

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, dr. F.M. Garritsen

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, dr. S.M. Habib;
Groningen, F.M. Homan; 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 > 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)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (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 Behandeling van axillaire hyperhidrose met miraDry

RICHTLIJNEN

9 Samenvatting Leidraad Dermatocorticosteroiden

INTERVIEW MET OUD-VOORZITTER

15 "Huiden en vellen: de NVDV bellen!"

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

18 Rickettsiose

21 Meisje met zwellingen aan de vingers

KENNISQUIZ

24 Dermatopathologie

DOMEINEN

27 Domeingroep Dermatochirurgie & Lasers

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

29 Jan Leonardus Chanfleury van IJsselstein

KENNISQUIZ

32 Dermatoscopie

PROEFSCHRIFT

34 The perfect guideline, a utopia? Quality of dermatological guidelines

37 Biologics in psoriasis; a step towards individualized treatment

BOEKBESPREKING

40 Patch Testing

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

42 Geneugten van de aan huis gebonden jichtlijder

MAAK KENNIS MET ...

44 Armanda Onderdijk

HUD IN DE BELLETRIE

45 Pellen van een sinaasappelhuid

DERMATOLOGIE DIGITAAL

48 Digitale tools in de medische praktijk

DERMATOLOGIE IN BEELD

50 Sister Mary Joseph's nodule

VERENIGING/BESTUUR

51 Het Mentorstipendium vernieuwd: VADV-Mentorstipendium

52 Komkommertijd en andere kwellingen en tellingen

COVERFOTO

Natascha Kwee, zie ook het artikel 'Pellen van een sinaasappelhuid' op pagina 45.

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.



Behandeling van axillaire hyperhidrose met miraDry

W.J. Gerritsen¹, S. Pavel², E.R. Bossema³, M.M. Heinen⁴

Hyperhidrosis axillaris is een lichamelijk probleem dat vaak psychosociaal de meeste hinder geeft. Zweeten en zweetgeur wordt in de westerse cultuur geassocieerd met onvoldoende hygiëne. Dit leidt bij patiënten tot schaamte, zich ongemakkelijk voelen en mogelijk terughoudendheid bij sociale activiteiten, maar ook bij het aangaan en onderhouden van intieme relaties. De impact op het dagelijks functioneren kan daardoor aanzienlijk zijn. [1] De prevalentie van axillaire hyperhidrose wordt in de Verenigde Staten geschat op 1 tot 3%. [2,3]

De behandeling van axillaire hyperhidrose is lokaal of systemisch. Het gebruik van plaatselijke crèmes, sprays en oplossingen, al dan niet met aluminiumhydroxide, beoordelen patiënten vaak als niet (voldoende) effectief. Injecties met botulinetoxine zijn relatief duur en kunnen door patiënten met een lage pijndrempel als belastend worden ervaren. Er bestaan geen geregistreerde systemische behandelingen voor hyperhidrose. Alle in de wetenschappelijke literatuur genoemde systemische geneesmiddelen zijn dus off-label. De meest gebruikte preparaten bevatten oxybuty-nine of glycopyrronium. [4,5] Beide middelen hebben als bijwerking een verlaagde zweetproductie. Toepassing van iontoforese bij axillaire hyperhidrose is bewerkelijk en de resultaten zijn veelal subtiel. Bovendien kan deze behandeling lokale irritatie veroorzaken. [6] De chirurgische procedures (sympathectomie, curettage) worden beschouwd als het laatste redmiddel bij hardnekkige axillaire hyperhidrose. Gezien hun invasieve karakter moet daarbij rekening worden gehouden met een hoger risico op complicaties. De miraDry is in Amerika ontwikkeld door Miramar Labs, Inc. (Santa Clara, CA, VS) als blijvende oplossing voor axillaire hyperhidrose (zie kader voor procedure). [7] De behandeling werd in 2011 door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurd en kreeg in 2013 de CE-markering voor gebruik binnen de Europese Unie. De eerste Amerikaanse publicaties rapporteerden veelbelovende resultaten met de miraDry. [7-9] In Nederland wordt behandeling met de miraDry niet vergoed door de zorgverzekeraars, maar de impact van hyperhidrosis op het dagelijks leven is zo groot, dat patiënten bereid zijn de kosten van de behandeling zelf te betalen. De Mauritsklinieken in Amsterdam, Den Haag, Utrecht en Nijmegen beschikken sinds 2015 over de miraDry. Tussen april 2015 en oktober 2016 zijn meer dan 160 behandelingen met de miraDry uitgevoerd, inclusief een follow-up na twee maanden. Binnen de Mauritsklinieken ontstond echter de indruk dat het

(middel)langetermijneffect van de behandeling minder goed was dan in de Amerikaanse publicaties was gepresenteerd. Patiënten meldden wel een afname van de zweetproductie, maar zij hadden een groter effect verwacht. Het doel van dit onderzoek was om inzicht te krijgen in het door de patiënt ervaren effect van en diens tevredenheid met het resultaat van deze behandeling.

Procedure miraDry

De oksel huid wordt lokaal verdoofd (tumescent) en het te behandelen gebied wordt met een tijdelijke tatoeage gemarkeerd (figuur 1). Het handstuk van de miraDry wordt in de oksel geplaatst en bij activering wordt de huid door middel van een vacuümtechniek dicht tegen de kop aangetrokken. De kop geeft vervolgens elektromagnetische energie af volgens het magnetronprincipe. De aangevoerde energie genereert warmte waardoor thermolyse ontstaat en hierdoor worden de zweetklieren vernietigd. Tegelijkertijd wordt de huid tegen oververhitting beschermd door middel van een hydrokeramisch koelsysteem. Omdat de zweetklieren na de miraDry-behandeling niet regenereren worden er blijvende resultaten behaald.

Bron: <https://miradry.com/works/>

METHODEN

Onderzoeksdesign

Het betrof een combinatie van een vragenlijstonderzoek en een dossieronderzoek. In het vragenlijstonderzoek werd het door de patiënt ervaren effect van en de tevredenheid met het resultaat van de behandeling nagegaan. In het dossieronderzoek werd de zweetproductie bij intake en bij de follow-up na twee maanden, zoals vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier (EPD), nagegaan.

¹ Verpleegkundig specialist, Mauritsklinieken, Utrecht

² Dermatoloog, Mauritsklinieken, Utrecht

³ Hoofddocent, Master Advanced Nursing Practice, Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

⁴ Onderzoeker, IQ healthcare, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 1. Met behulp van de sizing-tool wordt het oppervlak bepaald van het te behandelen (veelal het behaarde) deel van de oksel. Op basis van die gegevens wordt de maat gekozen van de tijdelijke tatoeage (A). Deze wordt als een plakplaatje op de huid aangebracht en met behulp van in alcohol gedrenkte gazen wordt de inkt gefixeerd op de huid (B). De nummering op de tatoeage correspondeert met de instellingen van de miraDry zodat de oksel in de juiste volgorde systematisch behandeld wordt.

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten die tussen april 2015 en oktober 2016 één of twee behandelingen met de miraDry hadden ondergaan. Patiënten werden uitgesloten als zij de behandeling minder dan vier maanden voor het vragenlijstonderzoek hadden ondergaan. Patiënten die wel de vragenlijst hadden ingevuld, maar geen toestemming hadden gegeven voor inzage in het EPD, werden alleen in het vragenlijstonderzoek meegenomen.

Procedure

Patiënten die voor het onderzoek in aanmerking kwamen, ontvingen in februari 2017 via e-mail informatie over het onderzoek en een link naar de online vragenlijst. Na een week werd een herinneringsmail gestuurd en na drie weken werden de informatie en vragenlijst schriftelijk gestuurd naar het huisadres.

Meetinstrumenten

Vragenlijstonderzoek

In het vragenlijstonderzoek werden een *Numeric Rating Scale* (NRS), de *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS) [10,11] en de *Global Perceived Effect* (GPE) [12] afgenomen.

Met de NRS werd de door de patiënt ervaren mate van zweetproductie in de oksels gemeten op een schaal van 0 'geen zweet' tot 10 'ergst voorstelbare zweetproductie'. De scores 1-4 werden gezien als 'milde zweetproductie', de scores 5-6 als 'matige zweetproductie' en de scores 7-10 als 'ernstige zweetproductie'. Het bereiken van een score tot en met 4 werd als een klinisch relevant effect beschouwd.

Met de HDSS werd de mate van zweten en de invloed hiervan op de dagelijkse activiteiten uitgevraagd. De schaal kent één vraag met vier antwoordcategorieën, variërend van 1 'mijn zweten valt niet op en beïnvloedt mijn leven niet' tot 4 'mijn zweten is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten'. Het bereiken van score 1 werd als een klinisch relevant effect beschouwd.

Met de GPE werd als eerste gevraagd naar de verandering in zweetproductie in de oksels op een schaal van 1 'veel slechter' tot 8 'heel veel beter'. Het bereiken van een score van 7 ('veel beter') of hoger werd hierbij als een klinisch relevant effect beschouwd. Indien twee behandelingen met de miraDry waren ondergaan, dan werd de patiënt gevraagd om deze vraag in te

vullen voor beide behandelingen. Als tweede werd gevraagd naar de tevredenheid met de behandeling op een schaal van 1 'absoluut ontevreden' tot 8 'absoluut tevreden'. Het bereiken van een score vanaf 6 ('tevreden') werd hierbij als een klinisch relevant effect beschouwd.

De NRS en GPE zijn éénmalig afgenomen tijdens het vragenlijstonderzoek, er is geen baselinemeting.

Dossieronderzoek

Vanuit het EPD werden de intake- en follow-upgegevens verzameld met betrekking tot de HDSS (zie hiervoor) en de jodiumzetmeeltest (JZT). Met de JZT is de mate van zweetproductie nagegaan. Met een gaas werd 1% jodiumoplossing in de oksel aangebracht en daaroverheen werd medicinaal zetmeel gepoederd. Daar waar zweetdruppels op de huid verschijnen, ontstaat een chemische reactie die leidt tot een grijszwart product. Deze reactie werd op foto vastgelegd en gescoord als '0, negatief' (geen reactie), '1, minimaal' (enige opkleuring), '2, positief' (circumschripte opkleuring) of '3, fors' (groot oppervlak of zichtbare druppels). De test werd bij zowel de linker- als de rechteroksel uitgevoerd. Indien de score voor de twee oksels verschilde, dan werd de hoogste score gebruikt. Zowel de HDSS als de JZT zijn bij de intake en bij de follow-up na twee maanden afgenomen. Verder is vanuit het EPD nagegaan: het aantal behandelingen met de miraDry, de stand/intensiteit van de miraDry bij deze behandelingen, de tijd sinds deze behandelingen en het in het verleden hebben gehad van botuline-toxine.

Data-analyse

Middels SPSS, versie 22, werden verschillen tussen subgroepen nagegaan met onafhankelijke t-toetsen (bij continue variabelen) en met chi-kwadraattoetsen of fisher-exacttoetsen (bij dichotome variabelen). Veranderingen tussen twee metingen binnen een subgroep werden nagegaan met afhankelijke t-toetsen. Een $p < 0,05$ werd als significant beschouwd.

RESULTATEN

Tussen april 2015 en oktober 2016 hebben 168 patiënten een behandeling met de miraDry ondergaan. 65 van hen hebben op de onderzoeksuitnodiging gereageerd (respons 39%), onder wie 6 patiënten die geen interesse hadden en 2 patiënten die nog geen behandeling hadden ondergaan. Aldus hebben

Tabel 1. Kenmerken onderzoekspopulatie.

	Vragenlijstonderzoek			Dossieronderzoek		
	Totaal (N=57)	Met één behandeling (N=42)	Met twee behandelingen (N=15)	Totaal (N=49)	Met één behandeling (N=36)	Met twee behandelingen (N=13)
Leeftijd, in jaren						
Gemiddelde (SD)	35 (11)	35 (12)	34 (10)	34 (10)	34 (11)	34 (9)
Bereik	20-66	20-66	23-56	20-66	20-66	23-50
Sekse, n (%)						
Vrouw	36 (63%)	29 (69%)	7 (47%)	31 (63%)	25 (69%)	6 (46%)
Man	21 (37%)	13 (31%)	8 (53%)	18 (37%)	11 (31%)	7 (54%)
Tijd sinds laatste miraDry-behandeling in maanden						
Gemiddelde (SD)	-	-	-	10,0 (5,6)	10,9 (5,9)	7,6 (3,8)
Bereik	-	-	-	1,9-22,9	3,0-22,9	1,9-15,0
Botulinetoxine in verleden						
Nee	-	-	-	18 (37%)	14 (39%)	4 (31%)
Ja	-	-	-	31 (63%)	22 (61%)	9 (69%)

Tabel 2. Vragenlijstonderzoek. Scores op NRS, HDSS en GPE na miraDry.

	Totaal (N=57)	Met één behandeling (N=42)	Met twee behandelingen (N=15)
Gemiddelde (SD)			
NRS Ervaren zweetproductie (1-10)	4,8 (2,6)	4,9 (2,6)	4,7 (2,5)
HDSS Invloed zweetproductie (1-4)	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)	2,0 (0,8)
GPE Verandering zweetproductie (1-8)	6,2 (1,3)*	6,0 (1,4)**	6,5 (1,1)
GPE Tevredenheid behandeling (1-8)	4,9 (2,2)	4,9 (2,2)	4,7 (2,4)
Klinisch relevant effect, n (%)			
NRS Ervaren zweetproductie (<4)	29 (51%)	21 (50%)	8 (53%)
HDSS Invloed zweetproductie (=1)	17 (30%)	13 (31%)	4 (27%)
GPE Verandering zweetproductie (>7)	25 (46%)*	18 (46%)**	7 (47%)
GPE Tevredenheid behandeling (>6)	26 (46%)	20 (48%)	6 (40%)

*N=54 **N=39

Voor interpretatie van de uitkomsten zie ook 'meetinstrumenten'.

57 patiënten de vragenlijst ingevuld. 49 van deze 57 patiënten (86%) gaven toestemming voor inzage in hun EPD. Tabel 1 geeft de kenmerken weer van de onderzoekspopulaties in het vragenlijstonderzoek en het dossieronderzoek. Deze kenmerken verschilden niet tussen de subgroepen die één of twee behandelingen met de miraDry hadden ondergaan ($p \geq 0,07$).

Tabel 2 beschrijft de scores van de NRS, HDSS en GPE na de miraDry-behandeling(en). Deze duiden op het ervaren van een 'middelmatische' en 'dragelijke' zweetproductie, die echter 'regelmatig' de dagelijkse activiteiten beïnvloedt en op een 'matige verbetering' in de zweetproductie en 'enige tevredenheid over het effect' van de behandeling. De scores op de NRS, HDSS en GPE-tevredenheid verschilden niet tussen de subgroepen die één of twee behandelingen met de miraDry hadden ondergaan ($p \geq 0,70$). Wel had de subgroep met twee behandelingen na de eerste behandeling een iets lagere GPE-score voor de verandering in de zweetproductie (gemiddeld 5,5, SD 0,8) dan de subgroep met één behandeling ($p = 0,08$).

Tabel 3. Dossieronderzoek. Scores op JZT en HDSS voor en na miraDry.

	JZT	HDSS
	N Gem. (SD)	N Gem. (SD)
Totaal		
Intake	2,1 (0,7)	3,3 (0,7)
Follow-up 1	1,0 (0,7)	2,1 (0,9)
1 x miraDry		
Intake	35 2,0 (0,7)	34 3,3 (0,7)
Follow-up	30 0,8 (0,9)	23 2,0 (0,9)
2 x miraDry		
Intake 1	12 2,4 (0,5)	13 3,4 (0,6)
Follow-up 1	11 1,5 (0,7)	8 2,4 (0,9)
Intake 2	11 1,6 (0,9)	9 3,0 (0,8)
Follow-up 2	10 0,6 (0,8)	12 1,1 (1,0)

Tabel 2 geeft ook het aantal patiënten met een klinisch relevant effect op de genoemde meetinstrumenten weer. De meeste percentages zijn tegen de 50%, behalve voor de HDSS: ongeveer 70% ervaaarde nog ten minste 'regelmatig' invloed van het zweten bij de dagelijkse activiteiten. Het aantal patiënten met een klinisch relevant effect op de NRS, HDSS en GPE-tevredenheid verschilden niet tussen de subgroepen met één of twee behandelingen ($p \geq 0,61$). Wel was er binnen de subgroep met 2 behandelingen na de eerste behandeling bij slechts 1 van de 15 patiënten (7%) sprake van een klinisch relevante verbetering in de zweetproductie (GPE) tegenover 21 van de 42 patiënten (50%) in de subgroep met 1 behandeling ($p = 0,006$).

Tabel 3 toont de scores op de JZT en HDSS bij de intake en de follow-up twee maanden na de behandeling. Bij de intake van de (eerste) behandeling duiden de gemiddelde scores op een 'circumschripte opkleuring' bij de JZT en een 'nauwelijks te dragen' zweetproductie, die 'meestal' de dagelijkse activiteiten

beïnvloedt. Bij de follow-up van de (eerste) behandeling duiden de gemiddelde scores op 'enige opkleuring' bij de JZT en een 'dragelijke' zweetproductie, die echter 'regelmatig' de dagelijkse activiteiten beïnvloedt. Binnen zowel de subgroep met één behandeling als de subgroep met twee behandelingen zijn deze verbeteringen significant voor de JZT ($p < 0,001$) en de HDSS ($p \leq 0,004$). Daarna zijn er volgens de vragenlijst geen veranderingen meer in de HDSS-score in de subgroep met één behandeling ($p = 0,33$). Door het ontbreken van enkele individuele gegevens zijn er kleine verschillen in de grootte van gemeten groepen, maar dat had een minimale invloed op het berekenen van de gemiddelde waarden. Figuren 2-5 tonen representatieve beelden van JZT bij een van onze patiënten. Vergeleken met de patiënten met één behandeling hadden de patiënten met twee behandelingen een (iets) hogere score op de JZT bij zowel de intake ($p = 0,07$) als de follow-up na de eerste behandeling ($p = 0,04$), maar niet op de HDSS (respectievelijk $p = 0,53$ en $p = 0,23$). De tijd tussen de eerste en de tweede behandeling van de subgroep met twee behandelingen bedroeg gemiddeld 7,5 maand (SD 4,0, minimum 3,0 en maximum 15,1). Bij de follow-up van de tweede behandeling was er bij de JZT nauwelijks nog sprake van opkleuring en ook niet van beïnvloeding van de dagelijkse activiteiten volgens de HDSS. De verbetering na de tweede behandeling ten opzichte van na de eerste behandeling is echter alleen significant voor de HDSS ($p = 0,01$) en niet voor de JZT ($p = 0,09$). Volgens de vragenlijst is er daarna weer een verslechtering op de HDSS ($p = 0,002$).

DISCUSSIE

Dit onderzoek laat zien dat patiënten gemiddeld tien maanden na de behandeling met de miraDry een matige zweetproductie ervaren, die nog regelmatig de dagelijkse activiteiten beïnvloedt. Patiënten zien dit als een verbetering ten opzichte van vóór de behandeling (en dit kan objectief worden bevestigd) en zijn enigszins tevreden over het effect. In de literatuur zijn slechts enkele studies naar het effect van

Er wordt aanbevolen om patiënten tijdens het intakegesprek goed te informeren over het enigszins beperkte effect van de behandeling met de miraDry, óók na twee behandelingen.



Figuur 2. JZT bij patiënt voor de eerste miraDry.



Figuur 3. JZT bij dezelfde patiënt na de eerste miraDry.



Figuur 4. JZT bij dezelfde patiënt voor de tweede miraDry.



Figuur 5. JZT bij dezelfde patiënt na de tweede miraDry.

de miraDry beschreven. Glaser et al. hebben het enige gerandomiseerd gecontroleerde onderzoek uitgevoerd. [13] Daarbij werden 120 patiënten willekeurig toegewezen aan één tot drie behandelingen met de miraDry of aan twee placebobe-handelingen. Zes maanden later rapporteerde 67% van de patiënten met de miraDry en 44% van de patiënten met de placebobe-handeling dat het zweten 'niet opviel' (HDSS-score 1) of 'dragelijk' was (HDSS-score 2). Hong et al. onderzochten in een cohortonderzoek het effect van één tot drie behandelingen met de miraDry, maar dan zonder controlegroep. [8] Na gemiddeld 12 maanden had 42% van de 31 geïncludeerde patiënten een HDSS-score 1 en 48% een HDSS-score 2. Scuderi et al. gingen het effect na van één of twee behandelingen met de miraDry bij twintig patiënten, eveneens zonder controlegroep. [14] Na gemiddeld vijf maanden was de HDSS-score gedaald van gemiddeld 3,8 naar gemiddeld 1,8 en had 95% van de patiënten een HDSS-score 1 of 2.

Net als in ons onderzoek zijn in de bovengenoemde onderzoeken patiënten geïncludeerd die vóór de behandeling een HDSS-score 3 of 4 hadden, dus 'nauwelijks dragelijk' of 'ondragelijk' zweten, wat de dagelijkse activiteiten 'meestal' of 'altijd' beïnvloedt. Het effect van de behandeling werd echter als klinisch relevant beschouwd bij een HDSS-score 1 of 2. De score 2 duidt weliswaar op een 'dragelijk' zweten, maar ook op zweten dat de dagelijkse activiteiten regelmatig kan beïnvloeden. Om deze reden werd in ons onderzoek alleen een HDSS-score 1 als een klinisch relevant effect gezien. Indien ook de score 2 zou zijn meegenomen, dan was er bij 77% van de patiënten in het huidige onderzoek sprake van een klinisch relevante verbetering. Dit percentage is iets hoger dan de 67% in het onderzoek van Glaser et al., [13] maar enigszins lager dan de 90% en 95% in de onderzoeken van Hong et al. en Scuderi et al. [8,14]

In twee van de bovengenoemde onderzoeken werd tevens de tevredenheid van patiënten met de behandeling nagegaan. In het onderzoek van Hong et al. was 89% van de patiënten ten minste 'enigszins tevreden' en in het onderzoek van Scuderi et al. waren alle patiënten dermate tevreden dat zij de behandeling nogmaals zouden ondergaan. [8,14] In ons onderzoek was ongeveer 46% van de patiënten 'tevreden' en nog eens 16% 'enigszins tevreden', hetgeen samen aanmerkelijk lager is dan de percentages in de onderzoeken van Hong et al. en Scuderi et al. [8,14] In dit onderzoek geldt dat 'enigszins tevreden' te weinig werd bevonden om van een klinisch relevant effect te mogen spreken.

Verder werd in de bovengenoemde onderzoeken middels gravimetrie ook een objectieve vermindering van de zweetproductie geconstateerd en dat geldt ook voor de door Sánchez-Carpintero et al. beschreven ervaringen met de miraDry. [15] Na behandeling liet rond de 80% van de patiënten een vermindering van ten minste 50% van de zweetproductie zien, zowel enkele weken als enkele maanden na de behandeling. [8,13-15] Echter, in het onderzoek van Glaser et al. was bij 67% van de patiënten in de controlegroep eveneens een dergelijke afname te zien. [13] Ook in ons onderzoek werd een objectieve afname van de zweetproductie gevonden. Middels de gebruikte JZT kon echter niet worden nagegaan bij hoeveel patiënten sprake was van een 50% afname van de zweetproductie.

Enkele factoren kunnen een rol hebben gespeeld bij de minder positieve resultaten die in ons onderzoek zijn gevonden met betrekking tot de HDSS en de tevredenheidsmeting. Ten eerste heeft slechts 26% van de patiënten in dit onderzoek meer dan één behandeling (namelijk twee) met de miraDry ondergaan, terwijl dit percentage in de drie bovengenoemde onderzoeken varieert van 75 tot 87%. Mogelijk is met meer behandelingen een beter resultaat te behalen, hoewel in het huidige onderzoek geen grote verschillen werden gezien tussen de subgroep met één behandeling en de subgroep met twee behandelingen met de miraDry. Ten tweede kan de ervaren tevredenheid met de behandeling gebaseerd zijn op de verwachting dat de zweetproductie nagenoeg verdwenen zou zijn. Sommige van onze patiënten werden in de voorgeschiedenis behandeld met botulinetoxine. Deze behandeling heeft bijna altijd goed effect en daarom wilden we nagaan of de eerdere botulinebehandelingen invloed hadden op de ervaren tevredenheid over de miraDry-behandeling. Dit bleek niet het geval te zijn ($p = 0,073$). Ten derde hebben de patiënten in ons onderzoek een groot bedrag betaald voor hun behandeling, aangezien deze behandeling niet wordt vergoed door de zorgverzekeraars. Mogelijk hadden deze patiënten meer 'waar voor hun geld' verwacht. Over de financiering van de behandeling staat in de bovengenoemde drie artikelen niets vermeld, maar indien de patiënten in die onderzoeken kosteloos zijn behandeld, dan is het aannemelijk dat deze deelnemers wél tevreden zijn met de enigszins geringe afname van de zweetproductie. Ten vierde kan het zijn dat juist patiënten die minder tevreden zijn met de behandeling op de uitnodiging voor het huidige onderzoek zijn ingegaan oftewel een 'participatiebias' heeft gegeven.

AANBEVELING

Er wordt aanbevolen om patiënten tijdens het intakegesprek goed te informeren over het enigszins beperkte effect van de behandeling met de miraDry, óók na twee behandelingen. Daarbij kunnen de resultaten van het huidige onderzoek worden voorgelegd. Hierdoor zal de gerealiseerde afname van de zweetproductie waarschijnlijk beter aansluiten op de verwachting van de patiënt en is de patiënt na afloop mogelijk meer tevreden over het effect van de behandeling.

