeten middels de DLQI,²⁹ een 10-item vragenlijst die lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van huidaandoeningen in kaart brengt.

Lichamelijke symptomen voor jeuk, pijn en vermoeidheid werden nagevraagd middels aparte Visueel Analoge Schalen (VAS) die de mate van ervaren jeuk, pijn en vermoeidheid gedurende de afgelopen 4 weken in kaart brachten (0 = geen jeuk/pijn/vermoeidheid; 10 = ergste jeuk/pijn/vermoeidheid ooit ervaren).

Zorggebruik werd nagegaan middels vragen naar het aantal contacten met de huisarts (uitgesplitst naar consulten, telefonisch contact voor het aanvragen van recepten en contacten voor het aanvragen van verwijzingen naar een andere specialist) in het afgelopen jaar. Tevens werd het aantal contacten met andere specialisten en alternatieve zorgverleners nagevraagd.

Comorbiditeit werd gemeten middels een algemene lijst van mogelijke comorbide aandoeningen zoals bijvoorbeeld diabetes mellitus of aandoeningen van het hart, de longen of de nieren.

RESULTATEN

Prevalentie en incidentie

Wanneer binnen de CMR gekeken wordt naar alle geregistreerde huidaandoeningen blijkt dat gemiddeld 12,4% van alle geregistreerde ziektebeelden huidaan-

doeningen betref. De prevalentie en incidentie uitgesplitst naar leeftijd en geslacht staan gerapporteerd in tabel 1. Constitutioneel eczeem, benigne huidtumoren, psoriasis en seborrhoïsch eczeem kenmerken zich in het bijzonder door hoge prevalenties. Wat betreft de samenhang met sociaal-demografische kenmerken lijken huidaandoeningen relatief evenredig verdeeld over geslacht. Constitutioneel eczeem is bij uitstek de huidaandoening die voorkomt op zeer jonge leeftijd (0-4 jaar).

Van alle huidaandoeningen bleek 25,9% als een prevalentie, potentieel chronische huidaandoening onder de aandacht van de huisarts te staan. Wanneer de huidaandoeningen apart geanalyseerd worden bleken psoriasis en constitutioneel eczeem verreweg het vaakst als chronisch geregistreerd te staan (respectievelijk 89,9% en 76,5%). De percentages voor de overige aandoeningen waren respectievelijk: acne vulgaris 65,1%, seborrhoïsch eczeem 54,2%, ziekten van het haar 45,5%, huidcarcinomen 37,5%, contact eczeem 34,0%, dermatitis 16,6%, chronische ulcus 6,0%, ziekten van zweet en talgklieren 6% en pruritus 4,3%. Binnen de CMR waren er geen chronische gevallen van ziekten van de nagels, eelt, verruca seborrhoïca, benigne huidtumoren en atheroomcyste geregistreerd.

Lichamelijk welbevinden

Wat betreft lichamelijke klachten van jeuk, pijn en vermoeidheid bleek 72,9% van de patiënten met complete gegevens tenminste een van deze drie symptomen te ervaren (VAS > 2). Met name jeuk en vermoeidheid bleken een grote rol te spelen onder patiënten met een huidaandoening (zie tabel 2). Meer dan 50% van alle patiënten gaven aan jeuk en vermoeidheid te ervaren (VAS > 2) en ongeveer 25% van alle patiënten rapporteerde deze symptomen in relatief ernstige mate te ervaren (VAS > 5). Pijn bleek bij patiënten met huidaandoeningen in de eerste lijn minder op de voorgrond te staan, 22,9% van alle patiënten gaven aan pijn te ervaren (VAS > 2) en 8,8% rapporteerde

Tabel 2. Jeuk, pijn en vermoeidheid, uitgesplitst naar % patiënten per huidaandoening.

Skin disease	M (SD)	Jeuk		M (SD)	Pijn		M (SD)	Vermoeidheid	
		VAS > 2	VAS > 5		VAS > 2	VAS > 5		VAS > 2	VAS > 5
Totaal	3,1 (2,7)	53,1	25,7	1,6 (2,0)	22,8	8,9	3,1 (2,8)	52,3	25,9
Acne vulgaris	1,7 (2,3)	26,2	9,5	1,2 (1,8)	14,3	4,8	3,3 (2,8)	57,1	26,2
Chronische ulcus	2,0 (2,1)	40,0	0,0	1,2 (0,8)	20,0	0,0	3,8 (2,2)	80,0	20,0
Clavus	1,3 (1,9)	16,7	8,3	1,7 (2,0)	33,3	8,3	4,0 (3,6)	58,3	50,0
Constitutioneel eczeem	3,5 (2,6)	63,9	25,8	1,8 (2,0)	25,5	12,2	3,0 (2,6)	51,5	22,7
Contact eczeem	3,8 (2,8)	70,4	29,6	1,9 (2,6)	25,9	14,8	3,9 (3,1)	63,0	44,4
Dermatitis	3,4 (2,6)	57,4	32,4	1,5 (1,7)	26,9	6,0	3,1 (2,6)	56,5	26,1
Huidcarcinoom	0,9 (1,9)	7,7	7,7	0,5 (0,8)	7,7	0	1,8 (2,5)	30,8	7,7
Pruritus	5,0 (3,5)	95,7	42,9	2,7 (3,4)	42,9	14,3	2,7 (2,4)	57,1	28,6
Psoriasis	3,7 (3,0)	60,2	33,6	1,8 (2,4)	24,8	13,3	3,2 (3,0)	50,9	27,2
Seborrhoïsch eczeem	3,0 (2,3)	56,2	21,9	1,2 (1,5)	17,8	2,7	3,0 (2,7)	50,0	20,8
Verruca seborrhoïca	2,6 (2,7)	42,3	23,1	1,3 (2,1)	15,4	11,5	2,5 (2,8)	38,5	23,1
Ziekten van het haar	0,8 (0,8)	0	0,0	1,1 (1,9)	16,7	0,0	3,3 (3,3)	50,0	33,3
Ziekten van zweet en talgklieren	2,7 (2,7)	41,7	33,3	1,4 (1,5)	25,0	0,0	2,3 (2,5)	45,5	18,2

Tabel 3. Correlaties psychosociaal welbevinden met andere ziektegerelateerde factoren.²

	Psychisch welbevinden	Sociaal welbevinden
Demografische variabelen		
- Geslacht	-0,12**	-0,15**
- Opleidingsniveau	0,15**	0,10*
- Comorbiditeit	-0,12**	-0,22**
Huidgerelateerde variabelen		
- Duur van de huidaandoening	-0,08	-0,16**
- Ziekte ernst	-0,15**	-0,18**
- Fysieke symptomen		
• Jeuk	-0,28**	-0,27**
• Pijn	-0,26**	-0,30**
• Vermoeidheid	-0,45**	-0,53**

* p < 0,05

** p < 0,01

² een negatieve correlatie indiceert dat een lager welbevinden is gerelateerd aan een hogere leeftijd, het vrouwelijk geslacht, een hoger opleidingsniveau, de aanwezigheid van comorbide aandoeningen, een langere ziekteduur, een hogere ziekte ernst en meer fysieke symptomen van jeuk, pijn en vermoeidheid.

in ernstige mate pijn te ondervinden (VAS > 5).

Pearson correlatiecoëfficiënten gaven aan dat jeuk, pijn en vermoeidheid significant samenhangen met een lagere ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (*r* tussen 0,37 en 0,54, *p* < 0,01) en een ernstigere ziekte activiteit (*r* tussen 0,25 en 0,5, *p* < 0,01). Intercorrelaties tussen de symptomen gaven modale verbanden aan tussen de verschillende lichamelijke symptomen (*r* tussen 0,38 en 0,49).

Psychosociaal welbevinden

In vergelijking met de algemene bevolking²⁷ rapporteerden patiënten met een huidaandoening in de eerste lijn gemiddeld een significant lager psychisch (*t* = 2,9, *p* < 0,01) en sociaal (*t* = 3,4, *p* < 0,001) welbevinden. Wanneer de gegevens door middel van Student's *t*-toetsen vergeleken werden met beschikbare gegevens van andere chronische aandoeningen (normgegevens waren beschikbaar van migraine, multiple sclerosis en diabetes) bleek dat patiënten met huidaandoeningen wat betreft het psychisch welbevinden niet verschilden ten opzichte van patiënten met migraine²⁶ uit de eerste lijn en patiënten met multiple sclerose³⁰ uit zowel de eerste als de tweede lijn, hoewel er een significant lager welbevinden gerapporteerd werd dan door patiënten uit de tweede lijn met type I diabetes³¹ (*t* = 3,7, *p* < 0,01).

Bij het analyseren van patiënten met een risicoprofiel voor een mogelijke klinische depressie vonden we bij 81 van de 544 patiënten (14,9%) een verhoogd risico (score van ≤ 52 op SF-36 schaal voor mentale gezondheid). Dit percentage lag bij sommige huidaandoeningen nog hoger: psoriasis 19%, contact eczeem 18%, acne vulgaris 17%.

Uit de Pearson correlatiecoëfficiënten bleek dat vrouwen, lager opgeleiden, mensen met meer comorbiditeit en mensen met een hogere ziekte activiteit vaker lagere scores hadden op de schalen voor psychisch en sociaal welbevinden (tabel 3).

Zorggebruik

Van de patiënten gaf 83,4% aan in het afgelopen jaar contact te hebben gehad met hun huisarts; 62,1% van de patiënten gaven aan dat ze het afgelopen jaar voor hun huidaandoening op consult waren geweest (met een gemiddelde van 2,8 consulten), 46,3% hadden contact met de huisarts voor het aanvragen van recepten (met gemiddeld 3,1 contacten) en 9,4% voor het aanvragen van verwijzingen (gemiddeld 1,4 maal). Uit de vraag naar contact met specialisten in het afgelopen jaar bleek dat 17,0% van alle patiënten in het afgelopen jaar contact had gehad met een specialist voor hun huidaandoening. Gemiddeld werd 3,7 keer een specialist bezocht. Verder gaf 5,2% van alle patiënten aan in het afgelopen jaar contact te hebben gehad met een alternatieve genezer, het gemiddeld aantal bezoeken was 1,5 keer. De meerderheid van deze bezoeken betrof een bezoek aan een homeopathische arts.

Uit de vergelijking van de patiënten die gebruik maakten van de verschillende vormen van zorgverlening (Student's *t*-test) bleek dat patiënten die een huisarts, specialist of alternatieve behandelaar bezochten een hogere ziekte-ernst (*t* = -4,1, *p* < 0,01; *t* = -3,2, *p* < 0,01; *t* = -3,5, *p* < 0,01, respectievelijk), meer symptomen van jeuk (*t* = -4,7, *p* < 0,01; *t* = -2,5, *p* < 0,05; *t* = -3,3, *p* < 0,01, respectievelijk), een lagere ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (*t* = -4,7, *p* < 0,01; *t* = -2,7, *p* < 0,01; *t* = -5,8, *p* < 0,01, respectievelijk) en een lager sociaal welbevinden (*t* = 2,1, *p* < 0,05; *t* = 2,7, *p* < 0,01; *t* = 2,3, *p* < 0,05, respectievelijk) rapporteerden. Patiënten die hun huisarts of een alternatieve behandelaar bezochten, rapporteerden bovendien meer vermoeidheid (*t* = -2,3, *p* < 0,05; *t* = -2,2, *p* < 0,05, respectievelijk) en meer pijn (*t* = -2,5, *p* < 0,05; *t* = -2,5, *p* < 0,05, respectievelijk). Daarnaast bleken patiënten die hun huisarts of specialist bezochten een lager psychisch welbevinden (*t* = 2,9, *p* < 0,01; *t* = 2,8, *p* < 0,01, respectievelijk) te rapporteren.

Ten slotte bezochten met name jongere ($t = 2,9$, $p < 0,01$) en vrouwelijke ($t = -2,6$, $p < 0,05$) patiënten een alternatieve behandelaar.

DISCUSSIE

Uit het onderzoek komt naar voren dat huidandoeningen zeer veel voorkomen in de algemene populatie, een kwart van alle huidandoeningen staat chronisch onder de aandacht van de huisarts. Lichamelijke klachten onder patiënten met een huidandoening manifesteren zich met name op het gebied van jeuk en vermoeidheid. Daarnaast bleek het psychosociaal welbevinden van patiënten met een huidandoening significant lager ten opzichte van de algemene bevolking.

De resultaten met betrekking tot het psychosociaal welbevinden komen overeen met bevindingen uit de tweede lijn, waar reeds eerder gevonden was dat patiënten een lager psychosociaal welbevinden hebben dan de algemene bevolking.^{12,14,32} Zoals verwacht, bleek het percentage patiënten met een risicoprofiel voor een klinische depressie diagnose wat lager dan in de tweede lijn,^{17,33,34} hoewel het nog steeds een aanzienlijk percentage bedraagt. Dit zou kunnen betekenen dat de gevolgen van huidandoeningen in de eerste lijn in mindere mate het psychosociaal welbevinden beïnvloeden dan patiënten met huidandoeningen die doorverwezen worden naar de tweede lijn. Echter, de huidige studie heeft plaatsgevonden op een willekeurig tijdstip en niet op het moment waarop de patiënt hulp zocht voor zijn huidandoening, een moment waarop de huidandoening waarschijnlijk actiever is. Bovendien bleek het psychosociaal welbevinden van patiënten met een huidandoening gelijk aan dat van andere chronisch zieken in de eerste lijn, zoals bijvoorbeeld patiënten met migraine²⁶ of multiple sclerose.³⁰ Wat betreft het zorggebruik bleek het merendeel van de patiënten contact te hebben met

hun huisarts. De in deze studie gevonden percentages van patiënten die aangaven een specialist of alternatieve behandelaar te bezoeken zijn in overeenstemming met eerdere bevindingen.^{7,35}

Het huidige onderzoek richt zich op een algemene beschrijving van huidandoeningen in de huisartspraktijk. Hierdoor zijn van een aantal categorieën een relatief kleine gering aantal patiënten in de studie meegenomen waardoor het niet mogelijk was om voor elke huidandoening apart conclusies te trekken. Verder onderzoek per dermatologische categorie is gewenst. Desalniettemin maakt het diagnose registratie systeem van de CMR het mogelijk om, in tegenstelling tot contactregistratiesystemen, niet alleen gegevens te verzamelen van patiënten die daadwerkelijk hun huisarts bezocht hebben. Ook patiënten waarbij de diagnose door een andere arts dan de huisarts is gesteld en patiënten die met langer durende aandoeningen die geregistreerd blijven, zijn onafhankelijk of ze al dan niet hun huisarts bezocht hebben in het systeem opgenomen.

