

## COLOFON

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

### HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur  
Ziekenhuis Gelderse Vallei,  
afdeling Dermatologie  
W. Brandtlaan 10 | 6716 RP Ede  
Telefoon 0318-435007  
E-mail: p.arnold@nvdv.nl

### ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

### ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

### DERMATOCHIRURGIE

Dr. R.I.F. van der Waal

### DERMATOLOGIE DIGITAAL

### DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

### DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

### DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

### GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra, A. Glastra

### ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J.C.J. Hellenbrand-Hendriks

### PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

### REFERATEN

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

### RICHTLIJNEN

Dr. J.J.E. van Everdingen

### DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

### REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

### TIPS & TRICKS

Dr. H.J. Bovenschen

### AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach;  
Groningen, F. Homen; Maastricht, C. Chandeck;  
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;  
Utrecht, dr. F.M. Garritsen

### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen auteurs.

### UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Jannes van Everdingen ([j.vaneverdingen@nvdv.nl](mailto:j.vaneverdingen@nvdv.nl))  
Frans Meulenberg ([f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl))

### REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy ([L.fritschy@nvdv.nl](mailto:L.fritschy@nvdv.nl))

### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

### VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden ([info@grafitext.nl](mailto:info@grafitext.nl))

### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

### COPYRIGHT

©2018 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

### ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.  
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:  
zie redactiecoördinatie.

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;

# INHOUD

## ARTIKELN

**3** Contactallergie voor het wondzorgproduct Flaminal® hydrogel

## TEST UW KENNIS

**9** Witte gespikkelde vlekken, repigmentatie of toch niet?

## INTERVIEW MET OUD-VOORZITTER

**10** "Richt het vizier naar buiten en niet langer inwaarts"

## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

**12** Meteen 'nee' bij pinda-allergie en isotretinoïnegebruik?

**14** Aangeboren scheefstand van de halluxnagel

## DERMATOLOGIE DIGITAAL

**16** Wie heeft er eigenlijk het meeste baat bij een medische app?

## GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE, OUDE PROEFSCHRIFTEN

**18** De normale reactie van de huidtemperatuur van de mens bij wisselende omgevingstemperaturen

## KENNISQUIZ

**22** Dermatopathologie

## HUD IN DE BELLETRIE

**25** Schubbenhuid en vochtverlangen

## DOMEINEN

**29** Domeingroep Huidinfecties

## VERENIGING

**30** Kennisagenda: the story so far...

**32** Visiedocument dermatoscopie

**35** Opleiding Gespecialiseerd Verpleegkundige Dermatologie

## PROEFSCHRIFTEN

**37** Biomarkers in atopie dermatitis

**40** Through the looking glass

## INAUGURATIE

**43** Muziek in de allergologie

## ALLERGEEN

**48** Textielallergie: stof tot nadenken

## MAAK KENNIS MET ...

**50** Jorn Bovenschen

## DERMATOLOGIE IN BEELD

**51** Een onverkleerde nattende navel

## DERMATOLOGIE IN DE KUNST

**52** Periorale rhagaden als stigmata van congenitale lues

## COVERFOTO

Een detail van 'De Waarzegster' ca 1630-1635 door George de la Tour (1593-1652).

Doek 102 x 123 cm. Metropolitan Museum of Art, New York.

Meer over dit schilderij op pagina 52.

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. **ISSN 0925-8604**

## SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



# Contactallergie voor het wondzorgproduct Flaminal® hydrogel

S. Janssens<sup>1</sup>, A. Goossens<sup>2</sup>, S. Huygens<sup>2</sup>, L. Gilissen<sup>3</sup>

**De afdeling Contactallergie (Dermatologie) in het UZ Leuven is een tertiair centrum waarbij patchtests verricht worden bij een sterk vermoeden van contactdermatitis (contacteczeem), of als het oorzakelijk allergeen niet gedetecteerd werd in (een) voorgaande testsessie(s).**

Allergische contactdermatitis door farmaceutische topica (iatrogene contactdermatitis) komt voornamelijk voor bij verhoogde blootstelling aan topica en in sommige gevallen bij toegenomen penetratie in de huid. Aangenomen wordt dat bij ongeveer 1/3 van de patiënten die een contactallergie vertonen (met minstens één positieve patchtestreactie) een topisch geneesmiddel aan de basis ligt van de contactdermatitis; vaak betreft het patiënten met een beenulcus en/of stasedermatitis. [1,2]

In geval van een allergische contactdermatitis door farmaceutische topica zijn het actieve product, het vehiculum, het bewaarmiddel, of zelfs de parfumcomponenten de mogelijke oorzakelijke allergenen. [3-5]

## MATERIAAL EN METHODE

Tussen 2011 en 2017 werden 21 patiënten (zes mannen, vijftien vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, die een allergische contactdermatitis door gebruik van het wondzorgproduct Flaminal® Hydro hadden ontwikkeld, voor deze studie geselecteerd (tabel 1 / zie pagina 4 en 5). In alle gevallen ontstond rondom de wond een eczematuze reactie met vertraagde wondheling. Dertien patiënten ontwikkelden contactallergie in het kader van chronische wondproblematiek, waarbij chronisch veneuze insufficiëntie de belangrijkste oorzaak was (figuur 1); in de andere gevallen ging het om een acuut ontstaan huiddefect (postchirurgisch of traumatisch).



Figuur 1. Allergische contactdermatitis bij patiënt 9.

Patiënt 8 onderging een borstreconstructie, de postoperatieve wond werd lokaal verzorgd met Flaminal® Forte. Zij ontwikkelde een fors jeukende rode uitslag die de vorm van de pleister aannam.

Bij patiënt 12 was de wond ontstaan na behandeling van een morbus Bowen met Efudix® crème die achteraf werd behandeld met Flaminal Hydro; initieel werd dus gedacht aan een overdreven respons of mogelijke contactallergie aan een component van Efudix crème, wat uiteindelijk niet het geval bleek te zijn.

Patiënt 18 vertoonde een insectenbeet die zij lokaal verzorgde met Flaminal Hydro. Er trad geen beterschap op, integendeel de jeuk en de roodheid rondom namen verder toe.

Patiënt 20 had een handdermatitis waarvoor hij zelf gestart was met Flaminal Hydro, initieel trad een verbetering op maar nadien opnieuw een verslechtering.

Bij zes patiënten trad een strooieractie op met het ontstaan van eczematuze letsels naar de rest van het lichaam (patiënten 2, 4, 6, 10, 17, 18). Geen van de patiënten was bekend met atopisch eczeem.

Patchtests werden uitgevoerd met de standaard(basis)reeks, bijkomende reeksen en meegebrachte producten en inhoudsstoffen naargelang de klinische verdenking, met aflezingen op dag 2 en dag 4 na aanbrengen van de testen, soms ook na zes of zeven dagen.

Flaminal Hydro en/of Flaminal Forte werden telkens als dusdanig getest en de afzonderlijke inhoudsstoffen door de firma ter beschikking gesteld (tabel 2 / zie pagina 5).

Van de 21 patiënten die positief reageerden op Flaminal Hydro en/of Forte dateert het eerste geval van juni 2011, terwijl dit bij veertien van de onderzochte patiënten het laatste anderhalve jaar werd vastgesteld (oktober 2015-juni 2017).

Hierbij konden we aan de hand van patchtests met de afzonderlijke inhoudsstoffen slechts in vijf gevallen het oorzakelijke allergeen identificeren: één geval betrof polyethyleenglycol (figuur 2 / zie pagina 6), twee gevallen kaliumsorbitaat, één geval natriumalgiinaat (figuur 3 / zie pagina 6), en het laatste geval guaiacol. In alle andere gevallen waren er negatieve

<sup>1</sup> Aios dermatologie, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

<sup>2</sup> Apotheker, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

<sup>3</sup> Apotheker, doctoraatstudent Medische Wetenschappen, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

Tabel 1. Overzicht van de patiënten met een contactallergie voor Flaminal®.

n° geslacht	Leeftijd op moment van testen	Relevante positieve reacties	Concomitante reacties	Oorzakelijk inhoudsstof gevonden?	Dermatose waarvoor topicum oorspronkelijk werd gebruikt
1 M	80 jaar	Flaminal® Hydro (+), polyethyleenglycol (+)	/	ja: polyethyleenglycol	1/ traumatische wond rechervoet 2/ postoperatieve wond na excisie bcc rug
2 M	61 jaar	Flaminal® Hydro (++)	dichloorbenzylalcohol		chronische ulcera onderbenen
3 V	63 jaar	Flaminal® Forte (+)	methyltribromo glutaronitrile, linalool hydroperoxides (HP), fragrance mix I en cetylalcohol		chronisch veneuze ulcera onderbenen
4 V	29 jaar	Flaminal® Hydro (++) natriumalgiinaat (++)	nikkel, palladium, colofonium, perubalsem, limoneen HP	ja: natriumalgiinaat	schaafwond door val met fiets thv rechteronderbeen
5 M	68 jaar	Flaminal® hydro (++) Flaminal® forte (+)	iso-Betadine® dermicum, jood		traumatisch ulcus
6 V	60 jaar	Flaminal® Hydro (++)	/		chronische wond aan de linkervoet
7 V	86 jaar	Flaminal® hydro (+)	wolalcoholen, fragrance mix I (eikmos), propyleenglycol, limoneen en linalool HP, sorbinezuur, cetostearylalcohol, decyl glucoside, fusidinezuur, cetomacrogol TMF, jodium		persisterende wond zonder genezigstendens binnenkant linkervoet
8 V	52 jaar	Flaminal® Forte (++) kaliumsorbaat (+)	nikkel, para-fenyleendiamine, methylisothiazolinone, sorbinezuur	ja: kaliumsorbaat	postoperatieve wond na borstreconstructie
9 V	72 jaar	Flaminal® Hydro (++) Flaminal® Forte (++)	/		chronisch veneus ulcus linkeronderbeen
10 V	85 jaar	Flaminal® Hydro (++) Flaminal® Forte (+)	perubalsem, wolalcoholen en Amerchol®, fragrance mix I (eikmos), propyleenglycol, hydroxyhexylcyclohexeen-carboxaldehyde (Lyral®), cetylstearylalcohol, nonoxynol, chloracetamide, chlooramfenicol, chlooramine, parabenen, sorbitaansesqui-, mono-oleaat en mono-lauraat, linalool en limoneen HP		chronisch veneuze ulcera
11 M	41 jaar	Flaminal® Hydro (+++), Flaminal® Forte (+++)	quaternium-15		chronische wond onderbenen ontstaan na trauma
12 V	66 jaar	Flaminal® Hydro (++)	colofonium, fucidinezuur, gebufferde cetomacrogolcrème		morbus bowen op het onderbeen die werd behandeld met Efudix® crème
13 M	77 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® Forte (+)	methyltribromoglutaro nitrile, fragrance mix I, wolvet-alcoholen, benzocaine, sulfanilamide, para-fenyleendiamine, methyltribromo glutaronitrile, limoneen HP		chronisch veneuze ulcera onderbenen
14 M	73 jaar	Flaminal® Hydro (+++), Flaminal® forte (+++)	para-fenyleendiamine, clioquinol, perubalsem, methyltribromoglutaro nitrile, propyleenglycol, ethyleendiamine dihydrochloride, chloorhexidine, diaminodiphenylmethaan, cetylalcohol, jood, formaldehyde 2%, disperse mix, tixocortol pivalaat en budesonide (+ verschillende corticoiden), polyhexamethyleenbiguanide, hexamedine		chronisch veneuze ulcera onderbenen

n° geslacht	Leeftijd op moment van testen	Relevante positieve reacties	Concomitante reacties	Oorzakelijk inhoudsstof gevonden?	Dermatose waarvoor topicum oorspronkelijk werd gebruikt
15 V	90 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® forte (+)	polyhexamethyleenbiguanide, colofonium		chronisch veneuze ulcera onderbenen
16 V	26 jaar	Flaminal® Hydro als dusdanig werd niet getest, guaiacol (+)	clioquinol, limoneen HP, perubalsem, fragrance mix I, quaternium-15, sorbinezuur, disperse mix, para- feyleendiamine, niaouli olie	ja: guaiacol	brandwond thoracaal
17 V	84 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® Forte (+)	polyhexamethyleenbiguanide, formaldehyde		chronisch arterioveneus ulcus rechteronderbeen
18 V	62 jaar	Flaminal® Hydro (+)	gebufferde cetomacrogol crème TMF, nikkel		insectensteek op het linkeronderbeen
19 V	72 jaar	Flaminal® Hydro (+)	colofonium, cetylalcohol, fragrance mix, natriummetabisulfit, wolvet, fenoxylethanol, methyl-dibromoglutaronitrile, natrium meta- bisulfit, limoneen HP		chronisch veneuze ulcera
20 V	47 jaar	Flaminal® Hydro (++) kaliumsorbaat (+), sorbinezuur (+)	nikkel	ja: kaliumsorbaat, sorbinezuur	handdermatitis
21 V	59 jaar	Flaminal® Hydro (++)	cetomacrogol 1000, Fucicort® lipid crème		chronisch veneus ulcus linkeronderbeen

patchtests voor de afzonderlijke inhoudsstoffen, ondanks sterk positieve reacties op Flaminal als dusdanig getest (figuur 4 / zie pagina 6). Tabel 1 geeft een overzicht van de patiënten met een contactallergie voor Flaminal, en tabel 2 de geteste grondstoffen met respectievelijk concentraties en dragers in de testkit.

## DISCUSSIE

Flaminal Hydro en Flaminal Forte zijn beide enzymhoudende alginogels die frequent worden gebruikt in de moderne wondzorg, zowel in de eerste, tweede als derde lijn. Hydrogels bestaan uit hydrofiele polymeren die zorgen voor hydratatie van de wond en zo bespoediging van de genezing. Het verschil tussen beide producten betreft de concentratie van het alginaat, namelijk 5,5% voor de forte en 3,5% voor de hydro, waardoor ze respectievelijk voor wonden met meer exsudaat, en voor weinig exsuderende wonden zijn geïndiceerd.

Tabel 2. Geteste grondstoffen met resp. concentraties en dragers in de testkit.

Natriumalginat	5% in water
Hydroxypropylcellulose	5% in ethanol 70°
Kaliumsorbaat	2% in water
PEG 400 (synoniem: macrogol 400)	20% water
Lactoperoxidase Glucose oxidase	1% in water
Guaiacol	1% in vaseline
Kaliumjodide	2% in water
Kaliumfosfaat	2% in water
Natriumfosfaat	2% in water
Glucose	20% in water

Wondzorgproducten liggen vaak aan de basis van huidsensibilisatie en de meest frequent beschreven contactallergenen zijn jodium, perubalsem-, parfumcomponenten en ontsmettingsmiddelen in wondpreparaten, alsook colofonium en derivaten in kleefpleister en wond dressing. [6]

1-7% van de populatie die ouder is dan 65 jaar krijgt te maken met chronische beenwonden en wereldwijd worden bij 40,0% tot 83,5% van de patiënten met chronische wonden positieve patchtests teruggevonden. [2,6] De groep van Barbaud vond dat 73% van de 423 geteste patiënten ten minste één positieve test hadden en dat het in de meerderheid een polysensibilisatie betrof. [7] Machet en medewerkers noteerden een positieve patchtestreactie bij 72% van de 1182 geteste patiënten, terwijl het percentage in een grote multicentrische studie door Valois en medewerkers 59,6% van de patiënten met chronische beenulcera bedroeg. [2,8]

Patiënten met chronische wonden zijn meer vatbaar voor contactsensibilisatie met klinische relevantie omwille van verschillende factoren: onder andere het gebruik van lipofiele middelen met hogere huidpenetratie, veelvuldig gebruik van topica, aanbrengen onder occlusief verband en de onderbroken huidbarrière met toegenomen permeabiliteit en met toegenomen ontsteking. [2,6,8] Zowel het sensibiliserend karakter als de concentratie van de verschillende allergenen in wondzorgproducten zijn hierbij belangrijk, maar patiënten met chronische wonden kunnen ook contactallergie ontwikkelen voor zwakke allergenen, en dit omwille van de redenen die hierboven reeds werden vermeld. Sensibilisaties nemen ook toe met de duur van het ulcus en leiden op die manier tot contactallergische dermatitis, pijn, verstoorde wondheling en verlengde morbiditeit. [1,6,8]



*Figuur 2. Positieve patchtest voor Flaminal® Hydro bij patiënt die reageerde op polythyleenglycol (patiënt 1).*



*Figuur 3. Positieve patchtest voor Flaminal® Hydro en het bestanddeel natriumalgiinaat bij patiënt 4.*



*Figuur 4. Positieve patchtest voor Flaminal® maar negatieve test op de inhoudsstoffen bij patiënt 9.*

Bij contactallergie voor een topisch aangebracht product worden in de regel de oorzakelijke allergenen geïdentificeerd aan de hand van patchtests met de afzonderlijke inhoudsstoffen. In hogergenoemde gevallen was dit slechts in 5 van de 21 casus, namelijk respectievelijk voor polyethyleenglycol, kaliumsorbaat (2 gevallen), natriumalgiinaat en guaiacol.

Polyethyleenglycol is ook bekend als macrogol en bestaat uit gecondenseerde polymeren van ethyleenglycol, frequent gebruikt als vehikel in veel verschillende producten zoals topische medicatie, cosmetica en zelfs voeding. De reden van het wijdverspreid gebruik is het gunstige veiligheidsprofiel, de lage kostprijs en mogelijkheid tot incorporatie in producten met verschillende fysicochemische eigenschappen. [9]

Sorbinezuur en de zouten hiervan afgeleid zoals kaliumsorbaat, calciumsorbaat en natriumsorbaat worden gebruikt als bewaarmiddel, ze remmen de groei van gisten en schimmels.

Het zijn tevens bestanddelen van voedingsmiddelen en cosmetica. Sorbinezuur kan ook transiënt erytheem veroorzaken (niet-immunologische contacturticaria). Allergische contactdermatitis is zeldzaam maar is beschreven bij patiënten met beenulcera en repetitief aanbrengen van topica. [10] Guaiacol (synoniemen: 2-methoxyphenol, o-methylcatechol, o-hydroxy-anisole) is een precursor van vanilline en eugenol. Het is een organische aromatische verbinding, die verkregen wordt uit het hars van bomen uit het geslacht Guaiacum en kan ook geïsoleerd worden uit teer afkomstig van hardhout. Guaiacol is een stabilisator van de radicalen die door het enzymstelsel in Flaminal gel worden geproduceerd. Deze radicalen werken antibacterieel maar hebben een korte halfwaardetijd. Door het toevoegen van guaiacol worden ze gestabiliseerd waardoor de antibacteriële werking langer aanhoudt (informatie verkregen van de firma).

Er zijn in de literatuur al eerder veertig gevallen beschreven van sensibilisatie voor hydrogeldressings. [2] In de groep van

Gallenkemper en medewerkers betrof het in de 4 beschreven gevallen propyleenglycol, terwijl het in een andere studie slechts in 3 van de 29 casus een cosensibilisatie tussen hydrogel en propyleenglycol betrof. [11,12] In de reeks van Valois werd propyleenglycol minder frequent als allergeen naar voor geschoven. Mogelijke hypothesen voor de negatieve reacties op de afzonderlijke inhoudsstoffen zouden verklaard kunnen worden door een inadequate testconcentratie/verdunding waardoor vals-negatieve reacties ontstaan, een chemische reactie tussen de inhoudsstoffen, zogenoemde 'compound allergie' waardoor er nieuwe allergenen in situ worden gevormd, of door de aanwezigheid van, of contaminatie met een onbekend allergeen.

### SAMENVATTING

Contactallergie voor therapeutische topica, per definitie aangebracht op een beschadigde huidbarrière, is een bekend probleem. We bespreken hier 21 patiënten die een allergische contactdermatitis ontwikkelden door gebruik van wondzorgproducten Flaminal® Hydro en/of Forte gel (Flen Pharma, Antwerpen, België) en hierop ook een positieve patchtestreactie vertoonden. Echter bij 16 van de 21 werd geen oorzakelijk allergeen gevonden, hoewel alle inhoudsstoffen, ons ter beschikking gesteld door de betreffende firma, afzonderlijk werden getest. Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd.

### TREFWOORDEN

Flaminal Hydro – Flaminal Forte – contactallergie – farmaceutische topica – wondheling – kaliumsorbate – natriumalginat – guaiacol

### SUMMARY

Contact allergy to topical therapeutics, by definition applied to a damaged skin barrier, is a known problem. We will discuss 21 patients observed between 2011 and 2017 who developed allergic contact dermatitis from using wound care products, i.e. Flaminal® Hydro and/or Forte gel (Flen Pharma, Antwerp, Belgium), and who also showed a positive patch-test reaction to the products. However, in 16 of the 21 cases no causal allergen could be detected, in spite of separate patch testing with all the ingredients, kindly provided by the company. The reason for this has not yet been found.

### KEYWORDS

Flaminal Hydro – Flaminal Forte – contact allergy – pharmaceutical products – wound healing – potassium sorbate – sodium alginate – guaiacol

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling.  
Geen.

### BESLUIT

Het is van belang om bij uitblijven van helingstendens in de wondzorg, ontstaan van pijn of een eczematuze reactie steeds aan de mogelijkheid van een contactallergie voor een lokaal aangebracht farmaceutisch product te denken en door te verwijzen voor patchtests ter identificatie van het sensibiliserend product en zo mogelijk het verantwoordelijk specifiek allergeen.

Dezelfde allergenen vinden immers vaak toepassing in andere producten, die bijgevolg ook dienen vermeden te worden.

### DANKWOORD

Wij zijn de firma Flen Pharma dankbaar voor het verstrekken van bijkomende informatie, en voor het patchtestmateriaal.

### LITERATUUR

1. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis* 2016;75:290-302.
2. Valois A, Waton J, Avenel-Audran M, et al. Contact sensitization to modern dressings: a multicenter study on 354 patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 2014;72:90-6.
3. Goossens A. Allergic contact dermatitis from the vehicle components of topical pharmaceutical products. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:663-70.
4. Nardelli A, D'Hooghe E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis* 2009;60:303-13.
5. Schliemann S, Geier J, Elsner P. Fragrance in topical over-the-counter medicament - a loophole in EU legislation should be closed. *Contact Dermatitis* 2011;65:367-8.
6. Freise J, Kohaus S, Korber A, et al. Contact sensitization in patients with chronic wounds: results of a prospective investigation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1203-7.
7. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicenter study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279-87.
8. Machel L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004;150:929-35.
9. Conejero C, Loidi L, Hervella M. Contact dermatitis caused by polyethylene glycol-7 monooleate. *Contact Dermatitis* 2015;72:184-9.
10. Le Coz CJ, Abensour M. Occupational contact dermatitis from potassium sorbate in milk transformation plant. *Contact Dermatitis* 2005;53:176-7.
11. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998;38:274-8.
12. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS et al. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 2003;48:261-5.

### CORRESPONDENTIEADRES

Sophie Janssens

E-mail: [sophiejanssens01@gmail.com](mailto:sophiejanssens01@gmail.com)

**VARIA**

## Een marmeren huid

Eind achttiende eeuw raakte de 'robe chemise' in zwang. Het feit dat men zich daaronder niet meer inreeg, bleek catastrofaal voor vrouwen met een slecht figuur en indecent voor hen met een goede lichaamsbouw. Prinses Wilhelmina van Pruisen, de vrouw van Prins Willem V, stoorde zich er vreselijk aan. Veel bijval kreeg zij niet. Haar tijdgenoten gingen zelfs nog verder door vrijwel doorschijnende gewaden te dragen.

Dat deed een beetje denken aan de Griekse beeldhouwkunst. De wereld van de Oudheid werd geïdealiseerd. In witte gewaden rondwaren tussen blanke marmeren zuilen was en vogue. Een vrouwelijke huid zo bleek als marmer was het summum van schoonheid. De 19<sup>e</sup> eeuwse dichter Willem Bilderdijk mocht heel even de knieën van zijn geliefde aanschouwen en was in extase door het ivoren karakter van de huid van deze lichaamsdelen.

*'Psyche Nieuw leven ingeblazen door Cupido's Kiss'*  
Sculptuur van Antonio Canova (1757 - 1822).

---

### **CORRESPONDENTIEADRES**

Redactie

E-mail: [redactie@nvdv.nl](mailto:redactie@nvdv.nl)

© Dreamstime



# Witte gespikkelde vlekken, repigmentatie of toch niet?

S.A.M. Vermeulen<sup>1</sup>, M. van der Vegt<sup>2</sup>, N.A. Kukutsch<sup>3</sup>, M.L. Grijzen<sup>3</sup>

## CASUS

Een 37-jarige vrouw uit Peru, met in de voorgeschiedenis een morbus Graves, werd op onze polikliniek gezien wegens een vijftal asymptomatische gehypo- en deels gedepigmenteerde maculae op de romp met hierin gespikkelde miliaire tot lenticulaire licht- en donkerbruin gepigmenteerde maculae (figuur 1a,b). Belichting met de woodslamp toonde matig tot scherp begrensde hypo- en depigmentaties. In verband met een taalbarrière was het onduidelijk hoe lang de laesies bestonden. De familieanamnese was negatief voor vitiligo, schildklierafwijkingen en auto-immuunziekten.

## Wat is uw diagnose:

- a) Vitiligo met repigmentatie
- b) Postinflammatoire hypopigmentatie
- c) Naevus spilus met een halo

De antwoorden vindt u op pagina 56.



Figuur 1a.



Figuur 1b.

Figuur 1. Overzichtopname van gehypo- en deels gedepigmenteerde maculae in de linkerflank (a) en rug (b) met hierin gespikkelde miliaire tot lenticulaire licht- en donkerbruin gepigmenteerde maculae.