LITERATUUR

1. Gross KM, Schote AB, Schneider KK, Schulz A, Meyer J. Elevated social stress levels and depressive symptoms in primary hyperhidrosis. *PLoS One* 2014;9:1-10.
2. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
3. Sammons JE, Khachemoune A. Axillary hyperhidrosis: a focused review. *J Dermatol Treat* 2017;28:582-90.
4. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173:1163-8.
5. Walling HW. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: a retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:387-92.
6. Thomas L, Fatah S, Carmichael AJ. Tap water iontophoresis may be ineffective for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:337-8.

7. Johnson JE, O'Shaughnessy KF, Kim S. Microwave thermolysis of sweat glands. *Lasers Surg Med* 2012;44:20-5.
8. Hong HC, Lupin M, O'Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2012;38:728-35.
9. Kouris A, Armyra K, Christendoulou C, Karimali P, Karypidis D, Kontochristopoulos G. Quality of life in patients with focal hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin A. *ISRN Dermatology* 2014;10:1-4.
10. Kowalski JW, Eadie N, Dagget S, Lai P-Y. Validity and reliability of the Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol* 2004;36:P51.
11. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908-23.
12. Hudak PL, Wright JG. The characteristics of patient satisfaction measures. *Spine* 2000;25:3167-77.
13. Glaser DA, Coleman WP, Fan LK, et al. A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: the dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatol Surg* 2012;38:185-91.
14. Scuderi S, Manoharan P, Lim D, Manoharan S. A survey of patient satisfaction with use of microwave device for axillary hyperhidrosis. *Australas J Dermatol* 2017;58:126-9.
15. Sánchez-Carpintero I, Martín-Gorgojo A, Ruiz-Rodríguez R. Microwave treatment for axillary hyperhidrosis and bromhidrosis. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:418-22.

SAMENVATTING

Hyperhidrosis axillaris is een veelvoorkomende aandoening die naast fysiek ongemak ook psychosociale problemen kan veroorzaken bij mensen die verder gezond zijn. De behandeling met miraDry is ontwikkeld als een blijvende oplossing voor dit probleem. Bij deze lokale behandeling wordt gebruikgemaakt van elektromagnetische straling die tot verhoging van de temperatuur in de dermis leidt. De hoge temperatuur kan de zweetklieren zodanig beschadigen dat deze niet meer herstellen. Er zijn per oksel één of twee behandelingen nodig om het beste resultaat te bereiken. Het beschreven onderzoek had een retrospectief cross-sectioneel design, waarbij er door middel van een vragenlijst op één moment een meting werd verricht bij patiënten die één of twee miraDry-behandelingen hebben ondergaan. Voor de evaluatie van het effect en de tevredenheid van patiënten werden de zogenoemde *Numeric Rating Scale* en *Global Perceived Effect* gebruikt. Vervolgens werd er een additioneel dossieronderzoek uitgevoerd naar de mate van zweetproductie zoals deze gemeten is bij de intake en tijdens de follow-up. De gemiddelde zweetproductie volgens de vierpunts *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS) was bij de intake 3,3 (SD 0,7). Twee maanden na de behandeling daalde de HDSS significant naar 2,0 (SD 0,9). Na de tweede behandeling is de HDSS verder afgenomen naar 1,1 (SD 1,0). De afname van de zweetproductie na miraDry was ook zichtbaar bij het evalueren van de jodium-zetmeeltest. In vergelijking met andere recente studies was de afname van zweetproductie bij onze patiënten gelijk, maar de gemiddelde patiënttevredenheid was bij onze groep patiënten duidelijk lager.

TREFWOORDEN

hyperhidrosis axillaris – behandeling - miraDry

SUMMARY

Hyperhidrosis axillaris is a frequently occurring condition that can cause serious psychosocial problems in otherwise healthy people. Treatment with the miraDry device has been developed as a permanent solution for this condition. The treatment makes use of electromagnetic radiation that leads to an increased skin temperature. The high temperature in the dermis can damage the sweat glands in such a way that they do not recover. There are one or two treatments necessary for each axilla to achieve the best result. The study had a retrospective cross-sectional design. A questionnaire was used to evaluate the effect of therapy in patients who underwent one or two miraDry treatments. To evaluate the effect and patient satisfaction in patients treated with miraDry a so-called Numeric Rating Scale and Global Perceived Effect was used. The other part of the study made use of the electronic patient files that contained data regarding the axillary sweat production recorded during the intake and follow-up. The average sweat production expressed on the Hyperhidrosis Severity Disease Scale (HDSS) was 3.3 (SD 0.7) during intake. Two months after the treatment was the average HDSS reduced significantly to 2.0 (SD 0.9). After the second treatment, HDSS decreased further to 1.1 (SD 1.0). The decreased sweat production after the miraDry treatment was also evident when the Iodine Starch Test was evaluated. When compared to other recent studies, the reduction of sweat production was quite similar; however, there was an lower average patient satisfaction in our group of patients.

KEYWORDS

hyperhidrosis axillaris – treatment - miraDry

CORRESPONDENTIEADRES

Wil-Janne Gerritsen

E-mail: wjgerritsen@mauritsklinieken.nl



Samenvatting Leidraad Dermatocorticosteroiden

L. Teligui¹, B.W.M. Arents², A.F.S. Galimont³, M.M.M. Geleedst-de Vooght⁴, P.P.M. van Lümig⁵, T. Rustemeyer⁶, M.S. de Bruin-Weller⁷, M.A. Middelkamp Hup⁸

De *Leidraad Dermatocorticosteroiden 2018* is aan de leden van de NVDV in juli 2018 aangeboden ter becommentariëring en ten tijde van publicatie van de samenvatting nog niet officieel geautoriseerd. In 2016 werden bijna vier miljoen recepten voor dermatocorticosteroiden afgeleverd via de openbare apotheken in Nederland. Dermatocorticosteroiden worden derhalve veelvuldig gebruikt. Het doel van de werkgroep was het maken van een praktische leidraad voor het gebruik van dermatocorticosteroiden ten behoeve van dermatologen, huisartsen en kinderartsen. De werkgroep heeft zich niet ten doel gesteld de effectiviteit van verschillende dermatocorticosteroiden ten opzichte van elkaar te beoordelen. Er is niet gestreefd om een EBRO- of GRADE-richtlijn op te stellen, om de eenvoudige reden dat de effectiviteit van dermatocorticosteroiden niet wordt betwijfeld. Wat vooral ontbreekt in de wetenschappelijke literatuur zijn klinische studies waarin verschillende dermatocorticosteroiden qua werkzaamheid en bijwerkingen met elkaar worden vergeleken. Daar waar wetenschappelijke literatuur voorhanden was, is geprobeerd de aanbevelingen zo goed mogelijk te onderbouwen.

WERKING

De belangrijkste biologische effecten van dermatocorticosteroiden zijn remming van de ontstekingsreactie (anti-inflammatoire werking), remming van de celdeling (antiproliferatieve werking) en vasoconstrictie. Op basis hiervan geven dermatocorticosteroiden een symptomatische verbetering bij een groot aantal dermatosen, inclusief jeukvermindering. Dermatocorticosteroiden worden naar sterkte van werkzaamheid ingedeeld in vier klassen: zwak, matig sterk, sterk en zeer sterk werkzaam (ook klasse 1, 2, 3 en 4 genoemd; tabel 1). De grenzen tussen de klassen zijn niet scherp en de nauwkeurigheid van de indeling wordt vooral voor preparaten van klasse 2 en 3 betwijfeld. In de indeling zijn de invloeden van het vehiculum op de sterkte van het preparaat niet verwerkt.



Figuur 1. Dermatocorticosteroiden hebben meer dan één aangrijpingspunt.

Tabel 1. Klasse-indeling dermatocorticosteroiden.

Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4
Hydrocortisonacetaat 1%	Clobetasonbutyraat 0,05% Flumetasonpivalaat 0,02% Hydrocortisonbutyraat 0,1% Triamcinolonacetonide 0,1%	Betamethasondipropionaat 0,05% Betamethasonvaleraat 0,1% Desoximetasoon 0,25% Fluticasonpropionaat 0,005% (zalf) en 0,05% (crème) Momethasonfuroaat 0,1%	Clobetasolpropionaat 0,05% Betamethasondipropionaat 0,05% met propyleenglycol

¹ Arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

² Patiëntvertegenwoordiger VMCE, Nijkerk

³ Dermatoloog, DermaTeam, Zeeland

⁴ Poliklinisch apotheker, klinisch farmacoloog, Rijnstate, Arnhem

⁵ Dermatoloog, Kliniek Mosaderma Hoensbroek. Thans MUMC+, Maastricht

⁶ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

⁷ Dermatoloog, UMC Utrecht

⁸ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, voorzitter van de werkgroep

De klasse 3-preparaten mometasonfuroaat en fluticasonpropionaat hebben een hoge lipofiliteit en affiniteit voor de glucocorticoidreceptor, maar kennen een lage biologische beschikbaarheid door een snelle metabolisering bij systemische beschikbaarheid. Hierdoor is de biologische halfwaardetijd van fluticasonpropionaat ongeveer 7-10 uur, van mometasonfuroaat ongeveer 6 uur, terwijl deze van betamethason 36-48 uur is. De werkgroep heeft daarom wat betreft klasse 3-preparaten een voorkeur voor fluticasonpropionaat en mometasonfuroaat boven betamethason. Er zijn geen significante prijsverschillen tussen deze drie middelen.

Wat betreft de andere klassen zijn er onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar om daarover een gefundeerde uitspraak te doen.

Het verdient de voorkeur de gebruikelijke concentraties van het corticosteroid toe te passen, voor zowel FNA- als handelspreparaten. De vermeende voordelen van aanpassing van de concentratie (mogelijk minder bijwerkingen) lijkt niet op te wegen tegen de nadelen, zoals het verlies aan standaardisatie en onvoorspelbare effecten op de sterkte. Het is in dat geval beter om de applicatiefrequentie te verminderen.

BIJWERKINGEN

Bijwerkingen ontstaan doorgaans bij langdurig en continu gebruik van dermatocorticosteroiden. Er worden twee soorten bijwerkingen onderscheiden: lokale en systemische bijwerkingen (zie tabel 2).

Lokale bijwerkingen

De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn atrofie, teleangiëctasieën en striae. De kans op het ontstaan van bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het dermatocorticosteroid. Hydrocortisonacetaat veroorzaakt zelden lokale bijwerkingen, een klasse 4-preparaat kan bij onoordeelkundig gebruik na enige tijd leiden tot bijwerkingen. Sommige bijwerkingen zijn reversibel, zoals kortdurende epidermale atrofie, andere zijn irreversibel, zoals striae. Het risico op bijwerkingen is groter op plaatsen waar het stratum corneum dunner is, bijvoorbeeld in het gelaat, op de oogleden, in de lichaamsplooiën of op de genitaliën. Aldaar kan versterkte absorptie optreden en deze plaatsen zijn daardoor gevoelig voor bijwerkingen. Dit geldt ook voor huidaandoeningen waarbij de huidbarrière verstoord is, zoals constitutioneel eczeem. Ook onder occlusie (luier, hydrocolloïd) kan versterkte absorptie optreden. In de liezen, op de binnenzijde van de bovenbenen, in de oksels en op de binnenzijde van de bovenarmen kunnen bovendien snel striae ontstaan. Met name bij kinderen net voor en in de puberteit is er een groter risico op het ontwikkelen van striae.

Systemische bijwerkingen

Percutane absorptie van dermatocorticosteroiden kan leiden tot systemische beschikbaarheid van het corticosteroid. Hierdoor kunnen bijwerkingen optreden in verschillende orgaan-systemen. Zie tabel 2 voor een overzicht van de systemische bijwerkingen. Het is niet bekend wanneer/ op welke termijn systemische bijwerkingen optreden. Dit verschilt per individu. Een van de mogelijke systemische bijwerkingen van dermatocorticosteroiden is het effect op de hypothalamus-hypofyse-

bijnieras (HPA-as), zoals een corticosteroidgeïnduceerde bijnier-schorsinsufficiëntie en een exogeen syndroom van Cushing.

Systemische bijwerkingen bij kinderen

Kinderen hebben door het relatief grote lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht een grotere kans op systemische bijwerkingen bij gebruik van dermatocorticosteroiden. De verhouding lichaamsoppervlak/gewicht is bij een pasgeborenen 2,6 maal en bij een 3-jarige 1,6 maal zo groot als bij volwassenen. In de loop van de jaren wordt dit relatieve verschil kleiner, tot de volwassen verhouding tijdens de puberteit is bereikt. De barrièrefunctie van de huid van premature pasgeborenen is verminderd ten opzichte van à terme pasgeborenen. Bij hen dient men dan ook extra rekening te houden met systemische bijwerkingen. Vertraging van de lengtegroei en bijnierschorsinsufficiëntie zijn de systemische bijwerkingen waar men bij kinderen alert op moet zijn. Bijnierschorsinsufficiëntie wordt vooral gezien ten gevolge van overmatig gebruik van sterk werkende dermatocorticosteroiden. Vanwege het risico op bijnierschorssuppressie dient men zo snel mogelijk over te gaan naar de laagst mogelijke maar wel effectieve klasse, intermitterende behandelingen of naar alternatieven. Men dient zich te realiseren dat hoeveelheden dermatocorticosteroiden die veilig zijn voor de groei, nog wel bijnierschors suppressie kunnen veroorzaken. Indien de maximaal te smeren hoeveelheden worden bewaakt, inclusief die per inhalationem (astma, rhinoconjunctivitis) en per os toegediend, is de kans op systemische bijwerkingen gering. Bij vermoeden op bijnierschorsinsufficiëntie is het aangewezen om te overleggen met de kinderarts over het te volgen beleid inzake diagnostiek en therapie.



Figuur 2. In 2016 werden bijna vier miljoen recepten voor dermatocorticosteroiden afgeleverd.



Figuur 3.

Oculaire bijwerkingen

De literatuur over effecten van dermatocorticosteroiden op de ogen is erg beperkt. In 2011 is een studie gedaan naar het voorkomen van een verhoogde oogboldruk en cataract bij 88 patiënten met constitutioneel eczeem, die al dan niet dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten. De conclusie was dat het gebruik van dermatocorticosteroiden rond de ogen, maar ook het cumulatief gebruik van dermatocorticosteroiden alleen, niet geassocieerd was met het optreden van glaucoom of cataract. Het gebruik van orale corticosteroiden is wel duidelijk geassocieerd met oogheelkundige complicaties zoals glaucoom en cataract. De werkgroep is van mening dat er vooralsnog geen reden is om te screenen op het voorkomen van glaucoom of cataract bij patiënten die dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruiken daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en het optreden van glaucoom en cataract.

Bijnierschorsinsufficiëntie

Bijnierschorsinsufficiëntie wordt vooral gezien ten gevolge van overmatig gebruik van sterk werkende dermatocorticosteroiden. Vanwege het risico op bijnierschorsuppressie dient men zo snel mogelijk over te gaan naar de laagst mogelijke maar wel effectieve klasse, intermitterende behandelingen of naar alternatieven.

Klachten van bijnierschorsinsufficiëntie kunnen mogelijk ontstaan als de dermatocorticosteroiden (snel) worden

afgebouwd en zorgen voor een daling van corticosteroiden in het lichaam en waarbij de eigen bijnierschors (nog) niet in staat is om zelf voldoende cortisol te produceren. In de leidraad is een aparte paragraaf opgenomen met wat te doen bij vermoeden van bijnierschorsinsufficiëntie.

Contactallergie voor dermatocorticosteroiden

Bij 0,5-5% van de gebruikers ontstaat een contactallergie voor dermatocorticosteroiden. De contactallergische reactie kan gericht zijn tegen zowel een hulpstof in het dermaticum (bijvoorbeeld wolalcoholen) als tegen het corticosteroid zelf. Bij het vermoeden van een contactallergie op een corticosteroid vindt epicutaan allergologisch onderzoek plaats. Omdat de Europese basale reeks slechts twee corticosteroiden bevat, te weten tixocortolpivalaat en budesonide worden specifieke corticosteroiden getest. Het aflezen geschiedt, naast de gebruikelijke afleesmomenten op 48 uur en 72 uur, ook na minimaal zes dagen in verband met het anti-inflammatoire effect van het corticosteroid.

Bij een contactallergie op een corticosteroid bestaat het risico op kruisreactiviteit, maar dit is niet obligaat. Daarom dient door middel van epicutaan allergologisch onderzoek met een panel van verschillende corticosteroiden (corticosteroidenreeks) onderzocht te worden.

Steroid addiction syndrome

Onder verslaving aan dermatocorticosteroiden wordt verstaan

Tabel 2. Lokale en systemische bijwerkingen van dermatocorticosteroiden (frequentie onbekend).

Lokale bijwerkingen	Systemische bijwerkingen
Atrofie, zowel van de dermis als van de epidermis	Gewichtstoename en overgewicht
Maskering van schimmelinfecties	Cataract, oculaire hypertensie, glaucoom
Periorale en periorbitale dermatitis	Hypertensie
Striae, vooral bij lies-, oksel-, en elleboogplooien (met name bij kinderen net voor en in de puberteit)	Diabetes mellitus
Teleangiëctasieën	Osteoporose
Acneïforme eruptie	Groeivertraging bij kinderen
Contactallergie voor het corticosteroid	Elektrolytstoornis (hypokaliëmie)
Gluteale granulomen bij luijdermatitis	Maagulcus en gastritis
Hypertrichose	Bijnierschorsinsufficiëntie, exogeen syndroom van Cushing
Hypopigmentatie	Angst, geïrriteerdheid, psychose, slaapstoornissen
Maskering van contactallergieën	Immunosuppressie (microbiële infecties, candidiasis, herpes, reactivatie van kaposisaaroom)
Purpura, ecchymosen	Hirsutisme
Verergering van bestaande infecties	
Vertraagde wondgenezing	

dat bij het staken van het gebruik ervan ernstige cutane reboundssymptomen optreden, die alleen kunnen worden behandeld door het weer toepassen van dermatocorticosteroiden, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Vrouwen lopen mogelijk meer kans op dermatocorticosteroidverslaving vanuit cosmetische overwegingen. De achterliggende reden, internationaal gezien, is dat corticosteroiden ook verwerkt worden in gezichtscrèmes en crèmes om de huid lichter te maken. Het lijkt erop dat dermatocorticosteroidverslaving in Nederland maar zelden voorkomt, al zijn cijfers hierover niet bekend. De reden is dat, in tegenstelling tot sommige andere landen, er in Nederland geen vrij verkrijgbare dermatocorticosteroidpreparaten zijn die ongesuperviseerd gebruikt kunnen worden. Om dermatocorticosteroidverslaving evenwel te voorkomen is het van belang dat patiënten op de hoogte zijn van correct gebruik van dermatocorticosteroiden, met name in het gezicht, rond de genitaliën en in de lichaamsplekken, door de juiste sterkte te gebruiken met een duidelijk applicatieschema (start, afbouw en onderhoud). Tevens is het van belang voorschriften voor dermatocorticosteroiden niet langdurig zonder controle te herhalen, ook om lokale bijwerkingen te voorkomen.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Er is geen causale relatie tussen maternale blootstelling aan dermatocorticosteroiden (van alle sterkten) en zwangerschap-uitkomsten, inclusief manier van bevallen, congenitale afwijkingen, vroeggeboorte, foetale dood en lage apgarscore. Er is een klein risico op een laag geboortegewicht bij het gebruik van potente en zeer potente dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap, maar dit risico is kleiner dan dat bij het gebruik van systemische corticosteroiden, waarbij een risico op miskraam en vroeggeboorte is vermeld. Onderbehandeld eczeem tijdens de zwangerschap kan leiden tot slechte nachtrust en uitputting, een slechte kwaliteit van leven en angst-/depressiegevoelens, wat mogelijk een veel nadeliger effect heeft op de zwangerschap dan het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap. Indien de ernst van het eczeem noodzaakt tot intensieve behandeling met (zeer) potente dermatocorticosteroiden, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum of een centrum met een topreferente functie. Behandeling met orale corticosteroiden tijdens de zwangerschap kan in overleg met de gynaecoloog overwogen worden. Zwangere vrouwen dienen

Tabel 3. Maximaal gebruik van dermatocorticosteroiden in de onderhoudsfase voor kinderen en volwassenen (hoeveelheid in grammen per week, inclusief vehiculum).

	Klasse			
	1	2	3	4
Kinderen < 2 jaar	30	30	Kortdurend	*
Kinderen ≥ 2 jaar	60	60	50	*
Volwassenen	Geen beperking	100	100	50

Er zijn geen data over maximale hoeveelheden die gerelateerd zijn aan de verhouding lichaamsoppervlak/-gewicht bij kinderen, in het bijzonder bij zuigelingen.

*Geen gegevens beschikbaar.

voorzichtig zijn met het gebruik op huidgebieden met een hogere percutane resorptie, zoals plooiën, oksels en vulva. Bij gebruik van dermatocorticosteroiden op de tepel dient de tepel eerst schoongemaakt te worden alvorens borstvoeding te geven.

BEHANDELING

Applicatiefrequentie

Bij gebruik van een dermatocorticosteroid dient men onderscheid te maken tussen de beginfase van de behandeling en de onderhoudsfase. Over de frequentie van applicatie van lokale corticosteroiden is veel onduidelijkheid. In de literatuur zijn geen aanwijzingen dat tweemaal daags smeren effectiever is dan eenmaal daags. Het advies is daarom om dermatocorticosteroiden eenmaal daags te gebruiken, om het risico op bijwerkingen te minimaliseren. Bij lokaal gebruik dient men onderscheid te maken tussen de beginfase van de behandeling en de onderhoudsfase. In de beginfase wordt vaak gekozen om de behandeling dagelijks (zonder stopdagen) toe te passen om snel een therapeutisch effect te bewerkstelligen. Ook kan de arts beslissen om bij aanvang van behandeling of bij behandeling van een exacerbatie toch tijdelijk tweemaal daagse applicatie te adviseren, waarbij rekening gehouden moet worden met systemische opname en systemische effecten. Bij jonge kinderen is de systemische opname van dermatocorticosteroiden groter doordat de verhouding lichaamsoppervlak/gewicht groter is dan bij volwassenen; de volwassen verhouding wordt tijdens de puberteit pas bereikt. Bij jonge kinderen is daarom het advies om niet tweemaal daags te behandelen.

In de onderhoudsfase, die lang kan duren en dus gepaard gaat met risico op bijwerkingen, adviseert men de behandeling intermitterend voort te zetten. Om suppressie van de bijnierschorsfunctie, lokale bijwerkingen en tachyfylaxie te voorkomen heeft bij preparaten met een langere halfwaardetijd zoals betametasoon en triamcinolon een behandelingschema waarbij enkele aaneengesloten dagen behandeling wordt afgewisseld met enkele stopdagen, de voorkeur. Preparaten met een korte werkingsduur zoals fluticasoon en mometasoon kunnen ook om de dag gebruikt worden.

Toe te passen hoeveelheid

De keuze voor een bepaalde klasse dermatocorticosteroid wordt bepaald door de huidaandoening, de locatie van de huidaandoening, de oppervlakte van het te behandelen gebied en de leeftijd van de patiënt. Het advies is om bij aanvang van de behandeling stevig in te zetten en een ruim toereikende klasse te gebruiken. Indien een goed therapeutisch resultaat is bereikt, is het aan te bevelen een sterk werkend middel minder frequent te appliceren of een minder sterk werkend dermatocorticosteroid te adviseren.

Tabel 3 geeft een overzicht van de (globale) adviezen omtrent de maximaal te gebruiken hoeveelheden van dermatocorticosteroiden bij volwassenen en bij kinderen in de onderhoudsfase. De werkgroep meent dat er over maximale hoeveelheden slechts een globaal advies te geven is, omdat de benodigde

Tabel 4. Aantal vingertopeenheden per leeftijd per lichaamsdeel.

Leeftijd	3-12 mnd	1-2 jaar	3-5 jaar	6-10 jaar	11-16 jaar	Volwassenen
Gezicht/nek	1	1,5	1,5	2	2,5	2,5
Arm + hand	1	1,5	2	2,5	3	4
Been + voet	1,5	2	3	4,5	6	8
Romp voorkant	1	2	3	3,5	5	7
Romp achterkant	1,5	3	3,5	5	6	7
Hele lichaam	8,5	13,5	18	24,5	31,5	40,5

hoeveelheid afhangt van de ernst van de huidziekte en omdat het ontstaan van bijwerkingen van meerdere factoren afhangt. De gehanteerde maximale hoeveelheden komen echter wel overeen met de praktijkervaring van de werkgroep en worden ondersteund door bronnen zoals het *Kinderformularium* en het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Naar de mening van de werkgroep geven de maximaal te gebruiken hoeveelheden dermatocorticosteroiden per week in de onderhoudsfase ook een grens aan voor het overwegen van andere therapeutische opties of voor het doorsturen naar de tweede of derde lijn. Indien het – na een interventie – niet lukt om een aanhoudend adequaat therapeutisch effect te bereiken met de aangegeven maximale hoeveelheden, dan kan dat een indicatie zijn voor bijvoorbeeld het overwegen van systemische therapie in de tweede of derde lijn (indien van toepassing).

De werkgroep meent dat bij volwassenen het gebruik van een klasse 1-preparaat doorgaans niet aan een maximum hoeft te worden gebonden. Van klasse 2- en klasse 3-corticosteroiden dient niet meer dan 100 gram per week te worden gebruikt in de onderhoudsfase, terwijl van klasse 4-preparaat 50 gram per week als maximum moet worden aangehouden.