De huidige bevindingen onderstrepen de lichamelijke en psychosociale beperkingen bij patiënten met huidandoeningen. Tevens toont de studie het belang om specifiek aandacht te besteden aan patiënten met ernstige lichamelijke en psychosociale beperkingen die meer gebruik maken van langer durende en complexe zorg. Nader onderzoek zou zich kunnen richten op de vroegtijdige screening van deze patiënten door middel van gevalideerde screeningsinstrumenten.

Dankwoord

Deze studie is mede gefinancierd door Stichting Nationaal Huidfonds. Graag zouden we de betrokken huisartsen van de CMR willen bedanken voor hun bijdrage: J.C.Bakx, J.E.H. Gelpke, H.A.H.M. Lagro, Ms. A.L.M. Lagro-Janssen, H.J. Schers, A.M. Serrarens, C.P.M. Verhoeff, E.H. van de Lisdonk, W.J.H.M. van den Bosch, M.E.T.C. van den Muijsenberg & Ms. H.M.A. van Ewijk-van der Wielen.

LITERATUUR

- Oliemans AP. Morbiditeit in de huisartspraktijk. Leiden: H.E. Stenfert Kroese N.V., 1969.
- van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/ Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Lamberts H. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 1982;25:401-14.
- van der Velden HGM, Mesker PJR, Mesker-Niessen JJLM. Huisarts en aandoeningen van de huid: gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie. *Huisarts en Praktijk* 1981;5:6-14.
- Ziekten van huid en onderhuids bindweefsel. In: van de Lisdonk EH, van den Bosch WJ, Lagro-Janssen ALM, red. Ziekten in de huisartspraktijk, 4th Ed. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2003:267-93.
- Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976;30:107-14.
- Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji Garin S, Ruzsyczynski S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003;139:1614-9.
- Lowell BA, Froelich CW, Federman DG, Kirsner RS. Dermatology in primary care: Prevalence and patient disposition. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:250-5.
- Julian CG. Dermatology in general practice. *Br J Dermatol* 1999;141:518-20.
- Steele K. Primary dermatological care in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1984;34:22-3.
- Johnson ML, Johnson KG, Engel A. Prevalence, morbidity, and cost of dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:930-6.
- Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:512-8.
- Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999;140:672-6.

14. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002;41:151-8.
15. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-7.
16. Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol* 2000; 143:979-82.
17. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000;143:983-91.
18. Wessely SC, Lewis GH. The classification of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic. *Br J Psychiatry* 1989;155:686-91.
19. van den Bosch WJ. Forty years family-based morbidity data in general practice. *Scand J Prim Health Care Suppl* 1993;2:31-2.
20. van Weel C, Smith H, Beasley JW. Family practice research networks. Experiences from 3 countries. *J Fam Pract* 2000;49:938-43.
21. van Weel C. Validating long term morbidity recording. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:S29-32.
22. Hodgkin K. Towards earlier diagnosis in primary care. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978.
23. Classification Committee of WONCA. ICHPPC-2-defined. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1984.
24. Lu Y, Duller P, van der Valk P, Evers A. Helplessness as predictor of perceived stigmatization in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2003;4:146-50.
25. Evers AWM, Duller P, van de Kerkhof PCM et al. Invloed van huidandoeningen voor het dagelijks leven (IHDL). Een ziektespecifiek en generiek meetinstrument voor chronische huidandoeningen. [The impact of chronic skin diseases on daily life: a disease-specific and generic assessment.] *Psychologie & Gezondheid* 2007; 1: 40-49.
26. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1055-68.
27. van der Zee KI, Sanderman R. Rand-36: handleiding. Groningen: Noorderlijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken, Rijksuniversiteit Groningen, 1993.
28. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston: Health Institute, New England Medical Centre, 1994.
29. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
30. Pfenning LE, van der Ploeg HM, Cohen L, Polman CH. A comparison of responsiveness indices in multiple sclerosis patients. *Qual Life Res* 1999;8:481-9.
31. Hart HE, Bilo HJ, Redekop WK et al. Quality of life of patients with type I diabetes mellitus Health-related quality of life and healthcare resource utilization by COPD patients: a comparison of three instruments. *Qual Life Res* 2003;12:1089-97.
32. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000;80:430-4.
33. Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Puddu P, Pasquini P. Increased psychiatric morbidity in female outpatients with skin lesions on visible parts of the body. *Acta Derm Venereol* 2001;81:410-4.
34. Picardi A, Adler DA, Abeni D et al. Screening for depressive disorders in patients with skin diseases: a comparison of three screeners. *Acta Derm Venereol* 2005;85:414-9.
35. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the united states, 1990-1997. Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-75

Handeczeem bij kappers

Op woensdagmiddag 27 juni 2007 werd in Arnhem een congres georganiseerd met als onderwerp handeczeem bij kappers. Inhoudelijke en organisatorische aspecten van de kapperspoli werden door verschillende sprekers belicht. De kapperspoli heeft de afgelopen jaren veel betekend voor de werknemers in de branche met arbeidsgebonden huidklachten. De redactie feliciteert de medewerkers van de poli en met name dr. Henk van der Walle met de behaalde successen.

Pieter van der Valk
Hoofredacteur

De afgelopen jaren is de kappersbranche indringend gestimuleerd om zich bewust met gezond werken bezig te houden. De campagne Healthy Hairdresser, een initiatief van werkgevers, werknemers en SZW, heeft handeczeem bij kappers met 25% verminderd. De Kapperspoli van het Centrum voor Huid en Arbeid heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan dit succes. In de kappersbranche is een cultuuromslag gekomen, waarbij veiliger werken, gebruik van meer huidvriendelijke producten, goede huidverzorging en handschoenen vanzelfsprekend zijn.

De kennis die de Kapperspoli in de afgelopen 13 jaren heeft opgedaan bij de behandeling van ±1800 kappers



De medewerkers van de kapperspoli.

met handeczeem vormt de basis van de 'Handreiking handeczeem bij kappers' voor dermatoloog en bedrijfsarts. Deze uitgave van het Brancheplatform Kappers geeft een praktische leidraad voor de aanpak van handeczeem in de algemene praktijk dermatologie.

Blijft succes uit bij de behandeling, dan is verwijzing naar de Kapperspoli te Arnhem zinvol. Hoe langer het eczeem duurt, des te groter is de kans op ziekteverzuim en definitieve uitval in het werk.

Dr. H. van der Walle

Resultaten van een enquête in 2006 onder arts-assistenten in opleiding tot dermatoloog met betrekking tot vorm en inhoud van de opleiding

**Tim van Meurs¹, Wouter Goldschmidt², Roeland P.M. Ceulen³, Yvette Assen⁴,
Nicôle V.C.M. Kuck-Koot⁵, Peter Nijboer⁶, Marieke de Waard⁷, Wynand H.P.M. Vissers⁸**

INLEIDING

De Vereniging Arts-assistenten Dermatologie Venereologie (VADV), een subvereniging van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), vertegenwoordigt de arts in opleiding tot specialist (AIOS) dermatologie en behartigt de belangen van de AIOS. In de praktijk betekent dit dat de VADV zich met name inzet voor de opleiding tot dermatoloog. De stem van de AIOS wordt ondermeer verwoord en gehoord in het Concilium Dermatologicum, alwaar de AIOS worden vertegenwoordigd door 4 afgevaardigden uit de VADV.

Voor alle specialismen, waaronder dermatologie, wordt de structuur van de opleiding thans opnieuw vorm gegeven vanuit de Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC). Centraal hierin staan zeven algemene competenties (medisch handelen, communicatie, samenwerking, kennis en wetenschap, maatschappelijk handelen, organisatie en professionaliteit) waarop de AIOS beoordeeld wordt. Er wordt eveneens getoetst op specialisme specifieke eindtermen. In Canada is dit opleidingsstelsel al geïntroduceerd in 1996.¹ In 2004 is er onder de Canadese AIOS dermatologie een enquête gehouden om na te gaan in hoeverre dit stelsel reeds geïmplementeerd is en welke competenties adequaat onderwezen worden en welke meer aandacht behoeven.² Recentelijk ondergaat in Groot-Brittannië het dermatologie onderwijs een zelfde verandering als in Canada, waarbij competentie-gericht onderwijs centraal staat.³

In Nederland is dit opleidingsstelsel momenteel in ontwikkeling. Korte klinische beoordelingen zullen binnenkort verplicht worden en is er gestart met het onderverdelen van de dermatologische deelgebieden in themakaarten. Aan de hand van deze themakaarten waarin de zeven competenties verweven zijn, wordt de AIOS gedurende zijn opleiding beoordeeld. Zowel voor de opleiders als de AIOS zijn deze kaarten een leidraad om de vordering van de opleiding te volgen.

Kortom de opleiding tot dermatoloog is in beweging. Vanuit het Concilium Dermatologicum kwam het verzoek om te inventariseren wat de visie van de AIOS op de ideale opleider en opleiding is. De VADV zag dit als een geschikt moment om een enquête op te stellen waarin de visie van de AIOS dermatologie op de ideale opleider en opleiding naar voren komt.

METHODE

In het voorjaar van 2006 werd aan de AIOS van elk Universitair Medisch Centrum gevraagd gezamenlijk tien stellingen aan te dragen die betrekking hebben op de ideale opleiding en de ideale opleider. Deze stellingen werden verzameld en opmerkingen met gelijke strekking werden samengevat tot één stelling. Zo ontstonden er 16 stellingen met betrekking tot de ideale opleider en 19 met betrekking tot de ideale opleiding, waarbij de laatste werden opgedeeld in stellingen met betrekking tot de werkvloer en de opleiding zelf. Om enige kwantificering aan te brengen werd in september 2006 gevraagd om drie punten te geven aan de stelling die het belangrijkste werd gevonden, twee punten aan stelling 2 en één punt aan stelling 3.

Behalve de stellingen over opleider en opleiding werden de AIOS ook enkele vragen gesteld met betrekking tot de situatie na afronding van de opleiding. Deze vragen konden met ja en nee beantwoord worden. De resultaten van de enquête werden voor het eerst besproken op de landelijke assistentendag Dermatologie op 4 november 2006. De gehele enquête en een deel van de resultaten zijn opgenomen als bijlage 1.

Afdeling Dermatologie

¹Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam (thans Medisch Centrum Rijnmond-Zuid), ²Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³Academisch Ziekenhuis Maastricht, ⁴Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, ⁵Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁶Leids Universitair Medisch Centrum, ⁷Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁸Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.

Correspondentie:

T. van Meurs, Afdeling dermatologie, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid
Postbus 9119 - 3007 AC Rotterdam, Tel: 010-291 1725
E-mail: tvmeurs@hotmail.com

Samenvatting

Vanuit het Concilium Dermatologicum kwam het verzoek om te inventariseren wat de visie van de AIOS op de ideale opleider en opleiding is, nu er een nieuw competentie gericht opleidingssysteem geïmplementeerd gaat worden. De Vereniging Arts-assistenten Dermatologie Venereologie (VADV) zag dit als een geschikt moment om een enquête op te stellen waarin de visie van de AIOS dermatologie op de ideale opleider en opleiding naar voren komt. Er was een respons van 92% (108 ingevulde enquêtes/118 verstuurd). Uit de vragenlijst over de ideale opleiding komt naar voren dat voldoende tijd voor het zien van patiënten, een goede sfeer, adequate feedback van stafleden, een opleiding tot allround dermatoloog, structureel onderwijs en de mogelijkheid voor een keuzestage of perifere stage als meest belangrijk beoordeeld worden. Voor de opleider worden de volgende eigenschappen als meest belangrijk beschouwd: goede didactische en communicatieve vaardigheden, is laagdrempelig aanspreekbaar en een mentor, komt op voor belangen van AIOS, is enthousiasmerend en sturend met betrekking tot de toekomst en ontwikkeling van de AIOS. Meer dan de helft (56% (60/108)) van de AIOS denkt dat de grote instroom van AIOS de laatste jaren een negatieve invloed heeft op kwaliteit van de opleiding en 79% (85/108) denkt dat het een ongunstige impact heeft op de arbeidsmarkt voor dermatologen. Slechts 5% (5/108) van de AIOS ambieert een volledige academische carrière na afronding van de opleiding. Het is van groot belang om te peilen hoe het nieuwe onderwijs systeem geïmplementeerd wordt en hoe de AIOS en opleiders dit ervaren, zodat een goede kwaliteit van de opleiding gewaarborgd blijft.

Summary

The Concilium Dermatologicum has requested to conduct an inquiry into the current opinion of residents dermatology concerning the ideal dermatological tutor and residency program, as a new competency orientated educational system is about to be implemented. The Society of Dermatological Residents (VADV) decided to perform this survey. There was a 92% response rate (108 surveys completed/118 surveys sent). The questionnaire shows that residents attach great importance to the following postulations concerning the educational programme: enough time during consultancy of patients, pleasant ambience, adequate feedback of tutor, educational training programme to become all-round dermatologist, structural dermatological teaching and possibility to have training in a non-academic centre. Residents took most interest in the following features of the ideal dermatological tutor: Good didactic and communicative skills, the tutor should be accessible and a mentor, stands up for the interests of residents, kindles enthusiasm and provides guidance to residents. More than half of the residents (56% (60/108)) feels worried about the large cohort of new residents the past few years with possible lowering of the quality of the educational programme and 79% (85/108) fears diminished job opportunities after graduating. Only 5% (5/108) of the residents favours a fulltime academic career. It is of importance to evaluate the new educational programme to ensure a good quality of the educational programme.