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlous Grijzen

E-mail: m.l.grijzen@lumc.nl

<sup>1</sup> Co-assistent, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden





# “Richt het vizier naar buiten en niet langer inwaarts”

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

Willem van Vloten (Bandung, Indonesië, 1941) was vicevoorzitter van 1984-1987, en voorzitter van 1987-1989 als opvolger van Paul de Cock. Hij studeerde geneeskunde in Leiden waarna hij zich specialiseerde in de dermatologie. Op 19 juni 1974 promoveerde hij aldaar op *De betekenis van DNA cytofotometrie voor de vroegtijdige diagnostiek van mycosis fungoides*. Hij werd benoemd tot hoogleraar huid- en geslachtsziekten in Leiden in 1980. Daarna werd hij benoemd tot hoogleraar dermatologie in Utrecht (1985) en tevens hoofd van de afdeling en opleider van assistenten. In 1999 won hij samen met Rein Willemze en Chris Meijer de Van Vlissingenprijs van de Stichting 'Ank van Vlissingen Fonds'. Deze prijs wordt toegekend aan personen en instanties die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan het onderzoek naar de oorzaken en behandeling van kwaadaardige lymfeklierziekten en het verbeteren van de levenskwaliteit van patiënten die aan dergelijke aandoeningen lijden. Hij ging per 1 juni 2001 met emeritaat.



## *Wat was in jouw eigen ogen je missie als voorzitter?*

“De tijdshorizon bewaken. Daarmee bedoel ik: ‘niet praten over het verleden, maar vooral over de toekomst.’ Waar staat dermatologie over tien jaar bijvoorbeeld. Die vraag was toen – en is nu nog steeds – lastig te beantwoorden, maar het is wel een cruciale vraag om de strategie te kunnen bepalen. Daarbij past dat het vizier naar buiten moet zijn gericht en niet langer inwaarts.”

## *Welke andere thema's speelden er in de tachtiger jaren?*

“De verhouding tussen perifere dermatologen en academische dermatologen is een issue van alle tijden, maar in mijn tijd laaide die discussie hoog op. Dat had te maken met de angst dat jonge dermatologen geen plek zouden kunnen vinden om zich te vestigen. Bij de toenemende welvaart ontstond er ook ruimte voor/behoefte aan cosmetische dermatologie, meer gericht op welbevinden dan op verminderen van fysiek lijden. Bovendien kwamen in die tijd ook de eerste dermatologen naar voren die meer chirurgisch onderlegd waren en daardoor een deel van het werk van plastisch chirurgen overnamen. Dat alles maakte dat uiteindelijk toch iedereen wel ergens een plek vond.”

## **IN FLORENCE**

### *Wat heb je bereikt?*

“Een belangrijk punt was de nascholing. De nascholingscommissie was opgericht op basis van een idee van Mali. In mijn periode zijn diverse vormen van nascholing doorontwikkeld, zoals de tweedaagse algemene nascholing, en specialistische

*Willem van Vloten als voorzitter in 1987.*

nascholing op terreinen zoals flebologie en oncologie. In die periode organiseerden wij naar Amerikaans voorbeeld de eerste snijcursussen en pathologiecursussen. En laat ik de patiëntenvoorlichting vooral niet vergeten, Daar zijn we in die tijd mee begonnen”

“Op een terras in Florence hebben Arnold Oranje, Jannes van Everdingen en ik toen de foldercommissie opgericht die naar Amerikaans voorbeeld patiëntfolders over verschillende huidaandoeningen ontwierp. Hierbij werden wij ondersteund door Gerard Vonk van de firma Lederle en later van Wyeth. Toen Gerard Vonk wegging bij Wyeth bracht hij het drukken en verspreiden van de folders onder bij Galderma en trad zijn echtgenote, Lia Vonk, in zijn voetsporen. Zij stond de commissie 22 jaar bij (tot 2017).”

### ESDR EN EADV

“De European Society of Dermatological Research (ESDR) werd opgericht in de jaren zeventig van de vorige eeuw door onder andere Rudi Cormane. Met veel plezier heb ik mijn bijdrage daaraan geleverd als penningmeester en later als voorzitter. Ook de European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) mogen wij niet vergeten. In 1999 organiseerde ik samen met Jan Bos het jaarlijks congres in Amsterdam. In 2015 organiseerden Martino Neumann en Bibi van Montfrans het nogmaals in Amsterdam.” Van Vloten onderstreept nog eens de waarde van de slagzin voor de NVDV: *Let's make skin better* (het motto van het EADV congres in Amsterdam in 1999). Van Vloten stamt nog uit het tijdperk dat er bij vergaderingen van de NVDV patiënten met bijzondere huidafwijkingen werden getoond. Dit was steeds weer een hele organisatie voor de kliniek om patiënten te vinden die bereid waren om hun huidaandoening te tonen. In polikliniekkamers konden de dermatologen langslopen om de patiënt te onderzoeken. In de vergadering daarna werden de patiënten dan besproken. Deze werkwijze verdween geleidelijk toen de fotografie een vast onderdeel vormde van de dermatologische verslaglegging en opeenvolgende foto's een goed beeld vormden van het ziektebehoop.

### HEDEN TEN DAGE

#### *Hoe zie jij de NVDV anno 2018?*

“Als een levendige, actieve maar ook naar binnen gerichte vereniging”. Hij licht dat graag toe: “Dat is iets van alle tijden. Het blijft lastig om leden te motiveren om actief te zijn binnen commissies of het bestuur. Natuurlijk zijn er altijd mensen die zich inzetten voor de vereniging maar dat is een minderheid. Eigenlijk onbegrijpelijk dat zoveel Nederlandse dermatologen naar de jaarvergadering gaan van de American Academy of Dermatology (AAD) zonder dat ze een voordracht presenteren? Contacten met buitenlandse collega's zijn erg belangrijk en die maak je makkelijker na een presentatie.”

Over de Domeingroepen is hij positief: “Zij bewaken de dermatologische kwaliteit en dat is cruciaal.”

De tijden zijn veranderd. De secretaris van de NVDV maakte de notulen en schreef de brieven. Geld voor secretariële ondersteuning was er niet.

Aan zijn voorzittersperiode kwam een abrupt einde:

“Er ontstond een conflict met de vereniging. Ik wilde het



*Bij de uitreiking van het lintje Ridder van de Nederlandse Leeuw (2002).*

aantal assistenten in opleiding graag uitbreiden, de leden van de vereniging waren faliekant tegen dat plan. Hun motieven waren financieel: ze vreesden omzetverlies. Het volledige bestuur is toen opgestapt, na een stemming in de ledenvergadering, waarbij de leden voor een andere koers kozen. Dat was nooit eerder, noch later gebeurd.”

#### *Heb je daar spijt van?*

“Zeker niet! Het onderwerp was belangrijk genoeg en de tijd heeft geleerd dat die uitbreiding van opleidingsplaatsen wel nodig was.”

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Jannes van Everdingen

E-mail: [j.vaneverdingen@nvdv.nl](mailto:j.vaneverdingen@nvdv.nl)



# Meteen 'nee' bij pinda-allergie en isotretinoïnegebruik?

J.J.P.M. Roelofs<sup>1</sup>, W.R.H. Touwslager<sup>2</sup>, I.F. Nagtzaam<sup>3</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Beschrijving casus

Een 26-jarige vrouw komt op de poli met de vraag voor behandeling van haar acne vulgaris. Ze heeft al meerdere behandelingen bij de huisarts gehad, waaronder benzoylperoxide, een lokaal antibioticum (clindamycine) en een oraal antibioticum (doxycycline). Aangezien deze middelen onvoldoende effectief waren en een nadrukkelijke wens van patiënte, komt zij in aanmerking voor systemische behandeling met isotretinoïne. De patiënte is echter al jaren bekend met een pinda-allergie, waarvoor een auto-injector met adrenaline (EpiPen®) is voorgeschreven. Wanneer ze aan pinda (of sporen van pinda) wordt blootgesteld ervaart ze orale klachten aan lippen, mond, keel en luchtwegen, zich uitend in benauwdheid (Müller graad 3). De bijsluiter van isotretinoïne en het *Farmacotherapeutisch Kompas* [1] stellen dat pinda-allergie een contra-indicatie is om te starten met isotretinoïne. Voordat gestart kon worden met isotretinoïne werd besloten om allergologisch onderzoek uit te voeren en de literatuur te raadplegen.

### Aanvullend onderzoek

Allereerst werd een radioallergosorbenttest (RAST) uitgevoerd. Hier kwam een positief testresultaat uit voor soja en pinda (respectievelijk 4,2 kU/L [klasse 3; 3,50-17,50 kU/L] en 62 kU/L [klasse 5, 50-100 kU/L]). Bij uitsplitsing van de verschillende onderdelen van de pinda, kwamen Ara h 1 (28 kU/L [klasse 4, 17,50-50 kU/L]); Ara h 2 (17 kU/L [klasse 3, 3,50-17,50 kU/L]) en Ara h 3 (10 kU/L [klasse 3, 3,50-17,50 kU/L]) positief uit de test. Vervolgens werd een huidpriktest uitgevoerd met de volgende resultaten (positief bij > 3 mm): pinda 8,8 mm en soja 4,5 mm.

### Beleid en beloop

In samenspraak met allergoloog, dermatoloog en patiënte, werd gestart met isotretinoïne. Patiënte nam haar eerste dosis (30 mg) op de polikliniek Interne Geneeskunde, waarna ze twee uur werd geobserveerd (zonder monitoring). Dit verliep zonder problemen en hierop werd gestart met een begin dosis van 30 mg isotretinoïne per dag. Na zes weken werd de dosis opgehoogd naar 40 mg per dag, en voortgezet tot er een cumulatieve dosis van 142 mg/kg was bereikt. Ze heeft de isotretinoïne ongeveer negen maanden zonder problemen genomen en de acne vulgaris is verdwenen.



## BESPREKING

In het *Farmacotherapeutisch Kompas* [1] staat onder de contra-indicaties van isotretinoïne vermeld: overgevoeligheid voor pinda's of soja. In een artikel uit 2015 wordt uitgelegd dat Roaccutane®, een merknaam van isotretinoïne, arachideolie bevat als hulpstof in de capsule. [2] Dit zou overigens om geraffineerde arachideolie gaan, die meerdere malen gezuiverd is, waardoor de kans op aanwezig pinda-eiwit erg klein is. [3] In 2009 maakte het *Medical Information Management system* (de Britse variant van het *Farmacotherapeutisch Kompas*) bekend dat zowel de 10 mg als 20 mg capsules van Roaccutane® vanaf toen arachideolvrij zijn. Wel bleef een soja-allergie een contra-indicatie, omdat het medicijn zowel geraffineerde als gehydrogeneerde sojaboonolie bevat.

### Pinda

Pinda (*Arachis hypogaea*), in de volksmond ook wel aardnoot, grondnoot of apennoot genoemd, is eigenlijk geen noot, maar een peulvrucht. Het behoort tot de zogenoemde vlinderbloemenfamilie (*Leguminosae*), evenals de sojaboon. Hierdoor kunnen mensen met een pinda-allergie een kruisreactie ervaren bij inname van soja en vice versa.

Een pinda-allergie kan leiden tot een anafylactische shock: een IgE-gemedieerde reactie tegen eiwitten van de pinda met als gevolg een systemische sensitisatie van mestcellen en basofiele granulocyten. Er zijn meerdere suikereiwitmoleculen van de pinda die worden getest bij serologisch onderzoek (Ara h1, 2, 3, 8 en 9). Ara h 1-3 zijn de primaire pinda-eiwitten, die duiden op een pinda-allergie; ara h 8-9 daarentegen duiden op kruisreactiviteit, waarbij de reactie milder verloopt. [4]

<sup>1</sup> Anios psychiatrie, Zuyderland, Sittard

<sup>2</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

In een Britse casestudie [2] wordt beschreven hoe zes patiënten succesvol zijn behandeld, waarbij eerst een huidpriktest met de bestanddelen van isotretinoïne werd uitgevoerd en de eerste gift in het ziekenhuis plaatsvond met één uur monitoring. Twee andere casestudies uit 2014 beschrijven eveneens een succesvolle behandeling met Roaccutane®, waarbij ook eerst een huidpriktest met het medicament volgde en vervolgens een paar uur durende observatie in het ziekenhuis na de eerste inname. [5,6] Er zijn geen case-reports die een allergische reactie beschrijven bij isotretinoïne op basis van een pinda-allergie.

## Soja

In tegenstelling tot een pinda-allergie, leidt een sojaboonallergie zelden tot een levensbedreigende reactie. [7] Zoals eerder beschreven is soja-allergie nog steeds een contra-indicatie voor isotretinoïne; echter reageren mensen met een soja-allergie niet op geraffineerde sojaboonolie, die onder andere in isotretinoïne zit. [8]

Bij bovengenoemde casestudies was alleen sprake van pinda-allergie, terwijl bij onze patiënte de RAST en huidpriktest ook een positief resultaat gaven voor soja, echter zonder het ervaren van klinische klachten. Dit is gelijk aan het allergieprofiel dat wordt beschreven in een recente casestudie. [9] Daartegenover beschrijven Alden et al. een allergische reactie bij isotretinoïnegebruik; waarbij twaalf uur na inname zwelling van ogen/lippen optrad en na drie dagen zwelling van de keel (Müller graad 3). [10] Dit wordt in het artikel gerelateerd aan een soja-allergie omdat middels RAST een sensibilisatie voor Gly M4 (1,38 kUA/L [klasse 2, 0,70-3,50 kU/L]) werd vastgesteld. Dit is echter niet middels provocatie bevestigd en een reactie bij een positieve Gly M4 verloopt normaal mild, zoals in het kader van een oraal allergiesyndroom. Buiten deze casus worden in de literatuur geen allergische reacties beschreven bij (generiek) isotretinoïnegebruik.

## CONCLUSIE

Gezien de huidige generieke isotretinoïne capsules geen arachideolie meer bevatten, is zowel een pinda-allergie als een soja-allergie geen absolute contra-indicatie voor het gebruik van isotretinoïne. Aanvullende onderzoeken zijn dan ook niet nodig. Kanttekening hierbij is dat er één casus beschreven is in de literatuur, waarbij een allergische reactie optrad na isotretinoïnegebruik, mogelijk ten gevolge van een sojaboonallergie. [10] Men moet, zoals bij meerdere medicijnen, daarom altijd bedacht zijn op allergische symptomen, waarbij goede voorlichting aan de patiënt belangrijk is.

## LITERATUUR

1. *Farmacotherapeutisch Kompas f. isotretinoïne. Zorginstituut Nederland; 2016; Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/i/isotretinoïne>.*
2. Spierings NM, Natkunarajah J, Bansal A, Ostlere L. Should we be prescribing isotretinoin to patients with peanut allergies? *Clin Exp Dermatol* 2015;40(7):824-5.
3. Crevel RW, Kerckhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food Chem Toxicol* 2000;38(4):385-93.
4. Klemans RJB, Broekman H, Knol EF, et al. Diagnostiek van pinda-allergie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24(5):239-41.
5. Pierret L, Grosber M, Gutermauth J. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;30(1):140-1.
6. Hulstaert E, Van Autryve E, Temmerman L. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? Reply. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;30(2):376.
7. Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 2000;55(6):515-21.
8. Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

## SAMENVATTING

Acne vulgaris is een veelvoorkomende aandoening die bij verwijzing naar de dermatoloog vaak succesvol behandeld wordt met isotretinoïne\*. Een contra-indicatie voor behandeling is een pinda- of sojaboonallergie. Het is niet geheel duidelijk of deze informatie nog helemaal up-to-date is en of het nodig is om pinda-allergie als een strikte contra-indicatie te beschouwen. Wij presenteren een 26-jarige vrouw met pinda-allergie die succesvol een systemische behandeling met isotretinoïne onderging voor haar acne vulgaris.

## TREFWOORDEN

acne vulgaris – isotretinoïne – pinda-allergie

## SUMMARY

Acne vulgaris is a common disease which is regularly and effectively treated with isotretinoin. A contra-indication for the treatment is peanut or soybean allergy. It is not totally clear how up to date this information is and if it is necessary to regard this as a strict contraindication. We present a 26-year old female with a serious peanut allergy, whose acne vulgaris was successfully treated with isotretinoin.

## KEYWORDS

acne vulgaris – isotretinoin – peanut allergy

\* isotretinoïne 10 bevat 10 mg isotretinoïne. Isotretinoïne 20 bevat 20 mg isotretinoïne.

Andere bestanddelen zijn geraffineerde sojaboonolie, gehydrogeneerde sojaboonolie, gedeeltelijk gehydrogeneerde sojaboonolie, gele bijenwas, gelatine, glycerol, sorbitol, mannitol, gehydrogeneerd gehydrolyseerd zetmeel, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), drukinkt die schellak, zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol bevat.

## CORRESPONDENTIEADRES

Janneke Roelofs

E-mail: [roelofsjanneke@gmail.com](mailto:roelofsjanneke@gmail.com)



# Aangeboren scheefstand van de halluxnagel

L. Neleman<sup>1</sup>, R.W.A. Janssens<sup>2</sup>



Figuur 1. Verdikte en verkleurde nagelplaat.



Figuur 2. Scheefstand van halluxnagels ten opzichte van distale falanx.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 4-jarig gezond meisje werd eind 2012 gezien op het dermatologisch spreekuur voor controle van haar congenitale naevus. Tevens werd er gevraagd of er een behandeling was voor de beiderzijds pijnlijke ingegroeide teennagels lateraal. Er was geen sprake van een voorafgaand trauma. Bij latere navraag konden we ouders niet meer bereiken voor aanvullende informatie over de historie van het beloop en hoe het er in het begin uitzag.

### Lichamelijk onderzoek

Beide halluxnagels toonden een verdikte donker (groengeel) verkleurde nagelplaat met onycholysis en deels gering erythema aan de nagelwal (figuur 1). De stand van de nagelplaat staat niet in het verlengde van de longitudinale as van de grote teen.

### Aanvullend onderzoek

Van de halluxnagel is eenmaal schimmel- en gistenkweek afgenomen. Er is ook PCR verricht op dermatofyten. Deze bleken negatief voor schimmels of gisten. Er is geen kweek van het paronychium verricht.

### Histologisch onderzoek

Er heeft geen histologisch onderzoek plaatsgevonden.

## Diagnose

Aangeboren scheefstand van de halluxnagel (*congenital malalignment of the great toenail*).

## Therapie en beloop

In eerste instantie werd er gedacht aan een onychomycose. In afwachting van de schimmelkweek is de erythemateuze nagelwal met 1% Hydrocortison in Ketoconazolcrème behandeld. Bij revisie was de schimmelkweek negatief. Een scheefstand van de grote teennagels viel op en gaf aanleiding tot de diagnose congenitale scheefstand van de halluxnagels. Bij telefonisch contact met moeder, na vijf jaar, is er geen veranderingen aan de nagels te zien. Ze staan nog scheef en zijn verdikt. Patiënte heeft er geen last van, maar draagt wel iets grotere schoenen omdat ze er anders wel hinder van heeft. Onlangs viel er na een trauma een nagel vanaf. Een nieuw nagel groeit, echter staat die ook scheef. Ze kiezen voor geen behandeling.

## BESPREKING

Normaal gesproken groeit de nagelplaat vanuit de nagelmatrix in een loodrechte stand ten opzichte van het distale falanx. [1] Nieuwe cellen vanuit de matrix drukken de oudere cellen naar buiten, waardoor een nagel langer wordt. Dit gebeurt egaal en symmetrisch omdat de nagelplaat loodrecht op de distale falanx staat. Als de matrix van de distale falanx

<sup>1</sup> Coassistent, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

## Het stellen van een goede diagnose is belangrijk om vertraging in de juiste behandeling en overbehandeling met lokale en systemische medicatie te voorkomen aangezien de nagelafwijking veel op een onychomycose kan lijken.

devieert, groeit de plaat niet symmetrisch naar buiten, waardoor er compressie ontstaat aan een kant van de nagel. Hierdoor kunnen scheefstand, broosheid en verkleuring van de nagel en dwarse ribbels ontstaan. Daarnaast is er een verhoogde kans op ingegroeide teennagels en klauwnagels. [2] Pathofysiologisch bestaan er drie varianten van een scheefstand van de grote teen: congenitaal, traumatisch en iatrogeen. De aangeboren variant wordt hieronder besproken. De aangeboren scheefstand van de groteteennagel is een zeldzame deviatie van de het nagelbed, voornamelijk voorkomend in 1-2% van kleine kinderen. [3] De deviatie is meestal lateraal (figuur 2), vaak in combinatie met een hallux valgus. Het kleurverschil is groengrauw en door de scheefstand ontstaat een verdikte nagelplaat. [4] De nagel wordt dikker, waardoor de doorzichtigheid afneemt. Verder ontstaan er richels ten gevolge van microtrauma ten gevolge van de druk van de verdikte nagel op het nagelbed en matrix. [3] De diagnose, congenitale scheefstand van de grote nagels, kan volgens Perlis [3] worden gemaakt met de volgende kenmerken: bilaterale presentatie (kan ook unilateraal), persisterend, geen voorgeschiedenis van trauma aan de grote tenen, en negatieve schimmelkweek. Een aandoening die er aan is gerelateerd betreft congenitale hypertrofie van de nagelwal. Hierbij groeit de nagelwal gedeeltelijk over de nagelplaat van de hallux. De behandeling is opgesplitst in symptomatische/preventieve en curatieve opties. Symptomatisch is het verstandig om goed passende schoenen te dragen, dit voorkomt traumata en verdere druk, waardoor pijn afneemt en minder richels ontstaan. [3]. Een chirurgische correctie van de nagelmatrix is mogelijk. Wagner adviseert om dit voor het tweede levensjaar te doen, voornamelijk bij ernstige deviatie en vroegtijdige complicaties. [2] Minimale deviatie pleit voor een expectatief beleid, met vroegtijdige behandeling van inguis incarnatus en paronychia. Er zijn ook rapportages van spontane verbetering als het kind tussen de 5 en 10 jaar oud is [5], Wagner beweert dat 50% van gevallen spontaan verbetert. Het stellen van een goede diagnose is belangrijk om vertraging in de juiste behandeling en overbehandeling met lokale en systemische medicatie te voorkomen aangezien de nagelafwijking veel op een onychomycose kan lijken.

### LITERATUUR

1. Baran R. Significance and management of congenital malalignment of the big toenail. *Cutis* 1996;58(2):181-4. PubMed PMID: 8864608.
2. Wagner G, Sachse MM. Congenital malalignment of the big toe nail. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:326-30. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07848.
3. Perlis CS, Telang GH. Congenital malalignment of the great toenails mimicking onychomycosis. *J Pediatr* 2005;146(4):575.
4. Effendy I. Nagelveränderungen im Kindesalter. *Hautarzt* 2003;54:41-4.
5. Handfield-Jones SE, Herman RR. Spontaneous improvement of congenital malalignment of the great toenails. *Br J Dermatol* 1988;118:305-6.

### SAMENVATTING

Op de polikliniek Dermatologie zagen we een 4-jarig meisje met donker verkleurde ingegroeide scheve grote teennagels lijkend op een onychomycose. Bij nader onderzoek was de diagnose aangeboren scheefstand van de halluxnagel gesteld. Deze aangeboren aandoening ontstaat uit een deviatie van de nagelmatrix ten opzichte van de distale voetfalanx, waardoor ribbels, broosheid en verkleuring ontstaat. Expectatief beleid is gerechtvaardigd voor de deviatie. Bij ernstige deviatie en klachten kan chirurgische correctie verbetering geven.

### TREFWOORDEN

kinderleeftijd – aangeboren scheefstand van de halluxnagel – nagelafwijking – onychomycose – schimmelnagel

### SUMMARY

A 4-year-old girl was seen at the dermatology outpatient clinic with dark ingrown crooked big toe nails mimicking onychomycosis. After further investigation, the diagnosis was **congenital malalignment of the great toenails**. This congenital disease occurs when there is deviation of the nail matrix with respect to the distal foot phalanx, leading to ridges, brittle and discolored nails. Minimal deviation is an indication for expectative treatment, while severe deviation and complications may require surgical correction.

### KEYWORDS

childhood – congenital malalignment of the great toenail – nail disorder – onychomycosis – nail fungus

### CORRESPONDENTIEADRES

René Janssens  
E-mail: r.janssens@zgt.nl

In deze rubriek zal de Werkgroep ICT u regelmatig praktisch bruikbare tips geven over digitale tools en laten zien wat er allemaal mogelijk is met de huidige apps en online platforms.



# Wie heeft er eigenlijk het meeste baat bij een medische app?

H. Martens

**Herkent u dit? U heeft een overvol gepland spreekuur. Op driekwart daarvan komen er twee spoedjes tussendoor. Tsja, die weigeren kan eigenlijk niet, dit kan nu eenmaal gebeuren. Het kan gebeuren dat de laatste patiënten op uw spreekuur meer dan een uur moeten wachten. De druk loopt op voor uw tijdschema.**

De patiënt van 14.30 uur is aan de beurt. Hij komt op controle voor zijn psoriasis. Dat doet hij regelmatig, maar nu kwam het hem eigenlijk niet zo goed uit vanwege zijn drukke agenda. En hij heeft last. Veel last. De medicatie neemt hij nauwelijks, omdat hij die vergeet en hij weet niet of het nu iedere week beter of slechter gaat met zijn huid. Hij kan er met niemand over praten, maar schaamt zich wel bij zichtbare afwijkingen buiten zijn kleding.

Tijdens anamnese en inspectie komt u erachter dat hij een hoge PASI-score heeft. Hoe hoog precies hebt u eigenlijk niet berekend. Dan zou het gesprek onnodig lang duren en uitlopen, daar heeft niemand baat bij...