Bij kinderen dient het gebruik van dermatocorticosteroiden met voorzichtigheid te geschieden, maar deze voorzichtigheid mag niet leiden tot onderbehandeling van kinderen met huidafwijkingen. In het algemeen worden bij kinderen onder de 1 jaar dermatocorticosteroiden uit klasse 1 en 2 gebruikt. De werkgroep is van mening dat bij ernstige huidafwijkingen kortdurend (enkele dagen per week voor maximaal 2 weken) een klasse 3-preparaat kan worden ingezet. Bij oudere kinderen (boven de 2 jaar) kan men doorgaans beginnen met een klasse 2-preparaat. Voor ernstige aandoeningen kunnen klasse 3- en bij uitzondering klasse 4-preparaten kortdurend worden voorgeschreven.

Vingertopeenheden

Voor het doseren van dermatocorticosteroiden kan de vingertopmethode worden gehanteerd. Het uitgangspunt is dat met een tube met een opening van 5 mm een streepje zalf/crème wordt gelegd op het bovenste kootje van de wijsvinger van een volwassene, een vingertopeenheid (VTE) (figuur 4). Hoewel de grootte van handen kan verschillen, blijkt dat deze hoeveelheid overeenkomt met 0,4 gram (vrouwen) tot 0,5 gram (mannen). Deze hoeveelheid is voldoende voor het insmeren van beide zijden van een volwassen hand, ongeveer 300 cm². Op basis van het huidoppervlak zijn het aantal vingertopeenheden per leeftijd per lichaamsdeel bepaald

(tabel 4). Let er wel op, dat indien grote delen van het lichaamsoppervlak dagelijks volgens de vingertopmethode met dermatocorticosteroiden worden ingesmeerd, de grens van toegestane maximale hoeveelheid grammen per week kan worden overschreden.



Figuur 4. Vingertopeenheid.

CONTROLE

Indien men dermatocorticosteroiden voorschrijft voor langdurig, intensief gebruik, verdient het aanbeveling regelmatig de te behandelen huidafwijkingen te beoordelen op effectiviteit en bijwerkingen. Eventueel optredende bijwerkingen dienen te worden geregistreerd; de therapie moet worden aangepast. Bij kinderen die langdurig sterke dermatocorticosteroiden gebruiken is het aan te raden de groei bij te houden en zo nodig te verwijzen naar een kinderarts.

PATIËNTENVOORLICHTING

De voorschrijvend arts dient, ook volgens de WGBO, de patiënt over het gebruik van dermatocorticosteroiden goed te informeren over de wijze waarop het middel moet worden gebruikt. Aandachtspunten hierbij zijn: uitleg over de werking, wegnemen corticofobie, indeling in sterkteklassen, klasse per lichaamsdeel, hoe vaak en hoeveel, en beleid bij onvoldoende effectiviteit. Voor schriftelijke informatie kan men gebruikmaken van de NVDV-patiëntenfolder *Corticosteroiden voor de huid - hormoonzalfen*. Tevens dient de voorschrijvend arts op het recept duidelijk aan te geven hoe en hoe vaak de patiënt het dermatocorticosteroid moet gebruiken.

CORRESPONDENTIEADRES

Leylah Teligui

E-mail: l.teligui@nvdv.nl



“Huiden en vellen: de NVDV bellen!”

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

Auguste (Guusje) Glastra was bestuurssecretaris van 1992-1995 en bestuursvoorzitter van 1995-1997. Ze was dermatoloog in Almelo (1979-1996) en Hilversum (1997-2008). In 2008 heeft zij haar praktijk overgedragen en daarna volgden een aantal jaren waarnemingen. Ze is met pensioen sinds 2013. Stilzitten is een woord dat niet bij haar past. Ze straalt energie uit, gaat een kwinkslag niet uit de weg, en oogt fris en opgewekt. Daarbij geholpen door een post-punk-op-leeftijd-achtige haardos, vrolijk piekend in twee kleuren. Glastra over onder andere de protocollen van het Koninklijk Huis, de zegeningen van visitaties, conflicthantering, grijze muizen en de evolutie van de dermatoloog van schichtig konijn tot zelfverzekerde aap op de rots.



Wat was in uw eigen ogen destijds uw missie?

“Ik wilde proberen meer eenheid te krijgen in de koers die de NVDV zou moeten varen. Dat we voor elkaar wilden opkomen.

Dat was niet makkelijk. Destijds was een medisch specialist – en niet alleen de dermatoloog – een individualist, met een eigen praktijk en een eigen verdienmodel. Het aanzien van de dermatoloog was laag: een bureauridder die af en toe een zelf voorschreef; dat was het beeld in de ogen van andere specialisten. Daarentegen was het opvallend hoeveel dermatologen zitting namen in stafbesturen, wat een goede manier is om ‘gezien te worden’ en het vak zichtbaar te maken.”

ONGESORTEERDE DOZEN

Hoe wordt een mens voorzitter van de NVDV?

Snedig: “Een ander mens vindt dat het moet...”

Wat hebt u bereikt?

“Laat ik beginnen met de constatering dat ik er door Martino Neumann ben ‘ingeluisd’ als secretaris. Dan kreeg je van de vorige secretaris een immense hoeveelheid dozen met de opmerking: ‘dit is het archief’. Ik wist één ding zeker: dat wil ik niet allemaal mee naar huis nemen. En het moest ontsloten worden. Een archivaris heeft het uitgezocht, gerubriceerd en gecatalogiseerd. Een bibliothecaris en lid van de VVAA bracht mij op het idee alles in het Noord-Hollands Archief te plaatsen. Opgelucht want er vanaf zijnde? Dat dacht ik niet, ik was alleen maar blij dat het goed bewaard bleef! Tot 1990 is ons archief daardoor gelukkig ongeschonden gebleven en onverminderd boeiend.”

“We hadden toen nog geen bureau, zoals we dat nu kennen. Toch wilde ik een vast secretariaat, een investering van al met al 100.000 gulden. Dat was veel geld in die tijd. Tot mijn verbazing keurde de ALV, waarbij ongeveer 30 leden aanwezig waren, die investering goed. Zo werd het eerste secretariaat bij de VVAA gevestigd.”

En wat hebt u niet bereikt?

“Daar is geen antwoord op te geven. We stonden aan het begin van grote ontwikkelingen die allemaal nog vorm moesten krijgen. Er was nog zoveel te doen. Alles ging heel anders dan het nu gaat. Bij de voorbereiding van de ALV lag bij mij op de praktijk een lange tafel vol met stukken die we handmatig bij elkaar moesten harken.”

Met welke tegenkrachten kreeg u te maken?

“Vooral met de schotten tussen de diverse specialismen. Zo begon men op veel plaatsen met operatieve dermatologie. Dat leidde tot gefronste wenkbrauwen bij de vereniging van plastisch chirurgen die een ernstig gesprek met het bestuur van de NVDV wilde voeren. Dat is ook gebeurd en in de loop der jaren verliepen de contacten met de collega's in goede harmonie. Ik zat destijds in Almelo en ik kreeg van een collega staflid en chirurg een brief van twee kantjes dat het ‘absoluut niet kon dat dermatologen zouden gaan opereren.’ Die brief heb ik nog steeds. Een historisch kleinood.”

Hoe was uw relatie met de Landelijke Specialisten Vereniging, de voorloper van de Federatie Medisch Specialisten?

“Ik heb veel LSV vergaderingen bezocht. Dat waren niet de meest prettige bijeenkomsten. Te vaak heb ik meegemaakt dat een vergadering eindeloos werd opgerekt, vooral als er belangrijke besluiten op de agenda stonden, en soms zelfs tot bijna middernacht. In de regel waren de critici of nee-stemmers dan al naar huis, en kon het punt uiteindelijk besluitvormend ingebracht en goedgekeurd worden. De LSV was bijzonder manipulatief. Wat mij nog steeds spijt is dat we dat waanzinnige DBC systeem niet konden tegenhouden.”

Hebt u van nog meer dingen spijt?

“Jazeker. Binnen de Raad Wetenschap, Onderwijs en Kwaliteit van de LSV had ik nadrukkelijker mijn stem moeten laten horen. Ik zat daar tegenover een rij alwetende en vooral zelfverzekerde hoogleraren – meestal mannen – zodat ik bijna letterlijk verstomde. Gelukkig heeft Carla Bruijnzeel dat daarna beter gedaan.”

Dit brengt haar op de verschillen tussen mannen en vrouwen: “Vrouwen willen perfect zijn, mannen denken dat ze het zijn!”

EEUWFEEST ALS HOOGTEPUNT

Waar kijkt u met gepaste trots op terug?

“Voor alles ben ik er trots op dat ons bestuur in die tijd functioneerde als een hecht team. Dat resulteerde onder meer in het eeuwfeest. Met Paul Witteman als gespreksleider hadden we pittige discussiepunten op de agenda gezet, zoals ‘de dermatoloog als grijze muis.’”

“De opening deed prinses Margriet. Als je met iemand van het Koninklijk Huis te maken krijgt, krijg je strenge protocollen voorgeschoteld. Zo mochten we de prinses beslist geen hand geven, want ze droeg een brace om haar pols; wat haar precies mankeerde, weet ik niet. We stonden daar dus onhandig en onwennig met de armen stijf langs onze lichamen. Wat deed Margriet? Ze begon hartelijk iedereen de hand te drukken... En ze was heel spraakzaam. Tot aan de opening, want daarna was ze stilletjes. Ach, het zal wel bij het protocol hebben gehoord.”

Wat was in uw tijd de kracht van de NVDV?

“We hebben toen werk gemaakt met de gezamenlijke scholing van aios plus een goede opzet van de nascholing. Dat was niet mijn of onze verdienste, maar we bouwden voort op het goede werk van onder andere Willem van Vloten en Jan Bos. Wat velen niet weten: de NVDV was een voorloper wat betreft visitaties. En nooit ben ik opgehouden met het aanmoedigen van onze leden om zitting te nemen in het stafbestuur en commissies binnen de ziekenhuizen.”

Met veel liefde denkt Glastra terug aan de tijd dat ze visiteur en mede-visiteur was: “Jarenlang kwam ik zo op plekken waar ik anders nooit zou komen. Je ontmoette mensen die je in een andere situatie nimmer zou tegenkomen, en kreeg inzage in de praktijkvoering. Dat was ontzettend leerzaam en leuk. Ik kan iedereen aanbevelen om als mede-visiteur hieraan bij te dragen. Je leert er altijd van, of je leert iets af, wat ook vruchtbaar is. Leukere bijscholing bestaat niet!”

En wat was de zwakke kant van de NVDV?

“De samenhang binnen de vereniging bleef een zorgenkind. Het was los zand, wat mede het gevolg was van de enorme diversiteit bij de opleiding. Het stempel ‘grijze muizen’ bleek lastig weg te poetsen.”

Als u de NVDV zou moeten vergelijken met een dier, aan welk dier denkt u dan? En waarom?

Gevat: “Vroeger: een aaibaar en wat schichtig konijn, goed functionerend in groepen. Nu: een zelfverzekerde aap op de rots.” Ze noemt dat “beslist een vooruitgang, want het zegt iets over het stijgende aanzien van de beroepsgroep.”

CREATIVITEIT

Gelet op dit inventieve antwoord, ligt het voor de hand de creatieve lijn door te trekken.

Stel dat u een slagzin voor de NVDV zou moeten bedenken: hoe zou die luiden?

Glastra lijkt bijna voorbereid op de vraag: “Huiden en vellen, de NVDV bellen!” Ze licht toe: “Ooit was ik in Zuid-Afrika en zag zomaar langs de weg een bord met de tekst ‘Huiden en vellen’, en dat ben ik nooit vergeten. Het blijft raadselachtig hoe het geheugen werkt. De gekste details – vaak van ieder belang ontbloeit – onthoudt een mens, waar belangrijke zaken waarvan men denkt ‘dat vergeet ik nooit’, toch verdwijnen in vergetelheid. Het is zoals geheugenprofessor Douwe Draaisma schreef: ‘het geheugen is een hond die gaat liggen waar hij wil’. Overigens ben ik een groot liefhebber van Draaisma’s boeken.”

Hoe uw persoon in drie woorden te typeren?

Zonder aarzeling: “Luctor et emergo.”

Uit overlevingsdrift?

“Nee, uit noodzaak.”

Hebt u een motto?

“Nil volentibus arduum, hetgeen betekent ‘niets is moeilijk voor hen die willen’. Eerlijk gezegd, heb ik dit gepikt van wijlen mijn lieve collega Hans Heijmans, een bijzondere en inspirerende man.”

AANWEZIG EN STRIJDBAAR

Na dit korte creatieve intermezzo, keren we terug bij het hoofdthema: de NVDV toen en nu.

Wat waren de belangrijkste discussiepunten in uw periode? Welke zijn opgelost en welke zijn doorgeschoven?

Kunt u deze punten kort samenvatten?

Haar geheugen piept en kraakt: “Het is al zo’n tijd geleden. Beroepsbelangen en het inkomen van de medisch specialist waren in die tijd hot items, en zijn dat feitelijk nog steeds. Er is veel werk verzet rond visitatie en de reorganisatie van het proces. Ook de organisatie van de vereniging, onder andere op gebied van kwaliteit is een dynamisch iets. Waar ik heel blij mee ben, is dat in zoveel ziekenhuizen inmiddels het

multidisciplinair overleg zo goed gestalte heeft gekregen. Beetje bij beetje beginnen de schotten tussen de verschillende specialismen echt af te brokkelen.”

Wat zijn de grootste verschillen tussen de NVDV in uw tijd en de huidige NVDV?

“De zichtbaarheid van de dermatoloog is enorm toegenomen, en de reputatie als ‘zalfkwakker’ is inmiddels allang verleden tijd. De harmonisatie van de opleiding heeft vruchten afgeworpen. De contacten met patiëntenverenigingen zijn geïntensiveerd en men werkt nadrukkelijk met elkaar samen. De onderlinge verbondenheid is een sterk punt, en dat geldt niet alleen voor de NVDV maar ook voor en door de activiteiten van de VADV. De huidtherapeuten vormen niet langer een bedreiging.”

Hoe bedoelt u dat laatste?

“De opleiding tot huidtherapeut stond toen net in de steigers. Veel dermatologen zagen dat als een grote bedreiging van het vak, dat – in hun ogen – uitgehold zou worden. Ik vond juist dat je er positief naar moest kijken: ‘Wat kan je als dermatoloog wel met een huidtherapeut doen?’”

Hoe ziet u de NVDV anno 2018?

“De NVDV is zeer aanwezig, strijdbaar ook en weet door goede PR regelmatig de pers te halen. Het doet deugd dat te zien. Daarnaast komt de NVDV vaker dan vroeger en tegelijk heel nadrukkelijk op voor de mens met een huidaandoening, hetgeen ik zeer toejuich. Wat zeer positief uitpakt is dat de NVDV – anders dan in mijn tijd – goede banden heeft met het NHG, want huisartsen zijn van nature onze meest nabije samenwerkingspartner.”

En schets een fata morgana van de NVDV over pakweg tien jaar...

“Ik kan niet in de glazen bol kijken, daarom wil ik wat elementen opsommen: het zou kunnen dat de NVDV het dermatologisch budget in eigen hand heeft, we beslissen dan als vereniging over de noodzakelijke zorg, zowel kwalitatief als kwantitatief. Er zijn directe lijnen naar zorgverzekeraars, we zijn leidend in de kwaliteit van zorg voor de patiënt, er bestaan sancties om wildgroei tegen te gaan (en dat zou ook niet meer mogelijk zijn met een eigen budget). We beschikken over een excellente opleiding, waarbij uitwisseling met klinieken binnen en buiten Europa mogelijk is. Er is sprake van nauwe samenwerking met patiëntenverenigingen. De beroepsverenigingen binnen Europa (UEMS) en ook daarbuiten zorgen voor goede dermatologische zorg in de hele wereld.”

Opvallend is dat u e-health niet noemt...

“E-health betekent dat mensen snel een vraag kunnen stellen en evenzeer snel een antwoord kunnen krijgen. Voor patiënten is dat heel prettig en e-health biedt een enorm potentieel aan mogelijkheden. Maar voor veel aandoeningen, waarbij de huid aan een goede controle moet worden onderworpen, is dat nog een probleem. Die consulten zullen gewoon in de spreekkamer moeten plaatsvinden.”

Met lichte ironie: “Het hangt ook sterk af van de organisatie van de zorg en de maatschappelijke context. Stel dat je een verpleegkundige bent in Yukon (dat hoort bij Canada) in the middle of nowhere, dan is het toch wel prettig als je via de computer advies kunt vragen aan een dermatoloog in Vancouver.”

EIGENSCHAPPEN

Hoe kijkt u aan tegen het grote aantal jonge dermatologen?

“Ik vraag mij echt af: Is er wel voldoende werk? Krijgen ze genoeg gelegenheid voor ‘gewone’ patiëntenzorg tijdens de opleiding, al is dat – denk ik – nu wel ondervangen door perifere stages. Ik zou het zonde vinden als dat leidt tot een vluchten naar de cosmetiek. En waarom gaan ze niet naar Groningen en Zeeland? Dermatologie blijft een mooi vak, ook in de periferie. De randstad is bepaald niet ‘heilig.’” Zwijgt even. “Er zijn 32 ZBC’s in Amsterdam, hoorde ik laatst. Hoe bestaat het? Het is onmogelijk daar als allround dermatoloog je vak uit te oefenen, en dat betekent dat je maar een ‘halve dermatoloog’ bent. Dat is – hoe dan ook – beschadigend voor het vak, want zorgverzekeraars zullen in dit soort ontwikkelingen meegaan. Want zorgverzekeraars denken graag in geld.”

Wat voor eigenschappen moet iemand hebben om een goede voorzitter te zijn?

“In ieder geval overzien, opletten, goed luisteren, weten wat mensen bezighoudt, bereikbaar zijn, niet te snel oordelen en ‘de boel bij elkaar houden.’”

Welke eigenschappen had u wel en welke niet?

“Eerlijk gezegd heb ik altijd veel moeite gehad met conflict-hantering, ondanks de cursus die ik volgde. Dat heb ik al mijn hele leven, dus het zal wel in mijn karakter besloten liggen, zijnde de resultante van ervaring en opvoeding. Een conflict kan je persoonlijk aangrijpen. Al durf ik nu meer dan vroeger. En ik weet heus wel dat het inherente doel van een conflict is te werken aan een oplossing.”

Hoe doet u dat met mogelijke conflicten met uw man?

Glastra schaterlacht. “Dat gaat probleemloos, gelukkig.” Glastra is momenteel een van de kartrekkers van de Werkgroep Geschiedenis van de dermatologie. “Vanuit die werkgroep willen we proberen te realiseren dat de gepensioneerde leden de gelegenheid krijgen een of twee keer per jaar - bijvoorbeeld tijdens de dermatologendagen - elkaar te ontmoeten. Je ziet dat tijdens afscheidsbijeenkomsten, zoals recent van Carla Bruijnzeel, iedereen het geweldig vindt voormalige collega’s weer te zien. Hoe we dit gaan uitwerken, is nog niet bekend.”

Waarom is die geschiedenis zo belangrijk om te beschrijven en te bestuderen?

“Van de geschiedenis kun je leren. Onverwachte perspectieven en ideeën uit het verleden kunnen je behoeden voor fouten in de toekomst. De geschiedenis kan het denken verhelderen, het standpunt is niet alleen dat van nu, maar vanuit het verleden kan men leren dat andere visies mogelijk zijn. De Amerikaanse filosoof Martha Nussbaum schreef: ‘Geschiedenis verstoort het beeld waaraan we gewend zijn. Ze herinnert ons eraan dat dingen anders zouden kunnen zijn, en soms ook waren.’ Verder is het gewoon boeiend je te verdiepen in de historie, zowel van individuele mensen als van grote gebeurtenissen uit het verleden.”

Herhaalt de geschiedenis zich?

Na een korte denkpauze: “Vaak wel.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Rickettsiose

N. Hendriks¹, E. Drijver², S. Stewart³

Rickettsiabacteriën zijn op te delen in drie subgroepen: de vooroudergroep, de *spotted fever-groep* (> 20 species, meest voorkomende zijn *R. rickettsii*, *R. conorii* en *R. africae*) en de tyfusgroep. [1,2] Drie van de meest voorkomende rickettsiosen zijn *Rocky Mountain spotted fever* (RMSF), *Mediterranean spotted fever* (MSF) en *African tick-bite fever* (ATBF). Rickettsiosen worden vaak opgelopen tijdens reizen naar endemische gebieden. Omdat de incubatietijd 5-14 dagen is, kunnen de klachten pas bij of na terugkomst in eigen land ontstaan. In deze casus bespreken we een patiënt met aangetoonde rickettsiose uit de *spotted fever-groep*.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 55-jarige man werd doorverwezen met klachten van een zich uitbreidende ontsteking aan het linkeronderbeen. Bij presentatie was patiënt anderhalve week terug van vakantie uit Zuid-Afrika en waren de klachten ongeveer een week aanwezig. Tijdens zijn vakantie van 3,5 week had hij een wandelsafari gemaakt in Madikwe, Marakele, Tuhli en in de wildernis in Botswana. Hij is met zijn voeten in zeewater geweest, heeft niet gezwommen. De klachten zijn na terugkomst van de vakantie begonnen met een wondje met korstvorming op het linkeronderbeen (figuur 1), waarna meer rode plekken ontstonden uitbreidend naar de linkervoet en het linkerbovenbeen. Daarnaast had hij een piekende koorts in de avonduren. De huisarts was al gestart met antibiotica, eerst twee dagen flucloxacilline, daarna amoxicilline/clavulaanzuur in verband met uitblijven van herstel. Patiënt had een blanco voorgeschiedenis en gebruikte buiten de antibiotica geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Gelokaliseerd op het linkeronderbeen verlopend in traject naar het bovenbeen en de voet werden er purpura gezien en er waren palpabele nodi in traject van lymfevaten. Gelokaliseerd op het rechterbeen was ook een enkele nodus. Daarnaast was er een lymfeklier palpabel in de linkerlies. Het been was pijnlijk en oedeematus.



Figuur 1. Fotodocumentatie door patiënt zelf met karakteristieke tache noir.

Aanvullend onderzoek

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan rickettsiose met lymfangitis/sporotrichoïde verspreiding, vasculitis, *Leishmania* of een atypische mycobacterie. Bij aanvullend his-topathologisch onderzoek werd in de superficiële dermis een granulomateuze ontsteking op basis van epitheloïde histiocyten, reuscellen en bijmenging van enkele lymfocyten en neurofiele granulocyten met vorming van granulomen zonder verkazing gezien. Er waren histopathologisch geen aanwijzingen voor atrofie blanche, *Leishmania*, atypische mycobacteriën of mycose.

Tevens werd echografie van het linkerbeen verricht die enkele reactief vergrote lymfklieren in de linkerlies toonde, diep veneuze trombose werd uitgesloten. Bloedonderzoek liet licht verhoogde ontstekingswaarden (bezinking 28, CRP 19) en leverenzymen (ALAT 54, LD 283 en gamma-GT 129) zien.

Diagnose en beleid

In afwachting van serologisch onderzoek, dat enkele weken kon duren, werd in overleg met de microbioloog de behandeling gewijzigd. Gezien de hoge verdenking op rickettsiose werd de amoxicilline/clavulaanzuur gestaakt en doxycycline voorgeschreven 100 mg 2dd1 gedurende zeven dagen. Er werd ambulante compressietherapie toegepast in verband met het oedeem.

Beloop

Behandeling met doxycycline gaf binnen enkele dagen daling van de koorts en binnen een week remissie van het huidbeeld (figuur 2). Serologisch onderzoek was na drie weken bekend en toonde een infectie met *Rickettsia conorii* aan (IgG > 256). De positieve IgG voor *Rickettsia conorii* is bewijzend voor een rickettsiose uit de *spotted fever-groep*, echter valt er serologisch lastig onderscheid te maken tussen RMSF, MSF en ATBF, aangezien kruisreacties niet ongewoon zijn. [4] Klinisch-epidemiologisch gezien leek deze patiënt een ATBF te hebben doorgemaakt.

¹ Oudste co-assistent dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

² Aios microbiologie, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg en Amphia Ziekenhuis, Breda

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

BESPREKING

Rickettsiose is te herkennen door een aantal symptomen die opspelen in 4-10 dagen na blootstelling aan rickettsiabacteriën. De klinische presentatie van rickettsiose wisselt van persoon tot persoon en is afhankelijk van de rickettsiasoort en het endemische gebied (tabel 1). [3-5]

97-99% van de patiënten heeft bij eerste presentatie de klassieke triade van koorts, hoofdpijn en een huidbeeld bestaande uit een maculopapulaire huiduitslag of petechieën. Daarnaast wordt bij presentatie van MSF en ATBF, in tegenstelling tot bij RMSF, in ongeveer 70% een tache noire gezien, ook wel eschar genoemd. Ook kunnen zich in andere orgaanstelsels symptomen voordoen zoals lymfadenopathie, verwarring, nekstijfheid, myalgieën, artralgieën, hepatitis, braken en cardiovasculaire instabiliteit. [1,6-8]

Het is belangrijk om aan rickettsiose te denken als patiënten zich met bovenstaande symptomen presenteren, met name na een insectenbeet en een verdachte reisanamnese. Rickettsiabacteriën worden namelijk vaak overgedragen door tussenkomt van een levende vector. De bacteriën kunnen de huid penetreren door bijvoorbeeld beten van teken, luizen, mijten en vliegen, maar ook door het in contact komen van de slijmvliezen met het door ontlasting van de vector verontreinigd voedsel. [9] Hierdoor vindt de infectie meestal plaats gedurende de warmere maanden en bij mensen die veel buiten zijn. [8]

De pathogenese van rickettsiose bestaat uit penetratie en replicatie van de bacterie in de dermis, verspreiding via de bloedbaan en infectie van de endotheelcellen van vooral



Figuur 2. Huidbeeld vóór (A) en na (B) een week behandeling met doxycycline.