AIOS, Enquête - Opleiding - Dermatologie**Resident - Survey - Training - Dermatology****RESULTATEN**

De resultaten van alle UMC's zijn gezamenlijk weergegeven. In totaal werden er 118 enquêtes verstuurd en zijn er 108 terug ontvangen (92% respons). Van de 108 AIOS die de enquête ingevuld hebben waren er 36 man (33%) en 72 vrouw (67%). Ongeveer 2/3 (74/108) van de AIOS zit in opleidingsjaar 1 t/m 3 (tabel 1). Een fulltime academische carrière na afronding van de opleiding wordt geambieerd door 5% (5/108) van de AIOS, een gecombineerde baan door 39% (42/108) (tabel 2). Gemiddeld willen de AIOS na hun opleiding vier dagen per week werken. Geen enkele AIOS wil minder dan drie dagen gaan werken (tabel 3). De top 5 van stellingen die door de AIOS het meest belangrijk gevonden worden met betrekking tot de opleiding en ideale opleider staan weergegeven in tabel 4, 5 en 6. Uit de vragenlijst over de ideale opleiding komt naar voren dat voldoende tijd voor

het zien van patiënten, een goede sfeer, adequate feedback van stafleden, een opleiding tot allround dermatoloog, structureel onderwijs en de mogelijkheid voor een keuzestage of perifere stage als meest belangrijk beoordeeld worden. Voor de opleider worden de volgende eigenschappen als meest belangrijk beschouwd: goede didactische en communicatieve vaardigheden, is laagdrempelig aanspreekbaar en een mentor, komt op voor belangen van de AIOS, is enthousiasmerend en sturend met betrekking tot de toekomst en ontwikkeling van de AIOS (bijlage 1). Negenentwintig procent (31/108) van de AIOS wil zijn/haar opleiding in deeltijd doen en 52% (16/31) van deze groep doet inderdaad de opleiding in deeltijd.

Meer dan de helft van de AIOS (56%, 60/108) heeft behoefte aan een website voor AIOS en 31% (33/108) zou graag een alleen voor AIOS toegankelijk internetforum krijgen.

Tabel 1. Verdeling van mannen en vrouwen over de opleidingsjaren.

Opleidingsjaar	Vrouwen (72)	Mannen (36)	Vrouwen en mannen (108)
Opleidingsjaar 1 t/m 3	68% (49/72)	69% (25/36)	69% (74/108)
Opleidingsjaar 4 en 5	32% (23/72)	31% (11/36)	31% (34/108)

Tabel 2. Voorkeur voor de werksituatie na afronding van de opleiding.

Werksituatie	Vrouwen (72)	Mannen (36)	Vrouwen en mannen (108)
Academisch	3% (2/72)	8% (3/36)	5% (5/108)
Perifeer	54% (39/72)	53% (19/36)	56% (61/108)
Gecombineerd	43% (31/72)	39% (14/36)	39% (42/108)

Tabel 3. Gewenst aantal werkdagen na afronding van de opleiding.

Werkdagen	Vrouwen (72)	Mannen (36)	Vrouwen en mannen (108)
3 dagen per week	13% (9/72)	0	8% (9/108)
3,5 dagen per week	17% (12/72)	0	12% (13/108)
4 dagen per week	58% (42/72)	61% (22/36)	58% (63/108)
4,5 dagen per week	10% (7/72)	14% (5/36)	11% (12/108)
5 dagen per week	3% (2/72)	25% (9/36)	10% (11/108)
Gemiddeld aantal dagen per week	3,87	4,32	4,01

Vrijwel alle AIOS (89%, 96/108) geven aan behoefte te hebben aan onderwijs over management en praktijkvoering. De AIOS vinden dat de volgende deelgebieden van de dermatologie in de toekomst zeker in het takenpakket van de dermatoloog dienen te blijven, dan wel te komen: cosmetische dermatologie 94% (101/108), SOA-zorg 83% (90/108), proctologie 45% (49/108) en gecompliceerde chirurgie 75% (81/108).

Meer dan de helft (56%, 60/108) van de AIOS denkt dat de grote instroom van AIOS de laatste jaren een negatieve invloed heeft op de kwaliteit van de opleiding en 79% (85/108) denkt dat het een ongunstige impact heeft op de arbeidsmarkt.

BESPREKING

Uit de hier besproken enquête onder alle arts-assistenten dermatologie, die gehouden werd naar aanleiding van de vraag uit het Concilium over de opleidingswensen van de AIOS, komen enkele belangrijke aspecten naar voren. De resultaten van deze enquête werden maart 2007 gepresenteerd tijdens een conciliumvergadering. Naar aanleiding van de uitkomsten werden enkele adviezen gegeven aan het concilium.

Een zeer belangrijk punt is de ongerustheid van meer dan de helft van de AIOS over de invloed van de grote instroom van AIOS op kwaliteit van de opleiding. Het blijft onduidelijk of dit slechts een gevoel is of dat AIOS merken dat ze inderdaad minder spreekuren en verrichtingen kunnen doen waardoor ze misschien nog wel aan de opleidingsjaren voldoen, maar beduidend minder ervaring opdoen.

Tevens is er ongerustheid over de arbeidsmarkt voor dermatologen. In september 2006 waren er 118 AIOS dermatologie. Binnen de komende vijf jaar moet er voor 118 dermatologen een plek beschikbaar komen. Volgens de gegevens van deze enquête willen AIOS gemiddeld vier dagen per week werken. Dit is in veel perifere ziekenhuizen een fulltime betrekking. Als men een stopleeftijd van 62 jaar hanteert zullen er volgens het BIG-register tussen 2006 en 2010 (in vijf jaar) 60 dermatologen uitstromen. Er spelen zoveel factoren een rol dat een correcte afstemming van vraag en aanbod vrijwel onmogelijk is. Of de ongerustheid van de AIOS terecht is kunnen we dan ook niet zeggen. Wel lijkt het raadzaam om bij een nieuwe berekening het feit dat de AIOS gemiddeld vier dagen per week willen werken na hun opleiding mee te nemen. Van de 31 AIOS die deeltijdopleiding zouden willen, doen er momenteel 16 werkelijk hun opleiding in deeltijd. Wij hebben niet gevraagd wat de reden hiervan is. Enkele AIOS hebben de vraag geïnterpreteerd als "zou je nu of in de toekomst je opleiding in deeltijd willen doen". Toch zouden we willen benadrukken dat zeker in dit tijdsperk het mogelijk zou moeten zijn om in deeltijd de opleiding te kunnen doen.

Er is grote behoefte aan onderwijs over (ziekenhuis-) management en praktijkvoering. Cosmetische dermatologie, SOA-zorg en gecompliceerde chirurgie worden door de AIOS als belangrijke aspecten van de dermatologie beschouwd. Met name voor de cosmetische dermatologie is binnen de huidige opleiding in de meeste UMC's weinig aandacht. Of er behoefte is aan meer nadruk op cosmetiek binnen de opleiding hebben we niet gevraagd. Door iets minder dan de helft van de AIOS wordt proctologie als een belangrijk deelgebied beschouwd.

Tabel 4. Top 5 van stellingen die betrekking hebben op de ideale opleiding en dan met name met betrekking tot de werkvloer (aantal punten dat deze stelling kreeg).

1. Opleiding gaat boven productie (159)
2. Goede enthousiasmerende opbouwende sfeer (93)
3. Stafleden geven adequate feedback (78)
4. Tijd voor verdiepen in complexe patiënten/ziektebeelden (77)
5. Stafleden zijn laagdrempelig te benaderen (74)

Uit de vragenlijsten met betrekking tot de ideale opleider en opleiding komen enkele opvallende resultaten naar voren. Zo is er duidelijke behoefte aan een perifere of keuzestage. Tevens wordt het krijgen van structureel onderwijs als zeer belangrijk ervaren. De punten die genoemd zijn voor de ideale opleider hebben alles te maken met een veilig en stimulerend opleidingsklimaat; de ideale opleider dient communicatief te zijn, enthousiasmerend en op te komen voor de belangen van AIOS. Het grote belang van een excellente opleider gedurende de dermatologie opleiding wordt benadrukt door James, die aangeeft dat een speciaal trainingsprogramma voor een toekomstige ‘Clinician-Teacher’ erg belangrijk is.⁴ In een dergelijk trainingsprogramma voor academische dermatologen zou dan uitgebreid aandacht moeten zijn voor onderwijsvaardigheden, administratie, klinisch onderzoek en klinische dermatologie.

Slechts 5% van de AIOS ambieert een fulltime academische carrière. Uit respons van de AIOS op de jaarlijkse landelijke assistentendag (4 november 2006) bleek dat het verschil in salariering tussen het UMC en perifere ziekenhuizen een gedeeltelijke verklaring hiervoor is. Ongeveer 30% van de AIOS zou deeltijds in een UMC willen werken. Er is dus wel degelijk een wens van de AIOS om zich bezig te houden met onderwijs en onderzoek, maar niet fulltime. Reck et al. onderzochten waarom AIOS dermatologie interesse in een academische carrière verliezen.⁵ Zij vonden dat bureaucratie, salariering, gebrek aan effectief mentorschap, ontbrekende carrièrebegeleiding en een slechte infrastructuur belangrijke factoren waren om niet voor een academische carrière te kiezen. Kia et al. onderzochten de positief voorspellende waarde van de uitspraak van beginnende AIOS om na de opleiding voor een academische carrière te kiezen. Zij vonden dat de positief voorspellende waarde hiervan laag is en dat de AIOS dus tijdens hun opleiding interesse in een academische carrière lijken te verliezen.⁶ In Nederland maar ook in de VS is het salaris van een beginnend academisch dermatoloog beduidend lager dan dat van een beginnend perifeer dermatoloog. Tierney et al. suggereren dat de gevonden verschillen in salariering tussen een beginnend academisch dermatoloog en een beginnend perifeer dermatoloog in de VS een AIOS kan ontmoedigen academisch te gaan werken.⁷ De meeste AIOS doen een perifere stage en enkele zelfs een perifere

deelopleiding. Het is voor de AIOS dan ook mogelijk om de werkzaamheden in de periferie met die in het UMC goed te vergelijken.

De opleiding tot dermatoloog is in beweging. Thans wordt er een nieuw curriculum ontwikkeld, maar ook na afronding hiervan staat de dermatologie en dus de opleiding niet stil. Net als in Canada lijkt het ons zinvol om na het invoeren van de zeven competenties en de themakaren na te gaan in hoeverre de competenties echt ingevoerd zijn in de opleiding. Tevens zou geïnventariseerd moeten worden in hoeverre de AIOS tevreden zijn met de verschillende onderdelen binnen het curriculum en wat de actuele toekomstplannen zijn van de AIOS.^{1,2}

Voor de toekomst blijft het uiterst belangrijk om te peilen hoe het nieuwe onderwijs systeem geïmplementeerd wordt en hoe de AIOS en opleiders dit ervaren, zodat een goede kwaliteit van de opleiding gewaarborgd blijft. De VADV rekent dit tot haar taken en verantwoordelijkheden en zal zorg dragen voor meer frequent onderzoek naar de mening van AIOS betreffende de opleiding tot dermatoloog. In veel UMC's wordt discipline overstijgend onderwijs gegeven over management gerelateerde zaken. Wij denken dat bij deze vorm van onderwijs aan AIOS dermatologie de zaken rondom de praktijkvoering in de breedste zin van het woord centraal zou moet staan. De VADV is zich thans dan ook aan het beraden hoe dit onderwijs vorm moet krijgen en hoe dit aangeboden kan worden.

Tenslotte willen we het concilium nogmaals benadrukken rekening te houden met de wens van de AIOS voor deeltijdopleiding. Bij een eventuele verdere uitbreiding van het aantal opleidingsplaatsen dient de kwaliteit van de opleiding voorop te blijven staan. Tevens lijkt het ons zinvol na te gaan of de (nieuwe) opleiding aansluit bij de interesse van de AIOS in cosmetische dermatologie en complexe dermatochirurgie.

Tabel 5. Top 5 van stellingen welke betrekking hebben op de ideale opleiding en dan met name het onderwijs (aantal punten dat deze stelling kreeg).

1. Is een opleiding tot allround dermatoloog, beheersing van alle facetten (289)
2. Overdracht, structureel onderwijs (126)
3. Keuzestage (indien gewenst perifeer) (68)
4. Stage specifieke duidelijke eindpunten / leerdoelen (48)
5. Deeltijdopleiding is mogelijk (27)

Tabel 6. Top 5 van stellingen welke betrekking hebben op de ideale opleider (aantal punten dat deze stelling kreeg).

1. Heeft goede didactische en communicatieve vaardigheden (157)
2. Heeft tijd om een mentor te zijn en is laagdrempelig aanspreekbaar (90)
3. Komt op voor belangen van AIOS (61)
4. Is enthousiasmerend (55)
5. Is sturend met betrekking tot de toekomst en ontwikkeling van de AIOS (46)

LITERATUUR

- Freiman A, Natsheh A, Barankin B, Shear NH. Dermatology postgraduate training in Canada: CanMEDS competencies. *Dermatol Online J* 2006;12:6.
- Freiman A, Barzilai DA, Barankin B, Natsheh A, Shear NH. National appraisal of dermatology residency training: a Canadian study. *Arch Dermatol* 2005;141:1100-4.
- Griffiths CE. Competency assessment of dermatology trainees in the UK. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:571-5.
- Reck SJ, Stratman EJ, Vogel C, Mukesh BN. Assessment of residents' loss of interest in academic careers and identification of correctable factors. *Arch Dermatol* 2006;142:855-8.
- Kia KF, Gielczyk RA, Ellis CN. Academia is the life for me, I'm sure. *Arch Dermatol* 2006;142:911-3.
- Wu JJ, Ramirez CC, Alonso CA, Mendoza N, Berman B, Tyring SK. Dermatology residency program characteristics that correlate with graduates selecting an academic dermatology career. *Arch Dermatol* 2006;142:845-50.
- Tierney E, Kimball AB. Median dermatology base incomes in senior academia and practice are comparable, but a significant income gap exists at junior levels. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:213-9.
- James WD. On the importance of the clinician-educator. Dermatology fellowship for academic clinician teachers. *Arch Dermatol* 1998;134:151-3.

Bijlage 1. Enquête.

De ideale opleiding

Gaarne bij de 3 belangrijkste stellingen (zowel bij het deel over onderwijs als bij het deel over de werkvloer) een cijfer vermelden (3,2 en1). De stelling welke u beoordeelt met het cijfer 3 wordt door u het meest belangrijk gevonden, 2 voor een iets minder belangrijke stelling en het cijfer 1 nog iets minder belangrijk. Gelieve dus niet meer dan 3 cijfers in te vullen.