Eigenlijk denkt u bij uzelf: "Had ik maar meer tijd voor mijn patiënt. Kon ik hem maar meer ziekte-inzicht geven en hem beter begeleiden. En die medicatie zou toch moeten werken! Hoe kan ik de therapietrouw bevorderen?"

Dit scenario met een aantal veelvoorkomende elementen was voor mij de reden om op zoek te gaan naar mogelijke apps die ons kunnen helpen bij de behandeling/begeleiding van patiënten met psoriasis. Wat kan een patiënt zelf? Wat kunnen we online?

Ik heb een aantal mooie en bruikbare apps gevonden, waarvan ik denk dat u die eens zou kunnen proberen of adviseren.

Ofwel: wat zijn de beste psoriasis-apps op dit moment, voor zowel arts als patiënt?

## VOOR DE PATIËNT

*(allemaal beschikbaar op iOS en Android)*

### Patiënt 1 Psoriasis (Nederlands) (figuur 1)

Deze erg bruikbare en makkelijk opgezette informatieve app geeft patiënten de mogelijkheid om zelf hun huid in de gaten te houden en hun medicatielijst op te slaan. Het biedt een PASI-score en een DLQI, waardoor patiënten ook op momenten dat ze niet in de spreekkamer zijn, kunnen registreren hoe het met ze gaat. Deze lijsten kunnen ze zelf gebruiken, maar ook meenemen naar een consult, zodat er dan besproken kan worden hoe het ging, mochten de klachten alweer verdwenen zijn. Het volgen van de voortgang is een ander punt dat voor patiënten zeer waardevol kan zijn.

### MedApp (Nederlands) (figuur 2)

Waar bovenstaande app een medicatielijst presenteert, gaat deze app veel verder in het behandel-begeleidingsproces. Door de mogelijkheid om reminders voor de inname van medicatie of smeermomenten te activeren, krijgt de gebruiker een bericht wanneer het tijd is dit te doen. Koppeling aan apotheek en ook voorraadbeheer maakt de kans kleiner dat patiënt zonder medicatie komt te zitten. Helaas lijkt het niet mogelijk MTX per week in te stellen, hetgeen grote risico's met zich meebrengt.

### Psoriasis social network (Engels)

Deze netwerk-app maakt het mogelijk een eigen team samen te stellen van mensen die jou kunnen steunen. Dit kunnen bijvoorbeeld partners, kinderen of vrienden zijn, die zelf geen psoriasis hebben. Ook contact met andere patiënten met psoriasis wordt zeer gemakkelijk gemaakt door de locatie-functie. Deze manier van ondersteunen kan hulp bieden in het acceptatieproces of in geval van flare-ups.

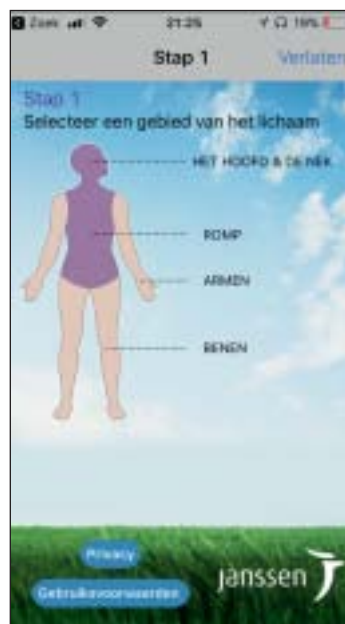
Ik denk dat patiënten geholpen zijn bij het gebruik van apps en dat ook dermatologen gebaat zijn bij apps. Mits de dermatoloog in kwestie goed weet wat die apps doen en hoe ze het beste in te zetten.



Figuur 1. Patiënt 1 Psoriasis.



Figuur 2. MedApp.



Figuur 3. Psoriasis 360.



Figuur 4. EDF guidelines.

## VOOR DE DERMATOLOOG

(beschikbaar op iOS en Android of op het web)

### Psoriasis 360 (Nederlands) (figuur 3)

Waar voor patiënten de *Patiënt 1* app gebruiksvriendelijk is, is deze variant voor dermatologen logischer in gebruik door de visuele aspecten bij het meten van de PASI-score. Het blijft nuttig en nodig om bij te houden, maar in de krappe tijd in de spreekkamer is hulp met een app prettig voor het berekenen van de score. De app geeft ook mogelijkheden voor een BSA- en een DLQI-calculatie, maar ik vind hem vooral bruikbaar met betrekking tot PASI. Goede scores zijn van belang voor het vervolgen van de therapie-effecten en hoeven dus niet veel tijd te kosten.

### EDF guidelines (Engels) (figuur 4)

De Europese richtlijn Psoriasis is een vrij overzichtelijke app. Voor het aanpassen van het behandelplan, nieuwste follow-upschema's en achtergronden over biologicals. Handig voor uw beslismomenten in de praktijk.

### AAD psoriasis (Engels)

Dit is de enige web-app van allemaal. Hij heeft de richtlijnen psoriasis uit de VS, maar enkele handige algoritmes voor

verschillende patiëntssituaties maken toch dat deze een aanvulling is in de praktijk.

De belichte apps hadden in bovenstaand patiëntscenario wellicht een mooie bijdrage kunnen leveren aan het welbevinden van de patiënt. Chronische aandoeningen zoals psoriasis hebben logische aanknopingspunten voor apps zoals de omgeving en de medicatieherinneringen.

Ik denk dat patiënten geholpen zijn bij het gebruik van apps en dat ook dermatologen gebaat zijn bij apps. Mits de dermatoloog in kwestie goed weet wat die apps doen en hoe ze het beste in te zetten.

Dus schrijf uw patiënten gerust wat vaker een app voor en doe dat ook eens voor uzelf.

## CORRESPONDENTIEADRES

Herm Martens

E-mail: [h.martens@mumc.nl](mailto:h.martens@mumc.nl)





# De normale reactie van de huidtemperatuur van de mens bij wisselende omgevingstemperaturen

J.C. van der Horst<sup>1</sup>, M.N. van der Horst<sup>2</sup>

Johan Nicolaas van der Horst promoveerde op dinsdag 4 november 1958 bij prof. dr. H.C. Burger. Zijn leermeester prof. dr. Zoon kon zelf niet als promotor optreden wegens ziekte (figuur 1 en 2).



Figuur 1. Medische staf dermatologie van de Universiteit te Utrecht, dd.27-02-1951. V.l.n.r.: H.B. van Dorland, A. Meyer, J.N. van der Horst, P.A. Vinks, R.W. Zappey, NN. Middelste rij zittend: NN, prof. J.J. Zoon, prof. L. Jansen. Onderste rij onbekend.



Figuur 2. V.l.n.r.: R.W. Zappey, J.N. van der Horst, P.A. Vinks, A. Meyer, H.B. van Dorland.



Geen haar op mijn hoofd die eraan dacht om het proefschrift van mijn vader *De normale reactie van huidtemperatuur van de mens bij wisselende omgevingstemperaturen* nog eens tevoorschijn te halen. Ooit heb ik het tijdens mijn eigen opleiding tot dermatoloog tot me genomen maar dat is alweer lang geleden. Eerlijk gezegd boeide het me weinig en ook mijn vader was er wat sceptisch over.

Op verzoek van de redactie van dit tijdschrift ben ik weer eens in het proefschrift gedoken en ik moet zeggen dat ik toch positief verrast ben. In dit artikel zal ik, samen met mijn zoon, inmiddels eveneens dermatoloog, enkele aspecten van het proefschrift nader belichten (figuur 3).

## HOOFDSTUK 1

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de fysische processen die verlopen bij de uitwisseling van warmte tussen lichaam en omgeving zoals straling, geleiding, convectie en verdamping. Daarnaast worden de begrippen schil- en kerntemperatuur nog eens onder de loep genomen en wordt duidelijk gemaakt waarom ook een Elfstedentochtrijder in koude omstandigheden dorst krijgt of waarom men sterk afkoelt in een tochtige omgeving.

Ook wordt kort ingegaan op de moeilijkheden bij het objectief vaststellen van de parameters in studies over huidtemperaturen. Vooral omdat zoveel factoren op deze temperatuur van invloed zijn.

Daar de temperatuur van de huid iets zou kunnen vertellen over de mate van doorbloeding in dat deel van het lichaam, kunnen deze gegevens mogelijk ook iets zeggen over onderliggende (systeem)aandoeningen. Hierbij kan gedacht worden aan het fenomeen van Raynaud, perniones of arteriële

<sup>1</sup> Voorheen dermatoloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

<sup>2</sup> Dermatoloog, Westfriesgasthuis, Hoorn



Figuur 3. De auteurs van dit artikel, zoon Jaap van der Horst en kleinzoon Maarten van der Horst, met het proefschrift.

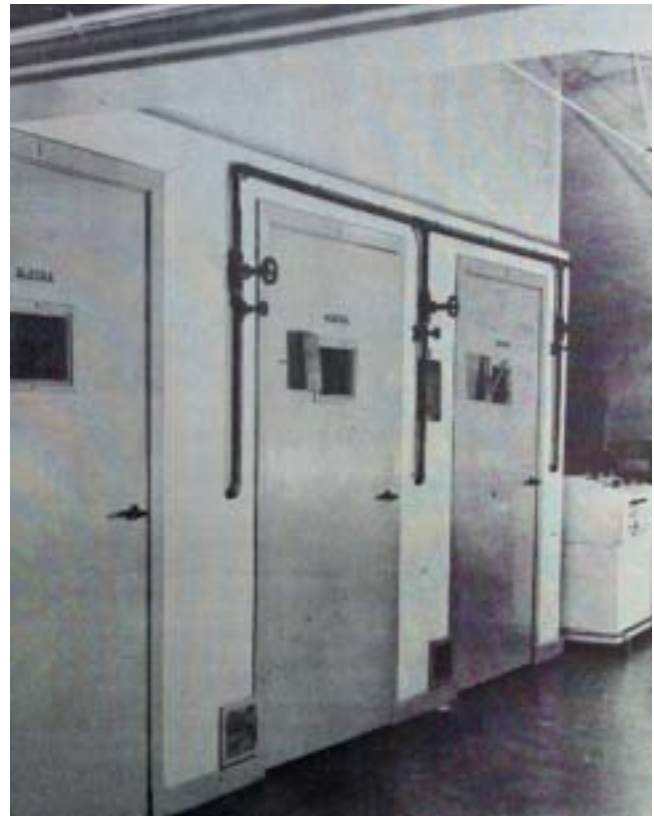
insufficiëntie van de extremiteiten. Bij het testen van medicijnen, vooral vaatverwijdende middelen, maakte men al langere tijd gebruik van huidtemperatuurmetingen. Dit geldt ook voor onderzoeken naar zenuwblokkades, waarbij men middels huidtemperatuurmetingen de vaatverwijdende effecten ervan kon vastleggen.

## HOOFDSTUK 2

In het tweede hoofdstuk worden de verschillende meetmethoden onder de loep genomen.

## HOOFDSTUK 3

Hoofdstuk 3 geeft inzicht in de proefopstelling. Hierbij is het opvallend dat voor deze experimenten een speciaal systeem werd gebouwd waarmee in drie kamers verschillende doch constante temperaturen konden worden vastgelegd; genaamd *Alaska* (15 °C), *Madeira* (25 °C) en *Sahara* (36 °C) (figuur 4). Kosten noch moeite werden gespaard bij dit onderzoek getuige de uitgebreide beschrijving in het proefschrift van de technieken die men toepaste om de verschillende temperaturen te bereiken. Voorbeelden zijn de verwarmingselementen van 1000 Watt of kisten vol met ijs waarlangs lucht kon worden geperst om zodoende ook in de zomer de juiste temperatuur in de kamers te kunnen bereiken en constant te kunnen houden. Naast het klaarblijkelijk ontbreken van een thermostaat in die tijd was er ook van klimaatdoelstellingen van Parijs nog geen sprake.



Figuur 4. De temperatuurskamers.

Bij deze vernuftige opstelling moest rekening worden gehouden met een groot aantal zaken waaronder de luchttemperatuur, kleding, luchtstroming, luchtvochtigheid, straling maar ook de houding van de controlepersoon, zijn/haar stofwisseling en eventueel spierarbeid.

#### HOOFDSTUK 4

In hoofdstuk 4 worden de wijze van uitvoering van de metingen en de verwerking ervan nader belicht.

#### HOOFDSTUK 5

Hoofdstuk 5 beschrijft de meetresultaten bij 26 gezonde proefpersonen.

Tevens werd bij 5 patiënten met een discoïde vorm van lupus erythematoses via dezelfde proefopstelling de huidtemperatuur gemeten. Deze metingen kwamen overeen met die van gezonde proefpersonen en lijken derhalve geen diagnostische waarde te hebben.

#### HOOFDSTUK 6

Hoofdstuk 6 ten slotte toont nog aanvullende analyses van de meetresultaten.

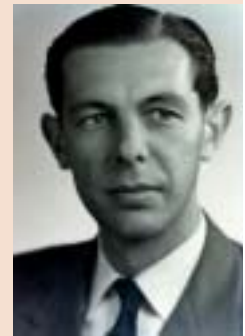
Opvallend is dat bij het objectiveren van de omvang van een persoon een ingewikkelde procedure wordt gevolgd die uiteindelijk resulteert in een oppervlak/gewicht (O/G)- verhouding, terwijl wij tegenwoordig gebruik maken van de BMI-index.

#### CONCLUSIES

- Metingen van de huidtemperatuur blijken niet bij te dragen aan de diagnostiek van met name perifere doorbloedingsafwijkingen.
- De huidtemperatuur van de duim en van de grote teen vertonen bij wisseling van omgevingstemperatuur de grootste variatie.
- Duim en teen blijken zich het beste aan te passen aan de omgevingstemperatuur.
- Lange, magere personen hebben een hogere huidtemperatuur van de duim en grote teen. Deze lichaamsdelen lijken te functioneren als een soort radiator.

#### CURRICULUM VITAE

Johan Nicolaas van der Horst werd geboren in 1919 te Elst (Gld) en groeide op in een gezin met drie broers. Zijn vader, N. van der Horst, was huisarts en werd later dermatoloog. Na zijn schooltijd op de Lorentz – HBS-B te Arnhem (tot 1937) volgde hij de opleiding geneeskunde te Utrecht in 1938 en haalde hij na de oorlog zijn artsexamen in mei 1947. In zijn studententijd was hij een fanatiek roeier bij Triton te Utrecht met het winnen van de Varsity in 1947 als hoogtepunt.



Voor het vervullen van de dienstplicht ging hij in 1947 naar de marine en werd uitgezonden naar Nederlands-Indië waar hij ruim twee jaar verbleef tot eind 1949. Hij startte zijn studie dermatologie in Utrecht in 1950 en werd in 1954 dermatoloog. Als concurrent van zijn vader N. van der Horst vestigde hij zich in Arnhem met een praktijk aan huis op steenworp afstand van de praktijk van senior. Daarnaast werkten ze beiden in het Gemeente Ziekenhuis en het Diaconessenziekenhuis te Arnhem. Junior deed tevens spreekuren in Velp, Zevenaar, Ede en Bennekom. Hij heeft vele staffuncties bekleed waaronder voorzitter van de medische staf ten tijde van de vele fusieperikelen bij het samengaan van drie ziekenhuizen in Arnhem. Hij was bij uitstek bedreven in het bereiken van compromissen en het op één lijn krijgen van de verschillende disciplines in een ziekenhuis. Twee jaar heeft zijn zoon Jaap met hem mogen samenwerken tot in 1984 toen hij met pensioen ging. Hij heeft helaas niet lang van zijn pensioen kunnen genieten; hij overleed in 1991. Het dermatologen-gen heeft hij in ieder geval doorgegeven, zowel aan zoon als aan kleinzoon.

#### CORRESPONDENTIEADRES

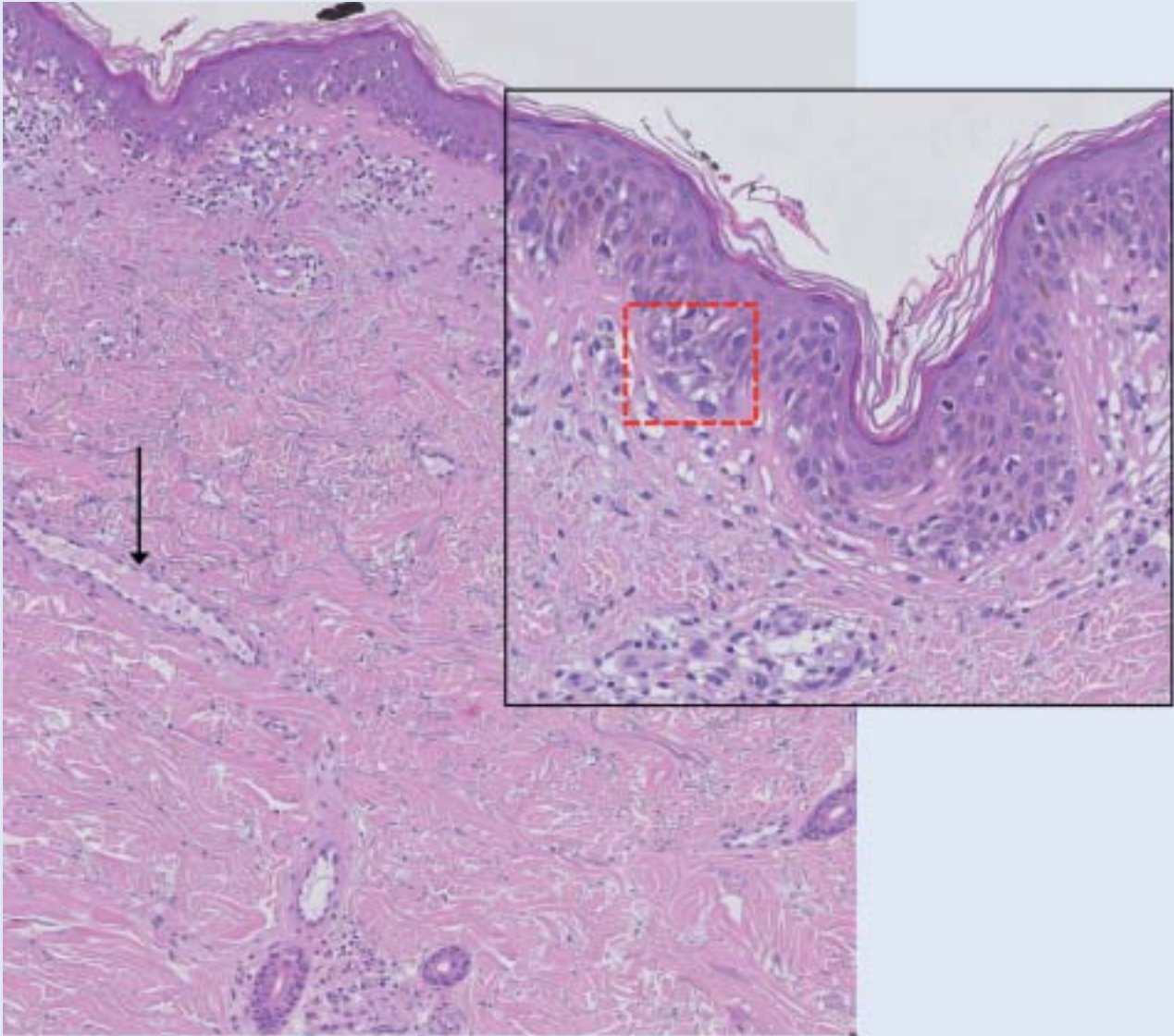
Jaap van der Horst

E-mail: [vdhorstjc@gmail.com](mailto:vdhorstjc@gmail.com)



# Dermatopathologie

P.K. Dikrama<sup>1</sup>, A.M.R. Schrader<sup>2</sup>, J. Damman<sup>3</sup>, T. Middelburg<sup>4</sup>



Figuur 1.

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren en huiddeposities aan bod gekomen. De huidige reeks, waarvan dit de laatste casus is, gaat over melanocyttaire proliferaties. Dit betreft histologisch een zeer complexe groep van aandoeningen. Het histologische beeld dient altijd op systematische wijze te worden beoordeeld waarbij de combinatie of juist het ontbreken van specifieke kenmerken tot de diagnose zullen leiden. Daarnaast dienen

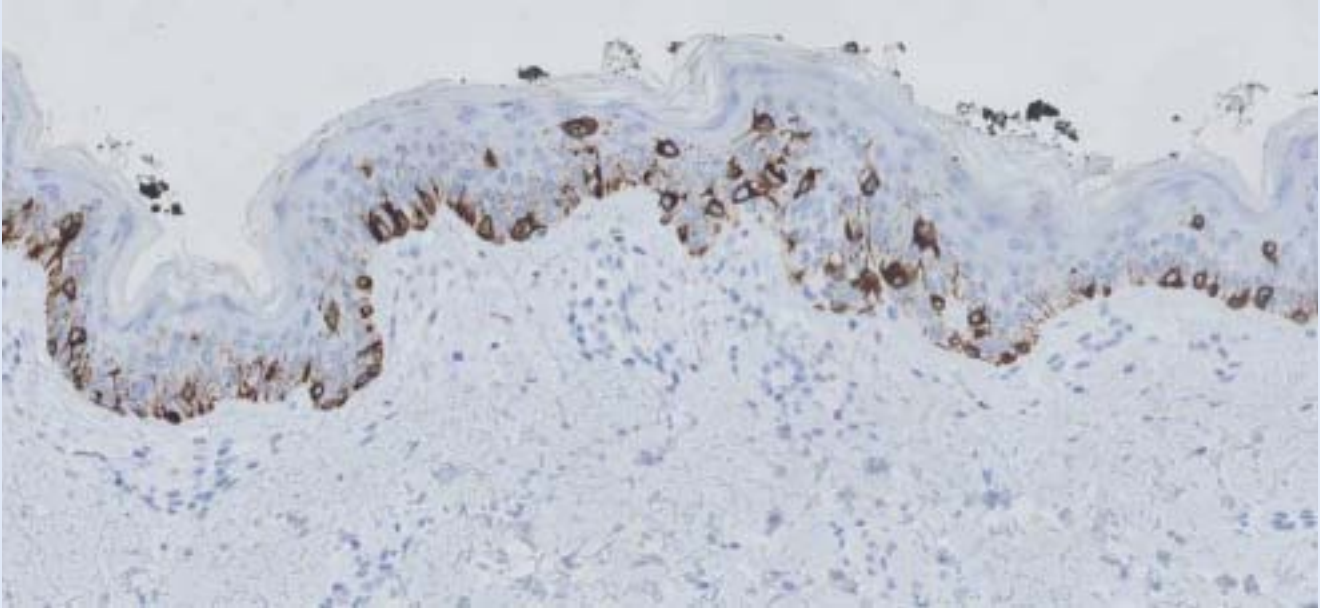
de klinische gegevens zoals leeftijd en geslacht van de patiënt, het (dermatoscopische) aspect en de locatie van de laesie te worden meegewogen. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Aios Pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland



Figuur 2.

### CASUS 8 (FIGUUR 1)

1. De melanocyttaire proliferatie is gelegen in de:

- a) epidermis
- b) dermis
- c) epidermis en dermis

2. Wat is te zien in het rode kader?

- a) vacuolaire grensvlakontsteking
- b) spongiose
- c) atypische keratinocyten
- d) atypische melanocyten

3. Stelling: er is sprake van solaire elastose

- a) waar
- b) niet waar

4. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

- a) bloedvat
- b) lymfevat
- c) haarfollikel
- d) m. arrector pili
- e) acrosyngium

5. De melan A-kleuring (figuur 2) toont:

- a) normale distributie en normaal aantal melanocyten in de epidermis
- b) afname van melanocyten in de epidermis
- c) toename en ascensie van melanocyten in de epidermis

6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:

- a) lentigo solaris
- b) melanocyttaire grensvlaknaevus
- c) epidermale naevus
- d) lentigo maligna
- e) vitiligo
- f) melanocyttaire hyperplasie

De antwoorden vindt u op pagina 54.

### CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: [p.dikrama@erasmusmc.nl](mailto:p.dikrama@erasmusmc.nl)

## Oproep

Heeft u de resultaten van uw dermatologische onderzoek gepubliceerd in een buitenlands tijdschrift,

dan ontvangen wij hiervan graag een Nederlandse samenvatting.

Stuur uw tekst van maximaal 750 woorden naar [l.fritschy@nvdv.nl](mailto:l.fritschy@nvdv.nl)

**Bij voorbaat dank!**



# Schubbenhuid en vochtverlangen

F. Meulenberg | Fotografie: Natascha Kwee, studente geneeskunde Leiden en fotograaf

**“Hij liet het pantser van zijn rug wat over zijn lijf schuiven en luisterde naar het geluid. Het leek wel of de platen iets dreigends hadden en of er een schurend geluid viel waar te nemen. Dat moest niet. Alles moest verzadigd zijn van vocht. En Stroenil was de enige niet, die met zijn rugpantser schoof. Anderen deden het ook, het kraste ervan op de zandbanken.” [1]**

Een mens is op zijn ontvankelijkst in de adolescentie, voor de charmes en valkuilen van de eerste liefde [2] alsook voor literatuur. Mijn eerste kennismaking met de dierenverhalen van Anton Koolhaas (1912-1992) was het verhaal *Mijnheer Tip is de dikste mijnheer*. Meneer Tip is een varken dat zijn uiterste best doet zo dik mogelijk te worden, als onderdeel van een speelse, onderlinge competitie tussen de varkens, in hun varkenshokken. Ze zijn benieuwd naar de buitenwereld – het licht achter de deur van de stal: “Het was altijd een zenuwachtig moment als de dikste, en een enkele keer een paar van de diksten tegelijkertijd, het hok uit gemanoeuvreerd werden. Men keek ze over het voorste schot van het hok hangend na, hoe ze langzaam langs de andere schotten van de stal liepen en dan door de deur van de stal in het licht verdwenen. Ze gingen dus zeker naar buiten, waar mogelijk iets was voor als je niet meer mee wou spelen.” [3] Vlak voordat hij in volle vaart naar buiten snelt, de loopplank op naar de vrachtwagen voor de deur van de stal, beseft meneer Tip ten diepste de nakende dood en wil hij “zich verzetten, schreeuwen, (...) blijven, donderjagen, bijten, gillen, de zaak naar de verdommenis helpen, vloeken, schijten, rondrollen.” Op de vrachtwagen staat “n.v. Export-slachterij, voorheen gebr. Taat.”