Tabel 1. Endemisch gebied voor soort rickettsiose en verwekker.

Rickettsiose en verwekker	Endemisch gebied
Rocky Mountain spotted fever (<i>R. rickettsii</i>)	Verenigde Staten, Zuid-Canada, Centraal Amerika, Mexico, Brazilië
Mediterranean spotted fever (<i>R. conorii</i>)	Noord-Afrika, Kenya, Israël, Zuid-Europa, Pakistan
African tick-bite fever (<i>R. africae</i>)	Sub-saharisch Afrika, Caraïben

de kleine en middelgrote bloedvaten. Infectie van de endotheelcellen leidt tot een vasculitis en verlies van barrièrefunctie met als gevolg perivasculaire cellulaire infiltratie en een verhoogde kans op intravasculaire stolling. [7,8] Dit leidt tot de bovengenoemde symptomen in diverse orgaansystemen.

De huidige richtlijnen hebben voorkeur voor behandeling met doxycycline tweemaal daags 100 milligram gedurende zeven dagen. In het geval van allergie en ernstig ziektebeeld kan er ook nog gekozen worden voor quinolon. Bij mildere ziektebeelden kunnen claritromycine en azithromycine overwogen worden. [1,9,10]

Na start van bovenstaande behandeling zien we vaak een gunstig beloop. In het geval van ATBF, zoals meest waarschijnlijk bij de patiënt uit deze casus, wordt er vaak na start van de antibiotica een snelle verbetering van de klachten gezien en verdwijnt de koorts meestal na 2-3 dagen. Hedendaags is er nog geen fataal ziektebeloop van ATBF beschreven. [9,11]

Bij uitstel van behandeling, of onbehandeld, kan rickettsiose leiden tot multipel orgaanfalen en zelfs tot overlijden. Ondanks dat MSF bekend staat met een minder ernstig beloop dan RMSF, laten cijfers uit de tijd voor antibiotica een mortaliteit van 1-3% zien. Bij onbehandelde RMSF zijn zelfs mortaliteitsratio's bekend van 65-90%. [5] Daarnaast is het belang van zo snel mogelijk te behandelen. Bij RMSF is aangetoond dat patiënten die behandeld werden < 5 dagen vanaf klachtenpresentatie een lagere mortaliteit hadden dan degene die > 5 dagen na presentatie behandeld werden (6,5 vs 22,9%). [12] Het is daarom noodzakelijk om bij verdenking op rickettsiose direct te starten met therapie, zonder afwachting van resultaten van aanvullend onderzoek. Daarnaast is het van belang om, gezien serologische kruisreacties tussen de verschillende *Rickettsia*, op de hoogte te zijn welke endemische gebieden bij welke rickettsiose horen ter inschatting van het klinisch beloop.

LITERATUUR

1. Faccini-Martínez AA et al. Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice. *Int J Infect Dis* 2014;28:126-39.
2. Horta MC et al. Prevalence of antibodies to spotted fever group *Rickettsiae* in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever- endemic area in the state of Sao Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group rickettsia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:93-7.
3. Sexton J et al. Other spotted fever group rickettsial infections. *UpToDate*. 2017, Sept.

4. Raoult D et al. *Rickettsia Africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *New Eng J Med* 2001;20:1504.
5. Raoult D, Roux V. *Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:694.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft een casus van een patiënt met rickettsiose. Rickettsiosen worden vaak opgelopen tijdens reizen in warme endemische gebieden door insectenbeten. Infectie met een rickettsiabacterie kan leiden tot een scala aan symptomen, waaronder het specifieke tache noir. Onbehandeld, kan rickettsiose leiden tot multipel orgaanfalen of zelfs overlijden. Daarom is het noodzakelijk bij verdenking van een rickettsiose direct te starten met een antibioticum, bij voorkeur doxycycline, zonder afwachting van resultaten van aanvullend onderzoek.

TREFWOORDEN

rickettsioses – rickettsia – tache noir – spotted fever

SUMMARY

This case report describes a patient with rickettsiosis. Rickettsiosis is caused by an insect bite in people travelling to warm endemic regions. Rickettsial infections can lead to diverse clinical manifestations, including the typical inoculation eschar. When untreated, rickettsiosis can lead to multiple organ failure or even death. Thus, antibiotic treatment, preferably doxycycline, should not be delayed while awaiting confirmatory laboratory testing in a patient with a suspected rickettsial infection.

KEYWORDS

rickettsiosis – rickettsi – eschar – spotted fever

CORRESPONDENTIEADRES

Shiarra Stewart

E-mail: sstewart@amphia.nl



Meisje met zwellingen aan de vingers

N. Rbia¹, J. Damman², E.J. Mendels³

Pachydermodactylie (PDD) is een zeldzame en goedaardige vorm van digitale fibromatose waarbij asymptomatische zwellingen optreden rondom de proximale interfalangeale (PIP)-gewrichten van de vingers. In de literatuur zijn honderd zestig patiënten beschreven. Gezien de zeldzaamheid wordt de aandoening vaak niet goed herkend en worden de symptomen ten onrechte in verband gebracht met een reumatische aandoening. In dit artikel beschrijven wij een casus met een typisch klinisch en histologisch beeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een zestienjarig meisje werd door de orthopeed verwezen naar de polikliniek Dermatologie in verband met sinds zeven jaar bestaande asymptomatische zwellingen van de PIP-gewrichten aan beide handen. Vijf jaar eerder was zij voor dezelfde klacht reeds gezien door de kinderarts, reumatoloog en orthopeed, waarbij er geen diagnose was gesteld.

De zwellingen zijn geleidelijk ontstaan en persisteren. Er is geen sprake van rode en/of warme gewrichten of bewegingsbeperking van de vingers. Ook is patiënte niet opvallend vermoeid en heeft zij geen verminderde kracht in grote spiergroepen of verminderde sensibiliteit. Opmerkelijk (uit oudere dossiervoering) is dat zij vanaf de leeftijd van negen jaar haar handen vaak in elkaar bewoog en wringbewegingen maakte. Haar verdere voorgeschiedenis is blanco en in de familie komen geen huid-, auto-immuun- of reumatische ziekten voor.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan de rechterhand aan alle vingers behoudens digitus I huidkleurige tot erythematuze vast-elastische nodi rondom de PIP-gewrichten (figuur 1). Aan de linkerhand werden identieke afwijkingen gezien ter hoogte van de PIP-gewrichten van digitus II–IV die bij digitus III en IV doorlopen tot de MCP-gewrichten. De voeten, overige huid en slijmvliezen en capillaroscopie toonden geen afwijkingen. Beide handen waren verder volledig soepel, de gewrichten stabiel en pijnvrij en patiënte kon een krachtige vuist maken.

Voor de differentiële diagnose werd vijf jaar eerder door de kinderarts en reumatoloog gedacht aan een genetische afwijking, stofwisselingsziekte, reuma of een afwijking van het bewegingsapparaat. Uitgebreid laboratoriumonderzoek (waaronder reumafactor) toonde geen bijzonderheden. Röntgenologisch en echografisch onderzoek van de handen



Figuur 1. (A) De rechterhand toont vast-elastische nodi rondom de PIP-gewrichten van alle vingers behoudens digitus I en aan de linkerhand identieke zwellingen van digitus II-IV, (B) dorsale zijde van de linkerhand, (C) palmaire zijde van de rechterhand.

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Goes

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

toonden geen afwijkingen, behoudens een duidelijke wekedelenzwelling (figuur 2). Een MRI van digitus III en IV van de linkerhand werd dit jaar verricht in verband met het persisteren van de klachten. Deze toonde wekedelenzwellingen met betrokkenheid van de huid en subcutis. Reumatologische en ossale/tendinogene pathologie werden hiermee uitgesloten.

Vanuit dermatologisch perspectief werd de differentiële diagnose door ons uitgebreid met juveniele fibromatose (waaronder pachydermodactylie), granuloma annulare of een stapelingsziekte. Er werd een 4 mm huidbiopt genomen van digitus IV van de linkerhand. Histopathologisch onderzoek toonde een hyperplastisch verbrede epidermis met hyperkeratose. De oppervlakkige en midreticulaire dermis toonden wanordelijk gelegen en wisselend dikke collageenbundels waartussen mucine depositie. Dieper in de dermis eveneens celrijk bindweefsel, deels in bundels gelegen en opvallend rondom de eccriene ducten gelegen, met invangen van de eccriene ducten, en met een toegenomen aantal capillairen. Er werden geen aanwijzingen voor amyloïdose gevonden (figuur 3).

Na clinicopathologische correlatie werd de diagnose pachydermodactylie gesteld.

Er werd met ouders en patiënte overlegd over de therapeutische optie met intralesionale corticosteroiden. Echter gezien het benigne, asymptomatische, niet-progressieve karakter van de aandoening werd besloten een expectatief beleid te voeren.

BESCHOUWING

De meeste zwellingen rondom gewrichten bij kinderen zijn ten gevolge van gewrichtsontstekingen bij reumatologische aandoeningen. Zeldzame oorzaken, zoals pachydermodactylie, kunnen daarom voor verwarring zorgen. Pachydermodactylie (PDD) werd voor het eerst in 1973 beschreven als peri-articulaire zwellingen met als voorkeurslocatie de PIP-gewrichten van de handen. [1] In totaal zijn er tot op heden honderdzestig patiënten beschreven in de literatuur. De exacte incidentie is niet bekend.



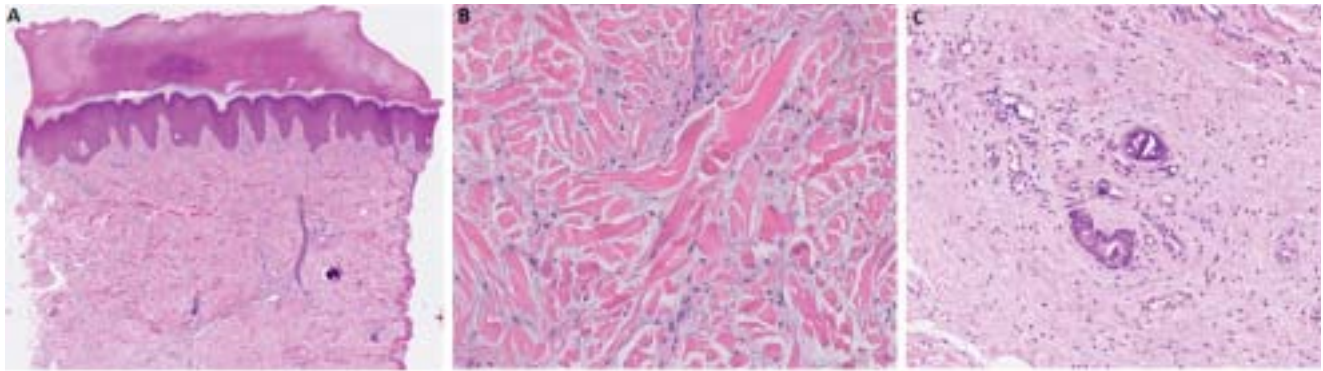
Figuur 2. Röntgenfoto van beide handen toonde een normaal, symmetrisch aspect van de osteoarticulaire structuren en wekedelenzwellingen.

De aandoening wordt het meest beschreven bij gezonde jonge mannen met een gemiddelde leeftijd van veertien jaar, alhoewel het ook voorkomt bij jonge vrouwen en volwassenen. [2,3] De etiologie is niet volledig bekend. Overmatige mechanische stimulatie van vingers/huid wordt gesuggereerd als de belangrijkste oorzaak van de zwellingen. Van alle beschreven patiënten was er in 43% sprake van overmatige activiteit, beroepsmatig of een hobby zoals het bespelen van een muziekinstrument. [1] Mogelijk heeft het veelvuldig wringen van de handen op kinderleeftijd bij onze patiënte hierbij een belangrijke rol gespeeld. Gezien de hoge prevalentie onder mannelijke adolescenten, spelen vermoedelijk ook hormonale factoren een rol in het ontstaan. Androgenen kunnen de fibroblastenproliferatie bevorderen; deze kenmerken zijn terug te vinden in de histologie. Toch ontwikkelen niet alle jonge mannen PDD onder invloed van overmatige mechanische stimulatie en lijkt een genetische aanleg essentieel. [1]

Het klinisch beeld bestaat uit pijnloze zwellingen rondom de PIP-gewrichten van de handen. De tweede en vierde vinger zijn het meest aangedaan. Vaak beperken de zwellingen zich tot de mediale en laterale zijde van de gewrichten. Er worden zelden afwijkingen gezien van de DIP- of MCP-gewrichten, duimen of tenen. De huid kan ter plaatse van de zwellingen tekenen vertonen van erytheem, hyperkeratose, lichenificatie en/of hyperpigmentatie. [4] PDD geeft in principe geen functiebeperking.

Histopathologisch wordt PDD gekenmerkt door een hyperplastische epidermis met bovengelegen hyperkeratose en verdikking van de dermis met irregulair gelegen verdikte collageenbundels. Dit laatste kenmerk is het gevolg van proliferatieve fibroblasten met secundair een verhoogde neerslag van collageen (type III en V) in de dermis en subcutis. [5] Mucine depositie tussen collageenvezels kan verhoogd zijn, alhoewel niet in alle gevallen. Toegenomen capillairen en door collageen ingevangen eccriene ducten worden eveneens beschreven. [6]

De diagnose wordt gesteld op basis van het karakteristieke klinische beeld en (eventueel) histopathologisch onderzoek. Echter, er wordt in eerste instantie veelal gedacht aan reumatische ziekten (zoals juveniele idiopathische artritis), ossale, infectieuze of endocrinologische pathologie (zoals acromegalie). Veel van deze aandoeningen kunnen met adequaat anamnestic, lichamelijk en beperkt aanvullend onderzoek worden uitgesloten. De differentiële diagnose van zwellingen rondom de gewrichten aan de handen kan op dermatologisch vlak uitgebreid worden met: juveniele digitale fibromatose (pachydermodactylie, (pseudo)-*knuckle pads* en het bart-pumphrey-syndroom), infantiele digitale fibromatose, granuloma annulare, een stapelingsziekte (zoals mucinose of amyloïdose) of een noduleus rheumaticus. Tot slot kan er gedacht worden aan enkele zeldzame genetische ziekten, zoals pachydermoperiostosis (pachydermie, periostosis en clubbed fingers) of de ziekte van Marie-Bamberger (hereditaire hypertrofische osteoarthropathie).



Figuur 3. Histopathologisch onderzoek toont een hyperplastisch verbrede epidermis met hyperkeratose (A). De oppervlakkige en midreticulaire dermis tonen wanordelijk gelegen wisselend dikke collageenbundels (B) waartussen mucine depositie. Dieper in de dermis eveneens celrijk bindweefsel, deels in bundels gelegen en opvallend rondom eccrine ducti gelegen met een toegenomen aantal capillairen (C).

Er is geen goudenstandaardbehandeling voor PDD. Het is een goedaardige aandoening en de symptomen kunnen na enkele jaren stabiliseren of zelfs verminderen. Vermindering van mechanische stimulatie kan voor stabilisatie of regressie zorgen. [7,8] Chirurgie speelt geen rol in de behandeling, maar intraleisionale corticosteroïden kunnen effectief zijn. [9]

CONCLUSIE

PDD is een zeldzame en benigne vorm van juveniele digitale fibromatose waarbij asymptomatische zwellingen optreden rondom de PIP-gewrichten van de vingers. De symptomen kunnen na enkele jaren spontaan stabiliseren of verminderen, derhalve zal bij de meeste patiënten het beleid expectatief zijn.

LITERATUUR

1. Dallos T, Oppl B, Kovács I, Zwerina J. Pachydermodactyly: A review. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(9):1-7.
2. Bardazzi F, Neri I, Raone B, Patrizi A. Pachydermodactyly: 7 new cases. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(4):247-50.
3. Okuyama R, Kagatani S, Tagami H, Aiba S. Pachydermodactyly in an elderly Japanese patient showing distal involvement of the fingers. *Dermatology* 2006;213(2):177-8.
4. Sagransky MJ, Pichardo-Geisinger RO, Muñoz-Ali D, Feldman SR, Mora DC, Quandt SA. Pachydermodactyly from repetitive motion in poultry processing workers: A report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2012;148(8):925-8.
5. Reichert CM, Costa J, Barsky SH. Pachydermodactyly. *Clin Orthop Relat Res* 1985;NO. 194:252-7.
6. Taylor-Gjevne R, Saxena A, El Maadawy S, Classen D, Nair B, Gjevne J. A case of deforming pachydermodactyly. *J Clin Rheumatol* 2009;15(2):78-80.
7. Iraci S, Bianchi L, Innocenzi D, Tomassoli M, Nini G. Pachydermodactyly: A case of an unusual type of reactive digital fibromatosis. *Arch Dermatol* 1993;129(2):247.
8. Lautenschlager S, Itin PH, Ruffli T. Pachydermodactyly: Reflecting obsessive-compulsive behavior? *Arch Dermatol* 1994;130(3):387.
9. Curley RK, Hudson PM. Pachydermodactyly: a rare form of digital fibromatosis-report of four cases. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(2):121-3.

SAMENVATTING

Een zestienjarig meisje werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie in verband met sinds zeven jaar bestaande zwellingen van de PIP-gewrichten van de vingers. Op basis van het klinisch beeld en histopathologisch onderzoek stelden wij de diagnose pachydermodactylie (PDD). PDD is een zeldzame goedaardige vorm van juveniele digitale fibromatose waarbij asymptomatische zwellingen optreden rondom de PIP-gewrichten. PDD kan ten onrechte in verband gebracht worden met een reumatische aandoening. Gezien het benigne karakter heeft een expectatief beleid meestal de voorkeur.

TREFWOORDEN

digitale fibromatose – pachydermodactylie – PIP-gewricht-zwelling

SUMMARY

A 16-year-old girl was referred to the dermatology outpatient clinic with PIP-joint swelling of the fingers. Dermatological examination and histology confirmed the diagnosis of pachydermodactyly (PDD). PDD is a rare benign form of juvenile digital fibromatosis with asymptomatic swelling of the PIP joints of the fingers. PDD can be misdiagnosed as inflammatory arthritis. Because of its benign nature most patients do not need treatment.

KEYWORDS

digital fibromatosis – pachydermodactyly – PIP-joint swelling

CORRESPONDENTIEADRES

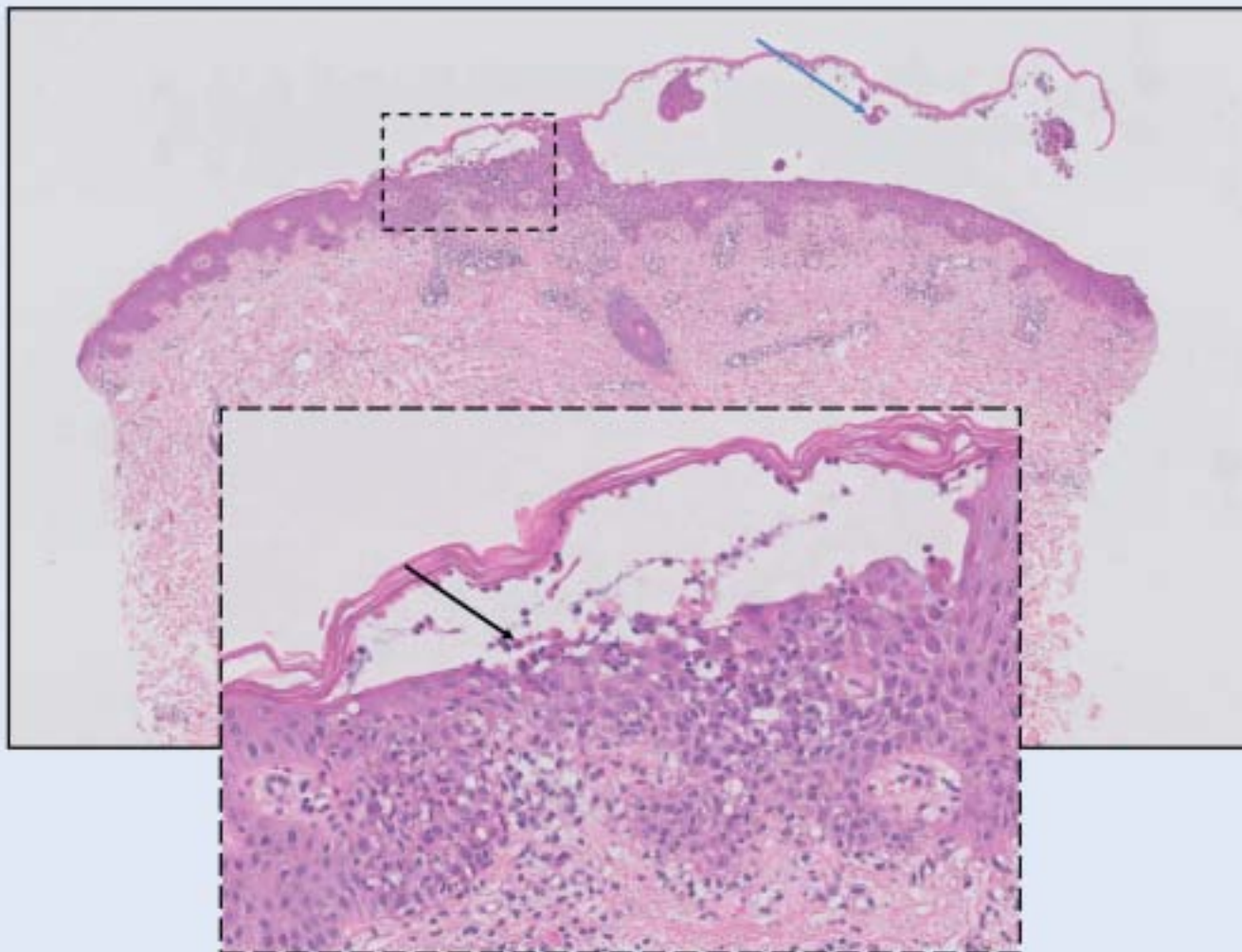
Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Dermatopathologie

T. Middelburg¹ J. Damman², A.M.R. Schrader³, P.K. Dikrama⁴



Figuur 1.

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren, huiddeposities en melanocytaire proliferaties aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over **vesiculobulleuze dermatosen**, oftewel blaarziekten. De histopathologie van deze groep van aandoeningen dient op een systematische wijze te worden beoordeeld om tot een adequate differentiële diagnose te komen (zie hiervoor ons

overzichtsartikel in NTvDV nummer 5, 2018). 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.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

CASUS 2 (FIGUUR 1)

1. Waar ligt het slijtingsniveau?

- a) subcorneaal
- b) intragranulair
- c) suprabasaal
- d) subepidermaal

2. Wat is het onderliggende mechanisme van slijting?

- a) spongiose
- b) ballonvormige degeneratie
- c) acantholyse
- d) apoptose van keratinocyten
- e) geen van bovenstaande

3. Wat wordt aangewezen met de blauwe pijl?

- a) keratinocyten met matglasaspect
- b) necrotische epidermis
- c) door acantholyse losgelaten cluster keratinocyten
- d) bacteriekolonies

4. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

- a) apoptotische keratinocyt
- b) eosinofiele granulocyt
- c) neutrofiele granulocyt
- d) erytrocyt

5. De histologische bevindingen passen het best bij?

- a) pemphigus vulgaris
- b) pemphigus foliaceus
- c) bulleuze impetigo
- d) herpesvirusinfectie
- e) toxische epidermale necrolyse

6. Welk patroon verwacht u bij direct immunofluorescentie-onderzoek?

- a) negatief
- b) 'kippenaaspatroon' met intercellulaire aankleuring
- c) lineaire deposities langs de basale membraan
- d) granulaire deposities in de papiltoppen

De antwoorden vindt u op pagina 54.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Domeingroep Dermatochirurgie & Lasers

De domeingroep Dermatochirurgie & Lasers bestaat uit: Klara Mosterd (voorzitter), Simone van der Geer (secretaris), Albert Wolkerstorfer (penningmeester), Roel Genders, Sander Koppen, Judith Ostertag, Göran van Rooijen en Leon Wijne.

WIJ STELLEN ONS AAN U VOOR



V.l.n.r. Roel Genders, Leon Wijne, Judith Ostertag, Sander Koppen, Göran van Rooijen, Simone van der Geer, Albert Wolkerstorfer, Klara Mosterd.

Als domeingroep Dermatochirurgie & Lasers (DC&L) zetten wij ons in om de belangen te behartigen van zowel de snijdende als de lasergeoriënteerde dermatoloog.

Ons doel is om de dermatoloog beter te positioneren als snijdend specialist. De dermatoloog moet de nummer één specialist zijn/blijven voor diagnostiek en behandeling van huidkanker.

Aan de basis hiervan ligt de scholing zowel van dermatologen in opleiding als van de reeds gevestigde specialist. Jaarlijks organiseren wij *FACE it*, een hands-on cursus waarbij anatomie en reconstructieve chirurgie centraal staan. De cursus is al vier jaar op rij een groot succes. Onder de deelnemers zijn dermatologen die hun chirurgische skills willen uitbreiden of opfrissen. De opgedane verruiming van kennis en kwaliteit bij de deelnemers verstevigt hun positie als snijdend specialist op de werkplek. De multidisciplinaire benadering van de cursus biedt de deelnemers een gelegenheid om ook met de andere

snijdende specialisten te sparren. Deze samenwerking op de cursus is er een waarvan wij hopen dat hij terug thuis wordt voortgezet.