De Ideale opleiding - Onderwijs Cijfer (3,2,1)

1. Is een opleiding tot allround dermatoloog, beheersing van alle facetten.	289
2. Adequate gevalideerde toetsing	12
3. Overdracht, structureel onderwijs	126
4. Onderwijs over praktijkvoering, juridische en financiële aspecten.	20
5. Deeltijdopleiding is mogelijk	27
6. Kritisch leren beoordelen wetenschappelijke literatuur	23
7. Biedt mogelijkheid voor promotieonderzoek	22
8. Keuzestage (indien gewenst perifeer)	68
9. Stage specifieke duidelijke eindpunten / leerdoelen	48

De Ideale opleiding - Werkvloer

Cijfer (3,2,1)

10. Opleiding gaat boven productie	159
11. Bij start opleiding meer tijd per patiënt (inwerkperiode)	21
12. Tijd voor verdiepen in complexe patiënten/ziektebeelden	77
13. Stafleden zijn laagdrempelig te benaderen	74
14. Stafleden zijn roostervrij bij supervisie	28
15. Stafleden geven adequate feedback	78
16. Goede logistiek door ondersteunend personeel	31
17. Eigen goed uitgeruste werkplek	23
18. Goede enthousiasmerende opbouwende sfeer	93
19. Voldoende patiëntencontacten per AIOS	51

De Ideale opleider

Cijfer (3,2,1)

20. Heeft goede didactische en communicatieve vaardigheden	157
21. Is enthousiasmerend	55
22. Is objectief	17
23. Heeft plezier in opleiden	37
24. Is empathisch	4
25. Neemt verantwoordelijkheid	20
26. Is innovatief, gaat met de tijd mee	29
27. Heeft respect voor de ambities van anderen	23
28. Is sturend met betrekking tot de toekomst en ontwikkeling van de AIOS	46
29. Is zichtbaar op de werkvloer, heeft eigen spreekuren	17
30. Is een allround dermatoloog	36
31. Geeft opbouwende kritiek	31
32. Is niet noodzakelijkerwijs ook afdelingshoofd	7
33. Heeft tijd om een mentor te zijn en is laagdrempelig aanspreekbaar	90
34. Stimuleert en begeleidt wetenschappelijk onderzoek	15
35. Komt op voor belangen van AIOS	61

Overige vragen

Svp omcirkelen wat correct is.

1. Ik ben MAN / VROUW
2. Ik zit in opleidingsjaar: 1 / 2 / 3 / 4 / 5
3. Ik zou graag perifeer / academisch / perifeer en academisch(gecombineerd) willen werken.
4. Hoeveel dagen per week wilt u gaan werken als u uw opleiding heeft afgerond:
1 / 2 / 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5
5. Ik wil mijn opleiding in deeltijd doen: JA / NEE
6. Ik doe mijn opleiding in deeltijd: JA / NEE
7. Ik heb behoefte aan een gesloten internet Forum voor AIOS Dermatologie: JA / NEE
8. Ik heb behoefte aan een (gesloten) website voor AIOS Dermatologie: JA / NEE
9. Ik heb behoefte aan onderwijs (bijvoorbeeld door de NVDV georganiseerd) met betrekking tot management en praktijkvoering: JA / NEE
10. De volgende deelgebieden van de dermatologie dienen in de toekomst zeker in het takenpakket van de dermatoloog te blijven, dan wel te komen:
 - Cosmetische dermatologie: JA / NEE
 - SOA-zorg: JA / NEE
 - Proctologie: JA / NEE
 - Gecompliceerde chirurgie: JA / NEE
11. Ik denk dat de grote instroom van AIOS dermatologie van de laatste jaren een ongunstige invloed heeft op:
 - de kwaliteit van opleiding JA / NEE
 - op de arbeidsmarkt JA / NEE
12. Ik heb de volgende suggesties voor op de website:
13. Opmerkingen:

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Panniculitis van de oogleden bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie

S. Neve¹, J.M. van de Kamp², Th.M. Starink¹

INLEIDING

In 1972 werd voor het eerst de relatie tussen alfa-1-antitrypsine en panniculitis beschreven.¹ Alfa-1-antitrypsine-deficiëntie is een genetische afwijking die gekarakteriseerd wordt door lage serumwaarden van alfa-1-antitrypsine. Alfa-1-antitrypsine is een serine protease remmer en een zogenaamd acute fase eiwit; bij trauma, infectie, ziekte en zwangerschap wordt het opgereguleerd en inactieveert onder andere het proteolytische enzym elastase dat vrijkomt uit neutrofiële granulocyten. Op deze wijze wordt het lichaam beschermd tegen excessieve weefselschade.

De meeste bekende aandoeningen bij een alfa-1-antitrypsine-deficiëntie zijn longemfyseem en neonatale cholestase. Maar ook levercirrhose, niet-infectieuze hepatitis, pancreatitis, membranoproliferatieve glomerulonefritis, persistentende cutane vasculitis en panniculitis komen voor.

Tot op heden zijn er in de literatuur slechts ongeveer 40 casus beschreven van alfa-1-antitrypsine gerelateerde panniculitis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 16-jarig meisje werd in 2006 doorverwezen door een dermatoloog uit een perifeer ziekenhuis wegens sinds 5 maanden bij herhaling (4x) optredende pijnlijke zwellingen van de boven- en onderoogleden, zowel enkel- als dubbelzijdig. Deze zwellingen waren ongeveer twee weken aanwezig en door druk op het oog erg pijnlijk. Bovendien beperkten zij het openen van de ogen. Er waren geen duidelijke uitlokkende factoren

zoals make-up gebruik, eten van bepaalde voedingsmiddelen of trauma. Patiënte had geen koorts ten tijde van de zwellingen.

Eenmaal was elders getracht de zwelling te ontlasten waarbij er gele, dikke vloeistof uit was gekomen. Er werd geen kweek gemaakt. Differentiaaldiagnostisch werd aldaar aan angio-oedeem en acuut contacteczeem gedacht. Allergologisch onderzoek liet bij intracutane testen positieve reacties zien op diverse voedingsmiddelen (aardappelen, appel, selderij, garnalen) en bij epicutane testen een positieve reactie op nikkel.

De laatste 2 keren kreeg patiënte een afbouwschema prednison mee en levocetirizine 5 mg eenmaal per dag. Toen ze zich bij ons presenteerde, gebruikte zij nog 20 mg prednison per dag.

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt astma bronchiale en heterozygote alfa-1-antitrypsine-deficiëntie type MZ. Dit was in 1999 vastgesteld door middel van fenotypering op verzoek van de kinderarts.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan het rechter bovenooglid (en in mindere mate aan het onderooglid) een forse (4 bij 2 cm), onregelmatige erythemateuze subcutane zwelling die geel doorschemerde (zie figuur 1).

Bij palpatie was de zwelling warm, pral gespannen en pijnlijk.

Het linker bovenooglid vertoonde als restafwijking van een vorige zwelling nog een vaag begrensd, bleekrode, lichtgeel doorschemerende plaque van ongeveer 1 cm.



Figuur 1. Rechteroog bij presentatie.

¹ Afdeling Dermatologie en ² Klinische Genetica, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Dermatologie.
T.a.v. Drs. S. Neve, De Boelelaan 1117, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
e-mail: s.neve@vumc.nl, Telefoonnummer: +316204440124

Onder verdenking van panniculitis bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie, werd een huidbiopt afgenomen. Bij het afnemen van het biopt kwam er een gele, olieachtige substantie uit de laesie. Differentiaaldiagnostisch kon worden gedacht aan een cellulitis. Daarom werd er een kweek afgenomen (na afname van het biopt) en routine bloedonderzoek verricht.

Histologisch onderzoek (zie figuur 3 en 4)

Epidermaal geen bijzonderheden. Het subcutane vetweefsel toonde focaal een celrijk, deels neutrofiel, met name lobulair gelegen ontstekingsinfiltraat en forse necrotisering. Beide breidden zich uit in de onderste lagen van de dermis. Conclusie: acute panniculitis met destructie van onderhuids vetweefsel passend bij alfa-1 antitrypsine-deficiëntie panniculitis.

Kweek

Geen micro-organismen.

Laboratoriumonderzoek

Bezinking 2 mm/1^e uur, Hb 8,1 mmol/l., trombocyten $280 \times 10^9/l.$, leukocyten $9,2 \times 10^9/l.$, creatinine 88 $\mu\text{mol}/l.$, natrium 140 mmol/l., kalium 4.4 mmol/l., Leverfuncties: geen afwijkingen. Alfa-1-antitrypsine in het verleden (01-06-1999): 0,84 g/l (normaalwaarde destijds: 0,80-2,00 g/l).

Diagnose

Panniculitis bij heterozygote alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.

BESCHOUWING

Kliniek

In de literatuur zijn er vanaf 1972 tot op heden ongeveer 40 casus beschreven van panniculitis bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.² Waarschijnlijk krijgen minder dan 1 op de 1.000 mensen met alfa-1-antitrypsine-deficiëntie een necrotiserende panniculitis.³ De meeste patiënten zijn tussen de 40 en 60 jaar, maar de aandoening kan op iedere leeftijd optreden. De man/vrouw-verdeling is ongeveer gelijk.²

Bij lichamenlijk onderzoek worden geïndureerde erythemateuze subcutane nodi gezien. Ulceratie en/of uitvloed van gele, olieachtige vloeistof zijn zeer belangrijke diagnostische tekenen. Bij een panniculitis die ulcereert moet altijd aan alfa-1-antitrypsine-deficiëntie worden gedacht. De panniculitisplekken worden vooral gezien op de extremiteiten en dijen.² In de literatuur zijn wij geen andere gevallen tegengekomen van panniculitis van de oogleden. Wel is ooit een casus beschreven van een 75-jarige man met een lobulaire, necrotiserende panniculitis van de oogleden waarbij de diagnose alfa-1-antitrypsine-deficiëntie werd overwogen. Het serum alfa-1-antitrypsine-gehalte was normaal, maar fenotypering (zie onder) werd niet verricht.⁴

Samenvatting

Een 16-jarig meisje bezocht onze polikliniek met sinds 5 maanden recidiverende pijnlijke zwellingen van de oogleden met uitvloed van gele olieachtige substantie bij manipulatie. Haar voorgeschiedenis vermeldde heterozygote alfa-1-antitrypsine-deficiëntie (type MZ, vastgesteld door middel van fenotypering op verzoek van kinderarts in 1999).

Onder verdenking van panniculitis op basis van een alfa-1-antitrypsine-deficiëntie werd een huidbiopt genomen. Histologisch onderzoek ervan bevestigde de diagnose.

Waarschijnlijk wordt alfa-1-antitrypsine-deficiëntie gerelateerde panniculitis ondergediagnosticeerd. In de literatuur zijn ongeveer 40 casus beschreven. De meeste van deze patiënten waren homozygoot voor alfa-1-antitrypsine-deficiëntie. Toch blijkt zo'n 30% van de patiënten heterozygoot te zijn. Ulceratie en/of uitvloed van een gele olieachtige substantie zijn zeer kenmerkende verschijnselen waarbij altijd aan deze vorm van panniculitis moet worden gedacht. De definitieve diagnose kan worden gesteld op het specifieke histologische beeld en serumbepaling van alfa-1-antitrypsine of fenotypering op alfa-1-antitrypsine-deficiëntie. In dit artikel zal de therapie van deze specifieke panniculitis behandeld worden.

Summary

A sixteen-year old girl visited our outpatient dermatology clinic with complaints of recurrent painful swellings of the eyelids since 5 months.

Her medical history mentioned heterozygous alpha 1-antitrypsin deficiency (MZ-type, diagnosed by phenotyping, ordered by her pediatrician).

Because alpha 1-antitrypsin deficiency associated panniculitis was suspected, a skin biopsy was taken. Histological examination confirmed the diagnosis.

The alpha 1-antitrypsin deficiency associated panniculitis is probably underdiagnosed. In the literature there are approximately 40 case-reports described.

Most of these patients were homozygous for alpha 1-antitrypsin deficiency (70%). Ulceration and/or yellow oily discharge are characteristic symptoms; one should then always be aware of this form of panniculitis. The definite diagnosis is made on the characteristic histological findings and serum alpha 1-antitrypsin determination or phenotyping on alpha 1-antitrypsin deficiency. We will briefly discuss the treatment of this specific form of panniculitis.

panniculitis - necrotiserend - alfa-1-antitrypsine-deficiëntie - heterozygoot - fenotypering

panniculitis - necrotizing - alpha 1-antitrypsin deficiency - heterozygous - fenotyping



Figuur 2. Rechteroog na 2 weken behandeling met dapsone 100 mg en prednison afbouwschema.

Het klinisch beloop is wisselend. Koorts en andere systemische verschijnselen zijn zeldzaam. In tegenstelling tot andere, bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie voorkomende verschijnselen die zich in vele jaren ontwikkelen, ontwikkelt de panniculitis zich in enkele dagen. Bij ongeveer 35% van de patiënten ging een trauma aan het ontstaan of een exacerbatie vooraf.² De duur varieert van een enkele korte episode tot meerdere episodes gedurende vele jaren. Complicaties die bij alfa-1-antitrypsine-deficiëntie panniculitis beschreven zijn, zijn steriele abscessen in de lever en de milt, pleuravocht en zelfs overlijden.