## STROENIL

Bij herlezing – zelfs na 40 jaar – landt de tragische geschiedenis van het varken meneer Tip nog steeds met een zacht plofje in het sensibele leeshart.

Mijn warme sympathie voor de krokodil Stroenil dateert daarentegen van later. Stroenil waggelt, zwemt en vecht in de rivier, ondertussen jagend op prooi. Vooral op kippen, bij voorkeur heel veel kippen. Hij geniet van de “weldaad van het water dat over zijn harde rugpantser wobbelde en langs zijn staart slierde, de verte in.” Het is regentijd maar die duurde dit jaar te kort en de zon doet zijn meedogenloze werk. Zelfs als hij gaat rusten, doet hij niet echt weg, “doch lette [hij] nauwkeurig op het water en langs welke nerf in zijn huid het zoog. Weldaad van het water, waar hij altijd op kon rekenen. (...) Stromend en het bestaan vervullend water, veilig murmelend water, schuilplaats, bron, zekerheid en medeplichtige; water met diepe, donkere modder.” Dan overvalt hem een angst: wat ging het water doen? Het antwoord volgt snel:

“De rivier viel. De rivier viel snel.” Een extreme droogte valt in en Stroenil vraagt zich af: “Is dit de wraak van de wereld die geen leven duldt en die de zoeker naar water doet belanden in vuur?” Zijn angst neemt toe, beklemmend en taai: “Dit is het uur van lood. Lood smelt, maar niet tot water. Voor het eerst wist Stroenil dat er een toestand bestond, die voorgoed is.” De aarde scheurt (“de barsten in de grond reikten tot zijn rug”) en zelfs diep ingegraven in waar voorheen modder was, vindt hij geen water.

De grote slaap zou komen, maar Stroenils verlangen naar regen wil niet doven. Dan beseft hij te moeten vertrekken. Hij is niet de enige want “links en rechts van Stroenil en achter hem en voor hem kropen andere krokodillen. Geen hersenschimmen, maar levende. Op hetzelfde uur tevoorschijn gekomen uit de verpulverde grond, op hetzelfde moment op weg gegaan en op dezelfde manier kijkend met de blikken van wie de angst heeft zien sterven. Van wie de dood van de angst nieuwe verschieten van genot opent.” Allen zijn “gewekt uit de beklemming van modder, waarin de bevrijding van water niet meer te beluisteren viel.”

Het slot: “Een onafwendbare stofwolk dekt de ruggen van de knarsende en scharnierende stoet. Boven het stof is de eeuwigheid van de sterren.”

## LEVENSVERVULLING

Wat is het geheim van Koolhaas' verhalen? Bioloog-schrijver Midas Dekkers is een liefhebber en geeft een verklaring, oog in oog staande met een koe: “Wat denkt die koe? Wat gaat er in die kop om? Hoe is het om een koe te zijn? Weet een koe dat hij een koe is? Is hij zich bewust van zijn staart? Geloof een koe in god? Wat ziet een koe in mij?” [5] De wetenschap heeft geen antwoord op die vragen, Koolhaas wel. Het wereldbeeld van die dieren is ook anders dan ons wereldbeeld: “Zij komen niet in opstand en zij berusten niet, zij beschouwen hun lot als een levensvervulling.” Anders gezegd, het leven is geen middel maar doel in zichzelf. Daarbij is niets dodelijker dan levenslust. Dichter-essayist-schrijver Willem Jan Otten, eveneens een verklaard fan van Koolhaas, valt Dekkers bij: “Er is niets om voor te leven, geen postume troost. Geen vooruitgang, geen wenkend perspectief. Alleen een kortstondig heden.” [6] Het bewustzijn van de dieren vloeit voort uit het “eindigheidsbesef.”

Otten wijst op de theatrale stem die Koolhaas aan de dieren geeft: "Het is juist dankzij die vertogende en een beetje deftige uitweidingen, dat we in de dieren en de weergave van hun gedachten Koolhaas kunnen horen klinken." Elders zegt Otten het aldus: "Moeitelozer verbonden met het raadselachtige, het dierlijke, het instinctieve zijn niet veel schrijvers geweest." [7] En dat nauwelijks grijpbare instinctieve weet Koolhaas uiterst sensibel te verwoorden.

Voor wie zich verder wil verdiepen in de dierenverhalen van Koolhaas kan terecht, behalve bij de verhalen zelf, bij de vuistdikke studie van dichter annex hoogleraar literatuurwetenschap Wiel Kusters, hoewel in dat boek Stroenil helaas niet aan bod komt. [8]

### **METAFORISCH LEZEN**

Het is niet moeilijk om het verhaal van Stroenil metaforisch te lezen als een parabel over mensen met een huidziekte. Immers

mensen met psoriasis of ichthyosis dragen ook schubben met zich mee. Vanzelfsprekend zijn er verschillen: een huidpatiënt zal, in de regel, niet snel handelen als een roofdier. En het dierlijke pantser vormt een heuse bescherming, waar het huidziektepantser dat hooguit in overdrachtelijke zin is. Wat Stroenil deelt met huidpatiënten is dat dit pantser hun zwakke plek is (om uiteenlopende redenen). Zoals Stroenil verlangt naar het verlichting gevende water, moet de mens met een huidziekte ervoor waken dat de huid niet uitdroogt. Het verlangen naar water van de krokodil is dan de evenknie van de oplettendheid van een huidpatiënt om met een indifferente zelf het verdampen van vocht uit de huid tegen te gaan om zodoende vocht vast te houden. "Alles moet verzadigd zijn van vocht," zoals Koolhaas schrijft. Er zijn meer overeenkomsten. Stroenil accepteert zijn lot als zijnde zijn levensvervulling. Mij dunkt dat dit een vorm van acceptatie is (en dat is iets anders dan berusting), waar huidpatiënten nog iets van kunnen leren.



En met licht frivole fantasie roept de slotzin van het verhaal (de stout knarsende en scharnierende krokodillen) de associatie op met mensen met psoriasis arthropathica.

## SCHUBBEN VALLEN

Dat de huid soms verwoestend kan uithalen, weten we sinds Lucebert:

*en de aarde een verwoesting slaat uit de huid  
haren vallen schubben vallen en veren [9]*

Naast een groot waterverlangen koestert Stroenil weinig dromen, behalve van een grote hoeveelheid kippen. Het is de Nederlandse dichter Eva Gerlach die de ultieme, zoetste en zo onbereikbare droom van een schubbenhuidpatiënt verwoordt:

*ik wist*

*niet dat het kon, de schubben vallen,  
het rood dooft en de jeuk gaat liggen. [10]*

Een groot verschil tussen Stroenil en een huidpatiënt blijft het toekomstperspectief. Waar Stroenil onbevreesd waggelt richting de wisse dood, levend van dag tot dag, in een zich herhalend kortstondig heden – is de toekomst van een huidpatiënt langgereker, milder, bewuster met langduriger perspectief, en minder existentieel-bedreigend, alhoewel ook diens leven onvermijdelijk eindigt in de dood. Zie hoe mild Vladimir Nabokov (1899-1977, een man die zelf psoriasis had) psoriasispatiënten typeert in de roman *Ada*: het zijn “ongevaarlijke psoriatici, helrood uitgeslagen, zilver-geschubde, geel-gekorste stakkers” en “zachtmoedige martelaars”. Ook de zin: “Hij bleef staan in de kille zon tot hij zijn huid onder zijn jas voelde veranderen in de onderbuikschubben van een gordeldier”, is een fijnzinnige verwijzing naar psoriasis. [11]

## SOORT VERSUS INDIVIDU

“Proestend lazen Koolhaas liefhebbers elkaar in het diers voor.” Deze woorden van opnieuw Midas Dekkers klinken prachtig en krachtig, dat zeker, maar zijn ook onversneden retorica. In totaal introduceerde Koolhaas 56 verschillende diersoorten, en binnen die soorten maar liefst 365 individuen. Volgens Dekkers gaan de verhalen vooral over de spanning tussen die individuen en de soort waartoe zij behoren. “Hoe een dier als een wanhopige gevangene binnen de grenzen van zijn soort op en neer springt en aan de tralies rukt.” [5] Het is een waardevolle observatie. Dé krokodil, hét varken, dé snoek en dé spin bestaan evenmin als dé mens. Evenmin als dé huidpatiënt. Overtuigt Koolhaas’ oeuvre alleen in het Nederlands, en is zijn werk daarmee heel Hollands of lage-landerig? Geen idee, feit is wel dat de recensent van het *Times Literary Supplement* grote moeite had met het verhaal over meneer Tip: “We spend most of *Mr Tip is the fattest pig* by Anton Koolhaas (father of Rem) trying to work out whether we’re reading George Orwell, Samuel Beckett, or a jolly children’s story.” [12] Het ontbreken van kennis van de context van Koolhaas’ verhalen is vermoedelijk een belemmering (de dundrukeditie van de verzamelde dierenverhalen beslaat in het Nederlands bijna duizend

## Dé krokodil, hét varken, dé snoek en dé spin bestaan evenmin als dé mens. Evenmin als dé huidpatiënt.

pagina’s), en dat ene verhaal van Koolhaas, opgenomen in een bloemlezing met Nederlandse literaire verhalen uit een hele eeuw, oogt dan vrij rap een vreemde eend in de bijt (overigens schreef Koolhaas prachtig over eenden).

Koolhaas las ik voor het eerst in mijn prepuberteit, enkele jaren later zou ik hem regelmatig doch vluchtig ontmoeten. Als student Nederlands woonde ik namelijk in een souterrain in de Vondelstraat in Amsterdam. Koolhaas was mijn overbuurman. Onze conversaties bleven echter idiomatisch beperkt. Op het ‘goedemorgen’ van de een volgde het ‘goedemorgen’ van de ander, zoals ook dieren die niets van elkaar te duchten hebben, elkaar begroeten.

## LITERATUUR

1. Koolhaas A. *Zonder schrik*. In: *Alle dierenverhalen*. Amsterdam: Van Oorschot, 1999:454-75.
2. Meulenberg F. *Symptomen van de eerste liefde - Een verkenning in filosofie, literatuur en vleugjes werkelijkheid*. Belvédère, Overveen, 2008.
3. Koolhaas A. *Mijnheer Tip is de dikste mijnheer*. In: *Alle dierenverhalen*. Amsterdam: Van Oorschot, 1999:113-26.
4. Dickinson E. *After great pain, a formal feeling comes*. In: *The Complete Poems* [Thomas H. Johnson, ed]. London: Faber&Faber, 1991:162.
5. Dekkers M. *Midas Dekkers leest A. Koolhaas*. Amsterdam: Maarten Muntinga, 2006:7-18.
6. Otten WJ. *Een meester van de belichaming - Over Anton Koolhaas*. In: *De letterpiloot*. Van Oorschot, Amsterdam, 1994:87-93.
7. Otten WJ. *Bij de dood van Anton Koolhaas*. In: *De letterpiloot*. Amsterdam: Van Oorschot, Amsterdam 1994:94-7.
8. Kusters W. *Koolhaas’ dieren - Over de biologie van een schrijver*. Nijmegen: Van Tilt, 2008.
9. Lucebert. *Hymne*. In: *Van de afgrond en de luchtmens*. De Bezige Bij, Amsterdam, 1953.
10. Gerlach E. *Lichter*. In: *Huid&haar*, 2013;4:41.
11. Nabokov V. *Ada*. *Bezige Bij*, Amsterdam 1991:142,297,406. [vertaling René Kurpershoek].
12. Lowdon C. *From the real to somewhere else - Humour and menace in a century of Dutch stories*. *Times Literary Supplement*; 2-12-2016:22-3.

## CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg  
E-mail: [f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl)





# Domeingroep Huidinfecties: Een beestenbende!

De domeingroep Huidinfecties bestaat uit Clarissa Vergunst (voorzitter sinds mei 2017), Markus Starink (penningmeester), Sjan Lavrijsen, Caspar Hodiamont (medisch microbioloog, AMC), Danielle Komen, Jim Zeegelaar, Anne van Ratingen (secretaris sinds november 2017) en Marlous Grijzen (oud-secretaris). Oud-leden zijn Henry de Vries (oud-voorzitter), Koen Quint (oud-secretaris), David Kwa (medisch microbioloog, OLVG) en Koos Sanders.

## WIJ STELLEN ONS AAN U VOOR



Domeingroep Huidinfecties samenstelling april 2017.  
Boven van links naar rechts: Caspar Hodiamont, Danielle Komen, Clarissa Vergunst en Anne van Ratingen. Onder van links naar rechts: Henry de Vries, Sjan Lavrijsen en Marlous Grijzen (niet op de foto: Markus Starink en Jim Zeegelaar).

De domeingroep Huidinfecties bestaat uit enthousiaste en bevlogen dermatologen, dermatologen in opleiding en een medisch microbioloog, afkomstig uit verschillende academische (AMC, LUMC en eerder ook UMCU) en perifere centra (Westfriesgasthuis en Flevoziekenhuis). Haar diverse samenstelling, van jonge en ervaren dermatologen aangevuld met een medisch microbioloog, maakt dat onze domeingroep een relevante en goede afspiegeling vormt van de dagelijkse praktijk. De domeingroep is opgericht in 2010 en heeft als belangrijkste doel de ontwikkeling en herziening van praktijkrichtlijnen op het gebied van de infectieziekten van de huid. De laatste jaren heeft zij bijgedragen aan de richtlijnen *Seksuele Overdraagbare Aandoeningen voor de tweede lijn* (2013 met herziening in 2017), *Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten* (2013), *Lyme borreliose* (2013) en *Infectiepreventie maatregelen bij dermatochirurgische ingrepen* (2017). De domeingroep heeft een belangrijke rol gespeeld bij de ontwikkeling van NVDV e-learningmodules om de richtlijnen beter onder de aandacht te brengen. De e-learning voor de richtlijn *Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten* is in de afgelopen jaren door meer dan 150 professionals gevolgd. De domeingroep is het aanspreekpunt voor de NVDV voor alle onderwerpen die te maken hebben met huidinfecties. Zo worden we regelmatig gevraagd om nieuwe NHG-standaarden en behandelrichtlijnen te commentariëren, bijvoorbeeld *Bacteriële Huidinfecties*, *Verrucae vulgaris*, *Scabiës en Herpes Zoster*, en hebben we bijgedragen aan de totstandkoming van de multidisciplinaire richtlijn *Fasciitis Necroticans*. Verscheidene publicaties van onze hand zijn verschenen in de vakbladen *Huisarts en Wetenschap*, *Tijdschrift voor Infectieziekten* en het *Nederlands tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. Sinds enkele jaren zit ook een afgevaardigde van onze domeingroep in de redactieraad van het *Tijdschrift voor Infectieziekten*. Voor het komende jaar staan er enkele leuke projecten op de agenda, zoals het herzien van de LCI (Landelijke Coördinatie Infectiebestrijding)-richtlijn *Tinea Capitis* en het ontwikkelen van nieuwe richtlijnen *Tropische ulcera* en *Dermatofytose en onychomycose*. Kortom, infectieziekten is een inspirerend domein!

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlous Grijzen

E-mail: [m.l.grijzen@lumc.nl](mailto:m.l.grijzen@lumc.nl)



# Kennisagenda: the story so far...

T.E.C. Nijsten<sup>1</sup>, K. Geelen-Korenberg<sup>2</sup>, H.N. Hoffenkamp<sup>3</sup>

Op 6 februari 2018 heeft een zestigtal dermatologen, patiëntenvertegenwoordigers en stakeholders hun tanden gezet in de bijna 300 overgebleven kennishiaten van de NVDV. Welke hiaten werden door de meerderheid als relevant gezien ... en hoe nu verder?

## WAAROM EEN KENNISAGENDA?

Van de helft van de medische behandelingen is de winst voor de gezondheid niet of onvoldoende wetenschappelijk onderzocht en/of niet aangetoond (Clinical Evidence website 2011, how much of orthodox medicine is evidence based? 2007, Booz & Company analysis). Dat wil niet zeggen dat een dergelijke behandeling niet goed is, maar dat de uitkomst van die behandeling wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd is in relatie tot de indicatie. Actuele voorbeelden in de dermatologie zijn de ureumpreparaten en verbandpakken voor eczeem. In medische



behandelrichtlijnen berust ruim de helft van de conclusies of aanbevelingen op beperkte bewijsvoering (conclusies niveau 3 of 4; laag of zeer laag). Voor de dermatologische richtlijnen ligt dit zelfs rond de 60%. Dit zijn onze kennishiaten. De NVDV vindt het van groot belang bekend te zijn met de eigen kennishiaten. Deze zijn, tot op heden, niet systematisch in beeld gebracht en evenmin gezamenlijk met alle andere belanghebbenden geprioriteerd. De academische onderzoeksagenda's worden momenteel nog te vaak bepaald door afzonderlijke onderzoeksgroepen die individuele aanvragen bij subsidieverstrekters indienen, op die terreinen waar men zichzelf deskundig acht. Wat ontbreekt, is overkoepelende coördinatie. Een gevolg daarvan is dat het wetenschappelijk onderzoek niet altijd aansluit bij de behoeften vanuit de praktijk. Hierin willen we verandering brengen. Het is nu al zo dat ZonMw de laatste jaren extra aandacht vraagt voor patiëntenparticipatie, de maatschappelijke impact van het ingediende voorstel, en adhesieverklaringen vraagt van de wetenschappelijke verenigingen voor verschillende klinische programma's. Een formele kennisagenda is voor zorgevaluatie- en doelmatigheidsprogramma's dus een belangrijk instrument voor het verkrijgen van subsidies uit publieke gelden.

## EERSTE FASE

De NVDV startte vorig jaar het project Kennisagenda Dermatologie, met als uiteindelijk doel te komen tot een kennisagenda met een beschrijving van de belangrijkste en meest urgente kennishiaten binnen de dermatologische patiëntenzorg. Voor de ontwikkeling van de agenda zijn alle relevante

## ZORGEVALUATIE

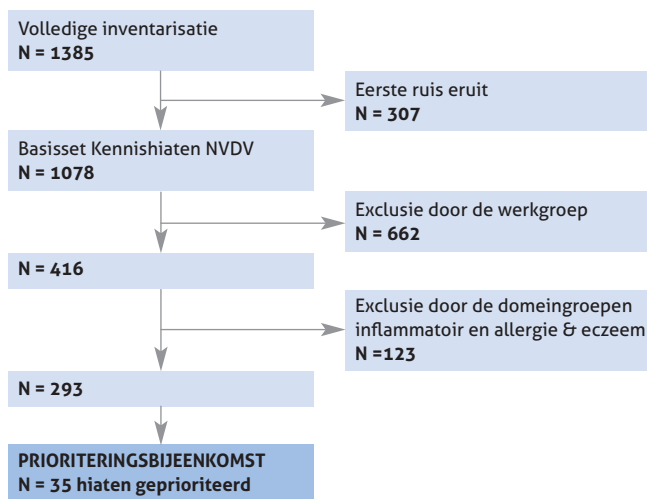
Een kennisagenda maakt onderdeel uit van 'zorgevaluatie'. Zorgevaluatie is een vrij nieuw begrip binnen de zorg en wordt gedefinieerd als: 'klinisch evaluatieonderzoek naar de (kosten)effectiviteit van bestaande zorg'. Zorgevaluatie dient om zorg te optimaliseren en levert dus gezondheidswinst op of reduceert gezondheidsverlies voor de patiënt. Daarnaast onderbouwt het richtlijnen en instrumenten

voor gezamenlijke besluitvorming. Zorgevaluatie is meer dan alleen het uitvoeren van een vergelijkend onderzoek. Een voorbeeld van zorgevaluatie uit het recente verleden is het rapport over 'praktijkvariatie' waarbij wij als dermatologen geconfronteerd werden met de variatie in flebologische diagnostiek en behandelingen. Zorgevaluatie is een proces met een aantal belangrijke onderdelen, waarvan het opstellen van een kennisagenda de eerste stap is.

<sup>1</sup> Dermatoloog, hoogleraar Dermatologie Erasmus MC en voorzitter Commissie Kennishiaten

<sup>2</sup> Coördinator Kwaliteit en Beleid, NVDV

<sup>3</sup> Adviseur Kennisinstituut FMS



Figuur 1. Flowchart Kennishiaten.

dermatologische richtlijnen doorgenomen en is individuele NVDV-leden, domeingroepen, patiëntenverenigingen, andere wetenschappelijke verenigingen en beroepsbelangenverenigingen gevraagd kennishiaten aan te dragen. Dit heeft geresulteerd in (na het wegnemen van de eerste ruis) 1078 kennishiaten. Deze hiaten zijn door minimaal 2 personen van de werkgroep Kennisagenda beoordeeld op vooraf opgestelde exclusiecriteria waarna er 416 hiaten overbleven. Er waren hoge uitschieters (80+ en 100+) binnen twee domeinen. Deze hiaten zijn voor een grove selectie voorgelegd aan de betreffende domeingroepen waarna er in totaal 293 hiaten resteerden ter bespreking op de prioriteringsbijeenkomst, zie flowchart in figuur 1.

## DE PRIORITERINGSBIJENKOMST

Tijdens de bijeenkomst waren er 7 tafels geformeerd die onder leiding stonden van enthousiaste tafelvoorzitters. Daarnaast zat aan elke tafel een patiëntvertegenwoordiger.

Nut behandeling AK /risico PCC
Waarde van screening op huidkanker (eventueel gerichte screening) in de algehele populatie
Effectiviteit ureum bij ichthyosis en constitutioneel eczeem
Bijhouden effectiviteit en veiligheid (lange termijn) systemische therapie kind en volwassene bij constitutioneel eczeem
Beloop hidradenitis beïnvloeden door vroegtijdige diagnose en behandeling
Zinkolie/vetgaas bij ulcera cruris venosum vs. moderne wondbedekkers
Effectiviteit compressie op erysipelas (acuut en preventief met therapeutisch elastische kousen)
Dosisaanpassing stoptherapie bij remissie psoriasis
Steroïdsparing effect emolliens (ureumsamenwerking)
Effectiviteit verschillende smeerregimes
Lichen scleroses onderhoud steroïde topica vs non-steroid + psycho
Pruritus sine materia, jong vs. oud. Systemische ladder.
Effectiviteit spataderbehandelingen (bijvoorbeeld bijhouden Prom/Prem bij varicesbehandeling)
Effectiviteit behandeling cicatriciele alopecien (ploquenil vs. ciclosporine)
Toegevoegde waarde aanvullende diagnostiek (o.a. echo) bij PCC ≥ T2

Figuur 2. Korte samenvatting van de top 15 Kennishiaten.



### Eerste ronde

Elke tafel startte met een at random verdeling (geen verdeling op basis van deskundigheid) van de aanwezigen, waarbij men de opdracht kreeg de circa 40 hiaten terug te brengen tot 10 hiaten.

### Tweede ronde

Bij de tweede ronde waren de deelnemers ingedeeld op aandachtsgebied/deskundigheid. Tijdens deze ronde moest men de lijst inkorten tot 5 hiaten per tafel.

### Derde ronde

In de laatste plenaire ronde werden de 35 hiaten door de tafelvoorzitters toegelicht en mocht iedereen de voor hem/haar 5 belangrijkste hiaten prioriteren. Dit heeft geresulteerd in een top 35 waarvan de hoogst scorende 15 kort samengevat in figuur 2 te zien zijn. De uiteindelijke top 10 moet nog door de werkgroep Kennisagenda worden opgesteld. De top 15 is op de jaarlijkse Kwaliteitsdag van 23 februari gepresenteerd aan de voorzitters van de domeingroepen en commissies en is ook op de dermatologendagen eind maart tijdens de ALV gepresenteerd.

## OPLEVERING

De uiteindelijke Kennisagenda Dermatologie behelst een beschrijving van de tien belangrijkste klinische kennishiaten plus een plan van aanpak hoe deze hiaten via wetenschappelijk onderzoek in te vullen zijn. Ook zal de werkgroep Kennisagenda een voorstel doen aan het bestuur van de NVDV hoe een vervolg gegeven kan worden aan de Kennisagenda voor de NVDV. Wat kan de NVDV doen om de hiaten om te zetten in concrete actie?

*To be continued ...*

## CORRESPONDENTIEADRES

Kim Geelen-Korenberg  
E-mail: k.geelen@nvdv.nl



# Visiedocument dermatoscopie

N.A. Kukutsch<sup>1</sup>, C.L.M. van Hees<sup>2</sup>

In het voorjaar van 2017 publiceerde de NVDV het *Visiedocument Preventie huidkanker* omtrent de taken en verantwoordelijkheden van dermatologen en huisartsen inzake de preventie van huidkanker. [1] De NVDV werkte vervolgens ook samen met het Nederlands Huisartsen Genootschap om te komen tot de *NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen* die nauw aansluit bij het *Visiedocument Preventie huidkanker* alsmede diverse andere richtlijnen van de NVDV. [2] Via dat eerste visiedocument wilde de NVDV een duidelijk standpunt innemen en haar verantwoordelijkheid nemen voor goede oncologische zorg. Datzelfde geldt ook voor dit tweede visiedocument dat zich concentreert op dermatoscopie. Voor wie, en met welk doel, en onder welke voorwaarden en verantwoordelijkheden, is de dermatoscoop een zinvol instrument? De urgentie van die vraag komt mede naar voren doordat steeds meer zorgverleners en huidverzorgende professionals een rol in de huidzorg willen spelen.