De afgelopen jaren was er veel animo vanuit de aios om aan deze nascholing te participeren. Het verheugt ons dat we in 2019 de mogelijkheid hebben om een *light* variant van de *Face it*-cursus aan te bieden als COCOM voor de ouderejaars aios. Ook hier zal de focus liggen op hands-on: onder superviserend oog van de ervaren (mohs) dermato-chirurgen zullen hechttechnieken en reconstructies gedemonstreerd en geoefend worden.

Naast het hands-on verbeteren van de dermatochirurgische zorg, zijn wij betrokken bij verschillende (multidisciplinaire) richtlijnen op dit vakgebied. De domeingroep is samen met de domeingroep Infectieziekten de kartrekker geweest van de *Richtlijn infectiepreventie maatregelen bij dermatochirurgische ingrepen*. Wij worden betrokken bij de totstandkoming van de

Richtlijn hidradenitis en op het gebied van de lasers werd de Leidraad lasers gevormd.

Het tweede belangrijke aandachtsgebied van onze domeingroep is namelijk de positionering van de dermatoloog als dé specialist op het gebied van laserbehandeling. Wij hebben met de domeingroep commentaar geleverd op het RIVM-rapport *Complicaties van behandelingen van de huid met energy based devices*. Mede door ons commentaar werd de conclusie van het rapport aangepast zodat het duidelijk was dat alle onderzochte huidbehandelingen met lasers en soortgelijke apparatuur complicaties tot gevolg kunnen hebben en dat het niet mogelijk is af te bakenen welke laserapparatuur veilig is voor behandelaars die weinig kennis hebben van de huid of de behandelingen van de huid. Daaruit volgde het voornemen van de minister van VWS om het uitvoeren van behandelingen met lasers en aanverwante apparatuur in de toekomst alleen toe te staan voor artsen en huidtherapeuten. Onze voorwaarde was dat behandelingen van huidziekten met lasers en andere *energy based devices* door huidtherapeuten te allen tijden onder

supervisie van een dermatoloog dienen plaats te vinden. Ook adviseerden wij om behandelingen met een verdampende (ablatieve) laser alleen door artsen te laten verrichten. Ter afbakening van de kwaliteit van laserzorg onder dermatologen wordt een Nederlandse laserkaart gecreëerd zodat het voor de patiënt/ cliënt duidelijk is waar hij terecht kan voor welke behandelingen en hoe veel ervaring er in huis is.

Ons doel is om de rol van de dermatoloog als expert van de huid te waarborgen en onder de aandacht te brengen dat de dermatoloog de specialist is die niet alleen in staat is om indicaties voor laserbehandeling te stellen, maar ook kwalitatieve behandeling levert en in staat is om zo nodig de complicaties op te lossen.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl



Jan Leonardus Chanfleury van IJsselstein

W.R. Faber

Jan Leonardus Chanfleury van IJsselstein werd 8 april 1819 te Zierikzee geboren. Hij voegde de voornaam 'Chanfleury' later bij zijn achternaam. Hij stierf kinderloos en de naam Chanfleury van IJsselstein verdween bij zijn overlijden.

Op 1 oktober 1838 begon hij zijn medische studie in Groningen. Op 21 december 1844 promoveerde hij tot doctor medicinae op het proefschrift *De nonnullis morbis qui se excludere feruntur* (Over enkele ziekten waarvan men zegt dat zij zich uitsluiten) (figuur 1). Het betreft de immuniteit die door sommige ziekten wordt opgewekt, waardoor andere ziekten worden uitgesloten. In december 1845 werd hij bevorderd tot doctor artis obstetricae en doctor chirurgiae, na een examen en de verdediging van chirurgische stellingen.

OPLEIDING EN LOOPBAAN

In 1844 wordt hij in de *Statistiek der Geneeskunstoefenaren* in de provincie Zuid-Holland vermeld als stadsdoctor of stadschirurgijn van 's Gravenhage. In zijn Haagse tijd bekleedde hij in verschillende ziekenhuizen de functie van geneesheer-directeur, als laatste van het in 1865 geopende nieuwe Gemeente Gasthuis aan de Zuidwal.

In deze periode bezocht hij ook de bekende venereoloog Philippe Ricord in Parijs. Hij liet zich aldaar en op de terugweg ook in Brussel over de visitatie der publieke vrouwen voorlichten. In 1857 werd hij door B&W in 's Gravenhage benoemd tot 'Geneeskundig controleur ten gevolge der verordening nopens de publieke vrouwen'. Al een jaar later vroeg hij ontslag aan, daar volgens hem de gewenste resultaten niet behaald werden. Het is aannemelijk dat deze ervaringen zijn standpunt in de latere discussie over de prostitutie hebben bepaald.

In een besloten zitting van de gemeenteraad werd hij op 26 september 1867 benoemd tot hoogleraar voor het klinisch onderwijs aan het Atheneum Illustre in Amsterdam met als leerstoel dermatovenereologie.

In 's Gravenhage werd hem "onder dankbetuiging voor de vele en belangrijke diensten, door hem én als geneesheer én als directeur aan de gemeente bewezen op de meest eervolle wijze ontslag verleend als geneesheer-directeur van het gemeente-gasthuis".

Op 18 november 1867 sprak hij zijn oratie uit in het Odeon aan het Singel te Amsterdam, getiteld *Over de speciale klinieken* (figuur 2).



Figuur 1. Titelpagina proefschrift Chanfleury.



Figuur 2. Titelpagina rede 'Over de speciale klinieken'.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

In het begin had hij te maken met flinke tegenwerking. Het stadsbestuur verschaftte hem geen aparte collegezaal. Dat gebeurde pas na een pokkenbesmetting van een student op de ziekenzaal.

Er was verzet van met name de chirurgen onder het motto “dit vak behoort tot de chirurgie” en zelfs patiënten werden hem onthouden. Zijn managementcapaciteiten werden kennelijk ook snel in Amsterdam ontdekt. In 1869 werd hij samen met dr. G.D.L. Huet benoemd tot directeur-geneeskundige voor het Binnen- en Buitengasthuis.

In januari 1881 werd hij op eigen verzoek aangesteld tot buitengewoon hoogleraar in de huidziekten; dit gaf hem de gelegenheid zich buiten Amsterdam te vestigen. B&W stelden aan de gemeenteraad voor dit toe te staan “behoudens goedkeuring des Konings”, omdat zij er “zeer hoogen prijs op stelden genoemden hoogleeraar, zij het ook onder gewijzigden vorm, voor de Universiteit te behouden. En dat aan hem een assistent zal worden toegevoegd ter behandeling van de dagelijksche ziektegevallen in het Binnen-Gasthuis”.

In dat jaar verhuisde hij naar Baarn, terwijl hij zijn praktijk in Amsterdam voortzette. In 1883 vroeg hij, waarschijnlijk om gezondheidsredenen, eervol ontslag aan. Bij zijn afscheid pleitte hij voor een snelle opvolging, wat niet werd gehonoreerd. Dit leidde tot onvrede bij de studenten die in 1884 een verzoek aan de gemeenteraad richtten, daar zij vreesden hun studie te moeten beëindigen zonder de meest voorkomende huidziekten te hebben waargenomen. Ook in de gemeenteraad werden kritische vragen gesteld omdat het onderwijs over verschillende hoogleraren werd verdeeld en “de geheele vroegere afdeling van syphilis en huidziekten in het Binnen-gasthuis bezig was zich op te lossen of ze is reeds opgelost”. Pas in 1885 werd Van Haren Noman als zijn opvolger benoemd.

GEWAARDEERD DOCENT

De interessegebieden van Chanfleury lagen bij de urologie, met name urethrastricturen en prostaathypertrofie. Verder syphilis, waarbij aangetekend moet worden dat hij zijn gehele leven de ‘unitaristische’ theorie in de zin van dezelfde verwekker voor de harde en de weke sjanker bleef aanhangen. Wat zijn onderwijs betreft was Chanfleury een begaafd docent en zijn colleges werden zeer gewaardeerd. Bij zijn afscheid in 1883 werd door de medische studenten evenals door het Amsterdamsche studentencorps een verzoek aan hem gericht om terug te komen op zijn besluit “ter wille der wetenschap en ter liefde zijner leerlingen” om “hem als sieraad der Amsterdamsche universiteit te mogen behouden”(figuur 3). Van zijn collegedictaten zijn drie versies bekend waarvan in 1996 één in druk is verschenen onder redactie van J.D. Bos & B. Mesander. Het is een zeer gedetailleerde onderverdeling van de huidziekten overeenkomstig de inzichten van die tijd. Het kan beschouwd worden als de voorloper van de opeenvolgende reeks van Nederlandse dermatologieleerboeken die in de twintigste eeuw werden uitgegeven.

ZIEKTEN DER PIS- EN GESLACHTSWERKTUIGEN

Hij was een van de initiatiefnemers van het *Nederlandsch Weekblad voor Geneeskundigen* dat in 1851 werd opgericht uit



Figuur 3. Plaquette UvA.

(Bijzondere Collecties, Universiteit van Amsterdam, 000.291)

onvrede over het niveau van de toenmalige vaderlandse geneeskundige literatuur. Hierin publiceerde hij twaalf artikelen: het merendeel venereologisch of urologisch van aard en twee over favus waarvan één over epilatie volgens Bazin. Dit tijdschrift ging in 1857 op in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*. Chanfleury werd redacteur van de rubriek *Ziekten der pis- en geslachtswerktuigen*. In de periode 1861-1889 schreef hij zestien artikelen in dit tijdschrift over syphilis: over de unititeit van het virus syphiliticum, over de diagnose, prognose en therapie van de constitutionele syphilis in de vroege periode.

PROSTITUTIE

In 1889 mengde hij zich in de discussie over de prostitutie met een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* getiteld *Het toezicht op de prostitutie, uit een hygiënisch oogpunt beschouwd*. Dit werd ook als losse publicatie in het Nederlands en Frans uitgegeven. In dit artikel trok hij van leer tegen visitatie van prostituees. Hij legde uit dat op grond van zijn ervaring tijdens nauwgezet onderzoek bij de visitatie van prostituees 2/3 van hen afgekeurd werd, terwijl het onderzoek bij de resterende 1/3 niet volkomen te vertrouwen was. Visitatie gaf dan ook geen zekerheid over mogelijke besmetting en bovendien was als gevolg van visitatie prostitueebezoek mogelijk toegenomen. Zijn conclusie was dat het een stelsel met veel nadelen en dubieuze voordelen was. Hij adviseerde daarom alle publieke prostitutie te verbieden en alle lijdens aan venerische ziekten ruim hulp te geven. Deze zienswijze bracht hij naar voren in een voordracht gehouden op het International Abolitionist Federation International Congress in september 1889 in Genève.

De laatste twee decennia van zijn leven leidde hij een teruggetrokken leven in Baarn en vervolgens in 's Gravenhage, waar hij op 15 juli 1905 overleed.

CORRESPONDENTIEADRES

William Faber

E-mail: w.r.faber@amc.uva.nl



Dermatoscopie

S.M.Habib¹, R.E.J. Roach¹, N.A. Kukutsch²

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De huidige reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 19

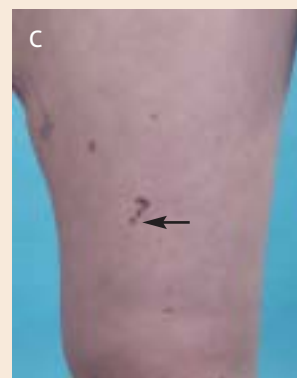
Wij zagen een 33-jarige patiënte op de *Pigmented lesion clinic* voor periodieke controle. Zij is lid van een familie waarin de

p16-Leiden-mutatie is aangetoond. Op basis van haar voor-geschiedenis (multipele melanomen) en de familieanamnese werd zij beschouwd als drager van deze mutatie.

Anamnestic bleek dat patiënte enkele veranderde laesies had op de linkerschouder, het abdomen en het linkerbovenbeen waar zij haar twijfels over had. In vergelijking met de *total body*-foto's van eerder viel op dat de laesie op de linkerschouder en linkerbovenbeen donkerder en groter waren geworden. Voorts bleek de naevus op het abdomen licht veranderd ten opzichte van de eerdere foto en bleek deze een nieuwe maculeuze rand te vertonen.



Figuur 1. Overzichtopnamen (foto's uit het verleden).



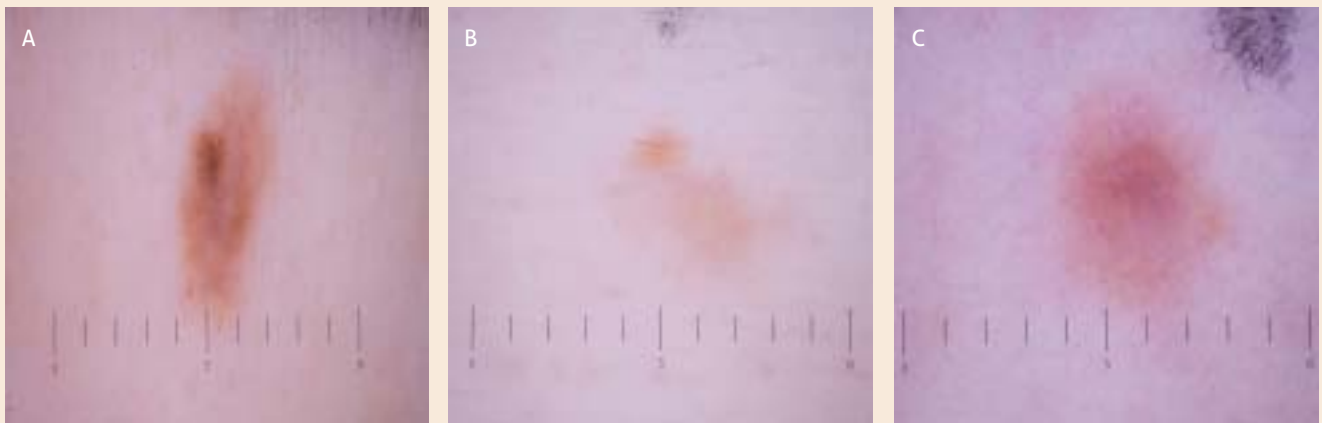
Figuur 2. Overzichtopnamen (huidige situatie).

¹ Aios, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden



Figuur 3. Macroscopische beelden.



Figuur 4. Dermatoscopische beelden.

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?

Het antwoord vindt u op pagina 56.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kukutsch

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl



The perfect guideline, a utopia?

Quality of dermatological guidelines

R.J. Borgonjen

Op 9 mei 2018 promoveerde Rinke Borgonjen aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld *The perfect guideline, a utopia? Quality of dermatological guidelines. Current status and future improvements*. Zijn promotoren waren prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en prof. dr. P.I. Spuls, zijn copromotor was dr. J.J.E. van Everdingen.



Rinke Borgonjen met zijn paranimfen.

De maatschappij vraagt in toenemende mate om transparantie en verantwoording. In de geneeskunde heeft dit geleid tot de opkomst van evidencebased geneeskunde en een nog immer groeiende hoeveelheid aan medische literatuur. In hoofdstuk 1 werden richtlijnen geïntroduceerd als antwoord

op bovenstaande ontwikkelingen. Richtlijnen hebben als doel verantwoorde zorg te omschrijven en als brug tussen wetenschap en praktijk te fungeren. Door het streven naar hoge kwaliteit en allesomvattende richtlijnen werd richtlijnontwikkeling langzamerhand steeds complexer en verwerd het een eigen onderdeel binnen de zorgsector. In hoofdstuk 1 werden een aantal daarmee samenhangende problemen en onderzoeksvragen opgeworpen. Deze onderzoeksvragen gaan in op verschillende kwesties die momenteel rondom dermatologische richtlijnontwikkeling spelen en werden verder onderzocht in de hoofdstukken 2 tot en met 8.

HOOFDSTUK 2

Hoofdstuk 2 introduceerde een gestandaardiseerde aanpak om dermatologische onderwerpen voor een richtlijn te selecteren en prioriteren. Prioriteren is noodzakelijk omdat de middelen om een richtlijn te ontwikkelen begrensd zijn en niet elk onderwerp een richtlijn nodig heeft. Een enquête onder Nederlandse dermatologen leverde een top 20 van meest gewilde onderwerpen op. Huidkanker, psoriasis en constitutioneel eczeem zijn statistisch significante top 5-onderwerpen en verder kwamen dertig andere onderwerpen, vanwege overlappende betrouwbaarheidsintervallen, in aanmerking voor de top 20. Voor alle twintig meest gevraagde onderwerpen zijn richtlijnen beschikbaar. De Nederlandse dermatologen die reageerden op de enquête, waren het grotendeels eens met de criteria die (inter)nationale richtlijnprogramma's en de literatuur belangrijk vinden om een richtlijnonderwerp te selecteren. Veelvoorkomende onderwerpen met een hoge mortaliteit en variatie in de huidige zorg worden vaak overwogen voor een richtlijn. Mortaliteit en kosten voor de gezondheidszorg werden door dermatologen die reageerden op de enquête beoordeeld als minder belangrijke criteria voor richtlijnonderwerpselectie. De lijst van meest gewilde onderwerpen kan fungeren als basis voor verdere (kwantitatieve) prioritering door andere belanghebbenden, voor verder pan-Europees onderzoek en voor vertaling naar specifieke klinische vragen.

Dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

HOOFDSTUK 3

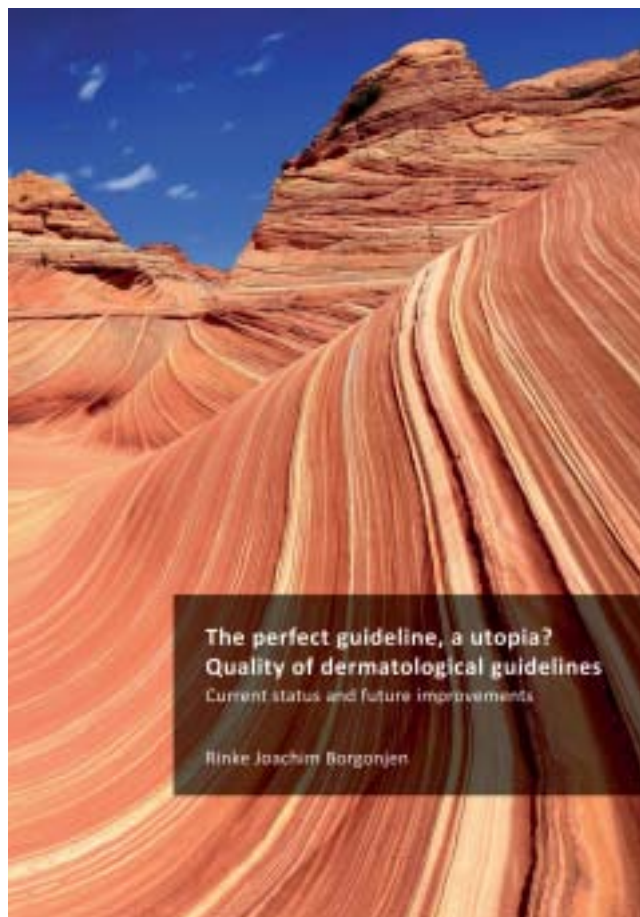
In hoofdstuk 3 werd de huidige methodologische kwaliteit van de Nederlandse dermatologische richtlijnen onderzocht met behulp van het *Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation* (AGREE) II-instrument. De zes AGREE II-domeinscores lieten binnen richtlijnen zowel domeinen zien met goede kwaliteit als domeinen met ruimte voor verdere methodologische verbeteringen. Over het algemeen zijn de Nederlandse dermatologische richtlijnen methodologisch in orde en voldoen ze aan de huidige internationale kwaliteitscriteria zoals omvat in het AGREE II-instrument. De Nederlandse dermatologische richtlijnen behaalden hoge scores op de domeinen 'onderwerp en doel', 'betrokkenheid van belanghebbenden', 'methodologie' en 'helderheid en presentatie'. De domeinen 'toepassing' en 'onafhankelijkheid van de opstellers' haalden minder hoge scores en blijvende aandacht en verbetering in deze domeinen is onontbeerlijk.

HOOFDSTUK 4

Hoe vertaal je bewijs uit de wetenschappelijke literatuur naar een heldere aanbeveling voor de dagelijkse praktijk? In hoofdstuk 4 werd Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) gebruikt om de beschikbare literatuur over het off-labelgebruik van cyclosporine binnen de dermatologie samen te vatten. GRADE is een methode om literatuur te beoordelen en de overwegingen in het maken van aanbevelingen expliciet weer te geven. Er is bewijs voor het off-labelgebruik van cyclosporine bij 22 verschillende dermatologische aandoeningen. Over het algemeen was de kwaliteit van de geïncludeerde literatuur laag en werd het naar beneden bijstellen van de kwaliteit door indirecte of gebrekkige data schering en inslag. Prospectieve langetermijnregisters en studies zouden bruikbaar bewijs toevoegen en zorgdragen voor juridische ondersteuning in het off-label-geneesmiddelengebruik binnen de dermatologie. Het harmoniseren van heterogene uitkomsten door de definitie van een set van fundamentele uitkomst(mat)en is noodzakelijk.

HOOFDSTUK 5

Hoofdstuk 5 richt zich op de meest efficiënte manier om een hoge kwaliteit richtlijn te maken. Drie verschillende methoden van richtlijnontwikkeling werden getest om te zien of er variatie optrad in de aanbevelingen voor behandeling van actinische keratose. Er was een groep die de traditionele evidencebased methode met meerdere sessies volgde, een groep met een tweedaagse snelkookpanmethode en een derde methode met aanbevelingen door één dermatoloog aan de hand van een systematisch rapport van de literatuur. Het verband tussen de onderlinge aanbevelingen varieerde maar was significant. De methodes hadden allemaal voor- en nadelen. De standaardmethode met meerdere bijeenkomsten gaf tijd voor aanpassingen en heroverweging van de teksten. De snelkookpanmethode bood de mogelijkheid tot directe discussie, spaarde tijd en was kosteneffectief. De methode met één dermatoloog was nog sneller en goedkoper maar is kwetsbaarder voor bias en verminderde acceptatie. Richtlijnen zijn bedoeld om de kwaliteit van zorg te verbeteren. De toepassing van richtlijnen in de dagelijkse praktijk vormt echter een uitdaging.



HOOFDSTUK 6

In hoofdstuk 6 werd een experiment uitgevoerd waarin richtlijnaanbevelingen in het elektronisch patiëntendossier werden opgenomen met als doel de naleving van richtlijnen te vergroten en een reductie in variatie van zorg en kosten te bewerkstelligen. Het experiment testte de invloed van actieve en passieve ondersteuning, gebaseerd op de richtlijn, op de laboratoriummonitoring van acnepatiënten met isotretinoïne. Eenvoudige op de richtlijn gebaseerde actieve ondersteuning opgenomen in de dagelijkse routine kan bovenmatig testen verminderen. Echter, actieve ondersteuning was vele malen effectiever dan passieve ondersteuning. Passieve ondersteuning bleef blootgesteld aan belemmeringen die toepassing verhinderen.

HOOFDSTUK 7

Afgewogen beslissingen omtrent behandeling bij non-melanoma huidkanker kunnen uitdagend zijn, vooral in het geval van kwetsbare oudere volwassenen. Richtlijnen kunnen hierbij helpen. Hoofdstuk 7 exploreert in welke mate knelpunten uit de dagelijkse praktijk zijn opgenomen in richtlijnen. Items die mogelijk van belang waren, werden geselecteerd en geprioriteerd. Beperkte levensverwachting, behandeldoelen anders dan curatie, comorbiditeit en tumorkenmerken zijn items die in non-melanoma richtlijnen opgenomen moeten zijn. De integratie van items gerelateerd aan kwetsbaarheid is momenteel beperkt. Verdere integratie van deze items zou een meer holistische, gepersonaliseerde zorg stimuleren waarin de patiënt centraal staat. Ook zou het medici meer vertrouwen kunnen geven om van de richtlijn af te wijken in het belang van de patiënt.

HOOFDSTUK 8

Hoofdstuk 8 beschrijft de ontwikkeling van een instrument voor het krijgen en geven van terugkoppeling over het volgen van de richtlijn. Terugkoppeling over naleving van richtlijnen is essentieel om het effect van een richtlijn in de dagelijkse praktijk na te gaan. Een vragenlijst bestaande uit 32 items werd als audit gebruikt om het volgen van de aanbevelingen in de Nederlandse richtlijn over basaalcelcarcinoom te meten. Het percentage waarin de aanbevelingen werden gevolgd varieerde sterk door de vele mogelijke belemmeringen in zowel naleving als toepassing. Het niet volgen van de aanbevolen acties bleek gerelateerd aan het al dan niet direct betrokken zijn van een dermatoloog. De data biedt directe terugkoppeling aan dermatologen en dermatologische centra. Ook kan het beschreven instrument gebruikt worden door richtlijnontwikkelaars bij een herziening van de richtlijn, om belemmeringen voor een succesvolle toepassing te identificeren en om te anticiperen.

HOOFDSTUK 9

Tegenwoordig vormen al de verschillende onderdelen van richtlijnontwikkeling uiteindelijk een zogenoemde plan-do-check-act cyclus volgens Deming. In hoofdstuk 9 wordt het

cyclische karakter van dit proefschrift gevolgd om diverse belangrijke aspecten in richtlijnontwikkeling te onderstrepen en om deze aspecten te verbinden met de opgeworpen onderzoeksvragen. Daardoor worden de resultaten van de hoofdstukken 2 tot en met 8 in een breder perspectief geplaatst. Hoofdstuk 9 eindigt met aanbevelingen, beperkingen, implicaties en suggesties voor verder onderzoek; alle voortkomend uit dit proefschrift.