Histologie

Bij histologisch onderzoek vertoont alfa-1-antitrypsine-deficiëntie panniculitis een vooral lobulaire, neutrofiële panniculitis met uitgebreide necrose van de vetlobuli en – anders dan bij andere vormen van panniculitis – soms ook van de dermis. Ook kenmerkend voor deze vorm van panniculitis is de focaliteit. Tussen grote gebieden van normale vetcellen liggen gebieden van necrotische vetcellen met veel neutrofielen en histiocyten. Soms is er sprake van collageendegeneratie en elastolyse met destructie van vetsepten waardoor de necrotische vetcellen lijken te drijven. In latere stadia zijn er minder neutrofielen en necrotische vetcellen. Er worden dan meer lymfocyten, histiocyten en fibrose gezien. Een enkele keer wordt ook een vasculitisbeeld gezien. Bij immunofluorescentieonderzoek zouden vasculaire deposities van complement, C3 en IgM gezien zijn.^{2,7,8}

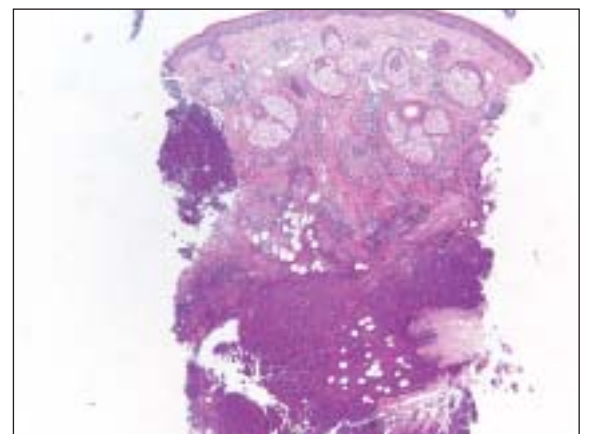
Genetische achtergrond

Het alfa-1-antitrypsine-eiwit, gecodeerd op het protease inhibitor locus (PI) op chromosoom 14q32.1, is een zeer polymorf gen.^{8,9} Tot op heden zijn er tientallen mutaties van het PI-gen bekend. Veel varianten zijn geassocieerd met een normale enzymspiegel. Andere resulteren in enzymdeficiënties en/of veranderd functioneren van het enzym.^{2,9} De verschillende eiwitvarianten werden vroeger onderscheiden op basis van snelheid waarmee ze voortbewegen bij gel electroforese. Dit zegt iets over de mate waarin de eiwitten gepolymeriseerd zijn. Bij sterke polymerisatie zijn de moleculen groter maar is er minder werkzaam eiwit. Bij een nulmutatie wordt helemaal geen eiwit gevormd. Deze variant is dus

niet zichtbaar bij electroforese. De meest voorkomende (electroforese)fenotypen zijn M = medium, S = slow, Z = very slow. De M-vorm van het AAT-allel (allelfrequentie van 0,95) is het meest voorkomend en is geassocieerd met een normale enzymspiegel. Het S-fenotype geeft een milde reductie van de enzymspiegel. De Z-vorm van het allel heeft de hoogste polymerisatiepotentie. Het Z-fenotype (ZZ of Z0) geeft dan ook een ernstige reductie van de enzymspiegel. Tegenwoordig is iso-electrische focusering de meest gebruikte methode van fenotypering. De nomenclatuur van de hoofdgroepen - M, S, Z, etc - is echter nog wel afgeleid van de gelelectroforese.

Heterozygote patiënten met MS fenotype, MZ/M0 fenotype en SZ/S0 fenotype hebben respectievelijk enzymwaarden van ongeveer 80%, 60% en 35% van de enzymwaarde van een MM individu.⁹ Met de serumwaarden van alfa-1-antitrypsine kan dus een schatting gemaakt worden van het fenotype. Echter, een normale enzymwaarde kan een heterozygoot fenotype (MZ/M0/MS) niet geheel uitsluiten (zoals bij onze patiënt in 1999). Bij een vermoeden op alfa-1-antitrypsine-deficiëntie is fenotypering dan belangrijk.¹¹

De prevalentie van het Z-allel bij Europese Kaukasiërs is 1-2%.¹² Het ZZ-fenotype is de meest frequente oorzaak van klassieke alfa-1-antitrypsine-deficiëntie geassocieerd met longemfyseem. Het is controversieel of het MZ-fenotype een verhoogde kans geeft op het ontwikkelen van longemfyseem. Het is daarom opmerkelijk dat van de mensen met alfa-1-antitrypsine geassocieerde panniculitis 30% heterozygoot is (MZ, M0, MS). Een verklaring hiervoor kan zijn dat er bij een acute ontsteking toch te weinig opregulatie van alfa-1-antitrypsine plaatsvindt. Ook maken zowel enzymwaarden als fenotypering geen onderscheid in functioneel en minder functioneel -maar isoelectroforetisch hetzelfde- eiwit. Nog een andere verklaring zou kunnen zijn dat er andere (nog onbekende) enzymdeficiënties aanwezig moeten zijn om het volledige klinische beeld van alfa-1-antitrypsine-deficiëntie panniculitis te ontwikkelen. Bleumink en Klokke beschrijven een patiënt met panniculitis met een gecombineerde deficiëntie van antichymotrypsine en alfa-1-antitrypsine.¹³



Figuur 3. Lobulaire panniculitis met necrose van vetcellen en verloren gaan van vetsepten (HE-kleuring, vergroting 20x).

Pathofysiologie

Bij patiënten met een van de bovengenoemde vormen van alfa-1-antitrypsine-deficiëntie produceert de lever- en de macrofagen- niet genoeg alfa-1-antitrypsine en ontstaat een protease-antiproteïnase dysbalans. In het bloed is alfa-1-antitrypsine verantwoordelijk voor 90% van de remming van proteolytische enzymen.⁴ Hierdoor worden proteolytische enzymen- met name trypsin, maar ook chemotrypsine, neutrofiële elastase, pancreatische elastase, serine protease, collagenase- die vrijkomen uit onder andere neutrofiële granulocyten en macrofagen tijdens ontstekingen, infecties en traumata, minder goed geïnactiveerd. Ook andere enzymen zoals plasmin, trombine, factor VIII en kallikreïne worden niet goed geïnactiveerd. Dit leidt tot een variabel klinisch beeld van weefselschade, stollingsstoornissen, afweerstoornissen en stoornissen in het vrijkomen van peptidhormonen.⁸

Behandeling

De behandeling bestaat uit twee delen; ten eerste behandeling van de panniculitis en voorkomen van recidieven, ten tweede genetische counseling. Voor dit laatste verwijzen wij naar de richtlijnen van de American Thoracic Society uit 2003.³ Alhoewel goede populatiestudies naar de kans op longemfyseem bij heterozygote patiënten ontbreken, lijkt een advies te stoppen met roken ook op zijn plaats voor heterozygote patiënten om de kans op een ongunstige balans tussen proteasen en antiproteasen in de longen – en daarmee obstructieve longziekten – te verkleinen. Naast de vele andere schadelijke effecten van sigarettenrook, kunnen de oxidanten in de sigarettenrook alfa-1-antitrypsine (verder) inactiveren.³

In de literatuur worden verschillende behandelingen beschreven zoals prednison, dapson, doxycycline, colchicine en Prolastin® (het enzym alfa-1-antitrypsine zelf). Dapson en Prolastin® lijken het meest effectief te zijn. Bij 85,7% procent van de patiënten die dapson kreeg, trad klinische genezing op. Dapson werkt waarschijnlijk door het blokkeren van de myeloperoxidase van neutro-

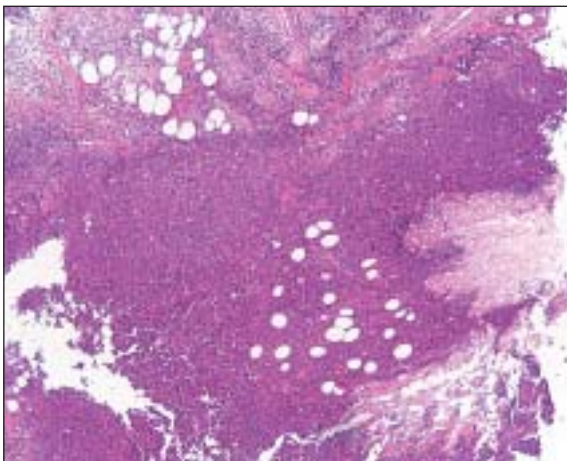
fiele granulocyten. Myeloperoxidase op zijn beurt blokkeert de functie van alfa-1-antitrypsine.^{7,14} Ook is een goed en snel – binnen enkele dagen- effect beschreven van toediening van Prolastin®.¹⁵ Maar dit is niet overal beschikbaar en bovendien kostbaar.^{2,16,17} Colchicine, dat net als dapson op de functie van neutrofielen ingrijpt, is een andere optie. In de literatuur zijn drie casus met goed effect op colchicine beschreven.²

87,5% Van de patiënten die behandelden werd met antibiotica van de tetracycline groep, reageerde hier goed op.² Deze antibiotica hebben een anti-inflammatoir effect via werking op de serineproteasen door een mogelijk directe inhibitie van deze enzymen door de chelatie van calcium en zink. De proteasen hebben calcium en zink nodig om te functioneren. Mogelijk verhinderen doxycycline en tetracycline ook het goed functioneren van lymfocyten en de chemotaxis van neutrofielen.^{14,18,19} De casus zijn niet eenduidig over het therapeutisch effect van prednison. De meeste patiënten zouden niet reageren op prednison.⁵

Sommige case-reports melden een goed effect op NSAID's, hydroxychloroquine, azathioprine en cyclosporine.^{8,16} Ook levertransplantatie is ooit beschreven als succesvolle behandeling.²⁰

Bij onze patiënte verdwenen de afwijkingen de eerste en tweede keer vanzelf na ongeveer twee weken. De derde en vierde keer kreeg zij elders prednison 20 mg per dag. De zwellingen verdwenen hierdoor niet sneller. Wij gaven de laatste episode 100 mg dapson per dag erbij en bouwden de prednison af. De zwellingen namen weer snel af (zie figuur 2). Tot op heden trad er geen nieuw recidief op. Nu, na drie maanden, bouwen wij de dapson af. Genetische counselling en familiescreening hadden in het verleden reeds plaatsgevonden.

Met deze casus willen wij de clinicus erop attent maken bij een necrotiserende panniculitis altijd aan alfa-1-antitrypsine-deficiëntie te denken en, als dit nog niet gedaan is, serum alfa-1-antitrypsine concentraties te bepalen of zelfs fenotypering te laten verrichten bij patiënten met een serum alfa-1-antitrypsine waarde die op de grens van normaal ligt.



Figuur 4. Uitvergroting van figuur 3 (HE-kleuring, vergroting 50 x).

LITERATUUR

1. Warter J, Storck D, Grosshans E, Metais P, Kuntz JL, Klumpp T. Weber-Christian syndrome associated with an alpha-1 antitrypsin deficiency. Familial investigation. *Ann Med Interne (Paris)* 1972;123:877-82.
2. Geraminejad P, DeBloom JR, Walling HW, Sontheimer DR, VanBeek M. Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: the MS variant. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:645-55.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.
4. Baumgarten R, Trüeb R, Bruckner L, Schmid U, Speiser P, Burg G. Recurrent eyelid tumor in necrotizing panniculitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;200:529-31.
5. Parr DG, Stewart DG, Hero I, Stockley RA. Panniculitis secondary to extravasation of clarithromycin in a patient with alpha 1-antitrypsin deficiency (phenotype PiZ). *Br J Dermatol* 2003;149:410-3.

6. Yesudian PD, Dobson CM, Wilson NJ. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis (phenotype P1ZZ) precipitated postpartum and successfully treated with dapson. *Br J Dermatol* 2004;150:1222-3.
7. Su WP, Smith KC, Pittelkow MR, Winkelmann RK. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol* 1987;9:483-90.
8. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
9. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-64.
10. Byth BC, Billingsley GD, Cox DW. Physical and genetic mapping of the serpin gene cluster at 14q32.1: allelic association and a unique haplotype associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Hum Genet* 1994;55:126-33.
11. Walling H, Geraminejad P. Determine alpha-1 antitrypsin level and phenotype in patients with neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:373-4.
12. Filaci G, Contini P, Barbera P, Bernardini L, Indiveri F. Autoantibodies to neutrophilic proteases in a case of panniculitis by deficit of alpha 1-antitrypsin. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1289-90.
13. Bleumink E, Klokke HA. Protease-inhibitor deficiencies in a patient with Weber-Christian panniculitis. *Arch Dermatol* 1984;120:936-40.
14. Humbert P, Faivre B, Gibey R, Agache P. Use of anticolagenase properties of doxycycline in treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:189-94.
15. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, Ferguson BJ, McGregor AD, Hedges AR et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (ProLactin®). *Br J Dermatol* 2002;147:1258-61.
16. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E. Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:487-90.
17. Kjus T, Lützow-Holm C, Christensen OB. Treatment of panniculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency with alpha 1-protease inhibitor. *Acta Derm Venereol* 2003;83:462-3.
18. Chng WJ, Henderson CA. Suppurative panniculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiSZ phenotype) treated with doxycycline. *Br J Dermatol* 2001;144:1282-3.
19. Ginarte M, Rosón E, Peteiro C, Toribio J. Treatment of alpha 1-antitrypsin-deficiency panniculitis with minocycline. *Cutis* 2001;68:86-8.
20. O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:480-2.
21. Smith KC. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *Int J Dermatol* 2004;43:698.
22. Phelps RG, Shoji T. Update on Panniculitis. *Mt Sinai J Med* 2001;68:262-7.
23. de Oliveira P, Paz-al. Melgar L, Takahashi MDF, Nico MMS, Rivitty EA, Mendrone A Jr. Tatsui NH. Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis treated with plasma exchange therapy. *Int J Dermatol* 2004;43:693-7.
24. Smith KC, SU WP, Pittelkow MR, Winkelmann RK. Clinical and pathological correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:684-92.
25. Mahadeva R, Chang WW, Dafforn TR, Oakley DJ, Foreman RC, Calvin J et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha 1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1999;103:999-1006.
26. Wilson Cox D. Alpha 1-antitrypsin deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al., red. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:4125-57.

Alopecia areata en schildklierfunctie-onderzoek: bepaal ook de thyroïd peroxidase-antistoffen!

S.G. van der Linden,¹ R.J. van Dooren-Greebe,² V.J.M. Pop³

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 11-jarige meisje met alopecia areata van het hoofd en de wenkbrauwen bezoekt onze polikliniek. Anamnese en klinisch onderzoek leveren geen andere afwijkingen op. De moeder van patiënte is bekend met alopecia areata universalis en schildklierziekte. Diverse familieleden van moeders kant zijn bekend met schildklierziekten.

¹ afd. dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen, ² afd. dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, ³ huisarts, Hoogleraar Eerstelijnszorg, vakgroep klinische gezondheidspsychologie, Universiteit van Tilburg

Correspondentieadres:
Dr. R.J. van Dooren-Greebe, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch, Postbus 90153
5200 ME Den Bosch, E-mail: rensvdg@home.nl

Wegens de associatie van AA met auto-immuunschildklierziekte (AT) en de positieve familieanamnese wordt bij ons patiëntje de TSH en vrij T4 bepaald, alsmede de thyroïd peroxidase antistoffen (TPO-Ab). De TPO-Ab concentratie blijkt duidelijk verhoogd te zijn: 495 IU/ml (ref. waarde 0-60 IU/ml). Daarop wordt besloten bij moeder eveneens de schildklierparameters te bepalen. Wegens een Graves hyperthyreoïdie in het verleden heeft zij een hemithyreoïdectomie ondergaan en wordt zij thans behandeld met 100 microgram levothyroxine. De TPO-Ab (voorheen microsomale antilichamen genoemd) zijn bij haar nog nooit bepaald. Ook bij moeder blijken de TPO-Ab sterk verhoogd te zijn: 1035 IU/ml. Bovendien blijkt bij follow-up van haar schildklierfunctie dat zij maar matig is ingesteld: de TSH bedraagt 15 mIU/l (ref. waarde 0,4-4 mIU/l) en de fT4 17 pmol/l (ref. waarde 12,0-22,0 pmol/l).