## HUIDKANKER

Het aantal gevallen van huidkanker neemt gestaag toe. Het Integraal Kankercentrum Nederland publiceerde begin februari 2017 de nieuwe cijfers over kanker in Nederland. [3] Huidkanker staat hoog en eenzaam aan de top van meest voorkomende kankers. Daarnaast neemt het aantal patiënten met de diagnose 'huidkanker' toe met ongeveer 5-9% per jaar, afhankelijk van het type huidkanker. Daarmee is huidkanker de snelste stijger van alle kankers. Binnen de groep huidkanker stijgt ook het aantal gevallen met een melanoom: van 1554 in 1990 naar 6.787 in 2016, ook steeg het aantal sterfgevallen van 348 in 1990 naar 825 in 2015. [4] In diverse publicaties in de afgelopen jaren werd dan ook gesproken over een 'tsunami aan huidkanker' die lastig te keren zou zijn. [4] Inmiddels leert de praktijk dat dermatologen de stijging van huidkanker wel degelijk aan kunnen.

Eind jaren twintig van de afgelopen eeuw begon de ontwikkeling van de dermatoscopie, waarbij men toen nog gebruikmaakte van een groot apparaat. Hoewel de ermee verkregen beelden fascinerend waren, was de toepasbaarheid voor de dagelijkse praktijk nihil. Nadat de eerste zakformaat dermatoscopen in de jaren negentig op de markt kwamen, begon dermatoscopie aan een grote vlucht in de klinische praktijk. [5] Het is een eenvoudige niet-invasieve techniek. Men kan dan een minstens 10 maal vergrotende contactlens, met of zonder gepolariseerd licht, tegen de huid houden om structuren tot in de bovenste laag van het stratum reticulare zichtbaar te maken die met het blote oog onzichtbaar zijn. In eerste instantie bedoeld als aanvullend hulpmiddel voor de diagnostiek van gepigmenteerde laesies, kreeg dermatoscopie een enorme boost door de toename van huidkanker.

## DERMATOLOOG

De *NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen* bevestigt de rol van de dermatoloog als dé expert op het gebied van huidkanker.

De kerncompetenties van de dermatoloog willen we als volgt omschrijven: "De kracht van de dermatoloog is efficiënte diagnostiek en behandeling als orgaanspecialist; tijdens een vijfjarige opleiding krijgt hij/zij voortdurend directe feedback op het eigen handelen. Enerzijds door in groepsverband te werken onder voortdurende supervisie van ervaren dermatologen, anderzijds door de mogelijkheid om met grote regelmaat bijvoorbeeld via histologisch onderzoek terugkoppeling te krijgen op het eigen handelen. Een verbetercyclus die nooit ophoudt." [6]

Versillende onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd in de dermatologische praktijk, laten zien dat de accuratesse van het diagnosticeren van gepigmenteerde laesies significant verbetert bij gebruik van een dermatoscoop. In een meta-analyse was de sensitiviteit die dermatologen bereikten op alleen klinisch beeld voor het diagnosticeren van een melanoom 71%, en 90% wanneer ze daarnaast gebruikmaken van dermatoscopie. [7]

Dermatoscopie is voor de dermatoloog een *hulpmiddel* in het diagnostisch proces dat stapsgewijs als volgt verloopt:

- de arts neemt de anamnese af;
- klinische inspectie van de huid in toto;
- klinische evaluatie van de individuele laesie (bijvoorbeeld via de ABCDE-regel);
- afhankelijk van deze evaluatie kan een dermatoscoop worden gebruikt;
- conclusie: geruststellen, follow up of excisie.

De gouden standaard bij de dermatoscopische beoordeling blijft de histologische diagnose, en in de leerperiode kan de histologische diagnose als retrospectieve feedback dienen voor de nauwkeurig genoteerde dermatoscopische diagnose. Inmiddels zijn dermatoloog en dermatoscoop met elkaar 'vergroeid' geraakt. Scholing in dermatoscopie is geïntegreerd in het cursorisch onderwijs van de aios dermatologie.

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden, namens de Domeingroep Oncologie en de Werkgroep Dermatoscopie

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en bestuursvoorzitter NVDV

## HUISARTS

De huisarts speelt een cruciale rol bij de vroegdiagnostiek van het melanoom: tenslotte is hij of zij in Nederland de poortwachter, en daarmee de eerste die uit de grote hoeveelheid aangeboden pigmentvlekken de verdachte exemplaren moet zien te halen. De meerderheid van de Nederlandse huisartsen die aan een dermatoscopie cursus hebben deelgenomen, geeft aan op het spreekuur geregeld patiënten met een zorgvraag over een pigmentvlek te zien. [8] Maar, uitgaande van 9500 huisartsen in Nederland, ziet een huisarts gemiddeld minder dan 1 melanoomgeval per jaar. Onderzoek in België laat zien dat de accuratesse van het opsporen van een melanoom proportioneel is aan het aantal melanomen dat de huisarts in de dagelijkse praktijk ziet. [9]

Om een gepigmenteerde laesie beter met het blote oog te kunnen beoordelen kan de huisarts volgens de *NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen* bij voorkeur gebruikmaken van de ABCDE-regel en het *ugly duckling sign*. [2] Ondanks deze hulpmiddelen zijn de sensitiviteit en specificiteit van een gemiddelde huisartsenblik voor verdachte laesies toch nog steeds aan de lage kant. [10]

Uit het beperkte aantal onderzoeken naar het gebruik van dermatoscopie door de huisarts kunnen we voorzichtig concluderen dat het aantal verwijzingen en excisies na toepassen van dermatoscopie zeer waarschijnlijk afneemt, omdat huisartsen zekerder worden in de diagnostiek van benigne laesies zoals verrucae seborrhoicae, angiomen, dermatofibromen en banale naevi. [11]

Zonder gestructureerde training neemt de diagnostische accuratesse echter af. De Nederlandse *Melanoomrichtlijn* uit 2012, (update uit 2016) adviseert het volgen van een formele dermatoscopietraining en het integreren van dermatoscopie in de diagnostische procedure van gepigmenteerde laesies. [12]

Dat is een absolute voorwaarde, ook om voldoende ervaring op te doen en te onderhouden. Voor huisartsen die veel gepigmenteerde laesies beoordelen zou dit ook kunnen gelden.

Bovenstaande overwegingen vormen de basis voor de stellingname in de NHG-Standaard: "Dermatoscopie kan bij deskundig gebruik helpen om benigne van maligne huidafwijkingen te onderscheiden. Gebruik van een dermatoscoop in de huisartspraktijk is facultatief. Voorwaarde is dat de huisarts voor het gebruik van de dermatoscoop geschoold is en in de dagelijkse praktijk voldoende ervaring kan opbouwen en onderhouden." [2]

De NVDV adviseert om de handen ineen te slaan in een werkgroep dermatoscopie om via een uniforme leermethode met meer structuur en uniformiteit te verkrijgen.



## SAMENSPEL TUSSEN HUISARTS EN DERMATOLOOG

Bij huidproblemen komt allereerst de huisarts en daarna de dermatoloog in beeld. Huisarts en dermatoloog zijn immers elkaars natuurlijke samenwerkingspartners. Uitgangspunt is dat laagrisicopatiënten bij de huisarts blijven, met veel aandacht voor voorlichting over zelfinspectie en adviezen rond zonblootstelling. *Verwijzing* naar de dermatoloog is onder ander geïndiceerd bij bij een sterk vermoeden van een melanoom, plaveiselcelcarcinoom, hoogrisico basaalcelcarcinoom of M. Bowen.

*Consultatie* van een dermatoloog of patholoog is geïndiceerd bij twijfel of onduidelijkheid over een PA-uitslag.

Bij hoogrisicopatiënten (patiënten met immunosuppressieve geneesmiddelen, patiënten met bepaalde genetische predispositie, patiënten die eerder al een huidkanker hadden en degenen met reeds veel 'voorlopers' zoals actinische keratose of [atypische] naevi) luidt het advies aan de huisarts de patiënt voor controle door te sturen naar een dermatoloog. Na diagnostiek en mogelijke behandeling door de dermatoloog keert een groot deel van de patiënten terug onder de hoede van de huisarts. De hoogrisicopatiënten en degenen met veel huidkankers zullen onder de hoede van een dermatoloog blijven. [2]

In de praktijk blijkt dat de systematiek die gebruikt wordt voor de toepassing van dermatoscopie voor huisartsen binnen Nederland verschilt (*seven point checklist*, patroonanalyse, ABCD et cetera). Ook zien we dat in sommige scholingen voor huisartsen de nadruk wordt gelegd op het herkennen van verdachte laesies en in andere juist op benigne wordt gefocust. De NVDV adviseert om de handen ineen te slaan in een werkgroep dermatoscopie om via een uniforme leermethode meer structuur en uniformiteit te verkrijgen.

## ANDERE BEROEPSGROEPEN

De NVDV blijft van mening dat het stellen van een medische diagnose voorbehouden blijft aan huisarts en medisch specialist. En daarmee ook het gebruik van een dermatoscoop.

Ook als de dermatoscoop je naar een benigne huidandoening dirigeert, en je hebt het mis, kunnen de gevolgen fataal zijn.

Om die reden denkt de NVDV dat deskundige beroepsbeoefenaars als verpleegkundig specialisten en physician assistants—die op papier gerechtigd zijn een diagnose te stellen, bij voorkeur onder directe supervisie van een dermatoloog de dermatoscoop zouden moeten gebruiken.

Voor huidtherapeuten en schoonheidsspecialisten geldt het volgende: voor het stellen van een werkhypothese hebben die beroepsgroepen dit instrument niet nodig en is dat zelfs ongewenst (omdat de noodzakelijke klinische ervaring hiermee nooit kan worden opgebouwd én omdat zij niet de juridische tuchtrechtelijke eindverantwoordelijkheid dragen; zij zijn niet bekwaam en daarmee onbevoegd). De huidtherapeut geeft voorlichting omtrent huidmaligniteiten en draagt door bewustwording, verwijzing en nazorg bij aan de zorgverlening. De kracht van schoonheidsspecialisten ligt vooral in het geven van goede voorlichting over veilig zonnen en hoe je de huid het beste beschermt tegen de zon en welke huidverzorgende producten het beste passen bij welk huidtype.

Een correct gebruik van de dermatoscoop als diagnostisch hulpmiddel blijft voorbehouden aan een geschoolde en ervaren huisarts (facultatief, zoals de NHG-Standaard dat noemt) en de deskundige bij uitstek: de dermatoloog.

*Met dank aan de leden van de Domeingroep Oncologie, de Werkgroep dermatoscopie van de NVDV en de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG voor hun waardevolle inbreng en commentaar op eerdere versies van dit document.*

## LITERATUUR

1. De Roos K-P, De Haas E. Visiedocument Preventie huidkanker. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;4:190-4.
2. Baaten GGG, Buis PAJ, Damen Z, et al. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen. *Huisarts Wet* 2017;60:276-89.
3. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
4. Nijsten TEC. *Huidkanker: zorg om de zorg*. Erasmus MC, Rotterdam 2012 [oratie].
5. Bergman W. *Dermatoscopie: een aanwinst voor de klinische beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1574-8.
6. De Roos K-P. 'De beste arts is toch de huidarts'. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;9:507-8.
7. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. *Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting*. *Br J Dermatol* 2008;159:669-76.
8. Secker LJ, Buis PA, Bergman W, Kukutsch NA. *Effect of a dermoscopy training course on the accuracy of primary care physicians in diagnosing pigmented lesions*. *Acta Derm Venereol* 2017;97:263-5.
9. Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L, Naeyaert JM. *Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions*. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:979-86.
10. Ahmadi K et al. *Current approach of skin lesions suspected of malignancy in general practice in the Netherlands: a quantitative overview*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:236-41.
11. Secker L, Bergman W, Kukutsch N. *Dermatoscopie in de huisartsenpraktijk 1*. *Huisarts Wet* 2017;1:38-41.
12. <http://oncoline.nl/melanoom>

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kukutsch

E-mail: [n.a.kukutsch@lumc.nl](mailto:n.a.kukutsch@lumc.nl)



# Opleiding Gespecialiseerd Verpleegkundige Dermatologie

M. van Oosten<sup>1</sup>, C.M. Uppelschoten<sup>2</sup>

De nieuwe opleiding op HBO-niveau Gespecialiseerd Verpleegkundige Dermatologie geeft verpleegkundigen de mogelijkheid zich te bekwamen in de dermatologie. De opleiding is ontwikkeld door U-Consultancy in samenwerking met dermatologen. Vergelijkbaar onderwijs was tot een aantal jaren terug te volgen aan het UMC Utrecht. Die opleiding is gestopt, maar er bleef behoefte aan centrale scholing van verpleegkundigen op het gebied van de dermatologie. Vanuit het bestuur van de NVDV kwam toen de vraag waar een nieuwe opleiding dermatologie voor verpleegkundigen kon worden gegeven. U-Consultancy pakte die vraag op en startte in 2015 met deze opleiding.

## OPZET EN TOEGEVOEGDE WAARDE

De opleiding duurt twaalf maanden. Een deel gaat via e-learning en thuisstudie; voor een ander deel verzorgen ervaren dermatologen de lessen op de locatie van de onderwijsinstelling. Ook loopt de cursist stage. In totaal zijn er veertien modules. De eerste module bevat dertien basisonderdelen (zie kader). Deze onderdelen bereiden de verpleegkundige voor op het werken in een multidisciplinair team en op het zelfstandig uitvoeren van bepaalde taken. Uit onderzoek blijkt dat patiënten behoefte hebben aan extra informatie en ondersteuning bij een behandeling. Verpleegkundigen kunnen in die behoefte voorzien. Door de brede opzet kan een verpleegkundige na de opleiding op elke polikliniek of kliniek dermatologie in Nederland worden ingezet. Sommige verpleegkundigen zullen dan vooral het zwachtelwerk doen; anderen ondersteunen uiteindelijk mogelijk bij operaties of nemen zelfstandig biopten af. Gespecialiseerde verpleegkundigen zijn goed inzetbaar bij zelfstandige spreekuren zoals het eczeemspreekuur. De overige dertien modules gaan dieper op bepaalde materie van een ziektebeeld of thema in (zie kader). Elke module wordt afgesloten met een examen en portfolio-opdrachten via e-learning. Op de laatste opleidingsdag presenteren de cursisten een eindopdracht. Tevens worden die dag hun vaardigheden in de praktijk getoetst.

De opleiding biedt ook dermatologen verschillende voordelen. Dankzij de opleiding hoeft een individueel dermatoloog niet zelf iemand op te leiden. Bovendien beschikt een verpleegkundige dan alleen over de specifieke kennis van de polikliniek waar hij of zij is opgeleid. Volgt iemand de opleiding, dan krijgt diegene ook de inzichten van andere dermatologen met net een andere invalshoek mee.

## VERPLEEGKUNDIG SPECIALIST EN PA'S

De huidige opleiding is ook bedoeld voor verpleegkundig specialisten en physician assistants (PA). Binnen de hbo-opleidingen voor deze beroepsgroepen komt de dermatologie weinig tot niet aan de orde. De studenten leren daar echter wel klinisch redeneren en het verrichten van een aantal voorbehouden handelingen.

## ACCREDITATIE, EVALUATIE EN INFO

De accreditatie voor deze opleiding is 85 punten voor verpleegkundigen en zorgprofessionals met de deskundigheidsgebieden Dermatologie en Wondzorg. Verpleegkundig specialisten kunnen vijftig accreditatiepunten verdienen voor alle vijf de registers in het Verpleegkundig Specialisten Register. Vanuit zeventien verschillende zorgaanbieders zijn verpleegkundigen aan de opleiding begonnen. De tweede lichting studenten is inmiddels klaar. Uit de evaluatie blijkt dat cursisten positief zijn over de opleiding. Voor meer informatie, zie: <http://www.uconsultancy.nl/opleidingen/gespecialiseerd-verpleegkundige-dermatologie>.

### Modulen van opleiding Gespecialiseerd Verpleegkundige Dermatologie

**Onderdelen basismodule:** Expertisegebied gespecialiseerd verpleegkundige dermatologie / Casemanagement / Verpleegkundige spreekuren / Verpleegtechnische vaardigheden / Evidence Based Practice (EBP) / Zelfmanagement / Multidisciplinair werken / Preventie en signalering / Dossiervoering / Teledermatologie / Chronische zorg / Zorginnovaties, transmurale zorg / Klinisch redeneren / Farmacotherapie

**Verdiepingsmodules:** Dermatologie, de basis en diagnostiek / Eczemateuze dermatosen / Naevi, benigne en premaligne huidafwijkingen / Maligne huidafwijkingen / Psoriasis en psoriasiforme dermatosen / Infecties van de huid en acneïforme dermatosen / Wonden en littekens en cosmetische dermatologie / Ulcus cruris en vaatproblemen / Parasitaire infecties, importdermatosen soa en anogenitale afwijkingen / Psychodermatologie / Haren, nagels, zweetklieren en pigmentstoornissen / Bindweefselziekten, bulleuze dermatosen, huidafwijkingen met een vasculaire component / Dermatologie van de (nabije) toekomst

## CORRESPONDENTIEADRES

Carla Uppelschoten

E-mail: [info@uconsultancy.nl](mailto:info@uconsultancy.nl)

<sup>1</sup> Freelance tekstschrijver

<sup>2</sup> Directeur/senior opleider, U-Consultancy, Nieuwegein



# Biomarkers in atopic dermatitis

J.L. Thijs

Op 20 september 2017 promoveerde Judith L. Thijs aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld *Biomarkers in atopic dermatitis*. Haar promotor was prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren waren dr. DirkJan Hijnen en dr. Stefan Nierkens.



*Judith Thijs ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen.*

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische ontstekingsziekten van de huid wereldwijd. Het hebben van CE heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. In het complexe ontstaansmechanisme van CE spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol, die uiteindelijk leiden tot afwijkingen in het afweersysteem en een verminderde huidbarrière.

Dit proefschrift focust op biomarkers voor CE. Biomarkers zijn karakteristieke biologische eigenschappen die gemeten kunnen worden in het menselijk lichaam (bijvoorbeeld in het bloed of in de urine). Biomarkers kunnen onder andere van belang zijn bij het diagnosticeren van ziektes, het volgen van de ziekteactiviteit of het voorspellen van het effect van behandelingen. In dit proefschrift staat de zoektocht naar biomarkers

voor het vervolgen van ziekte-ernst, en biomarkers voor het typeren van groepen patiënten centraal.

## BIOMARKERS VOOR VERVOLGEN ZIEKTE-ERNST

In de dagelijkse dermatologische praktijk wordt de ernst van CE meestal 'gemeten' doordat er in het hoofd van de behandel­aar een integratie is van het klinische beeld en de anamnese (jeuk, zichtbaarheid, effect op kwaliteit van leven, etc.).

Op basis van de integratie van die gegevens worden in samenspraak met de patiënt beslissingen genomen over de behandeling. In wetenschappelijke studies is het echter wenselijk een kwantitatieve maat te hebben, zodat het effect van behandeling kan worden onderzocht op basis van harde getallen.

In het eczeemonderzoek wordt historisch gezien de ernst van



CE gemeten op basis van scoresystemen zoals *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Six area, six sign atopic dermatitis* (SASSAD), of *Eczema Area and Severity Index* (EASI); de vragenlijsten worden ingevuld door de behandelend arts of verpleegkundige. Deze scoresystemen houden rekening met de mate van roodheid, schilfering, lichenificatie en krabeffecten, en met de oppervlakte van de aangedane huid. Omdat dit soort scoresystemen allerlei beperkingen hebben, zijn er in de loop der tijd steeds nieuwe systemen ontwikkeld. Er bestaan momenteel meer dan vijftig verschillende scoresystemen, wat de onderlinge vergelijking van studies naar therapieën voor CE bemoeilijkt. Bovendien zijn al deze scoresystemen subjectief en hebben ze daardoor als nadeel dat er grote inter- en intravariabiliteit ontstaat.

In tegenstelling tot de subjectieve scoresystemen bieden biomarkers een objectieve uitkomstmaat voor het meten van de ziekte-ernst. In de afgelopen decennia zijn eczeemonderzoekers op zoek geweest naar een geschikte objectieve biomarker. Dit heeft geleid tot publicaties over meer dan honderd verschillende biomarkers die mogelijk correleren met de ziekte-ernst bij eczeem. In dit hoofdstuk wordt in een meta-analyse van 222 studies getoond dat de serum TARC-concentratie momenteel de beste biomarker is voor het vervolgen van de ziekte-ernst.

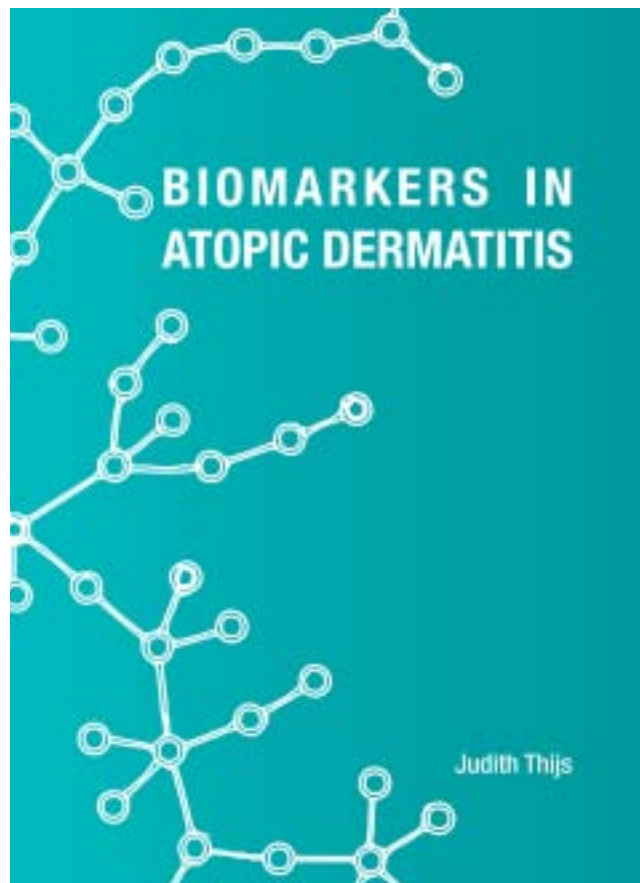
### EEN COMBINATIE VAN BIOMARKERS

Vanuit onze ervaring in de dagelijkse praktijk weten we dat TARC inderdaad een goede biomarker is voor het vervolgen van de ziekte-ernst in een individuele patiënt. Echter, we weten ook dat TARC-waardes erg kunnen variëren tussen patiënten met dezelfde ziekte-ernst, waardoor TARC ongeschikt is voor vervanging van klinische scoresystemen.

CE is een complex ziektebeeld, waarin verschillende onderliggende ziekteprocessen een rol spelen. Wij stelden daarom de hypothese dat een combinatie van biomarkers, die verschillende processen in de pathogenese representeren, een betere weerspiegeling geeft van de ziekte-ernst dan een enkele biomarker. Om dit te onderzoeken is een pilotstudie uitgevoerd waarin werd aangetoond dat een combinatie van de biomarkers TARC, PARC, sIL-2R en IL-22 gemeten in bloed de ziekte-ernst inderdaad een stuk beter weerspiegelt dan de individuele biomarkers (correlatie van 0,9 ten opzicht van 0,4-0,7).

Deze bevindingen werden gevalideerd in een longitudinale studie waarin 65 CE-patiënten gedurende twee maanden behandeld werden met lokale steroïden, waarbij de ziekte-ernst zowel op basis van de klinische EASI-score als op basis van biomarkers gemeten in bloed werd bepaald. Uit deze studie bleek dat de combinatie van TARC, IL-22 en sIL-2R het meest optimaal is voor het vervolgen van de ziekte-ernst in patiënten met CE. Omdat de biomarkercombinatie is afgeleid van de EASI-score, noemen we deze uitkomstmaat de *predicted EASI* (p-EASI). Omdat de p-EASI is ontwikkeld op basis van gegevens van patiënten behandeld met lokale steroïden, hebben we het gebruik van de p-EASI ook gevalideerd in een groep patiënten met CE die werden behandeld met ciclosporine A.

Concluderend laat dit hoofdstuk zien dat de p-EASI een goede weerspiegeling geeft van de ziekte-ernst in CE-patiënten in prospectieve studies. Het gebruik van een objectieve uitkomst-



maat, zoals de p-EASI, is van essentieel belang voor de vergelijkbaarheid van toekomstige klinische studies naar nieuwe medicijnen voor CE. Bij de aanstaande introductie van biologics (dupilumab werd in september 2017 geregistreerd) voor de behandeling van CE zal het monitoren van de ziekte-ernst tijdens het gebruik van deze dure geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk een vereiste zijn. Mogelijk kan het gebruik van p-EASI hierbij de EASI vervangen.