TOT SLOT

Dit proefschrift heeft als doelstelling het nagaan van de kwaliteit van dermatologische richtlijnen en mogelijke verdere verbeteringen in deze kwaliteit. Aspecten van kwaliteit werden belicht teneinde meer inzicht te verkrijgen in de stappen die noodzakelijk zijn om een hoge kwaliteit richtlijn te bereiken. Daarbij is het belangrijk om te herinneren dat richtlijnen en afgeleide producten bedoeld zijn als instrumenten om de kwaliteit van zorg te verbeteren.

CORRESPONDENTIEADRES

Rinke Borgonjen

E-mail: rinkeborgonjen@hotmail.com



Biologics in psoriasis; a step towards individualized treatment

J.S. van Bezooijen

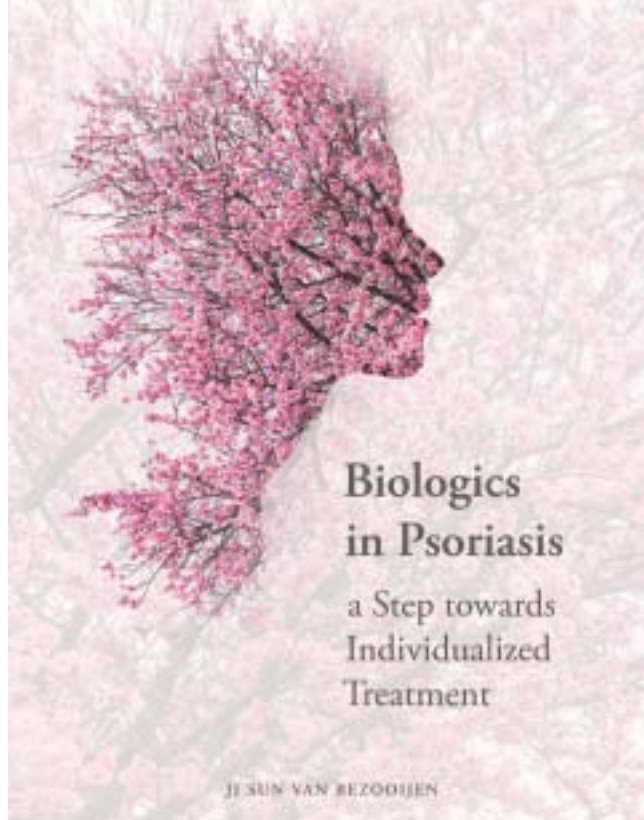
Op 24 mei 2017 promoveerde Sun van Bezooijen aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam op het proefschrift *Biologics in psoriasis; a step towards individualized treatment*. Haar promotoren waren prof. dr. T. van Gelder en prof. dr. E.P. Prens en haar co-promotoren waren dr. M.B.A. van Doorn en dr. M.W.J. Schreurs. Het proefschrift gaat over het optimaliseren en individualiseren van de behandeling met biologics die worden ingezet bij matig tot ernstige plaque psoriasis.



Sun van Bezooijen ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Errol Prens.

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte met een prevalentie van 2-3% in de westerse populatie. [1] Tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) is een belangrijk cytokine dat betrokken is bij het ontstekingsproces dat zich afspeelt bij actieve psoriasis. [2] Daarom was de eerste generatie biologische geneesmiddelen (hierna: biologics) gericht tegen dit cytokine: de zogenoemde TNF α -remmers (adalimumab, infliximab en etanercept). Onlangs zijn er ook andere cytokinen zoals interleukine (IL)17 en IL23 ontdekt die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van psoriasis. [3,4] Er zijn nu ook biologics (in ontwikkeling) die specifiek gericht zijn tegen deze cytokinen: de anti-p40 (IL12 / IL23)-remmers (ustekinumab), IL17-remmers (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) en IL23-remmers (guselkumab, risankizumab en tildrakizumab). [5-8] Met de komst van de biologics is de prognose van psoriasispatiënten aanzienlijk verbeterd. Er zijn naast de gunstige effecten echter ook problemen met

de behandeling met biologics. Ten eerste kan een biologic na verloop van tijd zijn werkzaamheid verliezen, hetgeen resulteert in een verminderde *drug survival*. De drug survival is de tijdsperiode waarin patiënten een geneesmiddel blijven gebruiken. [9] Verlies van effectiviteit wordt mede veroorzaakt door de vorming van zogenoemde *anti-drug antibodies* (ADA), antistoffen gericht tegen het geneesmiddel. De vorming van ADA kan optreden doordat de biologics (complexe eiwitstructuren) door het immuunsysteem als lichaamsvreemd worden herkend. Door de neutraliserende werking van deze ADA kan dit resulteren in een verminderde werkzaamheid. [10] Ontwikkeling van ADA kan worden verminderd door te behandelen met immunosuppressieve comedicaatie zoals methotrexaat (MTX). Een andere oorzaak voor verlies van effectiviteit is dat patiënten ongevoelig worden voor een behandeling met een biologic zonder duidelijke oorzaak, of dat de medicatie op den duur minder trouw wordt gebruikt.



Een ander probleem dat zich voordoet bij de behandeling met biologics is overdosering. Patiënten die al jarenlang een stabiele lage ziekteactiviteit hebben, worden veelal met dezelfde dosering en toedieningsinterval doorbehandeld. Bij deze patiënten kan onderzocht worden of de dosering van een biologic kan worden verlaagd of (beter) het toedieningsinterval kan worden verlengd. Een individuele behandeling op maat kan de veiligheid van de behandeling met biologics ten goede komen en de kosten aanzienlijk reduceren. Bovendien zou het monitoren van biologic dalspiegels in het bloed (*therapeutic drug monitoring*; TDM) een nuttig instrument kunnen zijn voor het optimaliseren van geïndividualiseerde behandeling met biologics. Een dalspiegel is het moment waarop de concentratie van de biologic in het bloed wordt gemeten net voor de volgende toediening van het geneesmiddel. Bij TDM wordt ervan uitgegaan dat er een optimale range van de dalspiegel is waarmee het optimale effect voor de patiënt kan worden behaald zonder over te doseren. In dit proefschrift hebben we drie strategieën onderzocht die een geïndividualiseerde behandeling met biologics voor psoriasis in de toekomst zouden kunnen ondersteunen:

1. Is de effectiviteit en drug survival van biologics te verhogen door deze te combineren met klassieke immunomodulerende antipsoriatica?
2. Kunnen we het doseerinterval van de veelgebruikte biologics verlengen bij patiënten met stabiele plaque psoriasis zonder opvlamming van de ziekteactiviteit?
3. Wat zijn de voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis?

COMBINATIETHERAPIE

Etanercept monotherapie vs etanercept + fumaraten

In de FUMBREL-studie is prospectief de klinische werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van combinatietherapie met etanercept en orale fumaraten vergeleken met etanercept monotherapie gedurende 48 weken. In totaal werden 33 patiënten geïncloseerd: 18 patiënten werden gerandomiseerd

voor combinatietherapie met etanercept en fumaraten en 15 patiënten voor etanercept monotherapie. De combinatietherapie leidde tot een betere werkzaamheid in vergelijking met monotherapie etanercept (78% vs 57% *Psoriasis Activity Severity Index* (PASI) 75) na 24 weken, echter dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,27$). De longitudinale analyse toonde een PASI-reductie van 5,97% per week voor de combinatietherapiegroep en 4,76% voor de monotherapiegroep ($p=0,11$). Wij concludeerden dat hoewel de combinatietherapie met fumaraten goed werd verdragen er geen verschil in effectiviteit tussen etanercept monotherapie en combinatietherapie met fumaraten.

Adalimumab monotherapie vs adalimumab + MTX

Verschillende studies in reumatologische aandoeningen tonen de meerwaarde van combinatietherapie van adalimumab en MTX op effectiviteit en *drug survival*. Op dit moment is er echter onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van deze combinatiebehandeling in psoriasis. In dit kader werd een gerandomiseerde klinische studie (OPTIMAP-studie) opgezet, die vergelijkt of een combinatietherapie met een adalimumab en MTX beter is dan adalimumab monotherapie. Het onderzoek is opgezet door verschillende medische centra (AMC in Amsterdam, Erasmus MC in Rotterdam, en Radboudumc in Nijmegen). Het doel van de OPTIMAP-studie is om voldoende bewijs te verzamelen voor veiligheid en effectiviteit van de combinatietherapie met adalimumab en MTX bij psoriasispatiënten. Deze combinatietherapie kan mogelijk als strategie in de toekomst gebruikt worden om de effectiviteit van de behandeling op korte en lange termijn te verbeteren. Deze studie is nog gaande en publicatie van de resultaten wordt in 2019 verwacht.

Doseerintervalverlenging van een biologic

In de POEMA-studie werden 59 psoriasispatiënten met onderhoudsbehandeling adalimumab ($n=20$), etanercept ($n=21$) of ustekinumab ($n=18$) geïncloseerd. Het primaire doel was om te onderzoeken bij hoeveel patiënten het doseerinterval succesvol kon worden verlengd en vervolgens in de 'per-label' (geregistreerde dosering en interval) behandelde patiënten. Een secundair doel was om te onderzoeken of bij 'off-label' behandelde patiënten (niet geregistreerde dosering en/of interval) het doseerinterval ook verlengd kon worden. Daarnaast onderzochten we of dalspiegels van een biologic (bij inclusie) een voorspellende waarde hadden voor het bereiken van een succesvolle doseerintervalverlenging.

In de 'per label'-groep hadden 7 van de 16 (44%) adalimumabpatiënten, 5 van de 16 (31%) etanerceptpatiënten, 2 van de 10 (20%) ustekinumabpatiënten een succesvolle doseerintervalverlenging. In de off-label-groep was verlenging van het doseerinterval niet mogelijk bij patiënten met reeds verlengde doseerintervallen. Patiënten met doseerintervallen die bij aanvang van de studie korter waren dan in het label vermeld, waren kleine doseerinterval verlengingen mogelijk in 3 van de 17 (17,6%) patiënten. De dalspiegels van de biologics bij inclusie in de studie waren niet voorspellend voor een succesvolle doseerintervalverlenging. Bij vier patiënten was er een toename

van ziekteactiviteit. Nadat deze patiënten weer werden behandeld volgens hun oorspronkelijke doseringsschema kwamen zij weer in remissie. De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties van de lucht- en urinewegen. Er waren zes ernstige bijwerkingen waarvan alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Concluderend kan worden gesteld dat doseerintervalverlenging van de door ons onderzochte biologics 'per-label' haalbaar is bij ongeveer 30% van psoriasispatiënten met lage stabiele ziekteactiviteit. Als gevolg hiervan zouden de geneesmiddelenkosten aanzienlijk verminderd kunnen worden. In deze beperkte groep patiënten waren de dalspiegels van de biologics bij start van de studie niet voorspellend voor een succesvolle doseerintervalverlenging.

Voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis; wat is de betrouwbaarheid van de verschillende commercieel beschikbare assays?

Twee *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISAs) van Sanquin en Theradiag en één bioassay (iLite) van Eurodiagnostica, commercieel verkrijgbaar werden met elkaar vergeleken. Bloedmonsters werden verzameld van met infliximab, adalimumab- en etanercept behandelde patiënten (van elke biologic veertig bloedmonsters). Controlemonsters waren afkomstig van patiënten die behandeld werden met ustekinumab en gezonde donoren, van ieder waren tien bloedmonsters beschikbaar. De Sanquin-, Theradiag- en iLite-testen waren 100% sensitief en detecteerden adequaat de infliximab-, adalimumab- en etanerceptconcentraties in bloed van de patiënten. De Sanquin ELISA detecteerde de specifieke concentraties van de TNF α -remmers waarvoor deze ontworpen zijn, terwijl de Theradiag en iLite assays kruisreactiviteit vertoonden met andere TNF α -remmers. De aanwezigheid van de IL-12 en IL-23 remmers (ustekinumab) werd niet gedetecteerd in het bloed door deze assays. Sanquin-, Theradiag- en iLite-testen toonden een lineaire kwantitatieve correlatie voor de biologicsconcentraties. Er waren echter statistisch significante kwantitatieve verschillen in de gedetecteerde concentraties tussen de drie afzonderlijke testen. De conclusie was dat alle drie commercieel verkrijgbare testen geschikt zijn voor TDM van de TNF α -remmers wanneer rekening wordt gehouden met de specifieke eigenschappen van de verschillende testen. Vanwege de aangetoonde verschillen in biologicssensitiviteit, dienen therapeutische streefconcentraties specifiek per testsysteem vastgesteld te worden. Voorts is het gebruik van dezelfde test om biologicsconcentraties in een patiënt in de tijd te vervolgen essentieel.

Voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis; Intrapatiëntvariabiliteit van biologicdalspiegels

Bloedmonsters van 33 psoriasispatiënten van de FUMBREL-studie op stabiele etanerceptonderhoudsbehandeling werden verzameld. In deze bloedmonsters werden de etanerceptdalspiegels bepaald en de intrapatiëntvariabiliteit (IPV) werd beoordeeld met betrekking tot respons op de behandeling. In deze longitudinale studie tonen we aan dat de mediane IPV van de etanerceptdalspiegels 33,7% (Q1 21,3% en Q3 51,7%) is,

en dat deze varieert van 8% tot 155%. De zes 'non-responders' hadden een hogere IPV in vergelijking met de 23 'responders' (53,9% vs. 24,2%; $p=0,031$). De gemiddelde etanerceptdalspiegel voor elke patiënt varieerde van 0,7 tot 6,8 $\mu\text{g} / \text{ml}$, met een mediane dalspiegel van 2,7 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Patiënten met een IPV boven de mediaan hadden een lagere gemiddelde etanerceptdalspiegel in vergelijking met patiënten met een IPV onder de mediaan (1,96 $\mu\text{g} / \text{ml}$, 95%-BI [betrouwbaarheidsinterval] [1,7; 2,4] vs 3,2 $\mu\text{g} / \text{ml}$, 95%-BI [2,7; 4,0]; $p=0,001$).

De IPV, waargenomen in deze studie zal TDM bemoeilijken, beslissingen over dosisaanpassingen of het switchen naar een ander biologic, moet worden gebaseerd op meer dan één enkele meting. Eerst moet therapieontrouw worden uitgesloten als een oorzaak voor de lage of niet-detecteerbare dalspiegels, of voor de grote fluctuaties in concentraties die sommige patiënten hadden. We raden aan om de IPV ook te evalueren voor de andere biologics waarvoor TDM wordt overwogen, zoals adalimumab, infliximab, ustekinumab en secukinumab in de toekomst.

CONCLUSIE

De volgende antwoorden hebben we in dit proefschrift gevonden:

1. Is de effectiviteit en *drug survival* van biologics te verhogen door deze te combineren met klassieke immunomodulerende antipsoriatica? Combinatietherapie met fumaraten verbetert niet de effectiviteit en *drug survival* van etanercept. Combinatietherapie met MTX wordt momenteel onderzocht.
2. Kunnen we het doseerinterval van de veelgebruikte biologics verlengen bij patiënten met stabiele plaque psoriasis zonder opvlamming van de ziekteactiviteit? Bij ongeveer 30% van de door ons onderzochte patiënten zou dit mogelijk zijn, dit kan leiden tot substantiële kostenbesparingen.
3. Wat zijn de voorwaarden om TDM van een biologic in de praktijk te kunnen gebruiken bij de behandeling van chronische plaque psoriasis? Harmonisatie van betrouwbare testen zijn nodig om data over biologicdalspiegels met elkaar te kunnen vergelijken. Tevens zou de intra-individuele variabiliteit in dalspiegels voor de verschillende geneesmiddelen onderzocht moeten worden.

Meer studies zijn nodig voordat een geïndividualiseerde behandeling met biologics voor psoriasis geïmplementeerd kan worden.

LITERATUUR

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-41.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Sun van Bezooijen

E-mail: sjvanbezooijen@gmail.com

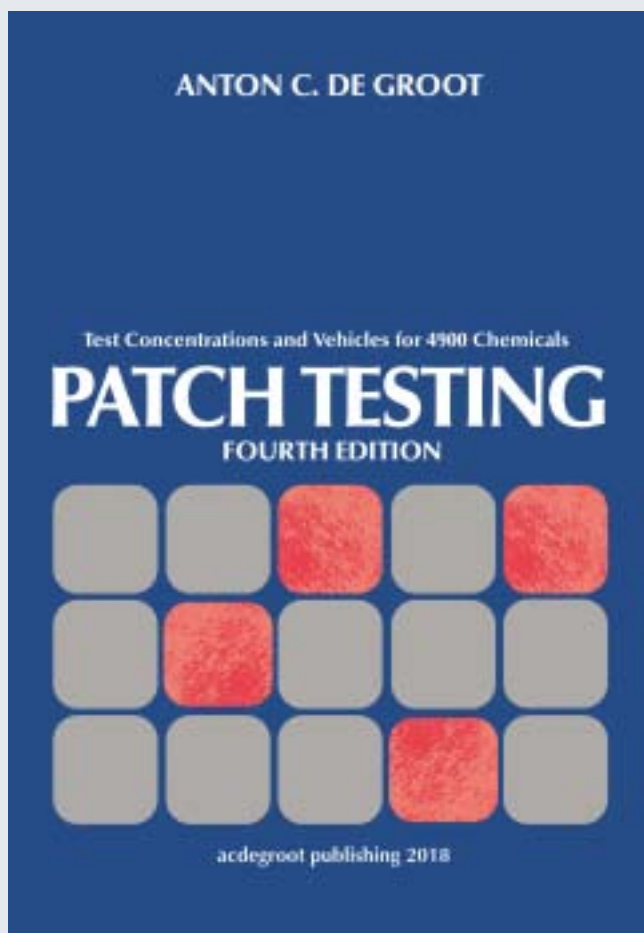


Patch Testing

Test concentrations and vehicles for 4900 chemicals

R.A. Tupker

Recent verscheen de vierde druk van *Patch Testing* van de hand van collega Anton de Groot. Al vanaf de eerste druk in 1986 geldt *Patch Testing* als hét naslagwerk op het gebied van plakproefconcentraties. Wereldwijd is dit werk gezaghebbend voor alle professionals die onderzoek doen naar sensibilisatie voor contactallergenen, en daarbij buiten de gebaande paden moeten treden van de kant-en-klare allergenen die geleverd worden door de leveranciers zoals Chemotechnique en SmartPractice Europe (voorheen Trolab).



Titel: Patch Testing.
Test concentrations and vehicles for 4900 chemicals
Auteur: Anton C. de Groot
Uitgave: 4^e editie
Uitgever: acdegroot publishing, Wapserveen

Aantal pagina's: 599
ISBN/EAN: 978-90-813233-4-5
Prijs gebonden uitgave: € 102,29 (inclusief btw en verzendkosten).
Zie voor alle informatie: www.patchtesting.info

DE OPZET VAN HET BOEK

Het boek is overzichtelijk opgezet, met tabel 1 die begint op pagina 21 en eindigt op pagina 515. Deze tabel is een opsomming van 4900 chemische stoffen, alfabetisch gerangschikt. In geval van cosmetische stoffen staan ze gerangschikt onder hun INCI (*International Nomenclature Cosmetic Ingredients*)-naam. Van iedere stof worden – indien van toepassing – een of meer synoniemen gegeven, en verder de concentratie of concentratierange waarin de stof getest wordt, het aanbevolen oplosmiddel, het Merck-indexnummer, het CAS (*Chemical Abstracts Service*)-nummer, of de stof commercieel verkrijgbaar is, fotosensibiliteit, contacturticaria of plakproeofsensibilisatie heeft veroorzaakt, en eventueel opmerkingen die kunnen helpen bij het bepalen van de juiste testconcentratie (bijvoorbeeld of er controletesten gedaan zijn en zo ja, hoeveel en wat daarvan het resultaat was).

Tabel 2 geeft de afkortingen weer waaronder sommige allergenen bekend staan. Een voorbeeld is TEGDMA (*triethylene glycol dimethacrylate*).

Tabel 3 toont de testconcentraties van groepen allergenen, dat wil zeggen chemisch of structureel verwante stoffen, bijvoorbeeld topische antibiotica. In deze tabel 3 is een apart hoofdstukje gewijd aan het verrichten van plakproeven bij geneesmiddelerupties: hoe dat gedaan moet worden en bij welke aandoeningen de grootste kans bestaat op het aantonen van type IV-allergie als oorzaak van de erupties.

In tabel 4 worden producten behandeld. Zo worden testconcentraties van bijvoorbeeld lucifers of make-upremover gegeven.

Hierna volgen drie tabellen met alle stoffen die fotosensibiliteit, contacturticaria en sensibilisatie door plakproeven hebben veroorzaakt.

Het boek sluit af met 989 literatuurreferenties.

PLAATSBEPALING

Deze vierde uitgave onderscheidt zich van de derde editie door de toevoeging van 550 nieuwe chemische stoffen en nieuwe informatie over stoffen die al in de vorige editie waren opgenomen. Ook nieuw is het feit dat van iedere stof het CAS-nummer is weergegeven. Door consequent het CAS-nummer te gebruiken ontdekte de auteur dat er in voorgaande edities diverse onjuiste benamingen waren gebruikt, die nu gecorrigeerd zijn.

Kort samengevat levert deze vierde druk van *Patch Testing* op een overzichtelijke wijze een complete update van alles dat nodig is om (potentiële) contactallergenen te testen. Het boek hoort thuis in ieder centrum dat zich serieus met het detective-werk van de contactallergie bezighoudt.

CORRESPONDENTIEADRES

Ron Tupker

E-mail: r.tupker@antoniusziekenhuis.nl



Geneugten van de aan huis gebonden jichtlijder

J. Toonstra¹, M.B. Crijns²

In een eerdere bijdrage over jicht hebben we gezien hoe de pijn van een heftige jichtaanval werd afgebeeld in de kunst. Zich voortbewegen is met jicht niet goed mogelijk. Als je zo aan huis en stoel gebonden bent, kun je maar beter het beste ervan maken.



Figuur 1. 'The enthusiast' of 'The gouty angler' door Theodore Lane, circa 1825. Olie op doek, 40,6 x 55,9 cm. Tate Gallery, Londen. Wellcome Library, Londen, Wellcome Images.

Op het meest bekende werk *The enthusiast* (ook wel *The gouty angler* genoemd) van Theodore Lane (1800-1828) continueert de visser met jicht zijn hobby in de statige huiskamer in Georgiaanse stijl (figuur 1). Haardvuur aan, wijn en tabak en een boek onder handbereik als symbolen van de mannelijke geneugten. De aangedane voet rust op een zogenoemde jichtstoel. Deze is vaker afgebeeld zoals ook op het schilderij *A sure cure for the gout* door Walter Dendy Sadler (1854-1923) (figuur 2). Hier ligt deze ongebruikt onder de tafel en rust de zieke voet op een kussen. Walter Dendy was een Engelse schilder die gespecialiseerd was in het dagelijkse leven van de negentiende eeuw. Zijn schilderijen gaan vaak over humoristische, romantische en sentimentele thema's. Vaak werden

dorpsgenoten gevraagd te poseren om zo een goede scène op te kunnen zetten. Op dit werk zien we het belang en nut van vrouwelijk gezelschap bij een jichtlijder die aan huis gebonden is. Op de tafel links staan bloemen en fruit in plaats van flessen drank en overmatige hoeveelheden voedsel. Het lieflijke bezoek heeft kennelijk het beste voor met de jichtlijder. Verlichting van pijn in een dergelijk aangenaam gezelschap wordt onderstreept door de warme handdruk en de gelukkige lach op het gelaat van de man. Dit werk werd in 2007 verkocht door Christie's voor \$ 28.800.

Op het werk van Thomas Rowlandson (1756-1827) met als titel *Comfort in the gout* zoekt de jichtlijder steun bij twee

¹ Dermatoloog, Amersfoort

² Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam



Figuur 2. 'A sure cure for the gout'
door Walter Dendy Sadler.
Olie op doek, 86,4 x 121,9 cm.
Locatie onbekend.

rondborstige dames die hem van alle aandacht en gemakken voorzien terwijl een bediende het eten op tafel zet (figuur 3). Op de grond ligt een opengeslagen boek met als titel *Treatise on gout* naast een omgevallen medicijnfles. Kat en hond liggen innig verstrengeld op de vloer en wekken een bepaalde gedachte op die versterkt wordt door het opengeslagen gordijn van een bed op de achtergrond. In de deuropening is nog een schim van een dikke man te zien die kennelijk ook in is voor een soortgelijke warme ontvangst.

De eerdergenoemde jichtstoel is eveneens goed te zien op een aquarel uit circa 1830 van de hand van George Hunt, getiteld *A gouty man savouring his feast* met het opschrift "An exquisite taste with an enlarged understanding" (figuur 4). Hier zien we nogmaals de klassieke jichtlijder, fors van postuur, met op de tafel een ruime hoeveelheid drank en voedsel. Op de grond een kookboek en een nota voor onder meer geleverde sherry, port, Bordeaux en cognac. Aan de muur een schilderij met een vaag herkenbare Bacchus die ook weer terugkomt in de standbeelden op het dressoir.



Figuur 3. Ingekleurde ets, getiteld 'Comfort in the gout' door Thomas Rowlandson, 1785. Wellcome Library, Londen, Wellcome Images.



Figuur 4. Aquarel, getiteld 'A gouty man savouring his feast' door Georg Hunt, circa 1830. Wellcome Library.

CORRESPONDENTIEADRES

Johan Toonstra

E-mail: johan.toonstra@gmail.com



Armanda Onderdijk



Aan de Zuid-Afrikaanse kust.

Waar bent u werkzaam?

Ik ben begonnen als arts-onderzoeker en PhD op de afdeling Immunologie/Dermatologie in het Erasmus MC te Rotterdam en ben daar ook in opleiding gegaan. Ik ben inmiddels vijfdejaars aios.