Bij haar dochter is sprake van een subklinische auto-immuungecompromitteerde schildklier met (nog) normale schildklierfuncties. Omdat moeder bekend is met een Graves hyperthyreoïdie is het zeer goed mogelijk dat de verhoogde concentratie van TPO-Ab bij de patiënte van 11 jaar een voorbode is van een nog manifest te worden Graves hyperthyreoïdie.

Voor haar AA wordt patiënte uiteindelijk behandeld met ciclosporine per os in een dosis van 4 mg/kg/dag. Hier bestaat een indicatie voor vanwege de door patiënte beoefende sport (synchroon zwemmen op wedstrijd-niveau waarbij de haarprothese blijkt los te laten in het water). Opmerkelijk is dat na drie maanden ciclosporine gebruik, de TPO-ab dalen van 495 naar 203 IU/ml.

Overleg met de internist levert het volgende advies op: naast follow-up van de patiënte en vragen naar schildklier gerelateerde klachten, regelmatige controles van de schildklierfunctie (tweemaal per jaar) bij patiënte, zeker in de groeifase. Er bestaat een sterk verhoogd risico voor het manifest worden van een auto-immuun schildklierziekte: hetzij een Graves disease (positieve familie anamnese) hetzij een Hashimoto thyreoiditis. Indien een schildklierfunctiestoornis manifest wordt dient onmiddellijk te worden gestart met behandelen teneinde groei- en ontwikkelingsstoornissen te voorkomen. Bij eventuele zwangerschappen in de toekomst dient in de postpartum periode ernstig rekening te worden gehouden met het optreden van een postpartale schildklierfunctiestoornis.

BESPREKING

Alopecia areata is in 8 tot 47% van de patiënten geassocieerd met AT, veelal met de ziekte van Hashimoto (hypothyreoïdie) en de ziekte van Graves.^{2,4} De grote variatie hierin lijkt voornamelijk demografisch bepaald te zijn waarbij leeftijd of sekse of uitgebreidheid van de alopecia nauwelijks van invloed blijken te zijn.^{2,5} De meeste vormen van AT kenmerken zich door een lymfocyttaire infiltratie van de schildklier vaak in aanwezigheid van antistoffen tegen de schildklier.¹ Het gegeven dat AA vaak met andere auto-immuunziekten (zoals AT) samengaat rechtvaardigt het vermoeden van een onderliggende non-specifieke auto-immuun-diathese.

TPO-Ab komen voor bij 90-95% van de Hashimoto-patiënten en in ruim 75% van de patiënten met de ziekte van Graves.

Wat is de betekenis van een sterk verhoogde TPO-Ab concentratie bij een nog normale schildklierfunctie? Uit de inmiddels klassieke prospectieve studie van 20 jaar bij een 2000-tal mensen uit de algehele populatie in Whickham (UK) is gebleken dat de kans om hypothyreoïdie te ontwikkelen bij mensen met schildklierantilichamen met normale TSH-waarden 8 keer zo hoog is bij vrouwen en 25 keer zo hoog bij mannen ten opzichte van patiënten die geen antilichamen hebben.⁶ De schildklier testen TSH, fT4 en TPO-Ab zijn niet duur en de

Samenvatting

Alopecia areata (AA) komt vaak samen voor met andere auto-immuunziekten zoals auto-immuun-schildklierziekte (AT). De dermatoloog zal daarom bij een patiënt met AA de schildklierfunctie bepalen met behulp van de TSH en het fT4. Bij een normale schildklierfunctie wordt vaak geconcludeerd dat er geen sprake is van een schildklier auto-immuunziekte. Dat dit niet altijd de juiste conclusie is wordt aan de hand van een patiënte van 11 jaar met AA geïllustreerd. Bij het bepalen van schildklierfunctie (TSH, fT4) werden geen afwijkingen gevonden doch een aanvullende bepaling van de thyroïd peroxidase antilichamen (TPO-Ab) leverde een duidelijk verhoogde titer op zoals vaak wordt gezien bij de ziekte van Hashimoto en de ziekte van Graves. Verhoogde concentraties van TPO-Ab brengen een sterk verhoogd risico met zich mee voor het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie. Omdat dit ziektebeeld zich aanvankelijk vaak manifesteert met atypische klachten wordt de diagnose nogal eens gemist. Wij pleiten ervoor om bij patiënten met AA de TPO-Ab te bepalen naast de TSH en fT4 en tevens om deze bepalingen regelmatig te herhalen, bijvoorbeeld jaarlijks.

Summary

Alopecia areata (AA) is often associated with autoimmune diseases, like autoimmune thyroid disease. Many dermatologists will therefore screen on thyroid disease by determining the TSH and fT4 levels. If these levels are within normal ranges it is often concluded that the presence of autoimmune thyroid disease is unlikely. This assumption is not always correct, which is illustrated by an 11-year-old patient with AA, presented here. Laboratory tests on thyroid function (TSH, fT4) were normal, however additional tests showed clearly increased thyroid antibody titers (TPO-Ab), as seen in Hashimoto's and Graves disease. Patients with increased TPO-Ab levels have an increased risk of developing clinical hypothyroidism or hyperthyroidism. This disease often presents with atypical complaints and can easily be missed. We advice to include the determination of TPO-Ab levels regularly (e.g. annually) with TSH and fT4 in patients with AA.

alopecia areata - auto-immuunschildklierziekte - thyroïd peroxidase antistoffen

alopecia areata - autoimmune thyroid disease - thyroid peroxidase antibodies

meeste laboratoria kunnen deze bepalingen zelf uitvoeren of gedeeltelijk elders laten verrichten.

Het hebben van TPO-Ab betekent dat er sprake is van schildklierlijden: er vindt een auto-immuunestructuur plaats van schildklierweefsel. Aanvankelijk kan dit proces, veelal lokaal in de schildklier, nog door gezond

schildklierweefsel worden gecompenseerd. Dit kenmerkt zich in (nog) normale TSH- en FT4-waarden. Echter, in de tijd zal de schildklierreserve uitgeput raken en zal een functiestoornis optreden, in het begin vaak (jaren) zonder klachten of juist met atypische klachten. Daarom is het raadzaam om bij een patient met AA en verhoogde TPO-Ab het schildklierfunctieonderzoek jaarlijks te herhalen. Vooral bij kinderen in de groei is het van belang om AT vroeg te detecteren en zo nodig te behandelen: schildklierhormoon is cruciaal voor een normale groei en ontwikkeling. Omdat het klinisch beeld van een beginnende hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie (zeker bij kinderen en adolescenten) vaak atypisch is, brengt de vaststelling dat er sprake is van een verhoogde TPO-Ab waardevolle informatie met zich mee omtrent de patiënten met AA met een verhoogd risico op een AT.

Verhoogde TPO-Ab titers komen voor bij 5-8% van de vrouwen in de fertile levensfase. Ruim 25% van de vrouwen met insuline-afhankelijke diabetes hebben verhoogde TPO-Ab en een Bulgaarse studie beschreef een auto-immuunthyreoïditis bij 47% van de patiënten met AA.² Voor het screenen van patiënten met AA op een eventueel schildklierprobleem wordt over het algemeen geadviseerd te volstaan met de bepaling van de TSH. Gezien het voorgaande willen wij pleiten voor het uitbreiden van de diagnostiek van AT met een bepaling van TPO-Ab. Tevens adviseren wij om bij een patiënt met AA de schildklierparameters (TSH, fT4 en TPO-Ab) met enige regelmaat te blijven controleren.

Uit de literatuur is niets bekend over het effect van ciclosporine op schildklierantilichamen. Een verklaring hiervoor kan zijn dat slechts weinig patiënten met AA met ciclosporine worden behandeld en dat bij deze patiënten geen follow-up van de TPO-Ab wordt gedaan. Het mogelijke effect (het is bekend dat TPO-Ab concentraties ook vanzelf kunnen fluctueren) van dit geneesmiddel op de TPO-Ab concentratie vonden wij

evenwel vermeldenswaardig. Gelet op het korte tijdsbestek waarin een en ander geschiedde is de meest waarschijnlijke verklaring dat de auto-immuunschildklier-aandoening (deels T-cell gemedieerd) goed reageert op immunosuppressieve therapie (ciclosporine).

Deze casus illustreert het belang van de bepaling van TPO-Ab naast de gebruikelijke schildklierparameters (TSH en fT4) bij patiënten met alopecia areata en de noodzaak tot het regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks) herhalen hiervan. Tevens illustreert deze casus het belang van de familie-anamnese. In ca. 21% van de patiënten met AA is er sprake van een positieve familie-anamnese van tenminste een eerstegraads familielid.⁵ Deze cijfers ondersteunen de gedachte dat genetische factoren bijdragen aan het ontstaan van alopecia areata.

LITERATUUR

1. Weetman AP, Autoimmune Thyroid disease. *Autoimmunity* 2004;37:337-40.
2. Kurtev A, Iliev I. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005;44:457-61.
3. Nanda A, Alsalah QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairi I. Thyroid function, autoantibodies and HLA tissue typing in children with Alopecia Areata. *Pediatric Dermatology* 2002;19:486-91.
4. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachva-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
5. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R et al, Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:627-32.
6. Vanderpump MPJ, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
7. Moreno JC, Oscana MS, Velez A. Ciclosporine and alopecia areata. *J European Acad Dermatol Venereol* 2002;16:417-8.
8. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic ciclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: A clinical and immunopathological evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-7.

VERBEELDING VAN DE HUID

Littekenliefdes

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Het beschadigen of vernielen van kunstwerken is van alle tijden. Het begon met de klassieke iconoclasten die zich verzetten tegen het maken en vereren van afbeeldingen ('iconen' – vandaar de term 'iconoclast'). De Beeldenstorm die woedde in de Nederlanden (najaar 1566), die gericht was tegen rooms-katholieke heiligdommen, is een historisch voorbeeld uit de vaderlandse geschiedenis. De motieven van de beeldenstormers waren religieus. Puur financieel gewin lag ten grondslag aan de roof en beschadiging van het beeld De denker van Rodin, uit het Singer Museum in Laren, in januari 2007. Men wilde het beeld omsmelten. Heuse vernielzucht dreef de man die in het Stedelijk Museum in 1986 het vermaarde doek *Who's afraid of Red, Yellow and Blue III* van Barnett Newman in repen sneed. Maar er zijn nog andere motieven voor iconoclasme. Wij noemen er twee: beschadiging als kunstdaad en beschadiging uit liefde voor littekens.

BESCHADIGING ALS KUNST

De Amerikaanse kunstenaar Robert Rauschenberg gumde in 1953 een tekening uit van zijn landgenoot Willem de Kooning, en noemde het 'werk': *Erased de Kooning drawing, 1953, inkt en potlood op papier, 64X55 cm (bezit kunstenaar)*. Hij voerde deze actie uit met medeweten van De Kooning... Maar wat was het nu: een vernietigde De

Kooning? Een briljante kunstdaad van Rauschenberg? Een gezamenlijke De Kooning/Rauschenberg? Wie zal het zeggen... Maar zijn daad kreeg een onverwacht gevolg toen tijdens een tentoonstelling in New York de Amerikaanse beeldhouwer Mark di Suvero op zijn beurt een gat sloeg in een werk van Rauschenberg, en zichzelf vervolgens verdedigde met de uitspraak: 'Look what Rauschenberg did to De Kooning'.¹

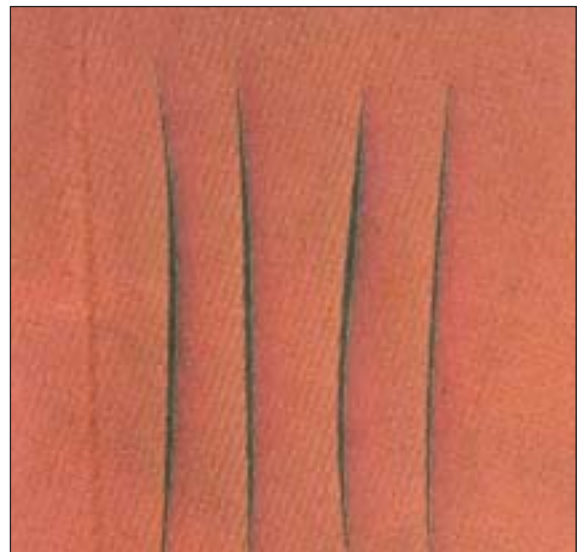
Beschadiging kan ook veel liefdevoller gestalte krijgen, bijvoorbeeld via het zoenen van een kunstwerk.²

Het noemen van een kus als vorm van vernieling is geen grap, want een kus lijkt op een diepe snee in het doek van een schilderij, in de huid van het schilderij dus.

HUIDSNEDES

De Italiaanse kunstenaar Luciano Fontana (1899-1968) was bij leven al beroemd. Bijna elk zichzelf respecterend museum bezit wel een Fontana. Zijn werk is uiterst herkenbaar, want zijn 'watermerk' is diepe sneden (*tagli*) in zijn schilderijen. Daarbij ging hij uiterst geconcentreerd te werk. Hij kon soms wel een uur staren naar een doek, vooraleer hij met een stanleymes het doek open kerfde. Van één tot soms wel vijftien snedes. Hij sprak zelf overigens niet van schilderijen maar van 'ruimtelijke gedachten of plannen' (*concetti spaziali*). Kunsterica Bianca Stigter schreef: 'Saai wordt dat niet, het gebaar laat zich herhalen, als een kus of een boterham met kaas. (...) Na Fontana is er nog veel geschilderd, maar niet veel gesneden'.³

Als geen ander kunstenaar koesterde Fontana de littekens op zijn werk. Litteken en liefde kunnen dus heel goed samengaan.



Luciano Fontana: Ruimtelijke gedachte, Afwachting, 1961.