### EEN SYSTEMISCHE ZIEKTE

CE is geassocieerd met andere atopische aandoeningen zoals astma, allergische rhinitis en voedselallergie. Recente studies hebben ook associaties tussen CE en andere aandoeningen aangetoond, zoals alopecia areata, neuropsychiatrische en cardiovasculaire ziekten. Op basis van deze bevindingen wordt gehypothetiseerd dat systematische inflammatie in CE bijdraagt aan de ontwikkeling van deze comorbiditeiten. In dit proefschrift zijn 150 verschillende biomarkers in het bloed van 193 CE-patiënten en dertig gezonde personen gemeten. Het grootste deel van deze biomarkers is sterk verhoogd in CE-patiënten in vergelijking met gezonde personen. Langdurige blootstelling aan verhoogde inflammatoire mediators kan mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van comorbiditeiten in andere organen (zoals hart- en vaatziekten).

### BIOMARKERS EN TOEKOMSTIGE THERAPIEËN

CE is een complexe en heterogene aandoening. Het indelen van patiënten op basis van klinische eigenschappen, zoals het wel of niet hebben van astma, of de leeftijd waarop het

eczeem zich presenteerde, heeft tot nu toe niet geleid tot verbetering in de therapie van CE. Met het oog op nieuwe *targeted therapies* is het belangrijk om beter inzicht te krijgen in de heterogeniteit van de ziekteprocessen die ten grondslag liggen aan CE om zo de juiste patiënt met de juiste therapie te kunnen behandelen.

In dit proefschrift is onderzocht of op basis van biomarkers gemeten in bloed, onafhankelijk van de klinische kenmerken, verschillende patiëntengroepen geïdentificeerd kunnen worden. In een groep van 193 CE-patiënten toonden we aan dat er op basis van 150 serum biomarkers vier duidelijk verschillende patiëntenclusters te onderscheiden zijn. De vier patiëntenclusters hebben alle een specifiek biomarkerprofiel, wat er op zou kunnen wijzen dat deze vier clusters verschillende onderliggende ziekteprocessen weerspiegelen. Dit worden endotypes genoemd.

Een interessante bevinding was het verschil in waardes van Th2-biomarkers tussen de groepen. Zowel de waardes van IL-4 als van IL-13 zijn significant hoger in twee van de vier patiëntengroepen. Theoretisch gezien zouden de patiënten uit de groepen met hoge Th2-biomarkers ideale kandidaten zijn voor behandelingen waarbij Th2-inflammatie wordt geremd. Een veelbelovende behandeling die is gericht op remming van Th2-inflammatie is een behandeling met dupilumab, een anti-IL-4R $\alpha$ -blokker: dit middel blokkeert de werking van de hierboven genoemde cytokines IL-4 en IL-13. Fase 3-studies hebben laten zien dat behandeling met dupilumab in ongeveer de helft van de CE-patiënten zeer effectief is (PGA 0,1: *clear/almost clear*). Deze resultaten komen overeen met onze bevinding dat ongeveer de helft van de CE-patiënten uitgesproken hoge Th2-biomarkerwaardes heeft. Naast de verschillen in IL-4- en IL-13-biomarkers, verschillen de clusters ook in andere biomarkers die mogelijk ook voorspellende waarden hebben voor nieuwe therapieën, gericht op bijvoorbeeld TSLP, IL-5 en IL-31. Samenvattend laat dit proefschrift zien dat CE niet alleen op basis van klinische kenmerken erg heterogeen is, maar ook op basis van biomarkerprofielen gemeten in bloed. Deze biomarkerprofielen kunnen een weerspiegeling zijn van onderliggende ziekteprocessen en zijn daarom mogelijk van belang bij het selecteren van de juiste (nieuwe) therapie voor de juiste patiënt.

### FARMACOGENETISCHE BIOMARKERS

Farmacogenetica is de studie naar genetische verschillen in de opname en afbraak van medicijnen. Genmutaties kunnen afwijkingen veroorzaken in de mate waarin bepaalde enzymen medicijnen afbreken. Als een genmutatie een verhoogde afbraak van een bepaald medicijn veroorzaakt, is de bloedspiegel van dit medicijn lager en het medicijn daardoor minder effectief.

In dit proefschrift is retrospectief onderzocht of mutaties in het UGT1A9-gen de effectiviteit van mycofenolzuur voor de behandeling van CE kunnen voorspellen. Van de patiënten waarbij mycofenolzuur geen effect had op het CE, blijkt 19% te kunnen worden geïdentificeerd aan de hand van een UGT1A9-mutatie. Deze genmutaties kunnen worden ingezet als farmacodynamische biomarker om de prestatie van mycofenolzuur in de behandeling van CE te verbeteren.

De toepassing van biomarkers in CE maakt het objectief meten van de ziekte-ernst mogelijk, waardoor bestaande en toekomstige therapieën beter met elkaar vergeleken kunnen worden.

### VERBETERING VAN BIOMARKERMETINGEN

De studies in dit proefschrift richten zich met name op biomarkers gemeten in veneus bloed. Een nadeel van bloed is de noodzaak van een veneuze bloedafname. *Dried blood spots* (DBS), bekend van de hielprik bij neonaten, bieden een gebruiksvriendelijk alternatief voor veneuze bloedafname. Voor het verzamelen van DBS is slechts een kleine vingerprik nodig, die door de patiënt zelf kan worden uitgevoerd. DBS kunnen gemakkelijk worden opgeslagen en worden verstuurd op kamertemperatuur. In dit proefschrift wordt aangetoond dat de biomarkers I-309, TARC, PARC en MDC gemeten in DBS een goede weerspiegeling geven van de ziekte-ernst tijdens effectieve behandeling van CE. Een interessante bevinding is dat TARC gemeten in DBS zelfs een betere weerspiegeling van de ziekte-ernst geeft dan TARC gemeten in serum. Ook wordt getoond dat biomarkers in DBS erg stabiel zijn. Concluderend bieden DBS een praktisch en minimaal invasief alternatief voor het meten van biomarkers in patiënten met CE.

### TOEKOMSTPERSPECTIEF

De toepassing van biomarkers in CE maakt het objectief meten van de ziekte-ernst mogelijk, waardoor bestaande en toekomstige therapieën beter met elkaar vergeleken kunnen worden. Tevens zullen biomarkers in toenemende mate een rol gaan spelen in het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten. Dit kan in belangrijke mate bijdragen aan het behandelen van de juiste patiënt met het juiste geneesmiddel en het betaalbaar houden van de medische zorg. Voorts kunnen farmacodynamische biomarkers het therapeutisch effect van klassieke immunosuppressieve medicijnen flink verbeteren. Het meten van biomarkers in DBS maakt het mogelijk om patiënten van een afstand te 'monitoren', in combinatie met e-healthapplicaties, wat de kwaliteit van zorg ten goede kan komen en kosten kan besparen. Concluderend kan worden gesteld dat biomarkers essentieel zijn voor de verdere ontwikkeling, verbetering en personalisering van de behandeling van CE.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Judith Thijs

E-mail: [j.thijs@umcutrecht.nl](mailto:j.thijs@umcutrecht.nl)



# Through the looking glass

## Confocal microscopy imaging of basal cell carcinoma

D.J. Kadouch

Op 18 oktober 2017 promoveerde Daniel Kadouch aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Through the looking glass: confocal microscopy imaging of basal cell carcinoma*. Zijn promotor was prof. dr. M.A. de Rie en zijn copromotoren waren dr. A. Wolkerstorfer en dr. M.W. Bekkenk.



Daniel Kadouch ontvangt zijn bul van prof. dr. Chantal van der Horst in aanwezigheid van zijn promotor prof. dr. Menno de Rie.

In dit proefschrift wordt de klinische toepasbaarheid van niet-invasieve reflectie confocale microscopie (RCM) in een nieuwe werkwijze voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) besproken en beoordeeld. Het doel van dit proefschrift was om de effectiviteit van een zogenoemde one-stop-shop, gebruikmakend van in vivo RCM als diagnostisch hulpmiddel, voor de chirurgische behandeling van BCC's te evalueren. Een one-stop-shop houdt in dat diagnose en behandeling op dezelfde dag van het initieel consult plaatsvinden.

### HOOFDSTUK 1

De algemene introductie in hoofdstuk 1 beschrijft de stijgende incidentie van huidkanker. BCC is de meest voorkomende

vorm van huidkanker en leidt tot een toenemende last voor zowel patiënt als huidige zorgsystemen. Daarnaast wordt ook een introductie gegeven over niet-invasieve beeldvormende technieken van de huid voor de dagelijkse praktijk.

### HOOFDSTUK 2

De huidige behandeling van BCC berust op het histopathologische subtype. Hoewel een punchbiopt routinematig wordt uitgevoerd om de diagnose van klinisch suspecte BCC te bevestigen, wordt de betrouwbaarheid bij het identificeren van het meest agressieve subtype betwijfeld. Daarom hebben we een systematische review uitgevoerd.

In hoofdstuk 2 werd in elektronische databanken gezocht naar

Dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar

artikelen over dit onderwerp. De referentiestandaard werd gedefinieerd als de uitkomst van histopathologische analyse van chirurgisch excisieweefsel. De kwaliteit van alle gevonden studies werd geëvalueerd met behulp van de *Quality Assessment of Diagnostic Studies* (QUADAS)-tool om het risico op bias te beoordelen. 5 artikelen, met in totaal 1285 punchbiopten bewezen primaire BCC's, voldeden aan de inclusiecriteria. Alhoewel een beperkt aantal publicaties dit onderwerp heeft onderzocht, vonden wij dat een punchbiopt een agressief BCC-subtype kan missen in ongeveer 15% van de gevallen. Dit heeft tot gevolg dat een punchbiopt in 1 op de 6 BCC's het agressieve subtype niet goed identificeert. Op basis van deze resultaten hebben wij gewaarschuwd voor het gebruik van routinematige punchbiopten voor het subtypen van BCC, zowel in de dagelijkse klinische praktijk als in toekomstig klinisch onderzoek.

### HOOFDSTUK 3

Als alternatief voor routinematige biopten voor BCC zijn er in de afgelopen decennia verschillende niet-invasieve beeldvormende technieken ontwikkeld om suspecte huidlaesies te beoordelen. Van deze technieken hebben meerdere klinische studies RCM als veelbelovend beschouwd voor het diagnostiseren van BCC. Er ontbrak echter een systematisch overzicht en kwaliteitsbeoordeling van deze klinische studies. Daarom hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd die in hoofdstuk 3 wordt beschreven. De referentiestandaard werd gedefinieerd als de uitkomst van histopathologische analyse van een punchbiopt of chirurgisch excisieweefsel. In elektronische databanken werd gezocht naar relevante artikelen. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd met behulp van de QUADAS-tool om het risico op bias te beoordelen. 6 studies, met in totaal 331 histopathologische bevestigde BCC's, voldeden aan de inclusiecriteria. We vonden dat de sensitiviteit varieerde van 83% tot 100% en de specificiteit van 78% tot 97%. Ondanks de schijnbaar hoge sensitiviteit en specificiteit, hebben we erop gewezen dat onze analyse gebaseerd was op slechts zes heterogene studies met een hoog risico op bias. Aangezien toekomstig diagnostische accuratesseonderzoek naar de rol van RCM voor BCC te verwachten was, hebben wij aanbevolen om de *Standards For Reporting Diagnostic accuracy studies* (STARD)-richtlijnen te handhaven. Daarnaast adviseerden we om histopathologische beoordeling van chirurgisch excisieweefsel als referentiestandaard te gebruiken in plaats van het punchbiopt.

### HOOFDSTUK 4

Hoofdstuk 4.1 behandelt het ontwerp en de opzet van onze eigen klinische gerandomiseerde gecontroleerde studie. Terwijl RCM veelbelovend leek voor het diagnostiseren en subtyperen van BCC, waren studies van hoge kwaliteit nodig om de klinische waarde en toepasbaarheid van RCM verder te onderzoeken. Onze studie was ontworpen als een open-label, niet-inferioriteit, multicenter klinische trial om het one-stop-shop-concept met behulp van RCM als diagnostisch hulpmiddel te onderzoeken voor de chirurgische behandeling van klinisch suspecte primaire BCC's. Opeenvolgende patiënten van 18 jaar en ouder met een klinisch suspecte, primaire, onbehandelde BCC, ongeacht subtype en aanwezig voor ten minste een



maand, kwamen in aanmerking voor deelname. Na schriftelijke toestemming werden patiënten willekeurig toegewezen (1:1) aan de RCM one-stop-shop (diagnose en subtypering met behulp van RCM gevolgd door directe chirurgische excisie) of standaardzorg (geplande excisie op basis van de histologische diagnose en subtype van een punchbiopt). Onze primaire uitkomst was het percentage patiënten met tumorvrije marges conform het pathologieverslag na conventionele chirurgische behandeling van BCC. Secundaire uitkomsten was het percentage BCC's dat goed werd gediagnosticeerd door RCM dan wel het punchbiopt inclusief het meest agressieve histologische subtype, de doorlooptijd van patiënten, patiënttevredenheid en mogelijke complicaties. In de periode van 3 februari tot en met 2 oktober 2015 werd deze studie uitgevoerd op de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (coördinerend centrum) en de afdeling Dermatologie van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam. De studieresultaten zijn beschreven in hoofdstuk 4.2. We vonden dat in 73 (77%) van de 95 geïncludeerde patiënten het klinisch suspect BCC histologisch werd bevestigd in chirurgisch excisieweefsel. Alle (40/40, 100%) patiënten in de RCM one-stop-shop-groep hadden tumorvrije marges. In de standaardzorggroep werden tumorvrije marges gevonden bij bijna alle patiënten (31/33, 94%). Uit onze bevindingen bleek dat het RCM one-stop-shop-concept niet-inferieur was aan de standaardzorg in termen van tumorvrije marges na chirurgische behandeling van BCC. Wij concludeerden dat een RCM one-stop-shop geschikt lijkt voor het faciliteren van vroege diagnose en directe behandeling voor patiënten met BCC.

## HOOFSTUK 5

In Hoofdstuk 5 hebben we een diagnostische analyse uitgevoerd om de nauwkeurigheid van RCM ten opzichte van het punchbiopt te beoordelen bij het diagnosticeren en subtyperen van BCC. Onze bevindingen toonden aan dat voor ervaren gebruikers RCM een vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheid had om klinisch suspecte BCC's te diagnosticeren en te subtyperen in vergelijking met een punchbiopt. Op basis van deze bevindingen concludeerden wij dat RCM mogelijk een punchbiopt zou kunnen vervangen voor het diagnosticeren en subtyperen van een geselecteerd aantal BCC's. Echter voordat RCM een punchbiopt daadwerkelijk kan vervangen, moeten gebruikers beter in staat zijn om met behulp van RCM het BCC-subtype te bepalen. Hiervoor zijn resultaten van toekomstige prospectieve klinische studies nodig die zich richten op diagnostische nauwkeurigheid, betrouwbaarheid en BCC-subtypeafhankelijke RCM-criteria.

## HOOFDSTUK 6

Aangezien RCM ook afhankelijk is van individuele morfologische patroonherkenning die onder gebruikers kan variëren, was een kritische beoordeling van de diagnostische procedure

ook vereist. In Hoofdstuk 6 werd de interbeoordelaar- en intra-beoordelaarovereenkomst van RCM bepaald voor het correct diagnosticeren en subtyperen van BCC op basis van statische RCM-beelden. In deze prospectieve betrouwbaarheidsstudie werd de diagnose en subtype van BCC onder drie beoordelaars met variërende RCM-ervaring geëvalueerd. De beoordelaars beoordeelden onafhankelijk de statische RCM-beelden van 48 casus, twee keer, met vier weken interval. We vonden dat de interbeoordelaar- en intrabeoordelaarovereenkomst van RCM betrouwbaar was voor het correct diagnosticeren van BCC en minder betrouwbaar voor het subtyperen van BCC op basis van statische RCM-beelden. RCM zou in potentie een belangrijke rol kunnen spelen in de zorg rondom BCC als het juiste subtype accuraat herkend zou kunnen worden. Hiervoor zijn toekomstige klinische studies nodig die verder onderzoek doen naar de betrouwbaarheid en specifieke BCC-subtypeafhankelijke RCM-criteria.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Daniel Kadouch

E-mail: [d.kadouch@centrum-oosterwal.nl](mailto:d.kadouch@centrum-oosterwal.nl)



# Muziek in de allergologie

A.C. Knulst



*Mijnheer de rector, collega's, familie, vrienden, patiënten,*

## PROLOG

Er zit muziek in de allergologie. Er zijn veel kansen, maar ook uitdagingen: 15-20% van ons Nederlanders heeft een allergische ziekte. De allergologie is boeiend. Vaak zijn er verrassende wendingen, net zoals in de muziek. Ik kan niet zonder muziek en ook niet zonder de allergologie. Graag wil ik u vertellen waar we nu staan en welke ontwikkelingen er te verwachten zijn, waar dus de muziek in de allergologie zit en dan heb ik het over meer dan alleen noten.

## HISTORIE AFDELING

In Utrecht werd de allergologie een aandachtsgebied tussen 1945 en 1957. De latere hoogleraar Edward Young zette een nauwe samenwerking op met de afdelingen Longziekten, KNO, Oogheelkunde en Kindergeneeskunde. Het allergieteam werd versterkt met de komst van de latere hoogleraar Lubertus Berrens. In 1991 werd Carla Bruijnzeel-Koomen benoemd op de leerstoel Dermato-Allergologie. Zij kreeg als opdracht om de

multidisciplinaire aanpak van allergie bij volwassenen en kinderen verder uit te bouwen. Mijn voorganger als stafid met aandachtsgebied voedselallergie was dr. Fré de Maat-Bleeker. Een zeer inspirerende arts en zeer gewaardeerd door haar patiënten. Zij was een van de eersten die ontdekte dat er een relatie was tussen een allergie voor latex en een voedselallergie voor boekweit.

De opdracht verbonden aan mijn leerstoel Dermato-Allergologie is: verbetering van de diagnostiek, therapie en zorg van allergische ziekten, in het bijzonder voedselallergie.

Ik richt me vandaag dus vooral op voedselallergie. Omdat er veel werk verricht is aan pinda-allergie, zal ik dat vaak als voorbeeld gebruiken.

Na een korte blik op het ontstaan van voedselallergie zal ik ingaan op de diagnostiek, vervolgens op de zorg, daarna op strategieën om nieuwe allergieën te voorkomen en als laatste op de therapie. Telkens geef ik daarbij aan waar we nu staan en wat de uitdagingen en kansen zijn, dus waar de muziek zit.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Het aantal patiënten met een allergie is de afgelopen decennia enorm toegenomen. Van ons Nederlanders heeft 15-20% een allergische ziekte, waaronder ikzelf. Bij allergische ziekten moet u denken aan hooikoorts, astma, eczeem en voedselallergie. Het aantal patiënten met een voedselallergie lijkt nog steeds toe te nemen. Niet minder dan 25% van de Nederlandse volwassenen en 17% van de kinderen denkt een voedselallergie te hebben.

Voedselallergie behoort tot de meest voorkomende gezondheidsproblemen, vergelijkbaar met ziekten als artrose, coronaire hartziekten en diabetes.

De kwaliteit van leven van patiënten met een voedselallergie is zelfs lager dan die van patiënten met diabetes. Hiermee is de toon gezet, weliswaar in mineur.

Maar dat biedt juist kansen voor nieuwe projecten, of in muziektermen nieuwe composities!

## ONTSTAAN EN VOORKOMEN VAN VOEDSELALLERGIE

### Het ontstaan van voedselallergie

Bij een allergie maakt ons afweersysteem IgE-antistoffen tegen onschuldige stoffen, zoals pollen en voedsel. Dat is natuurlijk niet de bedoeling. IgE is in ons lichaam gebonden aan cellen met een 'explosieve' lading. Wanneer dat IgE in contact komt met het allergeen dan barst bij wijze van spreken de bom. Dat kan heel plaatselijk gebeuren, dan ontstaan er milde klachten, maar ook verspreid door heel het lichaam en dat kan levensgevaarlijk zijn. We denken dat een voedselallergie ontstaat door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren, zoals eetgewoonten.

Via welke route van blootstelling word je allergisch? Je zou verwachten via het maag-darmkanaal: voedsel komt binnen via de mond. Maar voedselallergenen kunnen ook worden ingeademd. Blootstelling via de huid is ook mogelijk. In studies bij muizen lijkt blootstelling via de huid zelfs de belangrijkste route te zijn om allergisch te worden. Een studie bij kinderen liet zien, dat kinderen die crèmes gebruikten waarin pindaolie was verwerkt vaker allergisch werden voor pinda dan kinderen die crèmes zonder pindaolie gebruikten. Hier is ook een link naar constitutioneel eczeem: een groot deel van zowel de kinderen als de volwassenen met een voedselallergie heeft constitutioneel eczeem. Bij eczeem is de barrière van de huid defect en is er dus mogelijk een verhoogde expositie van voedselallergenen via de huid. Er is ook een link met andere allergische ziekten: voedselallergieën ontstaan vaak als gevolg van een allergie voor pollen, beter bekend als hooikoorts. Astma is een risicofactor voor ernstige reacties op voedsel. Een allergische ziekte staat dus niet op zichzelf.

### Het voorkomen van voedselallergie

Kun je een voedselallergie niet op de een of andere manier voorkomen, bijvoorbeeld door het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding of door te wachten met het introduceren van belangrijke allergenen tot na het eerste of zelfs tweede levensjaar. Onderzoek van de laatste jaren heeft laten zien dat zulke maatregelen niet effectief zijn en misschien wel hebben bijgedragen aan de toename van voedselallergie.

In de praktijk blijkt dat een beperkt aantal voedingsmiddelen zorgt voor 90% van de voedselallergieën. In Nederland gaat het bij kinderen om koemelk, kippenei en pinda en bij volwassenen om fruit, noten en pinda.

Een recente studie uit Engeland heeft laten zien dat het vroeg introduceren van pinda bij kinderen, namelijk tussen de vierde en elfde maand, het risico op pinda-allergie sterk vermindert. Er zijn wel kanttekeningen bij te plaatsen. Kinderen met het hoogste risico op pinda-allergie waren van deelname uitgesloten. In een vergelijkbare studie bleek het effect ook sterk afhankelijk van hoe trouw de behandeling werd gevolgd. Dat bleek in de praktijk nog niet zo eenvoudig. Toch zijn de resultaten opvallend en onderstrepen ze dat uitstel en vermindering op de kinderleeftijd juist voedselallergie in de hand kan werken.

Voedselallergie ontstaat echter voor een belangrijk deel pas op volwassenleeftijd. Dat betekent dat de tolerantie, die er eerder was, wordt doorbroken. Zolang we niet begrijpen hoe en waarom dat proces plaatsvindt, is preventie niet altijd mogelijk. Dat onderstreept het belang van goede diagnostiek en therapie.

## DIAGNOSTIEK

### Belangrijkste voedingsmiddelen

In de praktijk blijkt dat een beperkt aantal voedingsmiddelen zorgt voor 90% van de voedselallergieën. In Nederland gaat het bij kinderen om koemelk, kippenei en pinda en bij volwassenen om fruit, noten en pinda. Een voedingsmiddel bevat meerdere allergenen. Sommige allergenen zijn sterk, andere zwak. Sommige veroorzaken ernstige reacties, andere slechts milde.

In een grote Europese studie bleken patiënten uit Zuid-Europa veel vaker een ernstige appelallergie te hebben, dan patiënten uit Noord-Europa. Zij herkenden ook een ander allergeen.

### De diagnostische waarde van specifieke allergenen

Inmiddels zijn de specifieke allergenen ook voor andere belangrijke voedselallergieën gekarakteriseerd. Aan de hand van het voorbeeld van pinda wil ik laten zien wat hiervan de mogelijkheden zijn. Een pinda blijkt meer dan 14 eiwitten te bevatten die IgE kunnen binden, dus een allergeen zijn. Twee allergenen springen eruit: Ara h 2 en 6. Met een nieuwe bloedtest op alleen het allergeen Ara h 2 bleek het mogelijk bij 60% van de kinderen en bijna 30% van de volwassenen te voorspellen of er sprake was van een pinda-allergie of niet. Met de standaardtest was dit slechts mogelijk bij 7%. Met behulp van de basofiele activatietest kon de voorspellende waarde nog verder worden verhoogd.

## Kansen en uitdagingen

Kunnen we een dergelijke test ook ontwikkelen voor andere voedselallergieën? Waarschijnlijk wel. Er zijn aanwijzingen dat dit ook mogelijk is voor noten, met name hazelnoot en cashewnoot. Voor andere belangrijke voedingsmiddelen, zoals koemelk en kippenei lijkt dit echter vooralsnog niet te lukken. Het blijft een uitdaging om beter te kunnen voorspellen wie allergisch is en wie niet.

Daarvoor zetten we in op verdere verfijning van de technieken. We zullen nagaan op welke plaats IgE-antistoffen precies aan de allergenen binden, de zogenoemde epitopen en of er verschillen zijn tussen mensen met en zonder allergie. Als dat zo is, wordt het mogelijk om een geheel nieuwe generatie testen te ontwikkelen en behoren fout-positieve testen tot het verleden. De grootste uitdaging is om de ernst van een allergie goed te voorspellen. Hierbij zullen we inzetten op het vinden van nieuwe biomarkers.

## ZORG

### Dieet en verbetering zorg

Een deel van de patiënten heeft een levensbedreigende allergie en zoals gezegd, kunnen we nog niet goed voorspellen welke patiënten dat zijn.

Patiënten met een voedselallergie blijken gemiddeld 1x per jaar een onverwachte allergische reactie te hebben. Ernstige reacties zijn daarbij niet zeldzaam. Onzekerheid en angst zijn daardoor veelvoorkomende problemen. Dat leidt er regelmatig toe dat patiënten steeds meer voedingsmiddelen gaan vermijden, vaak meer dan eigenlijk nodig is. Ook de sociale impact moeten we niet vergeten. Uit eten gaan bij familie of vrienden wordt een uitdaging en eten in een restaurant is er soms al helemaal niet bij.

Patiënten met een ernstige allergie krijgen daarom een adrenalinepen voorgeschreven om zichzelf in geval van nood toe te dienen, maar die blijken ze vaak niet te gebruiken en soms zelfs niet bij zich te hebben.

Het volgen van een dieet is niet eenvoudig: belangrijke allergenen als koemelk, kippenei, pinda en noten zijn verwerkt in allerlei verschillende voedingsmiddelen. Het belangrijkste houvast voor een patiënt is het etiket. Maar hoe betrouwbaar is een etiket. Ik neem u even mee naar de spreekkamer.

### Etiketterscasus

Ik zag een patiënte met een koemelk- en kippeneiallergie. Ze had een allergische reactie gehad op een broodje met zalm. Ze vroeg zich af of ze intussen ook allergisch was geworden voor vis. We vonden daarvoor geen aanwijzingen. Samen met TNO hebben we vervolgens onderzocht of er in de zalm sporen van ei of koemelk te vinden waren. Dat laatste bleek inderdaad

het geval. Bij de productie van de zalm was koemelkeiwit gebruikt, dat in combinatie met een bepaald enzym als een soort lijm fungeert om van kleinere stukken zalm weer een mooi groot stuk zalm te maken. Op het etiket stond echter geen enkele waarschuwing voor koemelk.

Het verhaal gaat verder. Een paar jaar later kwam deze patiënte met een nieuw probleem. Dit keer ging het om een reactie op pure chocoladehagelslag. Haar vraag was of ze allergisch was geworden voor iets in de hagelslag, bijvoorbeeld noten of pinda. Op het etiket stond geen enkele waarschuwing. Patiënte had de hagelslag bewaard en we stuurden een monster van de verdachte hagelslag naar TNO.

Wat bleek: Het verdachte product bevatte een flinke hoeveelheid koemelkeiwit. Dat komt in dit geval door kruisbesmetting. Die ontstaat vaak tijdens de productie. Een groot probleem, waarvan producenten zich niet altijd bewust zijn en patiënten al helemaal niet.

In deze twee gevallen ging het dus om producten waarbij er **geen** waarschuwing vermeld was op het etiket.

Wat nu als er **wel** een waarschuwing op staat: u kent ze wel: Kan sporen bevatten van... Gemaakt in een bedrijf waar ook... worden verwerkt.

Toch kan het voorkomen dat in een product waarop de waarschuwing staat dat er sporen in kunnen zitten, een groot stuk noot terecht komt. Dergelijke waarschuwingen hebben dus maar zeer beperkte waarde.

## Kansen en uitdagingen

We gaan beter in kaart brengen wat de problemen zijn waar patiënten tegenaan lopen en wat de beste manier is om hen daarbij het helpen.

We hebben in samenwerking met patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en zorgverleners een zelfmanagementcursus ontwikkeld, die patiënten helpt beter om te gaan met hun voedselallergie. Die willen we breder beschikbaar maken, zodat iedere patiënt daar gebruik van kan maken. Als aanvulling hierop zijn we in samenwerking met beroepsverenigingen en patiëntenverenigingen bezig met de ontwikkeling van een app. Die helpt patiënten om een allergische reactie vroegtijdig te herkennen en vervolgens de juiste stappen te nemen en de juiste medicatie toe te dienen.

Ook gaan we het hele zorgproces optimaliseren. Ook hierbij zijn patiënten en patiëntenverenigingen betrokken. Dat past helemaal in de UMC-strategie Samen voor de patiënt.

Op het etiket zou alleen een waarschuwing moeten staan als er echt een risico is. Dat klinkt misschien als verre toekomstmuziek, maar in Australië zijn er met een dergelijk systeem al goede ervaringen opgedaan. Ik wil me ervoor inzetten om dit systeem zo snel mogelijk in Nederland en Europa en liefst wereldwijd te introduceren en laten we dan ook gelijk die nare kleine lettertjes op het etiket aanpakken. Dat kan bijvoorbeeld door ze te vervangen door duidelijke symbolen.

## NIEUWE ALLERGIEËN VOORKOMEN

In de toekomst zijn nieuwe eiwitbronnen nodig om de groeiende wereldbevolking van voldoende hoogwaardige eiwitten te kunnen voorzien. Mogelijkheden zijn bijvoorbeeld algen, bladeren van planten, peulvruchten, maar ook insecten.

We gaan beter in kaart brengen  
wat de problemen zijn waar  
patiënten tegenaan lopen en  
wat de beste manier is om  
hen daarbij het helpen.



Nieuwe producten moeten natuurlijk wel veilig zijn. Samen met TNO hebben we een aanpak ontwikkeld om risico's op nieuwe allergieën te onderzoeken. Daarbij hebben we ons als eerste gericht op insecten. In andere delen van de wereld is het eten van insecten heel gewoon, maar in onze westerse wereld niet.

De vraag is dan: zijn daar risico's aan verbonden, zeker als we dat op grote schaal zouden gaan doen. Dat hebben we in kaart gebracht voor meelworm. Helaas bleek dat patiënten met een allergie voor garnaal een groot risico hadden op een allergie voor meelworm. Dat gold ook voor een aantal andere insecten. Mogelijk is het risico zelfs niet beperkt tot garnaal- of schaaldierallergische patiënten alleen. In de toekomst zullen we ons gaan richten op nieuwe plantaardige eiwitbronnen.

## THERAPIE

[...]\*

Voor voedselallergie lijken biologicals als enkelvoudige behandeling niet de oplossing. Daarvoor is een meer specifieke aanpak nodig. Dit wordt allergievaccinatie of immunotherapie genoemd.

### Immunotherapie in de allergologie

Immunotherapie wordt al jaren met succes toegepast bij allergie voor pollen, huisstofmijt, kat en insectengif. Bij voedselallergie bleek de behandeling tot nu toe niet succesvol. Daar lijkt verandering in te komen. Dat wil ik laten zien aan de hande van twee verschillende methoden die op dit moment worden onderzocht.

### Orale immunotherapie

De meest bestudeerde vorm is die waarbij het allergeen dagelijks via de mond wordt ingenomen in geleidelijk oplopende hoeveelheden tot de gewenste dosis is bereikt. Daarna moet die dosis gedurende langere tijd, minimaal drie jaar worden ingenomen. Deze vorm van immunotherapie is effectief, maar gaat gepaard met frequente en soms ernstige bijwerkingen, waardoor deze therapie op dit moment nog niet geschikt is voor de dagelijkse praktijk.

### Epicutane immunotherapie

De tweede vorm die ik wil noemen, vind ik de meest interessante. Daarbij wordt het allergeen toegediend via een pleister. Ik laat u de eerste resultaten zien van de grootste pindavaccinatiestudie tot nu toe. Er deden 220 patiënten aan mee in 5 landen, waaronder Nederland, met steun van DBV Technologies. De resultaten voor volwassenen waren teleurstellend. De bijwerkingen waren wel gering, maar er was geen effect. Dat is natuurlijk een vervelende dissonant. De resultaten voor de kinderen waren echter heel hoopgevend: na 1 jaar was er bij 50% van de kinderen een duidelijke verbetering en na 3 jaar bij ruim 80%. Wanneer de resultaten bevestigd worden in vervolgstudies,

\* Dit is een iets ingekorte versie van de inauguratie gehouden op 10 oktober 2017.

dan kan deze behandeling over een aantal jaren op de markt zijn. Ook hier zijn nog wel de nodige vragen: Waarom werkt deze behandeling niet bij volwassenen. Is het immuunsysteem bij kinderen nog makkelijker te beïnvloeden? Of was de dosis voor volwassenen te laag?

Er zijn veel meer studies nodig, zeker ook bij volwassenen en ook voor andere belangrijke voedselallergenen. Belangrijk daarbij is verbetering van de veiligheid en de effectiviteit.

## SAMENWERKING

In de afgelopen jaren is er een nauwe samenwerking tot stand gekomen tussen de afdelingen Kinderallergologie, Longziekten, KNO, Reumatologie/Klinische Immunologie, Medische Immunologie en Dermatologie/Allergologie. Op dit moment ligt het focus vooral op onderzoek. In de toekomst zie ik mogelijkheden om met deze enthousiaste groep te werken aan verdergaande samenwerking ook op het gebied van zorg en opleiding.

## OPLEIDING

Het is een voorrecht dat ik mag participeren in maar liefst 4 opleidingen, nl. die van dermatoloog, kinderarts-allergoloog, KNO-arts en klinisch immunoloog-allergoloog. Desondanks is het aantal allergologisch geschoolde specialisten laag en zijn er lange wachtlijsten voor patiënten. Ik zal mij dan ook samen met de domeingroep allergie en eczeem van onze NVDV inzetten voor versterking van het aandachtsgebied Allergologie binnen de Dermatologie. Concreet betekent dat het op korte termijn starten van een verdiepingsstage Allergologie. Onderzoek en zorg kunnen niet zonder elkaar. Nog te veel zijn zorg en onderzoek gescheiden werelden. Daarom zie ik het als mijn taak om onderzoek, zorg en ook opleiding meer met elkaar te verbinden.

[...]\*

## AFSLUITING

In de toekomst zijn doorbraken te verwachten zowel op het gebied van de diagnostiek als de therapie van allergische ziekten en voedselallergie in het bijzonder. Van het vermijden van contact met allergenen gaan we naar gecontroleerde blootstelling. Nieuwe medicijnen zoals biologicals blijken zeer succesvol. Deze ontwikkeling is in de Allergologie nog maar net begonnen. Zorgvernieuwing vóór en samen met de patiënt zal de zorg beter laten aansluiten op de behoeften van de patiënt. De huid lijkt een steeds belangrijker plaats te krijgen in de Allergologie en wordt in de toekomst waarschijnlijk een belangrijke route voor therapie. Dat klinkt een dermatoloog natuurlijk als muziek in de oren.

Als ik vooruitkijk is mijn wens Sol Iustitiae Illustra Nos en als ik terugkijk: Soli Deo Gloria.

*Ik heb gezegd.*

## CORRESPONDENTIEADRES

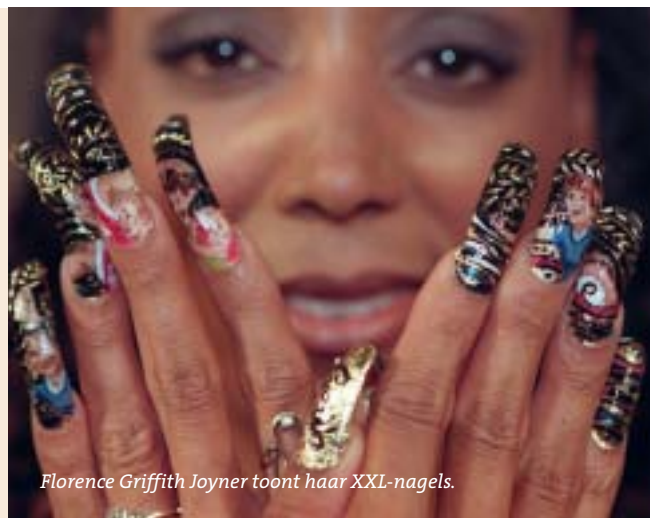
André Knulst

E-mail: [A.C.Knulst@umcutrecht.nl](mailto:A.C.Knulst@umcutrecht.nl)

**VARIA**

## Flo Jo

Florence Griffith Joyner was een mengsel van blank, zwart en Indiaans bloed. 'Cool, calm and collected', noemde ze zichzelf. Om zich te onderscheiden van andere hardloopsters liet ze haar nagels groeien (tot 16 cm lang), beschilderen en voorzien van fonkelende edelsteentjes. In 1988 verbrak ze de wereldrecords op de 100 en 200 meter. Na drie gouden medailles groeide ze uit tot een superster. Heeft Florence wereldrecords gelopen ondanks of dankzij haar lange, bontgelakte nagels? Niemand die het weet. Het lijkt er op dat ze net als Samson in het Oude Testament haar kracht ontleende aan de dode epidermale producten van haar huid, maar haar overmatige hormoongedreven kracht uiteindelijk met een epileptische dood moest bekopen.



*Florence Griffith Joyner toont haar XXL-nagels.*

### **CORRESPONDENTIEADRES**

Redactie

E-mail: [redactie@nvdv.nl](mailto:redactie@nvdv.nl)



# Textielallergie: stof tot nadenken

M.E. Bos<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup> | Fotografie: M. Ehlers

**Nederlanders houden van kleding, zoals alleen al blijkt uit het feit dat in 2014 ongeveer 7,7% van de totale consumentenbestedingen de aanschaf van kleren betrof. [1] Voor sommige mensen kunnen de stoffen waarvan bepaalde kledingstukken gemaakt zijn echter de oorzaak zijn van een contactallergisch eczeem. Wanneer dit het geval is, spreekt men van een textielallergie. Bij een textielallergie kan een patiënt reageren op de vezels, de kwaliteitsverbeters, de kleurstoffen of een combinatie hiervan.**

Het is bekend dat sommige vezels, wanneer zij (gedurende langere tijd) in contact zijn met de huid, irritatie en jeuk kunnen veroorzaken. [2] Dit is het geval bij wol, een natuurlijke vezel, maar ook bij synthetische vezels zoals nylon. Toch zijn de vezels van de stof zelden de oorzaak van contactallergische reacties. Bij lederen stof kan weliswaar sprake zijn van een contactallergie, maar dit wordt dan veroorzaakt door rubber-toevoegingen als N-isopropyl-4-phenyleendiamine, thiurams en de thioureaderivaten. [3]

Bij diverse kwaliteitsverbeters, ook wel *textile finishing resins* (TFR) genoemd, komt formaldehyde vrij. TFR worden onder andere gebruikt om de stof minder kreukgevoelig te maken tijdens het dragen en wassen, maar ook om bijvoorbeeld de stof waterbestendig te maken. Door de verhoogde aandacht van kledingfabrikanten, om te voorkomen dat formaldehyde in die mate vrijkomt, dat er een contactallergische reactie kan ontstaan, zijn kwaliteitsverbeters vandaag de dag echter zelden de oorzaak van een contactallergie. Zo is het gebruik van TFR die bekend staan om een relatief hoge concentratie formaldehyde zoals ureaformaldehyde en melamineformaldehyde harsen zeldzamer geworden. [4] Overigens dient te worden opgemerkt dat een klein percentage patiënten positief reageert op een TFR terwijl een reactie op formaldehyde uitblijft. [5]

Indien de bron van contactallergisch eczeem afkomstig is uit gedragen kleding is de kans dan ook groot dat de gebruikte kleurstoffen en dan met name de zogeheten *disperse dyes* de boosdoener zijn.

## DISPERSE DYES

De groep kleurstoffen die bekend staat als *disperse dyes* (DD) is een van de meest voorkomende en bekendste sensibilisatoren die gebruikt worden voor het verven van textiel. [6] DD bestaan voor het overgrote deel (60%) uit azo-kleurstoffen en anthraquinonen (25%). Ze worden toegepast bij het kleuren van populaire synthetische en semisynthetische vezels (zoals polyester, acetaat, nylon, rayon of een mix hiervan).

Bij het kleuren van 100% natuurlijke vezels (zoals wol, katoen of linnen) wordt daarentegen nimmer gebruikgemaakt van DD. [7]



Figuur 1. Kleding in alle kleuren van de regenboog.

Het allergische potentieel van kleurstoffen in textielverf is afhankelijk van meerdere factoren zoals de mate van fixatie van de kleurstof aan de vezel (kleurvastheid), de molecuulgrootte en de wateroplosbaarheid van het kleurstofmolecuul. Het is vanzelfsprekend dat enkel een contactallergische reactie kan optreden wanneer de kleurstof losraakt van de vezel. Indien dit het geval is, speelt de wateroplosbaarheid van de kleurstof een rol. Wanneer de kleurstof hydrofiel is, zullen de niet gebonden kleurstofmoleculen tijdens het wasproces wegspoelen en wanneer zij op de huid terechtkomen, zullen zij worden afgevoerd door transpiratievocht, waardoor het contact met de huid korter is. Ten slotte is de molecuulgrootte van belang voor de mate waarin de kleurstof de huidbarrière kan penetreren.

DD zijn kleine, niet in wateroplosbare, lipofiele moleculen die niet chemisch binden aan textiel. Om deze reden kunnen de kleurstofmoleculen zich door wrijving gemakkelijk verplaatsen van de vezel naar de huid van de drager van het kledingstuk en vervolgens de huidbarrière penetreren. [8]

<sup>1</sup> Arts-assistent, Dermalink, Amersfoort

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, VUmc, Amsterdam

## CONTACTALLERGIE VOOR DISPERSE DYES

De reviewstudie, *Contact allergy from disperse dyes in textiles*, door Malinauskiene et al. beschouwt de tussen 1990 en 2012 gepubliceerde studies met betrekking tot contactallergie voor DD. Hierbij zijn 46 studies onder de loep genomen, waarin totaal 26 verschillende DD zijn getest. In alle studies zijn testpersonen epicutaan (door middel van een plakproef) getest op het bestaan van een contactallergie voor DD. In 24 studies bestond er bij de deelnemende patiënten die vermoedelijk leden onder een contactallergie geen direct vermoeden dat dit textielverfgerelateerd was (routinematig onderzoek). Bij de overige 22 studies was er sprake van patiënten waarbij een verdenking bestond dat zij overgevoelig waren voor textielverf (gericht onderzoek). In de 24 studies waarin sprake was van routinematig onderzoek werden prevalenties van een contactallergische reactie voor DD gevonden van 0,4%-6,7% en bij de 22 studies waar het gericht onderzoek betrof, was dit respectievelijk 5,5%-100%. In bijna alle studies werd een prevalentie van hoger dan 1% gevonden voor afzonderlijke kleurstoffen Dispers (D) blauw 106, D blauw 124 of D oranje 3. [9]

Ook bij de studie van Ryberg et al. is de prevalentie hoog voor het textielkleurstoffenmengsel ofwel *textile dye mix* (TDM); een contactallergie voor TDM werd gevonden bij gemiddeld 3,7% van de geteste populatie (n = 2907). [10] Echter wordt hier als meest frequente verfallergeen bij TDM-positieve patiënten D oranje 3 beschreven, gevolgd door D oranje 1. Verder vertoonde 53% van de TDM-positieve patiënten ook een gelijktijdige gevoeligheid voor parafenyleendiamine (PPD). [11]

## TEXTIELKLEURSTOFFENMENGSEL 6,6%

De afgelopen jaren is een TDM ontwikkeld bestaande uit 8 disperse kleurstoffen in een totale concentratie van 6,6% in petrolatum. [12] Dit mengsel bestaat uit D blauw 35, D geel 3, D oranje 1 en 3, D rood 1 en 7 (ieder 1%) en D blauwe 106 en 124 (ieder 0,3%). D blauw 106 en D blauw 124 zijn beide toegevoegd aan de mix met een concentratie van 0,3% w/w vanwege hun sterk allergene potentieel. [11]

De Europese basisserie (EBS) is de door de European Society of Contact Dermatitis (ESCD) minimaal aanbevolen reeks van stoffen die in Europa getest dient te worden bij alle patiënten, bij wie op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek een verdenking bestaat op contacteczeem. Regelmatig moet de basisserie worden geëvalueerd en indien nodig worden aangepast om de klinische relevantie te waarborgen. Volgens de ESCD dient de toevoeging van een allergeen aan de EBS te worden overwogen wanneer bij routinematig onderzoek middels plakproef een prevalentie van meer dan 0,5-1,0% voor een contactallergische reactie wordt gevonden. [13] Uit bovenstaand onderzoek volgt dat dit in het geval van de TDM inderdaad het geval is.

Voorheen kon een positieve plakproef op parafenyleenverbindingen (onder andere PPD en para-aminoazobenzen) in de EBS, dienen als indicator voor het bestaan van een allergie op één van de vele textielkleurstoffen. Uit onderzoek is echter gebleken dat in een aanzienlijk deel van de gevallen een reactie

op PPD uitblijft, terwijl een patiënt wel een allergische reactie vertoont op een of meerdere DD. Daarom is op aanraden van veel vooraanstaande dermatologen de EBS door de ESCD sinds eind 2015 uitgebreid met de TDM 6,6%.

## DISCUSSIE

De toevoeging van TDM aan de EBS is niet onomstreden. Uit onderzoek blijkt weliswaar dat een relevante hoeveelheid patiënten met contactallergisch eczeem positief reageert op de TDM maar Malinauskiene et al. merken op dat de acht DD die in de mix verwerkt zijn, in werkelijkheid slechts zelden gebruikt worden in hedendaagse kleding. [14] Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het gebruik van bekende sensibilisatoren aan banden wordt gelegd door de EU.

De Groot stelt, in een eerdere uitgave van dit tijdschrift, dat alhoewel de kleurstoffen uit de TDM 6,6% zelf weliswaar zelden in kleding voorkomen, het mengsel toch mag worden gezien als een indicator voor het bestaan van een textielallergie. Hij geeft hiervoor als reden dat de kleurstoffen niet puur zijn en chemische stoffen bevatten die waarschijnlijk ook in kleding voorkomen of kunnen kruisreageren met textielkleurstoffen. [15] Het is niet direct duidelijk hoe dit zich verhoudt tot het onderzoek van Malinauskiene et al. waarin is geconstateerd dat commercieel gebruikte DD onzuiverheden bevatten die op zichzelf ook een allergische reactie tot gevolg kunnen hebben. [16]

Dit vraagt om verder onderzoek naar de mate waarin specifieke DD in de kledingindustrie worden gebruikt en in hoeverre een positieve plakproef op de DD in de TDM indicatief is voor het wel of niet bestaan van een allergie voor DD die niet in de TDM zijn opgenomen.

## LITERATUUR

1. <https://fashionunited.nl/statistieken-modebranche-nederland>
2. Garnsworthy R, Gully R, Kandiah R, Kenins P, Mayfield R, Westerman R. *Understanding the causes of prickle and itch from the skin contact of fabrics*. CSIRO Division of Wool Technology, February 1988.
3. Rubber CM. *New allergens and preventive measures*. *Eur J Dermatol* 2016;26(6):523-30.
4. Rycroft R, Menné T, Frosch P. *Textbook of Contact Dermatitis*. 1995;503-4.
5. Hatch K, Maibach H. *Textile dermatitis: an update (I)*. *Resins, additives and fibers*. *Contact Dermatitis* 1995;32(6):319-26.
6. Le Coz C-J. *Clothing*. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P (eds). *Contact Dermatitis, 5th edition*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011;793-819.
7. Hunger K. *Industrial dyes: chemistry, properties, application*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2003.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

## CORRESPONDENTIEADRES

Madeleine Bos

E-mail: [info@dermalink.nl](mailto:info@dermalink.nl)

In deze nieuwe rubriek willen wij u kennis laten maken met de mens achter de redacteurs van het NTvDV.



## Jorn Bovenschen



Zelfs het biertje is wit.

### Waar heeft u uw opleiding genoten?

Geneeskunde 1996-2002, promotie (2003-2007) én opleiding tot dermatoloog (2005-2010) alle in het Radboudumc Nijmegen.

### Waar werkt u nu?

Sinds 2010 bij Máxima Medisch Centrum locatie Veldhoven en Eindhoven.

### Wat wilde u vroeger als kind worden? / Waar droomt u van? / Wie was uw idool?

Profvoetballer. Ik had een poster van AC Milan-ster Marco van Basten boven mijn bed hangen.

### Wat was uw eerste baantje? / Wat deed u met het geld?

Ik was medewerker bij een uitzendbureau toen ik 15-16 jaar was. Van het verdiende geld ging ik met mijn vrienden voor het eerst alleen op vakantie naar een beruchte camping op Terschelling.

### Was dermatologie een jeugdliefde of een latere liefde? Welk ander specialisme zou u achteraf ook mooi hebben gevonden?

Een latere liefde. Ik had ook farmacoloog of immunoloog kunnen worden; ik vind beide nog steeds de meest boeiende en intrigerende raakvlakken binnen de dermatologie.

### Hoe typeert u zichzelf in vier woorden?

Optimistisch, efficiënt, levensgenieter, ongeduldig.

### Wat is uw passie of wat zijn uw passies?

Reizen, voetbal, dermatologie. Het werk is ook een oprechte hobby!

### Waarvoor mogen ze u 's nachts wakker maken?

Nachtvluchtje naar de Caribbean!

### Op welke publicatie bent u het meest trots en waarom?

Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. Gepubliceerd in de JID in 2011. Het was het slotstuk van mijn promotieonderzoek en nog vóór de Th17-hype. De vermoedens dat IL-17-blokkade tot hoge PASI-verbeteringen zou leiden voor psoriasispatiënten zijn later uitgekomen.

### Wat is uw favoriete muziek?

Werkelijk van alles wat, afhankelijk van de stemming en de gelegenheid.

### Hebt u een guilty pleasure en zo ja wat?

Meerdere. Die houd ik voor mijzelf!

### Hebt u een motto?

'Je leeft maar één keer!' Ook de Cruijffiaanse wijsheid: 'Je moet schieten, anders kun je niet scoren', vind ik een mooie. Om het werk te relativeren gebruik ik weleens de one-liner: *It's just dermatology!*

### Hebt u ergens spijt van?

Nee! Saai hè?

### Met welke vraag worstelt u?

Ik vraag me wel eens af wat het hogere doel is waarom we met zijn allen op aarde zijn.

Door dit regelmatig te doen, kan ik de dagelijkse dingetjes goed relativeren.

### Rubriek?

Onderzoek van eigen bodem. In deze rubriek kunnen recent gepubliceerde of te publiceren artikelen in abstractformaat in het Nederlands geplaatst worden. Ideaal voor jonge onderzoekers om de Nederlandse dermatoloog te bereiken met klinisch relevant onderzoek.

Verder heb ik vorig jaar een tweetal ludiekere artikelen geschreven genaamd '*Beroepsdeformatie*'. Zaken die ik in het dagelijks leven tegenkwam en mij deden denken aan een dermatose. Zo werd een wespennestje vergeleken met een keratoacanthoom en werd een mycose in mijn gazon verder gedetermineerd. Ik heb hier veel leuke reacties op gekregen.

### Kleur?

Maagdelijk wit! Ik ben een echte wit-fanaat. Kleding, auto, huis, noem maar op.

### Doelen voor 2018?

Ik word dit jaar 40 en ik ga trouwen met mijn geliefde. Twee mooie doelen dacht ik zo. Reden voor weer wat leuke feestjes en een mooie huwelijksreis.



# Een onverkleerde nattende navel

J.R.M. Romeijn<sup>1</sup>, S.R.P. Dodemont<sup>2</sup>

**Wij zagen een 13-jarig meisje op de polikliniek dermatologie vanwege een langdurig bestaande recidiverende nattende navel die regelmatig pijnklachten gaf. Eerdere behandelingen elders met lokale corticosteroiden, systemische antibiotica en cryotherapie hadden geen klinische verbetering gegeven.**

Lichamelijk onderzoek toonde een vast elastische kleine roze nodulus diep in de navel (figuur 1). Bij lichte manipulatie werd een helder plakkerig exsudaat gezien. Echo-onderzoek van de navel toonde een echodense structuur passend bij een urachusrest. Een mictiecystogram toonde geen afwijkingen. Een MRI toonde een kleine sinus subcutaan in de navel conform echografie en sloot een intra-abdominale uit. Wij verwezen patiënt naar de chirurg voor excisie van de urachusrest. Histopathologie toonde bindweefsel en glad spierweefsel met plaatselijke overgang in mucosale bekleding met intestinaal slijmbekerdragende mucosa, passend bij de gestelde diagnose.

## DIAGNOSE

Urachusrest

## BESCHOUWING

Meestal heeft een nattende navel een onschuldige oorzaak, zoals een navelgranuloom. Soms berust deze echter op een urachusrest. Dit betreft dan een incomplete sluiting van de urachus, deze rest kan bestaan uit een open verbinding, een sinus, een divertikel of een cyste. In een urachusrest kan, hoewel zeldzaam, een urachuscarcinoom ontstaan. Het betreft dan meestal een adenocarcinoom en wordt gezien bij minder dan 1% van de blaascarcinomen. Hierbij gaat 20-39% uit van een urachusrest. Deze maligniteit heeft een slechte prognose en ontstaat meestal op 50-60 jarige leeftijd. Er zijn echter ook enkele gevallen beschreven die tijdens de adolescentie zijn ontstaan. Vanwege dit risico wordt geadviseerd urachusresten chirurgische te verwijderen.

Er zijn echter ook enkele gevallen beschreven die tijdens de adolescentie zijn ontstaan.



Figuur 1. Nattende roze nodulus met helder exsudaat craniaal in de navel.



Figuur 2. MRI van navel waarop een sinusrest zichtbaar is.

## CORRESPONDENTIEADRES

Jeroen Romeijn

E-mail: jrmromeijn92@gmail.com

<sup>1</sup> Destijds anios, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



# Periorale rhagaden als stigmata van congenitale lues

J. Toonstra<sup>1</sup>, M.B. Crijns<sup>2</sup>

Reeds in 1886 schreef dr. Edmund Lesser in zijn leerboek *Haut- und Geschlechtskrankheiten* dat het bij congenitale syfilis zeer vaak komt tot diepe, radiaal verlopende rhagaden rond de mond die later overgaan in fijne streepvormige littekens. [1] Deze geven het gelaat volgens hem een hoogst eigenaardige uitdrukking, een zeker teken dat in de allervroegste kinderleeftijd sprake was van congenitale syfilis. Dit is goed te zien op oude wasmodellen.

Figuur 1 toont een wasmodel van de hand van Fritz Kolbow die vanaf 1896 moulages maakte voor het Charité Ziekenhuis in Berlijn, speciaal voor Edmund Lesser, hoofd van de kliniek voor Dermatologie en voor de bekende Rudolf Virchow van het instituut voor Pathologie. Dit komt treffend overeen met het wasmodel uit de atlas van Zieler, die in zijn leerboek uit 1939 ook melding maakt van de diepe radiaire littekens rond de mond (figuur 2). [2] Naast deze littekens zijn de zadelneus en de Hutchinsonse tanden eveneens te zien.

In het leerboek van S. Jessner uit 1923 staat een fraaie opname van een wasmodel met een nog actief stadium van congenitale syfilis (figuur 3). [3] Hieruit zullen later de diepe littekens

ontstaan die kenmerkende stigmata zijn voor deze uiting van syfilis. Op een oude klinische foto uit het leerboek van S. Jessner komen naast de gegeneraliseerde huidafwijkingen ook de radiaire afwijkingen rond de mond goed tot uiting (figuur 4).

In een eerdere aflevering in dit blad werd al de zadelneus besproken als kenmerk van congenitale syfilis (maart 2017). Daar werd het schilderij *De Waarzegster* vertoond van George de la Tour (1593-1652) waarbij een oudere vrouw naast een zadelneus ook een prominere voorhoofd laat zien alsmede diepe groeven rond de mond (figuur 5). Een detail van dat schilderij vindt u weergegeven in figuur 6. Volgens Dequeker betreft het ook een geval van congenitale syfilis. [4]



Figuur 1. Wasmodel van de hand van Fritz Kolbow met periorale rhagaden als teken van lues hereditaria.



Figuur 2. Syphilis connata ossium nasi. Wasmodel uit de atlas van Zieler (1939) met zadelneus, Hutchinsonse tanden en atrofische radiaire littekens rond neus en mond.

<sup>1</sup> Dermatoloog, Amersfoort

<sup>2</sup> Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam



Figuur 3. Syphilis hereditaria. Wasmodel uit het leerboek van S. Jessner (1923).



Figuur 4. Patiënt met lues hereditaria met de karakteristieke radiare plooiën rond de mond (1923).



Figuur 5. George de la Tour (1593-1652). 'De Waarzegster' ca. 1630-1635. Doek 102 x 123 cm. Metropolitan Museum of Art, New York.



Figuur 6. Detail uit het schilderij 'De Waarzegster'. Let op het prominere voorhoofd van de oude vrouw, de ingezonken neus en de sterke plooiëvorming rond de mond. Dit alles duidt op een congenitale syfilis.

## LITERATUUR

1. Lesser E. Lehrbuch Haut- und Geschlechtskrankheiten. Zweiter Theil Geschlechts-Krankheiten. Leipzig: Verlag von Vogel, 1886:226.
2. Zieler K. Lehrbuch und Atlas der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin und Wien: Urban und Schwarzenberg, 1939:Tafelband 190 plaat a.
3. Jessner S. Lehrbuch der Haut-und Geschlechtsleiden. Leipzig: Verlag von Curt Kabitsch, 1923:108.
4. Dequeker J. De kunstenaar en de dokter. Anders kijken naar schilderijen. Leuven: Uitgeverij Davidsfonds, 2006: 92-3.

## CORRESPONDENTIEADRES

Johan Toonstra

E-mail: [johan.toonstra@gmail.com](mailto:johan.toonstra@gmail.com)



### Antwoorden

1a, 2d, 3a, 4a, 5c, 6d

### HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUREN 2 EN 3)

Het betreft huid afgebeeld tot in de reticulair dermis. Het stratum corneum toont orthokeratose. De epidermis is deels normaal van dikte en deels licht atrofisch. In de basale laag van de epidermis wordt een onregelmatige toename gezien van melanocyten met kernen die wisselen van vorm, grootte en chromatinepatroon. Enkele van deze atypische melanocyten zijn hoger in de epidermis gelegen (ascensie). Er is geringe basale hyperpigmentatie. De dermis toont een oppervlakkig perivascularair, lymfocytair infiltraat en geringe solaire elastose. In de aanvullende Melan A-kleuring, waarin melanocyten bruin aankleuren, is duidelijk te zien dat de melanocyten zijn toegenomen in aantal en daarbij in een onregelmatig patroon zijn gelegen, zowel in het grensvlak als ook hoger in de epidermis. Daarnaast zijn fraai de dendritische uitlopers van deze cellen tussen de keratinocyten goed zichtbaar. Er zijn geen melanocyten aanwezig in de dermis.

### DIAGNOSE

Lentigo maligna

### BESPREKING

Lentigo maligna (LM) is een in-situmelanoom dat voorkomt op de zonbeschadigde huid en daarbij specifieke klinische, dermatoscopische en histologische kenmerken vertoont. Klinisch betreft LM een irregulaire, heterogeen gehyperpigmenteerde macula in het gelaat. Wanneer LM rond de mond of ogen voorkomt, kan er uitbreiding optreden naar de mucosa. Er bestaan ook amelanotische varianten die ook in verder gevorderde stadia klinisch geen pigmentatie geven en derhalve lastig te diagnosticeren zijn. In het geval van een LM-melanoom is er naast de kenmerkende LM-component sprake van dermale invasie van atypische melanocyten. Het LM-melanoom is verantwoordelijk voor 4-15% van het totale aantal melanomen en 25% van alle hoofdhalsmelanomen. De kans op progressie naar een melanoom lijkt klein (< 5%), echter blijkt dat in 8-29% van de middels biopsie gediagnostiseerde LM toch sprake te zijn van een invasieve component in het excisiepreparaat. Dermale invasie in LM kan variërend optreden, binnen enkele maanden tot pas na tientallen jaren.

De prognose van een LM-melanoom is gelijk aan andere cutane melanomen.

Dermatoscopisch toont LM asymmetrie van kleur en structuren, waarbij met name irregulaire pigmentatie rondom haarfollikels kenmerkend is. In de vroege fase uit zich dit in zogenaamde annulaire-granulaire structuren (fijngespikkeld pigment rondom de haarfollikels). Later kan dit perifolliculaire pigment dikker aanwezig zijn, waarbij zich romboïde structuren of zogenaamde *circles within circles* vormen. Indien er volledige versluiting van follikelopeningen optreedt, is dit een aanwijzing voor invasief melanoom.

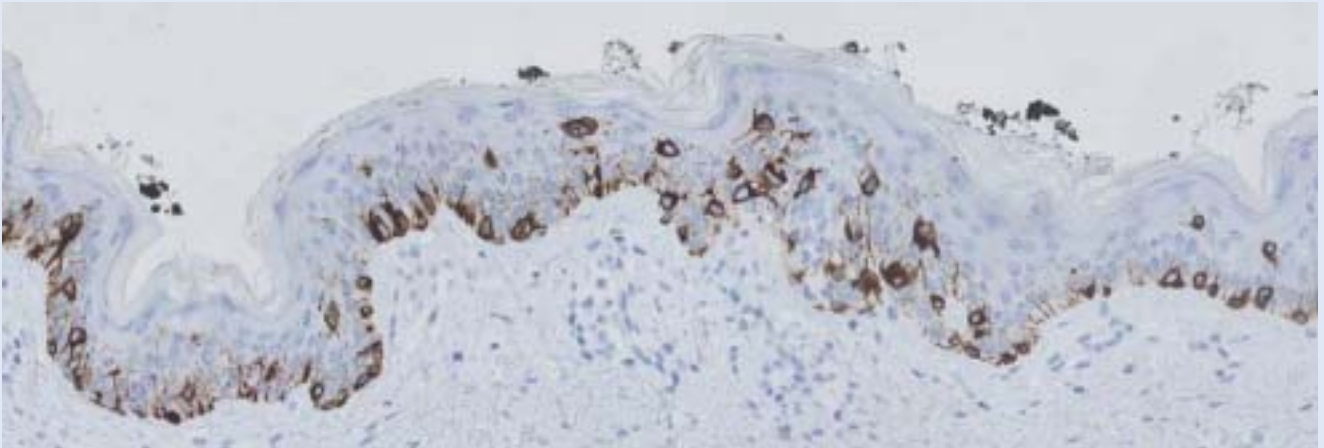
Het histologisch beeld van een LM bestaat uit een lentigineuze proliferatie van atypische melanocyten langs de basale laag van een atrofische epidermis waarbij er tevens nestvorming kan worden gezien. Daarnaast is ascensie van atypische melanocyten tot in het stratum granulosum een belangrijk kenmerk. De laesionale cellen kunnen zich uitbreiden langs de adnexen. De melanocyten hebben vaak vergrote, pleiomorfe en hyperchromatische kernen met weinig cytoplasma en een halo, hetgeen de basale laag een moth-eaten aspect kan geven. Soms worden multinucleaire melanocyten gezien. De superficiële dermis toont veelal een spaarzaam lymfocytair infiltraat met bijmenging van melanofagen. Aangezien LM voorkomt in zonbeschenen gebieden is solaire elastose een veelvoorkomend bijverschijnsel. De overeenkomst tussen het klinisch en histologisch beeld van LM wordt in tabel 1 gemaakt.

Klinisch toont LM een onscherpe begrenzing met in de histologie geleidelijk 'uitdoven' van de atypische melanocyten aan de rand van de laesie. De inschatting van de dermatoloog wat betreft de begrenzing is vaak een onderschatting van het histopathologisch beeld. Het feitelijk vaststellen waar de laesie eindigt en overgaat in 'normale' melanocyten is lastig, met name ook omdat door het concept van *field cancerisation* in zonbeschadigde huid de pre-existente melanocyten kunnen toenemen in aantal en enige cytonucleaire atypie kunnen vertonen (actinische melanocyttaire hyperplasie). Bovendien kan een eerdere excisie of biopsie in dat gebied dezelfde vergelijkbare, doch onschuldige reactieve veranderingen bij melanocyten stimuleren. Een van de uitdagingen voor de patholoog is dan ook het beoordelen van de snijvlakken van excisiepreparaten op de aan- of afwezigheid van LM. In sommige gevallen kan hier geen harde uitspraak over worden gedaan.

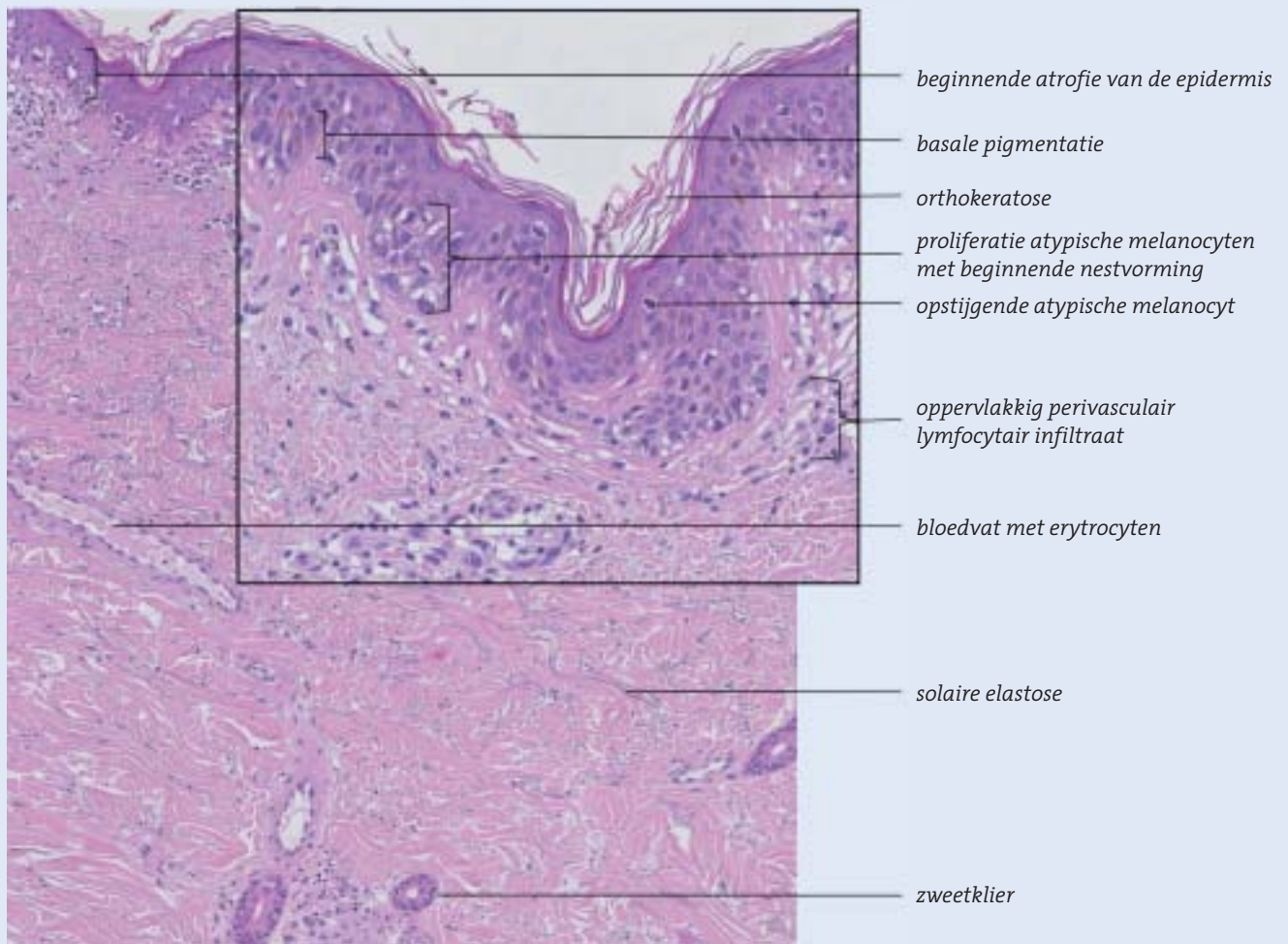
De histologische differentiële diagnose van LM bestaat aan het benigne uiteinde van het spectrum uit lentigo solaris, waarbij er alleen toename is van pigmentatie en niet van melanocyten en waarbij de retelijsten juist verlengd zijn in plaats van atrofisch, en de reeds genoemde actinische melanocyttaire hyperplasie. Bij deze diagnoses is geen sprake van ascensie van atypische melanocyten, zoals bij LM wordt gezien. Een LM met nestvorming in de dermo-epidermale overgang kan verward worden met een melanocyttaire grensvlaknaevus, naevus van Reed, een dysplastische grensvlaknaevus of een in-situmelanoom. In deze gevallen is de clinicopathologische correlatie van belang en moet men beseffen dat deze diagnoses bij oudere mensen met een zonbeschadigde huid nauwelijks in het gelaat voorkomen. Aan de maligne zijde van het spectrum is de belangrijkste differentiële

diagnostische overweging het LM-melanoom. Bij een LM-melanoom worden er naast de beschreven kenmerken van LM ook atypische melanocyten aangetroffen in de dermis. Deze melanocyten zijn vaak los van elkaar gelegen en kunnen derhalve moeilijk te herkennen zijn. Een aanvullende Melan A-kleuring kan uitkomst bieden.

De behandeling van LM kan een uitdaging zijn. De verschillende behandelopties bij LM werden reeds vorig jaar uitvoerig beschreven in dit tijdschrift door collega's Wakkee en Van den Bos. Het probleem is zoals genoemd dat de histopathologische begrenzing van LM dikwijls veel uitgebreider is dan de klinische begrenzing. Bovendien bevindt een LM zich meestal in het gelaat van oudere patiënten waar naast functiebehoud, ook de belasting van de behandeling voor de patiënt en de cosmetische uitkomst moeten worden meegenomen in de behandeloverwegingen. Indien er voor chirurgie gekozen wordt heeft micrografisch gecontroleerde excisie de voorkeur, gezien de lagere recidiefpercentages ten opzichte van conventionele excisie met 5 mm marge. Indien chirurgie niet mogelijk of gewenst is, kan gezien de lage kans op progressie naar een lentigo maligna melanoom, ook een expectatief beleid gevoerd worden. Een alternatieve behandeling met ablatieve laser gecombineerd met Imiquimod crème wordt momenteel in onderzoekverband onderzocht. Hierbij dient er rekening gehouden te worden met de eerder genoemde periadnexale uitbreiding van LM, die mogelijk een hogere recidiefkans geeft op locaties met een hogere dichtheid van haar-talgkliercomplexen zoals de neus.



Figuur 2.



Figuur 3.

Tabel 1. *Lentigo maligna*, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Gehyperpigmenteerde macula	Lentigineuze proliferatie van atypische melanocyten met toename van basale pigmentatie en melanofagocytose
Onscherpe begrenzing	Geleidelijk 'uitdoven' van toegenomen atypische melanocyten naar de randen van de laesie
Zonbeschadigde huid	Atrofie van de epidermis en solaire elastose
Dermatoscopie: annulair-granulair patroon en ruitvormige/ <i>rhomboïd-like</i> hyperpigmentatie met (asymmetrisch) gepigmenteerde follikelopeningen	Lentigineuze proliferatie van atypische melanocyten langs de basale membraan met uitbreiding langs infundibulum van de haarfollikel

## LITERATUUR

- Massi & LeBoit. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*, 2nd edition, Springer 2014.
- Mooi & Krausz. *Pathology of melanocytic disorders*, 2nd edition, Taylor & Francis Ltd 2007.
- James Patterson. *Weedon's skin pathology*, 4th edition, Elsevier 2016.
- Wakkee M, Bos RR van den. *Behandelopties bij lentigo maligna*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;27:192-5.
- Greveling K, van Doorn MBA, de Vries K, Prens EP. *Gecombineerde behandeling voor lentigo maligna met ablatieve laser en Imiquimod*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:482-485
- Vries K de, Greveling K, Prens LM, et al. *Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision*. *Br J Dermatol* 2016;174:588-93.

## ANTWOORDEN TEST UW KENNIS

### DISCUSSIE

Bij het tweede consult bleek uit de heteroanamnese met haar echtgenoot dat de laesies pas sinds een jaar bestonden en tijdens de zwangerschap waren ontstaan. Op 20-jarige leeftijd was patiënte in Peru eerder met succes behandeld voor vitiligo. Histopathologisch onderzoek toonde wisselende pigmentvorming in de basale laag, zonder aanwijzingen voor een melanocyttaire laesie.

Vitiligo met repigmentatie is in deze casus de meest waarschijnlijke diagnose vanwege de voorgeschiedenis, het klinisch beeld en de histopathologie.

Vitiligo is een verworven chronische pigmentstoornis en kenmerkt zich door het ontstaan van gedepigmenteerde maculae veroorzaakt door selectieve destructie van melanocyten. Het kan op iedere leeftijd ontstaan, maar treedt meestal op tussen het tiende en dertigste levensjaar. Het is de meest voorkomende oorzaak van depigmentaties wereldwijd met een prevalentie van 1%. [1]

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan naevi spili gecombineerd met halo naevi. Een naevus spilus is vaak al vanaf de geboorte aanwezig, maar kan ook ontstaan op kinderleeftijd. Het kenmerkt zich door een homogene lichtbruine, café-au-lait-macula met hierin multipele verspreide donkerbruine maculae en/of papels. [2] Naevus spilus komt voor bij alle huidtypen. [3]



Figuur 2. Laesies op de rug na vijf maanden behandeling met tacrolimuszalf 0,1%.

Een halo naevus is een naevus in regressie met een gedepigmenteerde of gehypopigmenteerde rand. Depigmentatiezones treden vooral op rond verschillende typen verworven (benigne) pigmentlaesies en ontstaan zelden rond congenitale of atypische naevi en melanomen. [4] In de literatuur zijn enkele casus beschreven waarbij sprake was van een naevus spilus met een halofenomeen. [5-7] Halo naevi komen geregeld voor, bij ongeveer 1% van de bevolking met een piekincidentie tussen het vijftiende en twintigste levensjaar. Ze worden vaker gezien bij mensen met vitiligo en ontstaan vaak tegelijkertijd of kort voordat de vitiligo zich openbaart. [8] Hoewel beide aandoeningen auto-immuun gemedieerd zijn, is de precieze relatie nog onduidelijk.

Samenvattend was bij deze patiënte sprake van vitiligo met repigmentatie. Vijf maanden na start met tacrolimus zalf 0,1% was er sprake van een positief effect met duidelijke spontane en/of medicamenteus geïnduceerde toename van de folliculaire repigmentatie (figuur 2).

### LITERATUUR

- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. *Seminar: Vitiligo*. *Lancet* 2015;386:74-84.
- Laing ME, Coates E, Jopp-McKay A, Scolyer RA, Guitera P. *Atypical naevus spilus: detection by in vivo confocal microscopy*. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(5):619-9.
- Boot-Bloemen MCT, de Kort WJA, van der Spek-Keijser LMT, Kukutsch NA. *Melanoma in Segmental Naevus Spilus: A case series and literature review*. *Acta Derm Venereol* 2017;97:749-50.
- Mooney MA, Barr RJ, Buxton MG. *Halo nevus or halo phenomenon? A study of 142 cases*. *J Cutan Pathol* 1995;22(4):342-8.
- Kim YY, Kim MY, Kim TY. *Development of Halo Nevus Around Nevus Spilus as a Central Nevus, and the Concurrent Vitiligo*. *Ann Dermatol* 2008;20(4):237-9.
- Hu N, Zhong J, Yang B, Wang L. *A case of zosteriform nevus spilus with halo nevus*. *Int J Dermatol* 2012;52:377-88.
- Porto AC, Blumetti TP, de Paula Ramos Castro R, et al. *Recurrent halo nevus: Dermoscopy and confocal microscopy features*. *JAAD Case Rep* 2017;24(3):256-8.
- Hofmann UB, Brocker EB, Hamm H. *Simultaneous onset of segmental vitiligo and a halo surrounding a congenital melanocytic naevus*. *Acta Derm Venereol* 2009;89(4):402-f6.