Wat wilde u vroeger als kind worden? / Waar droomde u van?

Ik heb vroeger als kind veel gedanst en opgetreden en vond dat geweldig om te doen. Ik droomde er dan ook van om professioneel balletdanseres te worden, maar bij dromen is dat uiteindelijk gebleven.

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

Mijn eerste bijbaantje was in een grote kledingzaak. Al snel bleek echter dat de retail niet aan mij besteed was. Heel blij was ik dan ook toen ik dit saaie baantje na een half jaar kon inruilen voor een bijbaan als balletdanseres in de kindershow van een pretpark. Het geld dat ik hiermee verdiende, heb ik opgespaard voor een strand- en feestvakantie in een bekende (beruchte) toeristische hotspot aan de zonovergoten Costa Brava.

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

Voor mij was dermatologie een latere liefde. Toen ik begon aan mijn geneeskundestudie wilde ik (zoals zovele vrouwelijke medestudenten) graag kinderarts worden. Ik heb een leuke semi-artsstage bij kindergeneeskunde gedaan, maar ik kwam erachter dat kindergeneeskunde toch niet helemaal mijn vak was.

Dermatologie zat op dat moment in mijn achterhoofd, ook door de combinatie van beschouwend en snijgend, iets dat ik bij kindergeneeskunde miste. Tijdens een keuze-coschap in het Deventer Ziekenhuis was ik na één week verkocht en wist ik heel zeker dat ik dermatoloog wilde worden.

Door mijn promotieonderzoek ben ik in aanraking gekomen met de immunologie, een voor mij voorheen onbekend specialisme, dat mij erg interesseert.

Hoe typeert u zichzelf in vier woorden?

Optimistisch, nieuwsgierig, betrokken, perfectionistisch.

Wat is uw passie of wat zijn uw passies?

Dansen, fotografie, creatief bezig zijn, lekker eten met vrienden en familie.

Waarvoor mogen ze u 's nachts wakker maken?

Melkchocola, pure chocola, witte chocola, roze chocola...

Wat is uw favoriete muziek?

Mijn smaak is uiteenlopend en ook afhankelijk van het moment. Op een dancefeest of festival ga ik graag naar dj's als The Chainsmokers, Hardwell en Axwell and Ingrosso. Op een rustig moment thuis luister ik graag naar Ed Sheeran of Ludovico Einaudi.

Op welke publicatie bent u het meest trots en waarom?

Dat is op het artikel dat ik tijdens mijn promotietraject heb geschreven onder supervisie van Errol Prens getiteld *IL-4 downregulates IL-1 β and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine*. Het is gepubliceerd in *The Journal of Immunology*. Het project heeft geleid tot nieuwe inzichten in de werking van IL-4 op keratinocyten en het epidermale compartiment van psoriasislaesies.

Heeft u een specifiek aandachtsgebied binnen de dermatologie?

Tijdens mijn opleiding heb ik mij kunnen verdiepen in mohschirurgie en de cosmetische dermatologie. Daarnaast heeft de immunologie ook mijn specifieke interesse.

Met welke vraag worstelt u?

De huidige situatie ten aanzien van de inzet van dure geneesmiddelen, waarbij de zorg voor de individuele patiënt soms in conflict is met de betaalbaarheid van de gezondheidszorg in het algemeen. Enerzijds je taak als arts om goed voor de patiënt te zorgen, maar anderzijds ook de verantwoordelijkheid de gezondheidszorg in zijn geheel niet uit het oog te verliezen.

Hoe is uw persoonlijke verhouding tot de eigen huid?

Een verzorgd uiterlijk vind ik belangrijk. Zoals ikzelf let op het kapsel van mijn kapper, merk ik dat dermatologische patiënten ook letten op de conditie van de huid van de dermatoloog.

Wat is uw favoriete vakantiebestemming?

De vakantie die met stip op 1 staat is Zuid-Afrika. Met name de combinatie van safari (wel om 5.30 uur op tijdens je vakantie), de prachtige kust, wijn proeven in Stellenbosch en Franschhoek, Kaapstad, geweldig lekker eten (echt overall!) en de mensen maakten dit een zeer gedenkwaardige vakantie.

Hebt u een motto?

Wees dankbaar voor de kleine dingen, achteraf zul je beseffen dat het de grote dingen waren.



Pellen van een sinaasappelhuid

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

De veel te jong overleden Belgische filosoof en romanschrijver Patricia de Martelaere (1957-2009) stelde zichzelf ooit de volgende vragen: "Hoe bestaat het dat wij de gruwelen in de wereld vrijwel zonder emoties op het journaal bezien, en steeds opnieuw met afschuw en dichtgeknepen ogen van de spanning kijken naar een film als *The Deer Hunter* en dan vooral de scène met het Russisch roulette? Hoe bestaat het dat mensen keer op keer huilen bij het zien van de film *Gone With The Wind*? [1]

Het antwoord vond ze in deze hypothese: "Van werkelijkheid over reportage naar fictie is er weliswaar een afname van praktisch belang en relevantie, maar deze zou weleens gepaard kunnen gaan, althans in bepaalde gevallen, met een toename van beleefde intensiteit en identificatie." Misschien is het doorgronden van het werkingsmechanisme van deze hypothese de drijfveer van mijn leven.

WEGLOPERS

De Martelaere toont de zeggingskracht aan van fictie. Dat hoeft niet noodzakelijkerwijs een film te zijn. Een ultrakort verhaal kan eenzelfde impact hebben. Neem het heel korte verhaal uit 1975 van de Amerikaanse auteur Ursula K. Le Guin (1929-2018) *The ones who walk away from Omelas*. [2] Hierin lezen we over een gelukkige en welvarende stad, een sprookjesachtige en magisch utopia: zonovergoten, vol muziek en louter tevreden en gelukkige burgers, op het "grenzeloze en overvloedige af." Maar plotseling neemt dit zomerse verhaal een duistere wending, en voert de verteller de lezer van de gelukkige straten mee naar een donkere kerker, waar een jongen of meisje van ongeveer tien wordt gevangengehouden, gemarteld en uitgehongerd. Met angst in de ogen, graatmager met atrofische kuit en etterende huidwonden. We lezen dat de inwoners van Omelas niet onbekend zijn met het lot van dit kind: "Ze weten allemaal dat het er is, alle inwoners van Omelas [...] begrijpen dat hun geluk, de schoonheid van hun stad, hun goede vriendschappen, de gezondheid van hun kinderen, de wijsheid van hun geleerden, de kundigheid van hun ambachtslieden, zelfs hun overvloedige oogsten en het vriendelijke weer, geheel afhangen van de afschuwelijke ellende waarin dit kind verkeert."

De meeste burgers zijn er kapot van, maar ze leggen zich erbij neer, ze beginnen het zelfs te rationaliseren, te rechtvaardigen. Tenslotte is het kind wegens langdurig misbruik toch al zwak-begaafd en niet in staat om een zinvol leven te leiden, al zou het uit de kerker mogen vertrekken. Maar niet alle burgers denken er zo over. Sommigen besluiten dat ze niet langer in Omelas kunnen blijven. Ze vertrekken: "Ze lopen door, ze lopen zo de stad Omelas uit, door zijn prachtige poort ... Ieder alleen ... Ze lopen de duisternis in en komen niet meer terug. Hun plaats van bestemming is voor de meesten van ons zelfs

minder voorstelbaar dan de stad van voorspoed ... Mogelijk bestaat die niet eens. Maar ze lijken te weten waar ze naartoe op weg zijn, zij die uit Omelas wegllopen." Wie het verhaal las, zal het nooit vergeten. Want zowel degenen die blijven als de weglopers laten de hamvraag onbeantwoord: hoeveel leed van een individu rechtvaardigt het geluk van anderen? [3]

VRUCHTVLEES

Goede literatuur neemt vaak van de gedaante aan van een gedachtenexperiment. Zoals in het verhaal van Le Guin. Even huiveringwekkend, maar op een andere manier, is *Bloedsinaasappel* van de Waal Bernard Quiriny. [4] In deze raamver telling vertelt een man in een restaurant waarom hij elke zondag verse jus d'orange bestelt en daar druppeljes bloed in schenkt. Hij doet dat al sinds de dag dat hij, vijftien jaar geleden, in Brussel een wonderschone vrouw ontmoette die hij sindsdien de "sinaasappelvrouw" noemt. Ongeveer 20 jaar jong, met schitterende blonde lokken, en magnetiserende ogen. Ze lopen samen door Brussel waarbij de naamloze vrouw zich laat leiden als een kind, om zich heen kijkend als ware ze afkomstig van een andere planeet. Aan het eind van de avond neemt de man haar mee naar zijn huis. Nadat ze op bed vallen, wil hij zijn hand onder haar trui steken, maar de vrouw houdt hem tegen met de bezwerende woorden: "Je hoeft niet bang te zijn." De man probeert het te begrijpen: Brandwonden? Een zwaar ongeluk? Littekens en eeltplekken? De onthulling volgt snel:

"Van haar buik tot haar hals was ze bedekt met een sinaasappelhuid. Het was een pantser dat haar perfect omsloot, als een nessushemd. Gegrepen door verlangen en paniek wist ik niet hoe ik moest reageren: moest ik haar benaderen met mijn lippen en die bovennatuurlijke huid proeven, of haar gewoon bewonderen zonder haar aan te raken?"

Voor de goede orde: de veerman Nessus was in de Griekse mythologie een centaur die, stervende, zich wil wreken op Heracles door diens vrouw (Deianira) een giftig en in bloed gedrenkt hemd te geven.

De man hoeft niet te kiezen, want de vrouw kleedt zichzelf geheel uit. Hij ontdekt dat ook haar dijen en benen met dezelfde



korsten bedekt zijn als haar bovenlichaam: “de sinaasappelhuid werd steeds fijner naarmate hij dichterbij haar enkels, polsen en hals kwam, en hij eindigde in een rand die leek op een nagelriem.” Opnieuw brengt dit de man in verwarring: kan hij haar beminnen zoals een andere vrouw of belet haar sinaasappelhuid de geslachtsdaad? De vrouw doet echter iets verrassends: voorzichtig pulkt zij een stukje sinaasappelhuid los van haar kuit en zegt: “Nu is het jouw beurt.” De uiterst sensuele afpelceremonie begint:

“Ik pelde haar van top tot teen, trok haar pantser er met hele flarden af en, zoals kinderen die proberen een zo lang mogelijke schil te krijgen, zo draaide ik rond haar dijen om serpentine te maken. (...) Op sommige plaatsen waar de witte velletjes wat dikker waren, bleef er op het vlees een sponzige, witachtige laag over die botanisten het vruchtvlees noemen, en die ik eraf haalde door hem tussen mijn vingers te plooien als een tapijt dat je oprolt.”

Een sterke geur van sinaasappels vult de kamer, terwijl de vrouw kreunt van genot. Hoeveel tijd het kostte haar te ontdoen van haar sinaasappelschil? Eén, mogelijk twee uur. Als haar lijf na al die tijd in “menselijke staat” is teruggebracht, kan hij het werkelijke vruchtvlees tot zich nemen.

MORNING AFTER

De man slaapt in één ruk door, denkt bij het ontwaken meteen aan de mooie blonde vrouw en kijkt opzij om tot een afschuwelijke ontdekking te komen:

“In plaats van die blonde engel die ik had bemind vond ik een gerimpeld en verschrompeld lichaam, alsof het aan de vlammen was blootgesteld geweest. Op verschillende plaatsen ontwikkelde zich een dikke, blauwe schimmel, en haar hele gezicht was verminkt door huiduitslag; de velletjes die ik de vorige dag had verwijderd waren zwart en hard geworden, en sommige waren vloeibaar geworden en produceerden een kleverige blubber die op het parket drupte. Ik was verlamd, en mijn geest weigerde het meisje van gisteren te herkennen in dit ontbindende lichaam.”

De stervende vrouw fluistert nog een laatste opmerking: “Drink me nu op.” In de keuken vindt de man rietjes en hij plant een rietje in haar voorhoofd (zelfs de beenderen hebben geen consistentie meer) en begint te drinken. Het mengsel van bloed en sinaasappel is verrukkelijk en hij drinkt haar helemaal leeg totdat er niets anders overblijft dan “een doorzichtig en verfrommeld vlies, als een partje sinaasappel waaruit het vruchtvlees is weggezogen.”

FASCINATIE

Die ervaring is die geboorte van een fascinatie en sindsdien experimenteert hij met jus d’orange en bloed, waarbij hij de dosering, het suikergehalte en de bloedgroep varieert, zonder tot op heden die unieke smaaksensatie te hervinden. Diverse vragen blijven onbeantwoord: wist de vrouw dat dit haar dood zou worden? Is de man in dat geval een moordenaar? Of heeft de vrouw door sluw manipuleren zelfmoord gepleegd onder

de liefdevolle vingers van haar minnaar? Als het laatste het geval is, dan offerde de vrouw zich op, in ruil voor het geluk van de man in kwestie. En valt dit offer te rechtvaardigen (om terug te komen op het morele dilemma van Le Guin)? De mens als vruchtvlees, met de huid als harde schil. Een boeiende gedachte, en dan is het gepast de vrucht te verorberen als deze rijp is. Aan overrijpe vruchten, laat staan rottende exemplaren, heeft niemand iets. De erotische associatie tussen het eten van een sappige vrucht en de geslachtsdaad is zelfs voor de hand liggend, ervan uitgaande dat het primaire, biologische doel van het eten van vruchten het verspreiden van de pitten is. De mens als vrucht zien we ook terug bij de heerlijk idiosyncratische kronieken van de Braziliaanse Clarice Lispector (1920-1977), wat mij betreft dé herontdekking van 2017:

“Ingewijd als ik ben voorvoel ik de verandering van jaargetijde. En wens ik het leven voller dan een enorme vrucht. In die vrucht, die groeit in mij, in die vrucht, die sappig is, is plaats voor de lichtste vorm van slapeloosheid, mijn wijsheid van een wakker dier: een zweem van waakzaamheid, een zweem van waakzaamheid, net genoeg gewekt voor een voor gevoel.” [5]

Quiriny’s thema is nogal uniek, voor zover ik weet. Het doet hooguit denken aan enkele regels van de Franse surrealist Guillaume Apollinaire (1880-1918): “Het raam gaat open als een sinaasappel / de prachtige vrucht van het licht.” [6] Wat de naamloze verteller van Quiriny meemaakte, is zonder weerga. Het gaf zijn leven definitief een andere wending. De herinnering aan de kortstondige, heftige ontmoeting met die bijzondere vrouw moet hij derhalve koesteren, indachtig de woorden van de glorieuze Mexicaanse auteur Alejandro Zambra: “Wat voor zin heeft het om bij iemand te zijn die je leven niet verandert?” [7]

LITERATUUR

1. De Martelaere P. *Echter dan werkelijk – Over ‘fictie’ in de literatuur. In: Een verlangen naar ontroostbaarheid – Over leven, kunst en dood.* Meulenhoff/Kritak, Amsterdam 1993:137-49.
2. Le Guin U. *The ones who walk away from Omelas. In: The wind’s twelve quarters.* Gollancz, London 2015: 254-63.
3. Meulenberg F, De Beaufort ID (eds). *Science, Fiction, and Science-Fiction – The role of fiction in public debates on medical ethical issues and in the medical education.* Erasmus University, Rotterdam 2006.
4. Quiriny B. *Bloedsinaasappel. In: Vleesetende verhalen.* Stichting Voetnoot, Amsterdam 2011:7-22 [vertaling: Hilde Keteleer].
5. Lispector C. *De ontdekking van de wereld. Arbeiderspers, Amsterdam 2016:26,102 [vertaling Harrie Lemmens].*
6. Apollinaire G. *Het raam gaat open als een sinaasappel.* Uitgeverij Vleugels, Bleiswijk 2017 [vertaling Kiki Coumans].
7. Zambra A. *Bonsai. Karaat, Amsterdam 2010:26 [vertaling Luc de Rooy].*

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg
E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



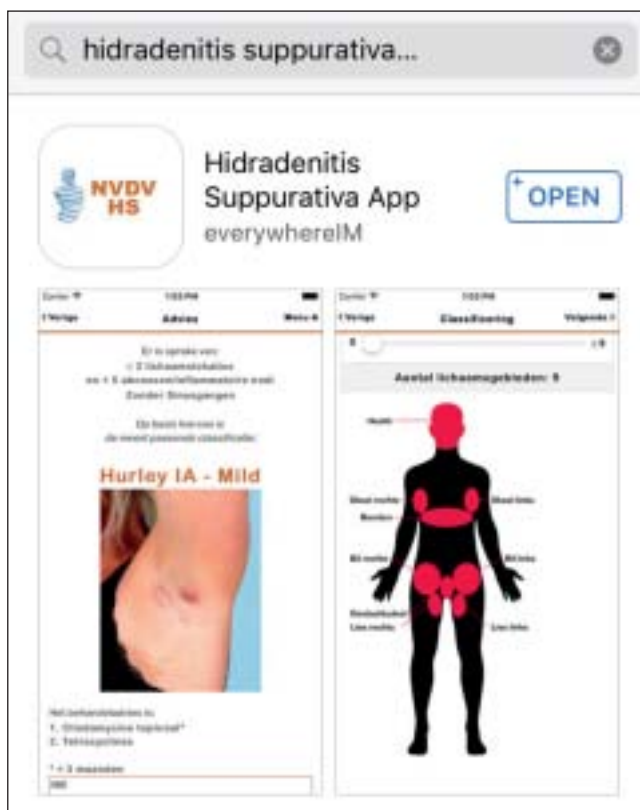
Digitale tools in de medische praktijk

M.F. Benner

Vorig jaar werd via een enquête gevraagd naar het gebruik van digitale tools in de medische praktijk. Van de 'veelgebruikers' gaf het merendeel aan regelmatig gebruik te maken van het *Farmacotherapeutisch Kompas* online. In het kader van timemanagement absoluut een aanrader, omdat ik me van het tijdperk met de paperbacks voornamelijk kan herinneren dat die dingen nooit lagen waar ze moesten liggen, als je er een nodig had.

In enkele vorige edities van dit tijdschrift werd reeds door collega's ingegaan op vaker geraadpleegde apps of websites. In deze editie zal ik enkele apps bespreken die minder vaak in de enquête naar voren kwamen, maar zeker de moeite van het gebruik waard kunnen zijn.

Opvallend genoeg gaven 39 van de 95 respondenten aan überhaupt geen gebruik te maken van medische apps. Dit in tegenstelling tot websites, waar bijna iedereen wel eens gebruik van maakt. Ligt dat aan de leeftijd van de gebruikers? Onwetendheid, andere factoren? En hoe zit het dan met patiënten?



Figuur 1. Hidradenitis suppurativa.



Figuur 2. Pollennieuws.

Een dagdeel algemene polikliniek in een perifeer stadsziekenhuis leerde mij dat van de twintig patiënten die ik voorbij zag komen slechts twee wel eens een website voor hun klacht geraadpleegd hadden. Twee patiënten gaven aan het bestaan van websites of apps voor dit doel niet te kennen en bij vijf patiënten ontbrak het me aan de tijd ze deze vraag voor te leggen. De overige patiënten gaven aan voor hun klacht nooit gebruik te maken van digitale tools van welke aard dan ook. Stof tot nadenken en in ieder geval reden om in deze rubriek ook in de toekomst interessante apps of websites voor u te blijven bespreken.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA (FIGUUR 1)

Deze app is ontwikkeld door de werkgroep Hidradenitis suppurativa (HS) van de NVDV. Met slechts enkele klikken kunt u hier de hurleyclassificatie voor een patiënt bepalen, waarbij tevens de inflammatoire component en de uitgebreidheid van HS worden meegenomen (de 'verfijnde hurleyclassificatie'). Hierbij wordt voor de betreffende hurleyclassificatie direct een behandeladvies gepresenteerd, dat gebaseerd is op recente richtlijnen. Ik gebruikte de app zelf nog niet, maar er-vaar hem als overzichtelijk en snel, en zal hem in de toekomst dan ook zeker tijdens een vol spreekuur raadplegen.



The screenshot shows the website 'medicijnkosten.nl' with a navigation bar containing 'Contact', 'Veelgestelde vragen', and 'English information'. Below the navigation bar is the logo of the 'Zorginstituut Nederland'. The main heading is 'Medicijnkosten.nl' with a 'Menu' button. The primary section is titled 'Zoek een geneesmiddel' and contains two input fields: 'Naam, merk of RVG/EU/ATC-code' with the placeholder 'Vul hier de naam, het merk of de code in', and 'Vorm' with the placeholder 'Geef eerst een naam, merk of code'. A 'Zoeken' button is located at the bottom of the form.

Figuur 3. Medicijnkosten.nl.

Op deze manier worden we ons bewust van de kosten van bepaalde geneesmiddelen en leren we of er goedkopere alternatieven beschikbaar zijn.

POLLENNIEUWS (FIGUUR 2)

Deze app is bedoeld om patiënten met hooikoorts pollenplan-ten te leren herkennen zodat deze –voor zover mogelijk– gemeden kunnen worden. Hij bestaat onder andere uit een pollenkalender en een pollenkaartje. Het kaartje geeft een indicatie van de actuele pollendruk en die van de komende uren. Dit kan voor deze patiënten handig zijn om te bekijken als ze bijvoorbeeld willen gaan sporten in de buitenlucht. Ik zal deze app binnenkort adviseren aan een van de eczeempatiënten die ik recent tijdens mijn dagdeel algemene polikliniek voorbij zag komen, omdat zij behalve haar eczeem ook stevige hooi-koortsklachten had. Deze app is niet gratis, maar kost een bescheiden bijdrage van € 2,29. Daarvoor heb je als patiënt ook de mogelijkheid om meldingen te doen in een eigen logboek en deze gegevens zo nodig uit te draaien voor de behandelend arts. Als een patiënt daar geen behoefte aan heeft kan de gratis app *Hooikoortsradar* worden geadviseerd.

RECEPTPRIJS (FIGUUR 3)

Deze app is per 1 januari 2018 komen te vervallen. Gebruikers van deze app wordt geadviseerd om gebruik te maken van de website www.medicijnkosten.nl. De website wordt beheerd door Zorginstituut Nederland, biedt dezelfde informatie als de app en is ook geschikt voor gebruik op een smartphone. De website zelf werd één keer genoemd in de enquête, maar is zeker de moeite van het raadplegen waard. Op deze manier worden we ons bewust van de kosten van bepaalde genees-middelen en leren we of er goedkopere alternatieven beschik-baar zijn. In de praktijk gebruik ik de website de laatste tijd steeds vaker om patiënten te informeren over de kosten van bepaalde geneesmiddelen, met name als ze buiten de vergoe-dingen vallen. Vergeet hierbij niet te vermelden dat dit bedrag nog wordt verhoogd door het uitgiftetarief van de apotheker, omdat een patiënt anders nog steeds kan schrikken van de rekening die hij gepresenteerd krijgt.

CORRESPONDENTIEADRES

Gineke Benner

E-mail: g.benner@franciscus.nl



Sister Mary Joseph's nodule

R.I.F. van der Waal¹, S.A. Luykx-de Bakker²

Een 80-jarige dame presenteerde zich met een sinds twee weken nieuwe, bloedende zwelling in de navel. Patiënt was niet bekend met enige vorm van kanker, wel sinds vele jaren met de ziekte van Alzheimer.

In de navel was een vast-elastische nodus met erythemateus aspect van 2 cm diameter (figuur 1). Klinisch werd gedacht aan een granuloma teleangiectaticum of *Sister Mary Joseph's nodule*.

Biopsie van de nodus toonde een adenocarcinoommetastase, de oestrogeenreceptor was positief. Immunohistochemische kleuringen wezen in de richting van een primair ovarium- of endometriumcarcinoom.

Oncologische work-up met CT van abdomen liet naast de navelnodus een 10 cm diameter massa in het linkerovarium zien (figuur 2) alsmede lymfekliermetastasen periaortaal en inguinaal links, met conclusie ovariumcarcinoom (T4N1M1). Met patiënt en echtgenoot werden bevindingen door de internist-oncoloog besproken, waarbij voor palliatieve behandeling met tamoxifen werd gekozen.

BESPREKING

Navelzwelling kan berusten op granuloma teleangiectaticum, umbilicale hernia, infectie of endometriose. Een palpabele nodus in de navel als presentatie van een metastase van een maligniteit in de bekken- of buikholte wordt *Sister Mary Joseph's nodule* (SMJN) genoemd. Zuster Mary Joseph was chirurgisch assistent van chirurg William J. Mayo in Rochester, Minnesota. Haar was de associatie van deze navelnodus met onderliggende maligniteiten opgevallen. Ze deelde die informatie met chirurg Mayo, die hierover in 1928 publiceerde.

SMJN ontstaat waarschijnlijk via transperitoneale verspreiding, lymfatisch, hematogeen of via resterende embryonale structuren, en kent een slechte prognose. SMJN berust in de helft van de gevallen op gastro-intestinale maligniteiten (met name maag, colon, pancreas). Bij vrouwen gaat het in een kwart van de gevallen om een gynaecologische maligniteit.

DIAGNOSE

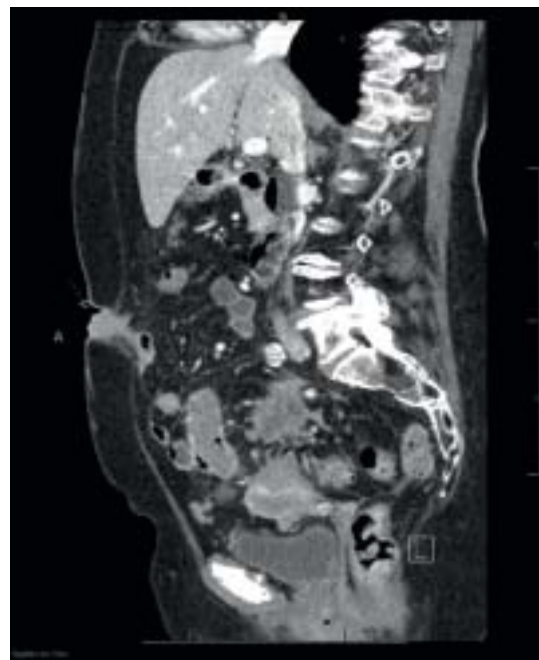
Sister Mary Joseph's nodule als presentatie van ovariumcarcinoom.

DANKWOORD

Radiologen dr. P. Huisman en drs. A.E. Scholtens leverden de radiologiebeelden en legenda.



Figuur 1. Erythemateuze nodus in de navel.



Figuur 2. Navelnodus en ovariumtumor op midline CT-opname.

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger van der Waal

E-mail: rvanderwaal@tergooi.nl

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum/Blaricum

² Internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooi MC, Hilversum/Blaricum



Het Mentorstipendium vernieuwd: VADV-Mentorstipendium

Bestuur VADV

Al jaren reikt de NVDV mentorstipendia uit aan enthousiaste en veelbelovende aios die op deze manier zichzelf kunnen ontplooiën in een interessegebied naar keuze door mee te lopen met een zelfgekozen mentor. Dit heeft vele aios de mogelijkheid gegeven om verder te kijken dan hun eigen opleidingscentrum. Met het nieuwe opleidingsplan dat 1 januari 2019 in werking treedt, is er voor alle aios de mogelijkheid om een keuzestage te volgen. Hiermee zal de oorspronkelijke opzet van het Mentorstipendium voor de toekomst niet meer voldoen. Wel vinden zowel de NVDV als de VADV het belangrijk om het Mentorstipendium te behouden, maar dan in een iets andere vorm. Gezamenlijk hebben we een nieuwe opzet gemaakt, waarbij de VADV een grotere rol krijgt en de naam daarom ook veranderd is naar VADV-Mentorstipendium.

NIEUWE OPZET

Het belangrijkste doel van het VADV-Mentorstipendium blijft verdieping in een interessegebied van de aios. Hierbij gaat het vooral om gebieden waarin de huidige opleiding niet voorziet. Dit kan medisch-inhoudelijk binnen de dermatologie zijn, maar ook binnen een ander vakgebied, zoals een psychiater als mentor om ervaring op te doen met het voorschrijven van antipsychotica en antidepressiva. Daarnaast zijn vakoverstijgende onderwerpen, zoals meelopen met de Beroepsbelangencommissie van de NVDV, ook zeer geschikt voor een VADV-Mentorstipendium.

Nieuw is dat het VADV-Mentorstipendium bedoeld is voor excellente en proactieve aios die aantoonbare belangstelling hebben voor een bepaald gebied en dit verder willen ontwikkelen. Het is nadrukkelijk niet bedoeld voor projecten die als keuzestage kunnen worden vormgegeven, want daarin

voorziet het nieuwe opleidingsplan. Om het exclusiever te maken, is besloten maximaal drie mentorstipendia per jaar te honoreren, die op de Dermatologendagen worden uitgereikt. De VADV stelt samen met de NVDV een beurs van maximaal 1000 euro beschikbaar voor de aios om benodigde reis- en verblijfskosten te vergoeden. De duur van het VADV-Mentorstipendium bedraagt twee weken. Deze tijd kan aaneengesloten ingezet worden, maar mag ook opgedeeld worden in dag(del)en, zodat de aios de voor hem/haar interessante spreekuren en besprekingen kan bijwonen.

VERWACHTINGEN

Wat wordt er van aios en opleider verwacht als een aios een aanvraag wil indienen?

De aios kan een voorstel maken dat voldoet aan de bovengenoemde voorwaarden, een inspirerende mentor kiezen en dit voorstel met zijn/haar opleider bespreken. De opleider kan een globale inschatting maken of het voorstel van de aios aan de voorwaarden voldoet. De aios en opleider kunnen samen afspraken maken over hoe en wanneer de benodigde tijd kan worden ingezet.

TOT SLOT

Ben jij een veelbelovende aios dermatologie en wil je je graag verdiepen in een door jou geliefd onderwerp? Denk dan alvast na over een goed voorstel. Ben je opleider en ken je een geschikte aios? Stimuleer deze aios dan alvast om na te denken over een geschikte invulling. Eind 2018 zal de aankondiging van het VADV-Mentorstipendium voor 2019 volgen en wordt de inschrijving geopend. Voor verdere informatie: informeer bij het VADV-bestuurslid van je opleidingscentrum of neem contact op via vadv@nvdv.nl.



Uitreiking Mentorstipendium 2018.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Kienhorst

E-mail: vadv@nvdv.nl



Komkommertijd en andere kwellingen en tellingen

C.L.M. van Hees

Het is komkommertijd. Letterlijk en figuurlijk. Letterlijk omdat de zomerse hitte de mens dwingt zijn heil te zoeken bij, onder andere, de komkommer. De groente bestaat voor 95 procent uit water met het bijbehorende hydraterende effect. En wie daar heil in ziet, kan komkommerschijfjes op de huid leggen, waardoor de huid weer wat frisser oogt. Wie dat zelf thuis doet, is in ieder geval goedkoper uit dan wanneer men dezelfde behandeling ondergaat in een schoonheidssalon.

De zomermaanden staan in de journalistiek bekend als 'komkommertijd'. Politici zijn met vakantie – net als gewone mensen – en er is weinig 'echt' nieuws. Toch moeten nieuwsuitzendingen en kranten gevuld worden. Maar hoe?

CURIEUZE VRAAG

Een redactie moet inventief zijn en mogelijk zelfs origineel. Een vooraanstaand dermatoloog ontving in juli onderstaand verzoek:

"Voor onze krant ben ik bezig met de voorbereidingen van een serie verhalen onder de titel 'Iemand moet het toch doen!' Daarin komt onder meer een ongediertebestrijder, begrafenisondernemer, een koeieninseminator en een toiletjuffrouw voor. En het leek me aardig daarin ook ruimte te bieden aan een dermatoloog."

Ik kreeg ook het antwoord doorgestuurd van de desbetreffende dermatoloog:

"Leuke serie over bijzondere beroepen, maar op de een of andere manier past het beroep van dermatoloog daar volgens mij niet bij. Wij proberen als beroepsgroep uit te stralen dat eczeem en psoriasis niet vies of smerig zijn. Zie ook onze campagne "Omarm psoriasis" In dat beleid past het niet om mee te doen in een serie over "iemand moet het toch doen". Mocht u op een andere manier aandacht willen besteden aan de huid, zijn wij uiteraard bereid daaraan mee te werken. Het is immers ons grootste en mooiste orgaan!"

Wie denkt dat de journalist bij zichzelf te rade zou gaan, om te beseffen dat hij helemaal fout zat en het vervolgens zou opgeven, vergist zich. Hij stuurde een vervolmail:

"Natuurlijk vind u uw beroep niet vies. Toch zijn er veel mensen die dat wél vinden. Een uitgelezen mogelijkheid voor u en/of uw collega's lijkt me om mensen duidelijk te

maken dat het niet zo vies is als het lijkt. En te vertellen dat u trots bent op uw beroep. Hopelijk wilt u in dat licht bezien toch meewerken aan een verhaal."

Het laat zich raden dat de dermatoloog voet bij stuk hield:

"Ook als we er nog eens over nadenken blijven wij bij ons standpunt. Wij wensen u veel succes met deze serie en wellicht tot een andere keer."

Hoe komt het toch dat de dermatologie wordt weggezet als vies en besmettelijk en dat de ziektelast altijd zo laag scoort?

TELRAAMWETENSCHAP

Het RIVM telde op 1-1-2016 8,8 miljoen mensen met een chronische ziekte (volksgezondheidzorg.info). Dit komt overeen met 52% van de Nederlandse bevolking. Die schatting kwam tot stand op basis van een selectie van 109 door huisartsen geregistreerde chronische ziekten. De top-20 van het RIVM ziet er als volgt uit: artrose (1.188.600), diabetes mellitus (834.100), gehoorstoornissen (810.500), nek- en rugklachten (652.200), coronaire hartziekten (604.500), astma (477.400), COPD

Op die lijst van 100 onderwerpen is dermatologie het ondergeschoven kindje, want zelfs psoriasis, constitutioneel eczeem en contacteczeem staan niet op die lijst.

(361.800), contacteczeem (324.600), stemmingsstoornissen (293.800), osteoporose (258.800), constitutioneel eczeem (202.300), hartritmestoornissen (boezemfibrilleren) (195.700), beroerte (174.400), migraine (146.900), hartfalen (141.600), reumatoïde artritis (115.500), angststoornissen (115.500), aandachtstoornissen (ADHD) (110.100), borstkanker (99.800), epilepsie (83.000), aandoeningen van het endocard (77.000), lichte verstandelijke beperking (72.400), huidkanker (69.200), aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel (66.200), prostaatkanker (66.100).

Een merkwaardige lijst. Contacteczeem, constitutioneel eczeem en huidkanker staan erin, maar andere huidziekten ontbreken zoals een chronische wond (500.000 per jaar), psoriasis (400.000), vitiligo (125.000) en spataderen (bij een ruime definitie zou meer dan de helft van alle volwassenen in Nederland daar last van hebben).

IMPACT GENEGEERD

Op verzoek van het ministerie van VWS is het Zorginstituut het programma 'Uitkomstinformatie voor Samen Beslissen' gestart. De ambitie van de (vorige) minister was: over vijf jaar willen we dat er voor 50% van de landelijke ziektelast uitkomst-informatie beschikbaar is voor Samen Beslissen. Wat is echter

50% van de landelijke ziektelast en om welke aandoeningen gaat het? Een lijst is opgesteld door het Zorginstituut en is nu overgenomen als pijler 1 van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) dat – onder andere – zorgt voor de financiering van medisch specialistische richtlijnen. Op die lijst van 100 onderwerpen is dermatologie het ondergeschoven kindje, want zelfs psoriasis, constitutioneel eczeem en contact-eczeem staan niet op die lijst.

Het zijn maar speldenprikken in deze zomerse zomer, en een conclusie valt niet te trekken. Het lijkt er echter op dat minimaal één journalist (en wie weet een deel van de algemene bevolking) dermatologie ziet als een 'vies beroep' en huidziekten als lastige, maar niet ernstige ziekten. Daar komt bij dat een officiële instantie als het RIVM stelselmatig de aantallen huidpatiënten onderschat en niet registreert, waar het Zorginstituut en de SKMS de impact van een huidaandoening grotendeels negeren. Kortom, werk aan de winkel. Ook in komkommertijd.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

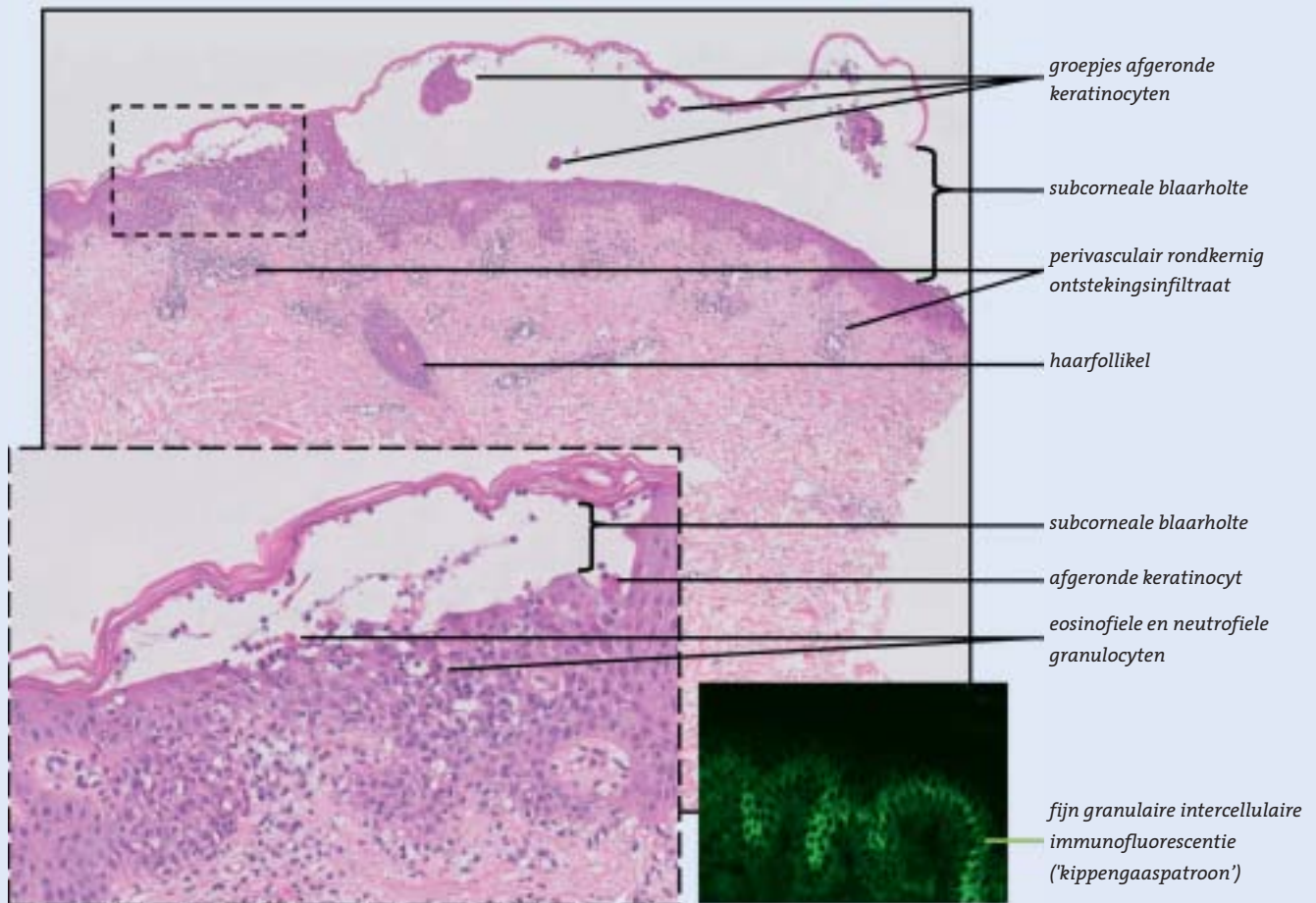
E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl

Antwoorden

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

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt dat reikt tot in de diepe dermis met subcorneale splijting in de epidermis. Er is acantholyse met zowel losgelegen, als groepjes afgeronde keratinocyten in de blaarholte. Aan de rand van de blaar en in de blaarholte is infiltratie van met name lymfocyten en eosinofiele en neutrofiële granulocyten. In de oppervlakkige dermis ligt een perivascular rondkernig ontstekingsinfiltraat met bijmenging van enkele granulocyten. De overige dermis vertoont geen afwijkingen en de subcutis is niet afgebeeld. Direct immunofluorescentieonderzoek toont een fijn granulaire 'kippengaaspatroon' met deposities van IgG en C3c in de intercellulaire ruimtes.



Figuur 2.

DIAGNOSE

Pemphigus foliaceus

BESPREKING

Pemphigus foliaceus (PF) behoort tot de auto-immuun bulleuze dermatosen. Het onderliggend mechanisme bestaat uit de vorming van antistoffen tegen desmogleïne 1, waardoor subcorneale of intragranulaire acantholyse met blaarvorming ontstaat. Klinisch wordt de ziekte niet altijd direct herkend omdat de blaren zo oppervlakkig zijn dat ze direct stuk gaan. In plaats van blaren zijn vaker juist gevoelige erosieve laesies met crustae of schilfering op een erythemateuze bodem aanwezig, met name in seborrhoïsche gebieden. Dit verklaart de naam *foliaceus* (bladerachtig), hetgeen geïnterpreteerd kan worden alsof er herfst-bladeren over iemand zijn uitgestrooid. Er bestaan endemische varianten waaronder *fogo selvagem* (wild vuur). De etiologie rondom het bestaan van deze endemische varianten is vooralsnog niet volledig opgehelderd. Wel worden er bij de endemische vormen vaker ook antistoffen tegen desmocollines gezien, naast de antistoffen tegen desmogleïne 1.

Desmogleïne 1 is een onderdeel van het desmosoom en wordt in de huid vooral in de oppervlakkige lagen van de epidermis tot expressie gebracht. Dit in tegenstelling tot desmogleïne 3, dat vooral basaal aanwezig is. In mucosa is de verdeling anders.

Daar is in het geheel minder desmogleïne 1 aanwezig dan in de huid, terwijl desmogleïne 3 zowel basaal als oppervlakkig aanwezig is. Hierdoor kan het aanwezige desmogleïne 3 compenseren voor de afwezigheid van desmogleïne 1 bij PF en ontstaan er wel blaren in de huid, maar niet in de mucosa. Op een vergelijkbare manier is te verklaren dat er bij mucosaal dominante pemphigus vulgaris (antistoffen tegen alleen desmogleïne 3) gemakkelijk blaren in de mucosa, maar minder in de huid ontstaan. Bij gewone pemphigus vulgaris (antistoffen tegen zowel desmogleïne 1 als 3) ontstaan er blaren in de huid en in de mucosa.

Histologisch kenmerkt PF zich door een subcorneaal of intragranulair gelegen blaar. De blaarholte toont veelal enkele acantholytische keratinocyten en een wisselende hoeveelheid neutrofiële en soms ook eosinofiele granulocyten. In vroege laesies kan eosinofiele spongiose gezien worden, terwijl in oudere laesies acanthose met parakeratose kan optreden met dyskeratotische cellen lijkend op de *grains* die we kennen van de ziekte van Darier. Deze acantholytische keratinocyten zijn meestal spaarzaam aanwezig en nog gehecht aan het blaardak of de bodem. Directe immunofluorescentie (DIF) van aangedane en gezonde huid toont een vergelijkbaar patroon als bij pemphigus vulgaris met fijne of grove aankleuring van de desmosomen door IgG en C3c waardoor het 'kippengaaspatroon' ontstaat. Verder is in de dermis bij PF een gemengdcellig infiltraat aanwezig dat zowel uit eosinofiele als neutrofiële granulocyten bestaat.

Dit laatste is van belang bij de differentiële diagnose met *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), waarbij toxines van bepaalde *S. Aureus*-stammen desmogleïne 1 kapot maken. Hierdoor ontstaan dezelfde oppervlakkig blaren als bij PF, maar het histologisch verschil zit hem met name in het nagenoeg ontbreken van infiltraat bij SSSS. Bulleuze impetigo is gerelateerd aan SSSS maar hier is juist een subcorneale pustel te zien met aanwezigheid van bacteriekolonies in laesionale huid en is er minder of geen acantholyse. Verder is ook de DIF negatief bij SSSS en bulleuze impetigo.

Een andere aandoening die klinisch maar vooral histologisch kan lijken op PF is subcorneale pustulaire dermatose (Sneddon-Wilkinson), waarbij ook subcorneale splijting optreedt. Deze blaren zijn gevuld met fibrine en neutrofiële granulocyten (en zijn daarom dus feitelijk pustels en geen blaren) maar deze kunnen in het biopsieproces verloren gaan of uitgespoeld raken. Hier zal bij twijfel ook DIF uitsluitsel kunnen bieden.

Ook bij miliaria crystallina ontstaan subcorneale vesikels, soms gevuld met neutrofiële granulocyten. Deze liggen echter meestal direct boven het acrosyringium, vertonen geen acantholyse en zijn klinisch gemakkelijk te onderscheiden van PF. Ook frictieblaren kunnen hoog epidermaal gelegen zijn en daardoor histologisch verward worden met PF.

In sommige gevallen kan het klinisch en histologisch onderscheid lastig te maken zijn tussen PF en andere, zeldzame pemfigus-varianten zoals IgA-pemphigus, pemphigus herpetiformis en pemphigus erythematosis. De laatste wordt beschouwd als een subtype van PF waarbij de DIF ook positief is langs de basaalmembraan, zoals ook bij SLE het geval is. Bij IgA-pemphigus zijn er wel IgA-, maar geen IgG-antistoffen zodat wederom DIF essentieel is voor de diagnose. Pemphigus herpetiformis is vooral klinisch anders dan PF aangezien het erg jeukt en arciforme blaren vertoont, lijkend op dermatitis herpetiformis of lineaire IgA-dermatose.

Tabel 1. Pemphigus foliaceus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
fragiele, oppervlakkige blaren	subcorneale/intragranulaire splijting
positief nikolskyfenomeen	destructie van desmogleïne 1 in perilaesionale huid met beginnende blaarvorming door acantholyse
erythemateuze laesies	ontbreken stratum corneum, inflammatie
crustae/squamae	parakeratose en dyskeratotische keratinocyten bij oudere laesies

LITERATUUR

1. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*. 4th edition, Elsevier 2016.
2. Jonkman MF. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer 2016.

Antwoorden

1. Figuur 1A. Bij dermatoscopie werd een atypisch pigmentnetwerk gezien (donkerder en breder bij 10.00 uur). Daarbij was er een grijsblauwe waas zichtbaar op 9.00 uur (zwarte pijl) en zagen wij centraal erytheem en puntvaten.

Figuur 1B. Bij dermatoscopie werd in het craniale gedeelte een pigmentnetwerk gezien (blauwe pijl). Voorts waren er verspreid meerdere puntvaten zichtbaar (rode pijl).

Figuur 1C. Bij dermatoscopie werden geen melanocytaire kenmerken gezien. Wel zijn er meerdere puntvaten en lineaire vaten (groene pijl) verspreid over de gehele laesie.

2. Op basis van de kliniek en het dermatoscopisch beeld stonden een naevus naevocellularis en een atypische naevus in onze differentiële diagnose. Gezien haar voorgeschiedenis, mutatiestatus, discrete kenmerken voor melanoom bij de dermatoscopie van 4A en aanwezigheid van puntvaatjes en lineaire vaatjes over de gehele laesie bij 4C, die bij haar andere naevi niet waar werden genomen, en de veranderingen op de *total body*-foto's werd een beginnend melanoom in onze differentiële diagnose opgenomen.

Histopathologisch onderzoek van de laesie (figuur 1A) liet een *superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance* (SAMPUS) zeer verdacht voor melanoom, breslowdikte 0,3 mm zonder ulceratie of microsatellitose zien.

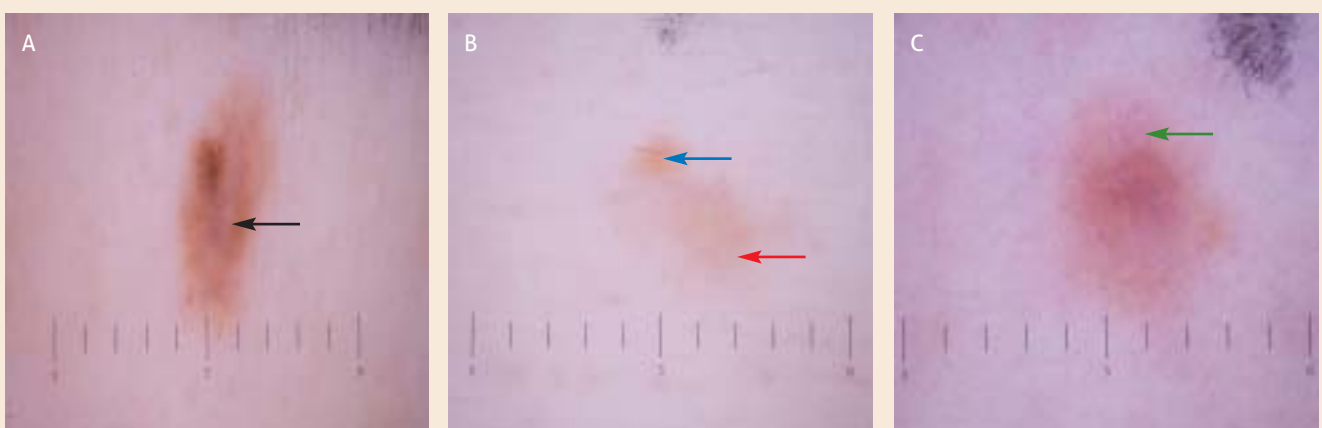
Histopathologisch onderzoek van de laesie (figuur 1B) liet een superficieel spreidend melanoom met daarnaast een dermale naevus naevocellularis, breslowdikte 0,3 mm zonder ulceratie of microsatellitose zien.

Histopathologisch onderzoek van de laesie (figuur 1C) liet een superficieel spreidend melanoom, breslowdikte 0,2 mm zonder ulceratie of microsatellitose zien.

3. Na de diagnostische excisie werd voor alle laesies een re-excisie met marge 1 cm ingepland.

Deze casus illustreert het belang van de anamnese, de context en het waarnemen van discrete dermatoscopische kenmerken die op een melanoom kunnen wijzen. Voorts benadrukt deze casus het nut van het gebruik van *total body*-fotografie bij screening op een melanoom bij hoogrisicopatiënten. Bij deze groep dient de anamnese zwaar mee te wegen bij het besluit om een weinig verdachte laesie diagnostisch te excideren omdat de a priori kans op een melanoom verhoogd is en de patiënt vaak als eerste subtiele veranderingen waarneemt. [1]

De controle van hoog risico patiënten door de dermatoloog is de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd door gebruik van *total body* fotografie in combinatie met digitale dermatoscopie. [2]



Figuur 1. Dermatoscopische beelden.

LITERATUUR

1. Bergman W, Gruis NA. Management of melanoma families. *Cancers* 2010;2(2):549-66.
2. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):e17-27.