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

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

HET WOEKEREND WEEFSEL DER HERINNERING

In het bovenstaande is louter sprake van littekens op een metaforische huid: een kunstwerk. Maar hoe zit het met littekens op de menselijke huid, in het licht van onze stelling dat littekens en liefde prima samen kunnen gaan? Hiervoor nemen we een casus uit de belletristiek, en wel de prachtige Duitse *coming of age* roman *Het midden van de wereld* van Andreas Steinhöfel. De verteller van de roman is een jongen, Phil, met een bijzondere en uiterst eigenzinnige, alleenstaande moeder, Glass geheten. Over haar familie is Glass weinig te spreken, behalve over Gable, een ver familielid. Gable is een zeevaarder, met alle klassieke uiterlijke kenmerken. Een beetje grof gebouwd, zongebruind, getaande huid, sterke handen, en in prima conditie. 'Als enige uiterlijke bijzonderheid valt een litteken op dat zijn linkerbovenarm ontsiert en waar ik als kind bang voor was. Het litteken is diep en groot, en kruipt als woekarend weefsel over de huid eronder. Vroeger kreeg ik vaak de indruk dat het op de een of andere manier leefde, want telkens als Gable bij ons kwam, leek het een iets andere vorm te hebben gekregen, alsof het een amoëbe was die zijn schijnvoetjes nu eens uitstrecte naar de ene kant en dan weer naar de andere, en zo millimeter voor millimeter groeide.'⁴

Dermatologen zijn zeer wel bekend met littekens, zoals bijvoorbeeld de fraaie uitdrukking 'litteken in het bloed', gebezigd bij syfilis. En een litteken dat alsmaar verandert? Dermatologische oortjes zullen zich spitsen, want zij kennen het fenomeen van littekens die twee keer zo hard terugkeren als je ze er met een mes uitsnijdt. Keloïd heet zoiets: een bindweefselproliferatie die wordt gekenmerkt door huidkleurig of gelig, soms lichtrood, glanzend weefsel dat als een bloedzuiger opzwellt. Meestal ontstaat dit keloïdale weefsel na een trauma, maar soms treedt het spontaan op, vooral op de borst. Bij de blanke bevolking komt keloïd niet vaak voor, maar bij negroiden is het bepaald niet zeldzaam. Sommige Afrikaanse stammen brengen met opzet bij zichzelf sneden aan waardoor soms prachtige kunstzinnige patronen ontstaan.



Littekentatuages op de huid van Nuba-vrouwen.

Het is jammer voor huidartsen, maar de dermatologische leerboekenrealiteit verbleekt eens te meer bij de poëtische werkelijkheid van de schone letteren. Later, veel later, hoort Phil - inmiddels bijna zeventien jaar oud - de achtergronden van het litteken. Zijn 'oom' Gable vertelt, terwijl hij achteloos streekt over zijn litteken, over die ene grote liefde in zijn leven, Alexa geheten. Zij woonden samen maar kregen, om redenen die Gable zich niet meer herinnert, ruzie in de keuken. Alexa werd woedend en, tsja, ze had toevallig een mes in haar handen... De wond was klein, het litteken echter vrij groot. En diep. Toen Alexa hem uiteindelijk helemaal verliet, verkocht Gable het huis, verbrandde al haar brieven en alle foto's die hij van haar genomen had. Gable: 'Ik speelde zelfs met het idee om het hele huis in brand te steken. Ik wilde niets houden wat me aan haar herinnerde. In het begin tenminste. Ik wist dat ze niet zou terugkomen.'

De spijt hierover kwam, zoals bij spijt meestal het geval is, veel later. Behalve de herinnering had Gable niets tastbaars meer van zijn grote liefde, behalve... dat litteken. Op dat moment kijkt hij Phil - die in Gable een rolmodel ziet - door-dringend aan, en zegt: 'Ik was bang dat het op een dag ook zou verdwijnen. Daarom neem ik elk jaar een keer een mes...' Phil kan het verder niet aanhoren. Verbijsterd als hij is dat een volwassen man jaarlijks een litteken opensnijdt als pijnlijke herinnering aan de teloorgegangene geliefde.



MERKLAP

Het litteken maakt Gable herkenbaar uit duizenden, het litteken bepaalt zelfs in hoge mate zijn individualiteit. Daarmee grijpt Steinhöfel terug naar de meest beroemde litteken-drager uit de westerse cultuur: Odysseus. Na twintig jaar afwezigheid wordt deze tijdens een voetwassing herkend door Euryclea, zijn oude voedster, aan het litteken dat hij bij een everjacht opliep aan zijn been.

Littekens zijn culturele watermerken op de huid. En dan maakt het niet uit, hoe dat litteken ontstond: een kus, een mes, de tanden van een zwijn, als kunstuiting of een onversneden liefde.

LITERATUUR

1. Pontzen R. In naam van de kunst - Provocatie om de provocatie. *Vrij Nederland*, 15-3-1997: 39/40.
2. NRC Handelsblad 24-7-2007.
3. Stigter B. Tientallen taglia bij elkaar - De schrik is geweest en wil begrepen worden. *NRC Handelsblad, Cultureel Supplement* 5-7-1996:1332.
4. Steinhöfel A. *Het midden van de wereld*. Lemniscaat, Rotterdam 2005.

 VERENIGINGSNIEUWS

HIV-AIDS-IRIS, 25 jaar 'ervaring', Nederland, Afrika, Brazilië

Ben Naafs

In het begin van de jaren '80 werd eerst in Het Binnengasthuis en later in het AMC een groep jonge homoseksuele mannen gezien die regelmatig behandeld moesten worden voor anale condylomen. Sommige ontwikkelden ook infecties als moeilijk te behandelen pityriasis versicolor, verrucae en zelfs mollusca contagiosa en herpes zoster. Langzamerhand ontstond het idee dat wat we zagen hetzelfde was als beschreven werd in de VS.

Er was net een 'stempeltest' ontwikkeld om de CMI (Cell-Mediated Immunity) te testen middels 'recallantigenen' en een groot aantal van onze patiënten is getest, terwijl we een onderzoek deden naar hun gewoonten en gedragingen. We waren er van overtuigd dat we de oorzaak van de verminderde immuniteit hadden gevonden toen we aan konden tonen dat er een duidelijke relatie was tussen de immunosuppressie en het gebruik van poppers (amylnitriet).

In 1981 namen we bij een patiënt een biopt van een chronische anale ulceratie. In dit biopt waren tekenen van drie virale infecties zichtbaar, herpes, HPV en cytomegalie.

Niet lang daarna werden we in consult geroepen bij dezelfde man, die sterk vermagerd met chronische diarree was opgenomen op interne, met de vraagstelling of de plekken in zijn hals Kaposi zouden kunnen zijn. De plekken leken in het geheel niet op de Kaposi zoals ik uit Ethiopië kende, ze leken het meest op zuigplekken. Het biopt echter bevestigde de diagnose Kaposi en de man overleed kort daarna aan massieve bloedingen uit intestinale laesies. In hetzelfde jaar werden nog meer patiënten gezien en verloren met infecties; herpes, syfilis e.a. Inmiddels was het duidelijk geworden, dat een retrovirus verantwoordelijk was voor de immunosuppressie.

In 1983 in Zimbabwe zag ik jonge mensen, mannen en vrouwen met varicella, herpes zoster, reuze

condylomen en verrucae planae, waar ik aanvankelijk de diagnose epidermodysplasia verruciformis op stelde. De varicella zoster-infecties weet ik aan de trek naar de grote stad van mensen uit geïsoleerde 'communities'. Pas toen ik meer en meer opportunistische infecties en ernstig seborrhoïsch eczeem zag werd het me duidelijk dat we ook hier met een HIV-infectie van doen hadden, maar dan bij heteroseksuelen. Na illegaal testen werd het bevestigd. We vonden toen al dat meer dan 25% van de werkers die we testen geïnfecteerd waren (1985). Ik nam altijd veel foto's van onbegrepen huidandoeningen waarvan het mij pas later terug in Nederland duidelijk werd dat ook die HIV-gerelateerd waren, nadat ik foto's van Colette van Hees van HIV-geïnfecteerden gezien had.

In Nederland in het Dijkzigt ziekenhuis waren er een groot aantal HIV-geïnfecteerden die met een scala aan huidafwijkingen de poli dermatologie bezochten en tot mijn schande miste ik, ondanks de mij toegeschreven ervaring, een scabies crustosa. Met een ziekenhuis epidemie als gevolg.

Vanaf 1996 bezocht ik Brazilië en Tanzania waar ik vanaf 1998 intensief de helft van het jaar werk, in ieder van de landen 3 maanden. In Tanzania zag ik tot een jaar geleden patiënten, waaronder kinderen, die we alleen maar palliatief hebben kunnen behandelen, mijn hart draaide soms om. Inmiddels is een groot aantal van mijn Zimbabwese medewerkers/sters en vrienden aan AIDS overleden.

In Brazilië was al vrij snel HAART (Highly Active Anti-retroviral Therapy) beschikbaar en zag ik de eerste IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) in de vorm van lepra. IRIS werd ook gezien in het LUMC.

Gedurende de 25 jaar dat ik me met de dermatologie bij HIV bezig heb gehouden heb ik een uitgebreide collectie dia's verzameld die bij de voordracht zijn vertoond.

Correspondentieadres:

Dr. B. Naafs

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden

E-mail: benaafs@dds.nl

De Werkgroep Tropische Dermatologie organiseert twee keer per jaar een wetenschappelijke bijeenkomst. In het voorjaar wordt er in Amersfoort een thema-avond georganiseerd en in het najaar een middag-bijeenkomst in het UMC te Utrecht. Hier vindt u een weerslag van de voordrachten die gehouden werden door collega Naafs en collega Sanders. De bijeenkomsten worden gemeld in de agenda op de NVDV website.

HIV-infectie en geselecteerde Sexueel Overdraagbare Aandoeningen. Interacties en nieuwe ontwikkelingen

C.J.G. Sanders

De wereldwijde HIV-epidemie heeft geleid tot een toenemende belangstelling voor traditionele sexueel overdraagbare aandoeningen (SOA). Deze traditionele SOA en HIV beïnvloeden elkaars natuurlijk ziektebeloop en in wisselende mate ook elkaars klinische verschijningsvormen en infectieparameters. Enkele traditionele SOA kunnen het risico van HIV-transmissie verhogen maar bieden daardoor ook mogelijkheden om effectievere preventiemaatregelen te ontwikkelen om HIV-infectie te voorkomen. Er zijn continue ontwikkelingen en veranderingen in de epidemiologie en behandelmogelijkheden van SOA en HIV die het noodzakelijk maken om preventie en therapie maatregelen steeds zorgvuldig te evalueren en op elkaar af te stemmen.

Ik bespreek voor syfilis, genitale herpes en humaan papilloma virus (HPV) infecties recente ontwikkelingen die van belang zijn voor de interactie met HIV en directe gevolgen hebben voor preventie en therapie.

In Westerse landen is er sprake van een afname van de incidentie van bacteriële SOA vanaf de late jaren '80 van de vorige eeuw tot soms historisch lage aantallen in het midden van de jaren negentig.¹ Dit leidde er toe dat er b.v. in de VS in 1999 een plan werd opgesteld door de CDC voor het uitroeien van syfilis. De afname van de incidentie werd wellicht veroorzaakt door nationale HIV preventieprogramma's die zorgden voor een toename in het condoom gebruik en een afname van het aantal seksuele partners en ander risicogedrag. De safe-sex boodschappen in de HIV campagnes wierpen zo ook hun vruchten af in de preventie van traditionele SOA. Ook de door HIV geïnduceerde sterfte zorgde ervoor dat vele individuen met hoogrisico sexueel gedrag niet meer bijdroegen aan de incidentie van bacteriële SOA.

Sinds het einde van de jaren '90 is er weer een kentering gekomen in deze trend vooral voor de incidentie van syfilis. De eerste berichten over een toename van de syfilis incidentie kwamen uit Groot-Brittannië waar in grotere steden vooral mannen die sex hadden met mannen (MSM) waren aangedaan.² Ook andere traditionele SOA zoals gonorrhoe namen soms in incidentie

toe maar de toename in patiënten met syfilis infectie was vaak vele malen groter. Deze bevindingen werden al snel ook gedaan in andere stedelijke agglomeraties in diverse landen van West-Europa en Noord-Amerika en zo ontstond een beeld van geografisch geïsoleerde syfilis epidemieën die wel een vergelijkbare trend lieten zien. Het merendeel (60-80%) van de syfilis infecties werd gezien in MSM. In sommige plaatsen ging dit ook gepaard met een toename van HIV incidentie maar in andere plaatsen bleef deze gelijk.³⁻⁵ Dit duidde mogelijk op verschillende infectie risico's, diverse seksuele netwerken of de invloed van highly active anti-retroviral therapy (HAART) op de transmissie van beide infecties. De toename van de incidentie van syfilis kan verschillende oorzaken hebben. In mensen die leven met HIV infectie is de primaire boodschap van safe-sex namelijk het voorkomen van HIV infectie niet meer van toepassing. Deze mensen krijgen tegenstrijdige adviezen over de belangrijkheid van safe-sex voor preventie van overige SOA. Het aantal sex partners nam toe evenals het aantal gelijktijdige relaties die werden onderhouden. Het gebruik van drugs leidden ook tot een groter risicogedrag. Ook in sociaal-cultureel opzicht hebben zich weer grote veranderingen voorgedaan. Veel sex contacten worden anoniem gelegd tijdens circuit party's die vaak meerdere dagen duren. Veel contacten worden makkelijker gevonden via het internet en op andere anonieme plaatsen zoals sauna's. Het internet en het wereldwijde sex toerisme hebben zeker bijgedragen aan het min of meer gelijktijdig ontstaan van de syfilis epidemie in westerse landen en de snelle verspreiding.⁶ Onze preventie adviezen moeten duidelijk eenduidig weer gericht zijn op safe-sex technieken ook voor traditionele SOA en meer verspreid worden via internetsites en tour- of reisorganisaties die evenementen organiseren.⁷ Ook is het belangrijk om te realiseren dat een belangrijk interventiemiddel in de preventie en behandeling van SOA namelijk partner waarschuwing en behandeling in geval van de vele anonieme sekspartners niet mogelijk is.

Klinisch zijn er vele case-reports die verhalen over veranderingen in het ziektebeloop van syfilis bij patiënten met HIV co-infectie. Zo kunnen er in het primaire stadium meerdere ulcera bestaan die ook langere tijd nodig hebben tot genezing (figuur 1). In het tweede stadium kunnen alle manifestaties in ernst toenemen of gepaard gaan met koorts, ulcera, oculaire afwijkingen of otitis zoals recent beschreven in dit tijdschrift (figuur 2).⁸ Ook neurosyphilis lijkt vaker voor te komen bij patiënten

Correspondentie:

C.J.G. Sanders, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Heidelberglaan 100, 3584CX Utrecht
E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl



Figuur 1.

met HIV co-infectie met tevens een verhoogd risico op neurologische complicaties en therapiefalen.⁹ Het risico op neurosyphilis neemt toe met een non-treponemale test VDRL titer > 1:32 of een CD4 aantal < 350 cellen/ml.¹⁰ Het verdient aanbeveling om patiënten met syfilis en HIV co-infectie na behandeling regelmatig te monitoren na 3, 6, 9, 12, 18, en 24 maanden om te zien of de gewenste viervoudige VDRL-titerafname optreedt. Ook is het de ervaring dat risicogedrag kan blijven bestaan en dat de kans op re-infectie met een traditionele SOA reëel is zodat regelmatige SOA screening moet worden aangeboden.

Genitale herpes wordt meestal veroorzaakt door Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) maar HSV-1 neemt als oorzaak in de westerse landen toe. Een primaire infectie verloopt meestal subklinisch maar kan ook gepaard gaan met ulcera, lymfeklierzwellen en koorts en malaise. In een prospectieve studie van 2393 HSV-2 antilichaam negatieve volwassenen die seksueel actief waren bleek dat 37% van de 155 nieuwe HSV-2 infecties slechts symptomatisch waren.¹¹ Voorafgaande HSV-1 infectie had geen invloed op HSV-2 acquisitie maar gaf 3 keer vaker een asymptomatische seroconversie.

In een studie van 144 heterosexuele paren met een bron partner met symptomatische genitale herpes werd in 70% van de patiënten transmissie van genitale herpes gevonden tijdens asymptomatische virale afscheiding.¹² In een studie van 515 bar- en hotelwerkers in Tanzania werd aangetoond dat HSV-2 de meest voorkomende genitale infectie was.¹³ HSV-2 verhoogt het HIV transmissie risico en het HIV acquisitie risico ongeveer drie maal.¹⁴ Andersom zorgt de door HIV geïnduceerde immunosuppressie voor een toename in de HSV-2 afscheiding en een verslechtering van de klinische manifestaties van HSV-2 zowel in aantal, omvang, pijn, en duur (figuur 3).¹⁵ Er zijn wereldwijd grote verschillen



Figuur 2.



Figuur 3.

in de HSV-2 seroprevalentie vooral doordat verschillende bevolkingsgroepen zijn bestudeerd met hun eigen risicogedrag. In sub-Sahara Afrika worden de hoogste seroprevalentie aantallen van HSV-2 gerapporteerd, tot wel 87%, vooral onder patiënten met HIV co-infectie.¹⁶ Recent werden optimistische cijfers gerapporteerd uit de VS waar tussen 1988 en 2004 onder de algemene bevolking een dalende trend van zowel HSV-1 als HSV-2 seroprevalentie werd gezien. HSV-2 seroprevalentie was 17% (daling van 19%), en HSV-1 seroprevalentie was 57% (daling van 7%).¹⁷

In de Amsterdamse Cohort studie werden van 1984-2003, 1847 MSM gevolgd. De HSV-1 seroprevalentie was 62% en de HSV-2 seroprevalentie was 40%. Er werd een associatie gevonden tussen HIV-1 infecties met HSV-1 infectie (Prevalence Rate Ratio 2.56, CI 1.18-5.56) en HSV-2 infectie (Prevalence Rate Ratio 2.61, CI 1.75-3.91).¹⁸

‘Syndromic management’ van genitale ulcera ziekte in Afrika bestaat uit behandeling voor syphilis en chancre. Echter in veel landen is genitale herpes de belangrijkste oorzaak geworden en voldoet de antibiotische therapie niet meer.^{13,19} Aciclovir en afgeleide middelen worden steeds goedkoper en er lopen nu studies die het effect hiervan op HIV-transmissie onderzoeken. In Malawi loopt een ‘placebo-controlled randomised controlled trial’ (RCT) naar de effecten van episodische aciclovir-therapie van genitale ulcera op HIV-transmissie. Er zijn nu 250 patiënten (204 mannen, 46 vrouwen) geïncubeerd. De initiële resultaten tonen positieve sero-

logie van HIV-1: 60%, HSV-2: 74%, Syphilis: 4%. Als oorzaak van de genitale ulcera (n=177) werd in 59% van de personen HSV-2 gevonden, *Haemophilus ducreyi* in 18%, lymphogranuloma venereum in 7%, *Treponema pallidum* in 5% en geen etiologie in 11%. Bij patiënten met HIV infectie en CD4 < 200, werd 72% van genitale ulcera veroorzaakt door HSV-2.²⁰

Een andere studie onderzocht middels een placebo-controlled RCT het effect van onderhoud valaciclovir therapie (1 g dagelijks gedurende 3 maanden) op plasma en genitale HIV-1 RNA onder HIV en HSV geïnfecteerde vrouwen. Bij de vrouwen zonder HAART (n=140) was er een vermindering van de HIV-1 RNA afscheiding met 20% tijdens tweewekelijkse bepalingen. HIV-1 RNA in plasma verminderde met 0.5 log kopieën/ml in een periode van drie maanden. In de groep vrouwen met HAART (n=60) waren er trends in de afname van de genitale en plasma HIV-1 kopieën.²¹

Deze trial lijkt aan te tonen dat het mogelijk is om patiënten met HIV en HSV-2 co-infectie minder infectieus te maken voor zowel HIV als HSV tijdens valaciclovir onderhoudstherapie.

De huidige HSV vaccins (HSV-2 glycoproteïne D) induceren zowel een cellulaire als een humorale immuunrespons maar bieden slechts gedeeltelijke bescherming tegen klinische ziekte (73%) en HSV-2 transmissie (40%) en alleen bij vrouwen zonder voorafgaande HSV-1 of HSV-2 infectie. Dit vaccin bood daarentegen geen bescherming bij mannen en bij HSV-1 seropositieve vrouwen.²²

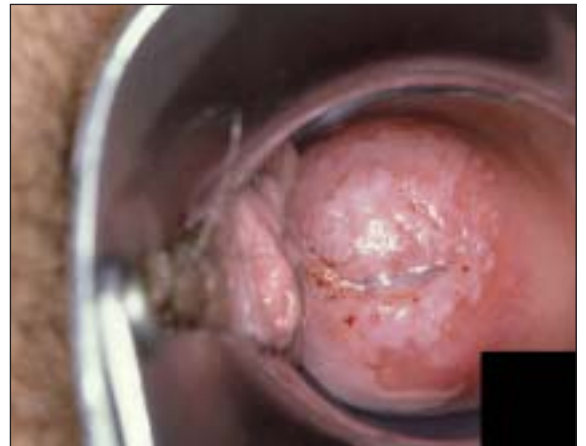
Als laatste zijn er veelbelovende nieuwe ontwikkelingen op het gebied van humaan papillomavirus infecties, cervix carcinoom en vaccinontwikkeling.

In 1975 beschreef zur Hausen de associatie tussen HPV en cervixcarcinoom²³ en in 1983 werd HPV-16 in cervixcarcinoom weefsel aangetoond.²⁴

De 7 meest prevalentie HPV typen veroorzaken 87% van alle cervixcarcinomen en in 2005 noemde de WHO, HPV infectie de primaire oorzaak voor het cervixcarcinoom. Wereldwijd komen er jaarlijks ongeveer 500.000 gevallen van cervixcarcinoom voor waarvan het merendeel in sub-Sahara Afrika. HIV co-infectie vergroot het risico op invasief cervixcarcinoom (figuur 4).

In een RCT werd het effect gemeten van HPV-16/18 L1 virus-like particle vaccin bij 1113 vrouwen met een leeftijd tussen 15 en 25 jaar.²⁵ De studie werd verricht in de VS en Brazilië en er werden drie doses gebruikt op 0, 1, en 6 maanden. De vaccin effectiviteit tegen incidentele infectie was 91.6%, en 100% tegen persisterende infectie. De vaccin effectiviteit was 92.9% tegen cytologische afwijkingen geassocieerd met HPV-16/18 infectie en het werd goed verdragen en was sterk immunogeen. In een follow-up studie van dit vaccin was er 100% effectiviteit tegen cytologische afwijkingen geassocieerd met HPV-16/18 infectie.²⁶ De vaccinatie gaf ook enige kruisbescherming tegen HPV 31 en 45.

Een andere RCT gebruikte een HPV-6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccin dat zich naast de oncogene



Figuur 4.

typen ook richt tegen HPV 6 en 11 als veroorzaker van condylomata acuminata.²⁷ In deze studie werden 551 vrouwen tussen 16 en 23 jaar in Europa, VS en Brazilië behandeld met drie doses op 0, 2, en 6 maanden. De vaccin effectiviteit tegen persisterende infectie was 89%. De vaccinatie werd goed verdragen en sterk immunogeen. Dit laatste vaccin is recent in Nederland geregistreerd.

Het is de hoop dat deze preventieve vaccins snel kunnen worden gebruikt, zeker in sub-Sahara Afrika waar de nood het hoogst is en waar de kostprijs misschien een obstakel kan vormen.

Er zijn aanwijzingen dat er regionale verschillen bestaan in de HPV-subtypes in cervixcarcinomen onder patiënten met HIV-infectie. In een recente studie van het South African Cervical Cancer Cohort werden 671 HIV-positieve vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 35,7 jaar onderzocht.²⁸ Het CD4 aantal was 254 en 71% van de vrouwen gebruikte HAART. De PAP cytologie was in 54,1% van de vrouwen abnormaal met in tweederde van de gevallen laaggradige squameuze intraepitheliale laesies en bij eenderde hooggradige squameuze intraepitheliale laesies. Bij 148 vrouwen werd HPV typing verricht en bij 83% werd hoogrisico HPV 16 en 18 infectie gevonden. De bovengenoemde vaccins zouden op grond van deze gegevens ook in deze populatie effectief moeten zijn.

Naast deze preventieve vaccins wordt er ook onderzoek gedaan naar een therapeutisch vaccin onder andere met HspE7 en dit is een combinatie van *Mycobacterium bovis* heat shock protein 65 en HPV 16 E7 proteïne. In een fase I/II trial bij patiënten met anale intraepitheliale neoplasie 2 en 3 en HIV co-infectie, 3 subcutane injecties met 4 weken interval toegediend met 100, 500 en 1000 microg.²⁹ Er werden 13 mannen en twee vrouwen behandeld en alle deelnemers hadden minstens een oncogene HPV type. In de 100 microg groep en de 500 microg groep waren er elk twee patiënten met partiële remissie en in de 1000 microg groep een patiënt met een complete remissie. Dit zijn belangrijke bevindingen omdat er een 'proof of principle' bewaarheid lijkt te zijn en waarbij het nu zaak is om de effectiviteit van het the-

rapeutische vaccin te verbeteren.

Effectievere interventies bij traditionele SOA, zoals genitale herpes en HPV infecties, bij patiënten met HIV co-infectie, laten zien dat de klinische verschijnselen verbeterd kunnen worden en dat het risico op HIV trans-

missie wellicht wordt verkleind. Aan de andere kant laat de syfilis epidemie zien dat ondanks de aanwezigheid van effectieve therapie het nog steeds belangrijk blijft om adequate preventieadviezen te blijven geven, zeker aan hoog-risico groepen.

REFERENTIES

1. Stevenson J, Heath M. Syphilis and HIV infection: an update. *Dermatol Clin* 2006;497-507.
2. Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in western Europe and the United States: Why? *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:311-31.
3. Beltrami JF, et al. *AIDS Education and prevention* 2005;17,Suppl B:49-59.
4. van der Bij AK, Stolte IG, Coutinho RA et al. Increase of sexually transmitted infections, but not HIV, among young homosexual men in Amsterdam: are STIs still reliable markers for HIV transmission? *Sex Transm Infect* 2005;81:34-7.
5. Klausner JD, Kent CK, Wong W et al. The public health response to epidemic syphilis, San Francisco, 1999-2004. *Sex Transm Dis* 2005;32:S11-8.
6. Marcus U, Bremer V, Hamouda O et al. Understanding recent increases in the incidence of STI in men having sex with men: changes in risk behaviour from risk avoidance to risk reduction. *Sex Transm Dis* 2006;33:11-7.
7. McFarlane M, Kachur R, Klausner JD et al. Internet-based health promotion and disease control in 8 cities: successes, barriers, and future plans. *Sex Transm Dis* 2005;32:S60-4.
8. van Houten AH, van Voorst-Vader PC, van Cruijsen N, et al. Syphilis en "sudden deafness": otitis luetica? *Ned T Dermatol Venereol* 2006;16:85-90.
9. Walter T, Lebouche P, Miaillhes P et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after Benzathine Penicilin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Inf Dis* 2006;43:787-90.
10. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.
11. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1432-8.
12. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the transmission of genital herpes. *Annals of Internal Medicine* 1992;116:197-202.
13. Kapiga SH, Sam NE, Shao JF et al. Herpes simplex virus type 2 infection among bar and hotel workers in northern Tanzania: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis* 2003;30:187-92.
14. Wald A, Link K. Risk of HIV infection in Herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002;185:45-52.
15. Mbopi-Keou FX, Gresenguet G, Mayaud P et al. Interactions between herpes simplex virus type 2 and HIV-1 infection in African women. *J Infect Dis* 2000;182:1090-96.
16. Mmbaga EJ, et al. International AIDS Society 2006, abstract 2181401, Toronto 2006
17. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-73.
18. Smit C, et al. International AIDS Society, Abstract 2185648, Toronto 2006.
19. Paz-Bailey G, Rahman M, Chen C et al. Changes in the etiology of sexually transmitted diseases in Botswana between 1993 and 2002: implications for the clinical management of genital ulcer disease. *Clin Inf Dis* 2005;41:1304-12.
20. Phiri S, et al. International AIDS Society, Abstract 2186973. Toronto 2006.
21. Mayaud P, et al. International AIDS Society, Abstract 2189220. Toronto 2006.
22. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652-61.
23. zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W et al. Human papilloma viruses and cancer. *Bibl Haematol* 1975;43:569-71.
24. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80:3812-5.
25. Harper DM, Franca EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
27. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
28. Firnhaber C et al. International AIDS Society, Abstract 2187326. Toronto 2006.
29. Palefsky JM, Berry JM, Jay N et al. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006;20:1151-5.

4 x bijsluiter

cover III

adv Meda Pharma Aldara fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc