

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. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

ARTIKELN

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

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

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;
Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, dr. F.M. Garritsen
Nijmegen, J.C.J. Hellenbrand-Hendriks

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

©2019 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 240,- per jaar. Studenten (NL) € 115,- per jaar.
Buitenland € 360,- 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;

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. 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.

INHOUD

NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN

3 Programma

ARTIKELN

6 Zwangerschap en inflammatoire dermatosen/systeemziekten

10 Pyoderma gangrenosum: the good, the bad and the ugly

15 Mastocytose, een update voor de dermatoloog

16 Nail biopsies

18 Nageltumoren

20 Interventies voor nagelpsoriasis

23 Bijzondere nagels

26 Cijfers over huidkankerzorg in Nederland

29 Mucocutane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie

35 Rare knakkers: zeldzame huidtumoren

38 Wondkweken bij chronische ulcera, de do's en don'ts

42 Behandeling van varices bij ulcus cruris

46 Een tweede sprong in het diepe veneuze systeem: het duplexonderzoek

53 Hypertrophic scars

55 Preventie van voedselallergie bij kinderen met eczeem

58 Gelokaliseerde sclerodermie bij kinderen

61 Valkuilen in de kinderdermatologie

65 Belangrijk(st)e ontwikkelingen in de klinische dermatologie

68 Topicale behandeling van actinische keratosen

69 Herkenning en diagnostiek van (non)-bulleuze varianten van pemfigoïd

VERENIGING

70 Kennisagenda Dermatologie 2019

71 "Ethiek geeft richtlijnen meer menselijkheid"

73 NVDV-standpunt Zon

76 Zinnige onzin, geneeskunde en -kunst

COVERFOTO

Preventie van pinda-allergie: lees meer hierover in het artikel op pagina 55.

NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN

Tivoli Vredenburg, Utrecht

NVDV



PROGRAMMA DONDERDAG 21 MAART 2019

- 08.45 **Ontvangst en registratie**
09.25 **Welkom**
Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam
- INFLAMMATOIRE DERMATOLOGIE**
Voorzitters: Maureen Jonker/DirkJan Hijnen
- 09.30 **Zwangerschap en inflammatoire dermatosen/systeemziekten**
Dr. H.B. (Bing) Thio, Erasmus MC, Rotterdam
- 09.50 **Pyoderma gangrenosum: the good, the bad and the ugly**
Dr. D.M.W. (Deepak) Balak, UMC Utrecht
- 10.10 **Mastocytose: meer dan een huidprobleem**
Dr. J.N.G. (Hanneke) Oude Elberink, UMCG, Groningen
- 10.30 **What's new from NVED**
Dr. C.P. (Kees) Tensen, LUMC, Leiden
- 11.00 **Koffiepauze**
- NAGELS**
Voorzitters: Marcel Pasch/Kees Tensen
- 11.30 **Nagelbiopten**
Prof. dr. E. (Eckart) Haneke, Dermatology Practice Dermaticum, Freiburg, Germany
- 12.00 **Nageltumoren**
Drs. L.G.J.M. (Leon) Plusjé, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk
- 12.20 **Behandeling van nagelpsoriasis (NVED)**
Drs. C.I.M. (Celine) Busard, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- 12.40 **Bijzondere nagels in de praktijk**
Dr. M.C. (Marcel) Pasch, Radboudumc, Nijmegen
- 13.00 **Lunchpauze**
- ONCOLOGIE**
Voorzitters: Marcel Bekkenk/Frank de Gruijl
- 14.00 **Cijfers over huidkankerzorg in Nederland (NVED)**
Dr. M. (Marlies) Wakkee, Erasmus MC, Rotterdam
- 14.20 **Cutane bijwerkingen van targeted en immunotherapie**
Drs. Y. (Yannick) Elshot, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- 14.40 **Rare knakkers**
Dr. M.W. (Marcel) Bekkenk, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- 15.00 **Van big bang tot burn-out; de big history van stress**
Dr. W.J.G. (Witte) Hoogendijk, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.30 **Theepauze**
16.00 **ALV NVDV**
17.00 **Borrel**
18.30 **Diner/avondprogramma**

PROGRAMMA VRIJDAG 22 MAART 2019

08.30 **Ontvangst en registratie**

FLEBOLOGIE & WONDHELING

Voorzitters: Irma Wisgerhof/Antoni Gostynski

09.00 **Wat te doen bij wondkwaken?**

Dr. M.A.M. (Miriam) Loots, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

09.20 **Behandeling van varices bij ulcus cruris**

Drs. D. (Dave) Van der Zwaan, Amsterdam UMC

09.40 **Duplexen tot aan de navel**

Dr. C. (Bibi) van Montfrans, Erasmus MC, Rotterdam

10.00 **Hypertrofe littekens (NVED)**

Prof. dr. S. (Sue) Gibbs, Amsterdam UMC

10.30 **Koffiepauze**

KINDERDERMATOLOGIE

Voorzitters: Elodie Mendels/Rosalie Luiten

11.00 **Preventie van voedselallergie bij kinderen met eczeem, een uitdaging voor de dermatoloog**

Dr. H. (Hans) de Groot, Centrum voor Kind en Allergie & Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, Delft

11.20 **Sclerodermie bij kinderen**

Dr. M.M.B. (Marieke) Seyger, Radboudumc, Nijmegen

11.40 **Pigmentary mosaicism (NVED)**

Dr. V. (Veronica) Kinsler, Great Ormond Street Hospital (GOSH)/UCL Institute of Child Health, London, UK

12.10 **Klinische valkuilen in de kinderdermatologie**

Drs. E.J. (Elodie) Mendels, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

12.30 **Lunchpauze**

AFSLUITEND BLOK

Voorzitters: Tamar Nijsten/Sue Gibbs

13.30 **Belangrijk(st)e ontwikkelingen in de klinische dermatologie**

Prof. dr. R. (Rick) Hoekzema, Amsterdam UMC

14.00 **Breaking news NVED 1**

Topicale behandeling van actinische keratosen: resultaten van een gerandomiseerde multicenter trial

Dr. M.H.E. (Maud) Jansen, MUMC+, Maastricht

14.15 **Breaking news NVED 2**

Herkenning en diagnostiek van non-bulleuze en bulleuze varianten van pemfigoïd

Dr. J.M. (Joost) Meijer, UMCG, Groningen

14.30 **Technology and public Health: innovations for prevention (NVED)**

Dr. E. (Eleni) Linos, University of California San Francisco, USA

15.00 **Afsluiting**



Zwangerschap en inflammatoire dermatosen/systeemziekten

H.B. Thio

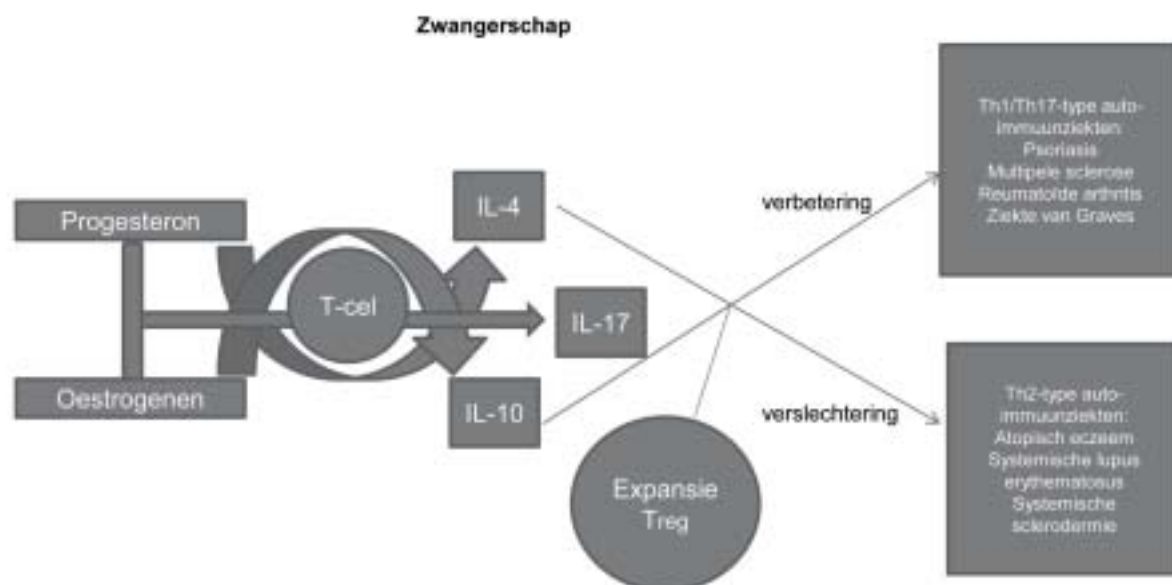
Lang heeft men zich afgevraagd hoe het lichaam omgaat met de immunologische paradox die ontstaat wanneer een vrouw zwanger wordt. Het immuunsysteem van de moeder moet aan de ene kant worden gemoduleerd zodat het niet heftig reageert en de foetus afstoot (want de helft van de genen is afkomstig van de vader, en wordt dus voor het immuunsysteem van de moeder als lichaamsvreemd beschouwd). Aan de andere kant dient het immuunsysteem juist extra alert te zijn op allerlei mogelijke infectieuze gevaren tijdens de zwangerschap. De klinische vraag hoe het beloop eruit ziet van een immuun-gemedieerde inflammatoire aandoening (IMID) tijdens de zwangerschap is niet eenduidig te beantwoorden.

IMMUNOLOGIE EN ZWANGERSCHAP

Er zijn om en nabij tachtig verschillende auto-immuunaandoeningen bekend bij de mens. De prevalentie van alle auto-immuunziekten samen wordt geschat op 8%.

Auto-immuunaandoeningen komen vaker voor bij vrouwen en vaak treden ze op jong volwassen leeftijd op. Hierdoor kunnen ze dan ook impact hebben op de fertiliteit en zwangerschap. De relatie tussen auto-immuniteit en fertiliteit en zwangerschap is bidirectioneel. Auto-immuunziekten kunnen invloed hebben op fertiliteit en zwangerschap en omgekeerd

kan zwangerschap het beloop van auto-immuunziekten beïnvloeden. [1] Auto-immuunziekten zijn meestal geassocieerd met pathogene activiteit van Th1-/Th17-type cellen; tijdens de zwangerschap, zijn Th2-type cytokines dominant en verantwoordelijk voor de tolerantie van het foetale semiallograft. Oestrogeen en progesteron hebben in principe een stimulerende invloed op de Th2-type lymfocyten (figuur 1). Tijdens de zwangerschap zijn immuunregulerende cytokines en cellen aanwezig in de bloedcirculatie van de moeder en gaan accumuleren in de decidua. Hierdoor worden de symptomen van



Figuur 1. Progesteron en oestrogenen hebben verschillende effecten op de T-cellen, waardoor de productie van IL-17 geremd wordt en die van IL-4 en IL-10 juist wordt gestimuleerd. Samen met de expansie van de regulatoire T (Treg)-cellen worden Th1/Th17-type auto-immuunziekten als psoriasis gedurende de zwangerschap doorgaans beter en Th2-type auto-immuunziekten als atopisch eczeem juist slechter (geadapteerd en in het Nederlands vertaald uit Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, et al. Clin Mol Allergy 2016;14:11).

een bestaande auto-immuunziekte gunstig of ongunstig gemoduleerd. Th1/Th17-type auto-immuunziekten worden tijdens zwangerschap beter, zoals psoriasis, reumatoïde arthritis, multipale sclerose en ziekte van Graves, terwijl Th2-type auto-immuunziekten zoals atopisch eczeem, systemische lupus erythematosus (SLE) en systemische sclerodermie juist erger worden. Dit predominant Th2-type fenomeen vormt ook de verklaring waarom jeuk veelvuldig kan optreden gedurende de zwangerschap (pruritus gravidarum). Immunologisch gezien is jeuk een Th2-type gerelateerd klinisch symptoom. Als een auto-immuunziekte zich verbetert tijdens de zwangerschap, dan kan post partum al gauw een exacerbatie optreden. [1] Ondanks de lagere aantallen CD8⁺-T-cellen is de cytotoxische capaciteit van elk van deze cellen duidelijk meer in vrouwen. Alle onderdelen van het aangeboren (*innate*) immuunsysteem, zoals het toll-like receptor (TLR)-traject, antigeenpresenterende cellen, macrofagen, neutrofiële granulocyten en naturalkiller (NK)-cellen, zijn doorgaans actiever bij vrouwen. Tijdens de zwangerschap betekent dit dat een auto-inflammatoir syndroom (vroeger periodiekkortssyndroom genoemd) heftiger in beloop kan worden. Het is dan ook belangrijk de behandeling met de anti-IL-1 anakinra te continueren tijdens zwangerschap. [2]

THYMUS IN ZWANGERSCHAP

Onderzoekers van Linköping University in Zweden hebben bestudeerd of de thymus betrokken zou kunnen zijn in de immuunsysteemmodulatie in een zwangere vrouw. [3] De thymus speelt een belangrijk bepalende rol in het immuunsysteem. Wat we op dit moment weten over de thymus in de zwangerschap komt uit studies in muizen. Tijdens de zwangerschap wordt de thymus kleiner en de productie van T-cellen neemt af. Bij muizen leidt deze afname van het aantal T-cellen tot een verzwakking van het immuunsysteem, waardoor de foetus beter kan worden verdragen. De verschillende types T-cellen werden onderzocht in het bloed van 56 zwangere en 30 niet-zwangere vrouwen. De output van T-cellen van de thymus blijkt niet veranderd te zijn in de zwangerschap. Wel is de output van regulatoire T (Treg)-cellen evident toegenomen. Deze resultaten kunnen verklaren hoe de moeder niet alleen de foetus adequaat kan tolereren, maar ook haar verdediging blijft behouden tegen mogelijke infecties. [3] De eerste *Human Cell Atlas*-studie van de vroege zwangerschap bij de mens heeft aangetoond hoe het maternale immuunsysteem wordt beïnvloed door de cellen uit de zich ontwikkelende placenta. Door 70.000 enkele cellen te bestuderen in de placenta en het baarmoederdeel dat in contact staat met de placenta, is het nu duidelijk dat door een bepaalde communicatie tussen deze cellen de immunrespons kan worden gemoduleerd waardoor een succesvolle zwangerschap mogelijk wordt gemaakt. [4]

IMMUUNMODULERENDE THERAPIE

In het algemeen geldt dat bij patiënten met IMID alle geneesmiddelen tijdens een zwangerschap worden afgeraden. Bij zwangerschap en lactatie zijn systemische corticosteroiden niet schadelijk voor het kind. [5] Wel kunnen de bijwerkingen bij de moeder problemen veroorzaken bij het ongeboren kind, zoals hypertensie en zwangerschapsdiabetes. Tijdens de zwan-

Als een auto-immuunziekte zich verbetert tijdens de zwangerschap, dan kan post partum al gauw een exacerbatie optreden.

gerschap wordt aangeraden systemisch gebruik te maken van hydrocortison, prednisolon, prednison en methylprednisolon en niet dexamethason en betamethason aangezien deze twee laatstgenoemde via de placenta bij het kindje kunnen komen. De andere corticosteroiden worden in de placenta afgebroken, waardoor slechts 10% het ongeboren kindje bereikt. Tijdens de zwangerschap is het gebruik van topicale corticosteroiden voor op de huid veilig. Deze veiligheid is ook voor lactatie van toepassing. Hydroxychloroquine komt tijdens de zwangerschap via de placenta bij het kind. Wanneer de dagelijkse dosering hydroxychloroquine niet de 400 mg overschrijdt, is de kans op aangeboren afwijkingen niet hoger dan normaal. Methotrexaat dient te allen tijde vermeden te worden bij zwangerschap en lactatie. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat het ongeboren kindje ernstig gehandicapt raakt of overlijdt. Methotrexaat komt in de moedermelk en kan schadelijk zijn voor het kind. Azathioprine is pas werkzaam als het is omgezet in de werkzame metabooliet 6-mercaptopurine (6-MP). Zowel azathioprine als 6-MP komen bij het ongeboren kindje terecht. Hoewel er tot nu toe geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen lijkt te zijn, kan het kindje wel hematologische afwijkingen ontwikkelen. Zowel azathioprine als 6-MP komen in de moedermelk terecht en zijn schadelijk voor de baby. Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van dimethylfumaraat tijdens de zwangerschap bekend. Mycophenolzuur en de prodrug mycophenolaatmofetil zijn bij de mens sterk teratogeen. Uit onderzoeksgegevens is bij de mens schadelijkheid gebleken: er is aanzienlijk meer kans op spontane abortus (45-49% van de zwangere vrouwen) en congenitale misvormingen (23-27%).

BIOLOGICS EN ZWANGERSCHAP

Voor vrouwelijke psoriasispatiënten met actieve kinderwens of zwangere psoriasispatiënten wordt de recent geregistreerde biologic certolizumab pegol aangeraden, gevolgd door achtereenvolgens etanercept, ustekinumab en adalimumab. Certolizumab pegol is een gepegyleerd monoklonaal antilichaam dat TNF-alfa remt. In een studie van zwangere vrouwen die met certolizumab pegol worden behandeld voor verschillende inflammatoire aandoeningen, werd minimale tot geen placentaoverdracht aangetoond van certolizumab pegol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Ook vindt er vrijwel geen overdracht van certolizumab pegol uit plasma op moedermelk plaats. Bij de mens zijn er onvoldoende gegevens bekend over de invloed van dupilumab tijdens zwangerschap. Bij dieren werden geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Dupilumab komt in de moedermelk; bij borstvoeding wordt het gebruik hiervan ontraden.

LITERATUUR

1. Piccinini MP, Lombardelli L, Logiodice F, et al. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy* 2016;14:11.
2. Youngstein T, Hoffmann P, Lane T, et al. International experience of pregnancy outcomes in auto-inflammatory syndromes treated with Interleukin-1 inhibitors. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13(Suppl 1): O67.
3. Hellberg S, Mehta RB, Forsberg A, et al. Maintained thymic output of conventional and regulatory T cells during human pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.023
4. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature* 2018;563(7731):347 DOI: 10.1038/s41586-018-0698-6.
5. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.

SAMENVATTING

Auto-immuunziekten die geassocieerd zijn met Th1-/Th17-type cellen worden beter tijdens de zwangerschap. Dit komt omdat Th2-type cytokines dan dominant zijn, wat belangrijk is voor de tolerantie van het foetale semiallograft. Oestrogeen en progesteron hebben in principe een stimulerende invloed op deze Th2-type celactiviteit. Het aangeboren (*innate*) immuunsysteem is doorgaans actiever bij vrouwen. Tijdens de zwangerschap kan een auto-inflammatoir syndroom een ernstiger beloop hebben. Door de thymus voortgebrachte regulatoire T (Treg)-cellen zijn verantwoordelijk voor de inhibitie van Th1- en Th17-cellen tijdens zwangerschap. In het algemeen geldt dat bij vrouwelijke patiënten met een immuungemedieerde inflammatoire aandoening (IMID) alle geneesmiddelen tijdens een zwangerschap worden afgeraden. Methotrexaat en mycofenolzuur/mycofenolaatmofetil zijn absoluut gecontraïndiceerd bij zwangerschap. De biologic certolizumab pegol is de beste optie bij psoriasis tijdens de zwangerschap.

TREFWOORDEN

zwangerschap – auto-immuunziekten – thymus – Th2-cel – geneesmiddelen – biologics

SUMMARY

Autoimmune diseases associated with Th1/Th17-type cells improve during pregnancy. This is because the Th2-type cytokines are dominant during pregnancy, which is important for the tolerance of the fetal semiallograft. Estrogen and progesterone stimulate the Th2-type cell activity. The innate immune system is usually more active in women. During pregnancy an autoinflammatory syndrome may worsen. Treg cells from the thymus are responsible for the inhibition of the Th1 and Th17 cells during pregnancy. In general, female patients with immune mediated inflammatory diseases should avoid all medicines during a pregnancy. In pregnancy there is an absolute contraindication for methotrexate and mycophenolic acid/mycophenolate mofetil. During pregnancy the biologic certolizumab pegol is the best treatment option for psoriasis.

KEYWORDS

pregnancy – autoimmune diseases – thymus – Th2 cell – drugs – biologics

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Pyoderma gangrenosum: the good, the bad and the ugly

D.M.W. Balak

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich klassiek uit met pijnlijke ulceratieve huidafwijkingen met erythemateuze en ondermijnde wondranden gelokaliseerd aan de onderste extremiteiten. [1-3] Anders dan de naam doet vermoeden heeft PG geen infectieuze etiologie, maar betreft het een inflammatoire aandoening waarin auto-inflammatoire mechanismen waarschijnlijk een belangrijke pathofysiologische rol vervullen. [4]

Het stellen van de diagnose PG is niet eenvoudig door het ontbreken van pathognomonische of specifieke klinische en histopathologische kenmerken. PG wordt beschouwd als een diagnose per exclusionem, hoewel het uitsluiten van andere inflammatoire, infectieuze en ulceratieve aandoeningen in de praktijk lastig kan zijn door een grote overlap in klinische presentatie. [5] Initiële misdiagnoses en vertraging in het stellen van de diagnose PG zijn daardoor veelvoorkomend en kunnen aanleiding geven tot significante morbiditeit. [6,7] Ook de behandeling van PG kan problemen opleveren. [8]

De afgelopen jaren zijn nieuwe bevindingen en observaties omtrent PG gepubliceerd. In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de nieuwe inzichten die klinisch relevant zijn voor de diagnostiek en de behandeling van PG.

KENMERKEN VAN PG

De meest voorkomende klinische presentatie van PG is een pustel of papel die zich in korte tijd ontwikkelt tot een pijnlijk ulcus met erythemateuze tot livedo gekleurde opgeworpen wondranden die tevens ondermijnd kunnen zijn. Twee andere bevindingen passend bij PG zijn pathergie, dat bij circa 20 tot 30% van de patiënten met PG wordt waargenomen, en systemische verschijnselen zoals koorts en verhoogde ontstekingswaarden in het bloed. [1]

Naast de klassieke ulceratieve vorm van PG worden nog drie andere klinische varianten onderscheiden: bulleuze, vegetatieve en pustulaire PG. De kenmerken van deze minder frequent voorkomende vormen van PG zijn samengevat in tabel 1. PG kan ook worden ingedeeld naar de lichaamslocatie die is aangedaan: peristomale, genitale, postoperatieve en extracutane PG.

Tabel 1. Overzicht van verschillende klinische vormen van pyoderma gangrenosum.

Vorm	Klinische kenmerken	Histopathologische kenmerken	Associaties
Ulceratieve (klassieke) PG	Pijnlijke pustels of noduli die snel ontwikkelen tot ulcera met opgeworpen en ondermijnde wondranden en omringend erytheem. Voorkeurslocaties onderste extremiteiten (m.n. pretibiaal). Heling met atrofische of cribriforme littekens.	Neutrofiel dermaal ontstekingsinfiltraat	Inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, monoclonale gammopathieën
Bulleuze (atypische) PG	Blauwgrijze bullae die snel eroderen tot superficiële ulceraties. Voorkeurslocaties gelaat en bovenste extremiteiten. Door sommigen beschouwd als bulleuze vorm van morbus Sweet.	Supepidermale blaarvorming met epidermaal en dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat	Hematologische maligniteiten
Vegetatieve (superficiële granulomateuze) PG	Solitaire oppervlakkige ulcus met vegetatieve wondranden. Voorkeurslocatie romp	Pseudo-epitheliomateuze hyperplasie of een palissaderende granulomateuze ontstekingsreactie	Geen
Pustulaire PG	Multipale pijnlijke pustels met een erythemateuze halo. Voorkeurslocatie onderste extremiteiten. Pyostomatitis vegetans (oraal variant)	Subcorneale pustelvorming of perifolliculair neutrofiel ontstekingsinfiltraat	Inflammatoire darmziekten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

Postoperatieve PG ontstaat vaak binnen twee weken na mamma- of abdominale chirurgie en kan worden verward met een fasciitis necroticans. Extracutane PG is zeer zeldzaam en wordt gekenmerkt door steriele neutrofiele ontstekingsinfiltraten die kunnen ontstaan in onder andere de longen. [9]

PG EN ANDERE AANDOENINGEN

PG kan idiopathisch voorkomen, maar in circa 50% van de gevallen is PG geassocieerd met een onderliggend lijden. [1] De sterkste associaties zijn aangetoond voor inflammatoire darmziekten, (reumatoïde) artritis en hematologische maligniteiten. In een Amerikaans retrospectief onderzoek bleek de associatie tussen comorbiditeit en het ontwikkelen van PG afhankelijk te zijn van de leeftijd. [10] Bij patiënten met PG jonger dan 65 jaar kwamen inflammatoire darmziekten frequent voor, terwijl patiënten ouder dan 65 jaar vaker een diagnose hadden van reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew, maligniteit en hematologische aandoeningen. Minder frequent voorkomende associaties zijn gerapporteerd voor onder andere systemische lupus erythematoses (SLE), sarcoïdose en hepatitis C. [9]

PG kan in zeldzame gevallen voorkomen in het kader van een genetische auto-inflammatoire syndroom. Bij een combinatie van PG met (ernstig) acne, hidradenitis suppurativa en/of artritis moet hieraan worden gedacht. Drie auto-inflammatoire syndromen worden momenteel onderscheiden: *het pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne* (PAPA)-syndroom, *het pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis* (PAPASH)-syndroom en *het pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis* (PASH)-syndroom. [11]

DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR PG

In 2018 publiceerde een internationale onderzoeksgroep criteria voor het stellen van de diagnose ulceratieve PG. [12] Via een delphimethode werd onder internationale experts consensus bereikt over een set van negen diagnostische criteria. De diag-

Tabel 2. Diagnostische criteria voor (ulceratieve) pyoderma gangrenosum zoals opgesteld door Maverakis et al. (2018). [12]

Major criterium (vereist)	Aantonen van een neutrofiel infiltraat in een biopsie afgenomen van de rand van een ulcus
Minor criteria (minimaal 4 vereist)	Negatieve (histologische) onderzoeken voor infectie
	Pathergie
	Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis
	Anamnese van een papel, pustel of vesikel die snel ulcereert
	Perifeer erytheem, ondermijnde wondranden en pijn t.p.v. het ulcus
	Multipel ulceraties (met minimaal 1 ulcus t.p.v. voorzijde onderbeen)
	Heling van ulceraties met cribriforme of atrofische littekens
	Afname van ulcusgrootte binnen 1 maand na start immunosuppressieve behandeling

nose PG kan gesteld worden met één major criterium en minimaal vier van acht minor criteria, waarmee een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 90% wordt bereikt (tabel 2). Deze criteria geven handvatten voor de praktijk en zijn behulpzaam om af te stappen van PG als diagnose per exclusionem. Desalniettemin blijft het van belang om andere aandoeningen, zoals vasculitis, trombo-embolische oorzaken, maligniteit en infectie, zo goed mogelijk uit te sluiten. [13]

STRATEGIEËN BIJ VERDENKING OP PG

De evaluatie van een patiënt met verdenking op PG is niet eenvoudig gezien de non-specifieke kenmerken van PG, de brede differentiële diagnose bij PG en de potentiële associatie met diverse interne aandoeningen.

Een volledige anamnese, lichamelijk onderzoek en histopathologisch onderzoek is aangewezen bij elke patiënt met verdenking op PG (figuur 1). Het histopathologisch onderzoek laat geen specifiek beeld zien voor PG, maar is noodzakelijk om andere diagnoses (in het bijzonder infectie en maligniteit) uit te sluiten. [1] Bepaling van bloedbeeld met differentiatie wordt aanbevolen als laboratoriumonderzoek. [10] Additioneel laboratoriumonderzoek naar onder andere ANCA, ANA en antifosfolipiden kan op indicatie worden verricht.

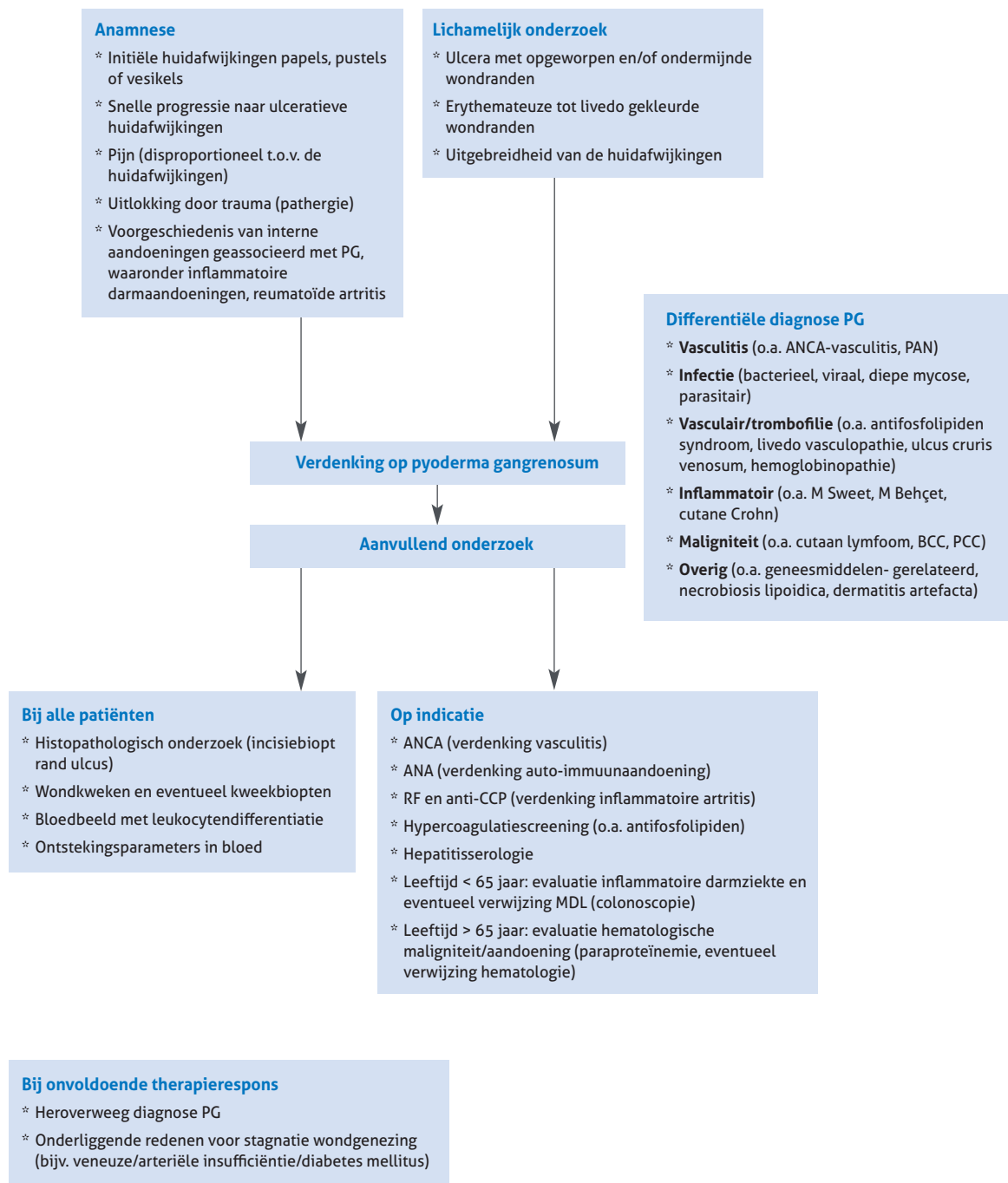
Verder aanvullend onderzoek naar een onderliggende interne aandoening wordt verricht met inachtneming van onder andere de leeftijd van de patiënt. [10] Het lijkt rationeel om bij patiënten onder de 65 jaar bij aanwijzingen voor een inflammatoire darmziekte door te verwijzen naar een maag-darm-leverarts voor evaluatie en eventuele colonoscopie. Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient een hematologische maligniteit/aandoening uitgesloten te worden.

BEHANDELING VAN PG

De behandeling van PG is gestoeld op twee grote pijlers: remming van de neutrofiele inflammatie en wondgenezing. [1]

Tabel 3. Overzicht van verschillende behandelopties voor pyoderma gangrenosum.

Lokale therapie	Topicale/intralesionale corticosteroïden Topicale immunomodulatoren (tacrolimus zalf)
Systemische therapie	Topicaal ciclosporine
	Corticosteroïden
	Ciclosporine
	TNF-alfa-antagonisten
	Dapson
	Tetracyclines
	Clindamycine/rifampicine
	Methotrexaat
	Azathioprine
	Mycofenolaatmofetil
	Intraveneuze immunoglobulines
	Cyclofosfamide
	Interleukine-1-antagonisten
	Interleukine-12/23-antagonisten



Figuur 1. Aandachtspunten in de evaluatie voor pyoderma gangrenosum.

Initieel dient het doel van de behandeling het stoppen van de inflammatie te zijn; in tweede instantie moet de behandeling bij PG gericht zijn op wondgenezing. Er zijn meerdere behandelopties beschreven voor PG, maar voor het merendeel van de behandelingen is de ondersteunende bewijskracht laag en consensusrichtlijnen ontbreken. Voor een optimaal management van PG is een multimodale behandeling aangewezen met het combineren van lokale therapie, optimaal wondverzorgingsbeleid en op indicatie systemische immunosuppressieve therapie (tabel 3). Behandeling van een eventueel onderliggende aandoening leidt tot betere uitkomsten voor PG. Lokale therapie is de aangewezen eerstelijnsbehandeling

voor milde en gelimiteerde vormen van PG. Topicale corticosteroiden zijn bij PG de meest beschreven lokale behandeling. Andere lokale behandelopties zijn intralesionale corticosteroiden, topicale immunomodulatoren (tacrolimus zalf) en topicale ciclosporine. Systemische corticosteroiden (dosering 0,5 tot 1,0 mg/kg lichaamsgewicht) vormen de hoeksteen in de systemische behandeling van PG. In geval van ernstige of snel uitbreidende vormen van PG zijn hogere doseringen (2,0 mg/kg verdeeld over twee doseringen per dag) en methylprednisolon per intraveneuze toediening een optie. Kenmerkend voor PG is een relatief snelle respons met afname van pijn en omringend

erytheem binnen 1-2 weken na start van systemische immuносuppressieve behandeling. Gezien het ontbreken van objectieve PG-uitkomstmaten zijn pijn en de mate van inflammatie (i.e. de erythemateuze wondranden) momenteel de best beschikbare indicatoren om immuносuppressieve therapie gestaag af te bouwen. [1,14,15] Dit geldt vooral voor systemische corticosteroïden, waarbij de balans tussen werkzaamheid en toxiciteit goed afgewogen dient te worden. Steroïdsparende eerstelijns systemische behandelopties zijn ciclosporine en anti-TNF-alfa biologics. In een pragmatische gerandomiseerde trial uit Engeland bleek systemische corticosteroïden (0,75 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en ciclosporine per os (4 mg/kg lichaamsgewicht per dag) vergelijkbaar qua werkzaamheid en snelheid van respons. [16]

De lijst met tweedelijns therapieën voor PG is groot en omvat onder andere methotrexaat, azathioprine, dapson, intraveneus immunoglobulines, interleukine-1-antagonisten en interleukine-12/23-antagonisten. [17]

CONCLUSIES

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame neutrofiele dermatose die kan voorkomen als geïsoleerde aandoening, in associatie met een onderliggende interne aandoening, of in het kader van een genetische auto-inflammatoir syndroom. Tijdige herkenning en behandeling van PG voorkomt morbiditeit maar blijkt in de praktijk niet eenvoudig. Door een toename in wetenschappelijke interesse voor PG zullen voortschrijdende inzichten hopelijk gaan leiden tot betere diagnostische en therapeutische mogelijkheden voor PG.

LITERATUUR

1. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(6):1009-22.
2. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43(11):790-800.
3. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006;333(7560):181-4.
4. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol* 2018;178(3):595-602.
5. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347(18):1412-8.
6. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(3):225-33.
7. Haag CK, Nutan F, Cyrus JW, et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: A review. *J Trauma Acute Care Surg* 2018 Oct 23.
8. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(3):355-72.
9. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351(9102):581-5.
10. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. the association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):409-13.
11. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes:

pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(4):555-62.

12. Maverakis E, Ma C, Shinkai K. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: A Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):461-6.
13. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. In response to: "New validated diagnostic criteria for pyoderma gangrenosum". *J Am Acad Dermatol* 2018. pii: S0190-9622(18)33083-4.
14. Dorrell DN, Huang WW. Assessing the severity of pyoderma gangrenosum: a need for validated measurement tools. *Br J Dermatol* 2019;180(1):217-8.
15. Wilkes SR, Williams HC, Ormerod AD, et al. United Kingdom dermatology clinical trials network STOP GAP team. Is speed of healing a good predictor of eventual healing of pyoderma gangrenosum? *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1216-20.e2.
16. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. UK Dermatology clinical trials network's STOP GAP Team. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*;350:h2958.
17. Mekkes JR. Treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2015;350:h3175.

SAMENVATTING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich klassiek uit als pijnlijke ulcera met opgeworpen en ondermijnde paarsrode wondranden (*the ugly*), die vaak niet eenvoudig te diagnosticeren en te behandelen zijn (*the bad*). Recente studies hebben nieuwe inzichten opgeleverd in de diagnostiek en behandeling van PG (*the good*). In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de nieuwe klinisch relevante inzichten bij PG.

TREFWOORDEN

neutrofiele dermatose – ulcus – auto-inflammatie – pathergie – vasculitis – immuносuppressiva – biologics

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic dermatosis that can present with painful skin ulcers with erythematous and undermining wound borders ('the ugly'), that are difficult to diagnose and to treat ('the bad'). Recent studies have provided new insights into the diagnostics and treatment of PG ('the good'). In this article a comprehensive overview is given of the novel insights that have clinical relevance for the diagnostic approach and management of PG.

KEYWORDS

neutrophilic dermatosis – ulcers – auto-inflammation – pathergy – vasculitis – immuносuppressants – biologics

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl



Mastocytose, een update voor de dermatoloog

J.N.G. Oude Elberink

Mastocytose is een chronische hematologische ziekte waarbij een overmatige deling plaatsvindt van mestcellen, vaak als gevolg van een activerende mutatie van de Kit-receptor (D816V-mutatie). Het is een zeldzame aandoening met een geschatte prevalentie van 13 per 100.000 Nederlanders.

Traditioneel wordt de ziekte verdeeld in cutane mastocytose (CM) en systemische mastocytose (SM). CM wordt vaker gezien bij kinderen, terwijl de meerderheid van volwassenen de diagnose SM heeft met of zonder CM. Bij de meerderheid van de kinderen is er CM zonder histologisch duidelijke betrokkenheid van andere organen.

Huidlaesies bij mastocytose zijn zeer heterogeen en kunnen zowel lokaal als gedissemineerd zijn. In 2015 publiceerde een internationale taskforce een nieuwe classificatie, alsmede criteria voor de diagnose.

Aanbevolen wordt de typische maculopapulaire huidlaesies (voorheen urticaria pigmentosa) onder te verdelen in twee varianten, namelijk een monomorfe variant met kleine maculopapulaire laesies, meestal gezien bij volwassen patiënten, en een polymorfe variant met grote onregelmatig gevormde laesies, meestal waargenomen bij kinderen. Deze afbakening heeft prognostische implicaties: bij kinderen met de polymorfe variant verdwijnen de klachten vaak in de puberteit, terwijl bij kinderen met de monomorfe variant de laesies vaak aanhouden tot op volwassen leeftijd en er vaker sprake is van een SM. Voor het stellen van de diagnose CM blijven de macroscopisch zichtbare, typische huidlaesies het belangrijkste criterium voor betrokkenheid van de huid bij mastocytose. De taskforce beveelt aan om het teken van Darier aan dit criterium toe te voegen. Het teken van Darier is specifiek voor mastocytose en positief bij bijna alle kinderen en de meeste volwassenen met cutane mastocytoselaesies.

Voor het stellen van de diagnose SM zijn meerdere criteria nodig, ofwel 1 major en 1 minor, of 3 minor criteria. Het major criterium betreft de aanwezigheid van ten minste 2 mestcel-aggregaten (> 15 mestcellen) in het beenmerg, de minor criteria zijn een tryptase > 20 µg/L, > 25% spoelvormige mestcellen, een aangetoonde c-Kit-mutatie en/of de aanwezigheid van CD25. De symptomen van SM zijn zeer heterogeen en het is dan ook niet duidelijk wanneer er gedacht moet worden aan mastocytose. Bekende presenterende symptomen, los van de

huidafwijkingen, zijn onder meer anafylaxie na een insecten-stek, flushing, diarree, invaliderende vermoeidheid en/of osteoporose, vooral bij mannen vaak al op jonge leeftijd. In de presentatie zal tevens worden ingegaan op de volgende knelpunten:

1. Mastocytose wordt vaak niet, of pas laat, herkend door de meeste medici;
2. De diagnostiek is vrij vaak incompleet doordat er de noodzaak niet van wordt ingezien en/of laboratoria ongevoelige technieken gebruiken;
3. Met name voor indolente systemische mastocytose geldt dat deze patiënten soms onderbehandeld worden door onvoldoende kennis van de mogelijkheden en ook van de impact op het leven van een patiënt;
4. De follow-up van mensen met mastocytose is inconsistent tussen behandelaars/centra. Wij vermoeden dat patiënten relatief vaak uit controle verdwijnen.
5. Er is nog veel onduidelijkheid over de work-up en behandeling van mastocytose bij kinderen.

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

	Adulthood-onset mastocytosis	Childhood-onset mastocytosis
Most frequent category of mastocytosis	ISM	CM
Typical course of the disease	Chronic	Temporary
Frequency of anaphylaxis (%)	50	< 10
Typical tryptase level (µg/l)	> 20	< 20
Typical location of KIT mutation	Exon 17, most frequently KIT D816V	Exon 8, 9, 11 or 17, or absent
Most frequent type of cutaneous lesions	Maculopapular	Maculopapular
Typical morphology of maculopapular lesions	Monomorphic	Polymorphic
Typical size of maculopapular lesions	Small	Large
Typical distribution of maculopapular lesions	Thigh, trunk	Trunk, head, extremities

CORRESPONDENTIEADRES

Hanneke Oude Elberink

E-mail: j.n.g.oude.elberink@umcg.nl

Internist-allergoloog, Nederlands Mastocytose Centrum Groningen (NMCg) en onderafdeling Allergologie, Interne Geneeskunde, UMCG, Groningen



Nail biopsies

E. Haneke

Nail diseases are generally held to be challenging in diagnosis and treatment and many physicians are very reluctant to take a biopsy. Thus, non-invasive diagnostic methods are often performed that are time-consuming, expensive and often do not allow a conclusive diagnosis to be made. However, a definitive correct diagnosis is needed before embarking on a long-term therapy that is potentially hazardous.

PREREQUISITES OF A NAIL BIOPSY

A histopathological diagnosis cannot be better than the biopsy, which is crucial in onychology. This requires in-depth knowledge of nail anatomy, at least some basics of nail pathology and how nail changes develop, skills in atraumatic surgery, and how to manage potential complications. Alterations of the nail plate surface derive from the apical matrix, those of the nail plate substance from the proximal to the distal matrix, and nail bed changes remain under the nail. Pigment that is localized in the middle layer of the nail originates in the middle matrix, whereas a melanocyte lesion in the nail bed cannot give pigment to the nail plate. [1]

PATIENT PREPARATION

Except for nail plate only biopsies, anaesthesia and sterile conditions are necessary. The patient has to be aware that there might be some pain after the anesthesia waned off. Smoking is forbidden prior to any nail surgery and sports activities should be stopped until at least a week after biopsy. [2] The extremity is elevated for 24-48 hours, and the patients should bring a large open shoe in case of a toenail biopsy. [3]

ANAESTHESIA

After disinfection, local anaesthesia is applied. Some prefer a so-called distal fan block, which is in fact just a local infiltration anaesthesia, others perform a proximal finger block the advantage of which is not to interfere with cytological details of the biopsied soft tissue. [4]

The local anaesthetic agent of our choice is ropivacaine 1% as it works as fast as lidocaine and as long as bupivacaine, i.e. usually longer than 12 hours. Lidocaine, mepivacaine or another agent may be used but their duration of action is much shorter. Although adrenaline in a fixed concentration of 1:200,000 does not cause complications we do not use it as we prefer a tourniquet.

BIOPSY TECHNIQUES

Nail clippings give a lot of information about fungal infection, potential nail psoriasis, causes of leukonychia and nail pigmentation, particularly in longitudinal melanonychia.

The nail is cleansed with a simple alcohol swab and as much of the nail plate plus subungual keratin as possible is clipped off. This material may be fixed in formalin or submitted dry to the lab. *Cytologic smears* may allow herpes simplex/herpes zoster and pemphigus to be diagnosed. The blister roof may be examined for the degree of necrosis to differentiate epidermal necrolysis from other blistering conditions.

Shave biopsies are adequate for superficial lesions of the paronychia skin, e.g. for pigment spots or vesicles in case of a suspected viral vesicle. The specimen is transferred to filter paper, stretched out and fixed in formalin as usual.

Punch biopsies may be performed from any part of the nail unit. Their diameter should not exceed 4 mm for nail bed and 3 mm for matrix biopsies. Whether or not the overlying nail plate is avulsed depends on the clinical diagnosis as well as the thickness and hardness of the plate. To soften the nail the digit may be immersed into warm water for 10 minutes prior to punching through the nail. However, as the consistency of the nail and the underlying soft tissue are very different the plate usually shears off the nail bed or matrix and often remains in the punch from where it has to be taken out with the help of an injection needle #30, the tip of which had been bent 100° to form a tiny hook. The punch is usually run down to the bone from where it is dissected with pointed iris scissors. The punch hole is left for second intention healing or a piece of collagen foam may be pressed in to stop the bleeding. If the soft tissue and the plate are separated they should be submitted in different fixation jars.

Punching through the proximal nail fold, underlying nail and matrix down to the bone is very rarely indicated and retrieving the tissue cylinder without the specimen falling into several pieces is difficult.

Fusiform biopsies may be taken from any nail region. The orientation of their long axis is important as it should always be in transverse direction in the matrix and longitudinally in the nailbed. A narrow spindle is sufficient as it will be sectioned longitudinally in the lab, which has to be indicated for the technician by the surgeon. A fusiform matrix biopsy's distal incision line should be parallel to the border of the lunula. It is sutured with 6-0 absorbable stitches, e.g. Vicryl rapid®.

Dermaticum Freiburg, Germany; Dept Dermatol, Inselspital, Univ Bern, Switzerland; Centro Dermatol Epidermis, Inst CUF, Porto, Portugal; Kliniek voor Huidziekten, Univ Hosp, Gent, Belgium

The biopsy specimen is oriented on filter paper before immersion into the fixative.

The lateral longitudinal nail biopsy is the most versatile technique for all nail disorders. It comprises the proximal nail fold, matrix, nail bed, nail plate and hyponychium. It often allows to histologically follow the course of a nail disorder for a period of several months. After softening the nail with a warm bath, the first incision starts at the distal crease of the distal interphalangeal joint and is carried distally and on the bone with a straight line through the proximal nail, nail plate, matrix, nailbed to the digit tip. The second incision starts 3mm lateral from the first and runs parallel to it through the lateral sulcus till the hyponychium. The two incisions are joined proximally in a slightly slanted manner to be sure that no proximal-lateral matrix remnant will be left. The whole narrow long tissue block is dissected from the bone using pointed sharp scissors. The narrow defect is sutured with 5-0 stitches. The tissue specimen is fixed as usual.

The superficial tangential biopsy is ideal for the diagnosis of superficial matrix and nailbed lesions, particularly for the diagnosis of longitudinal melanonychia. [5] The proximal nail fold is incised on both sides and separated from the underlying nail to allow it to be reclined. The nail is cut transversely beyond the brown band at about 5 mm distal from the suspected distal margin of the lesion, detached from the matrix and elevated in a trap-door manner to expose the melanocyte spot in the matrix. A shallow incision is carried around the lesion about 1 mm deep with an adequate safety margin, usually 3-5 mm. A #15 scalpel is laid on the neighbouring matrix and gently pressed down. With sawing motions, the lesion is tangentially removed. The specimen is about 0.8 mm thick so that the scalpel blade is seen shining through the tissue specimen. This is transferred to filter paper and stretched out to give a perfectly flat specimen. Fixation is as usual. [6]

PROCESSING OF TISSUE SPECIMENS

The aim of any nail biopsy is its histopathological examination. Nails are feared for their resilience to sectioning and staining. There are many prescriptions how to treat nail biopsies to facilitate sectioning in the lab and indeed, many labs have their own recipes. Pure nail clippings may be softened overnight in 10% aqueous urea solution before formalin fixation and routine embedding. We have found the immersion of compound nail specimens in cedar wood oil for 3 (to 5) days after fixation to sufficiently soften the nail plate to allow good sections of the plate and soft tissue. Embedding, sectioning and staining are then as usual. This technique also permits immunohistochemical reactions to be performed. Hematoxylin & eosin as well as PAS are routinely performed.

READING NAIL SLIDES

Histological sections of nail biopsies are often difficult to read. They require experience in dermato- and onychopathology. However, reporting follows general rules in dermatopathology although some criteria are different: Where parakeratosis develops in epidermis this is usually orthokeratosis in the nail apparatus, spongiosis may be very obvious in the nail where it is usually lacking in the skin, e.g. ungual lichen planus or

psoriasis, inspissation of serum is frequently a sign of repeated minor trauma and must not be mistaken for an eczema or fungal elements. [7]

CONCLUSION

Histopathology is the gold standard in the diagnosis of nail diseases. It requires an optimal nail biopsy in terms of technique and localization, which in turn, is the prerequisite for a reliable diagnosis.

REFERENCES

1. Haneke E. *Anatomy of the nail unit and the nail biopsy*. *Semin Cutan Med Surg* 2015;34:95-100.
2. Richert B, Di Chiacchio N, Haneke E. *Nail Surgery*. New York-London: Informa healthcare, 2011.
3. Haneke E. *Anatomy, biology, physiology and basic pathology of the nail organ*. *Hautarzt* 2014;65:282-90.
4. Haneke E. *Nail surgery*. *Clin Dermatol* 2013;31:516-25.

The complete bibliography is, from three weeks after publication in this magazine, available at www.nvdv.nl.

ABSTRACT

Histopathology is the gold standard for almost all nail diagnoses. It may require additional examinations like direct microscopy and culture in case of suspected onychomycoses, X-ray for traumatic nail changes, ultrasound and magnetic resonance imaging for special lesions like particular tumors. For the histopathological examination, the biopsy has to be taken from the correct site, contain the necessary portions of the nail apparatus to allow a diagnosis to be made, to be large enough to be processable in the lab, and be stained with relevant routine and immunohistochemical reactions. The surgeon has to be familiar with the particular anatomy of the nail unit and the way how and where nail changes develop. Nail plate biopsies, which are simple nail clippings, give a high yield of positive results in onychomycoses and often also permit the differential diagnosis of nail psoriasis as well as to rule out some other nail conditions. Nail bed lesions may be diagnosed with a punch or fusiform biopsy, the latter being performed in a longitudinal arrangement. Matrix lesions may be punched with a maximum diameter of 3 mm, biopsied with a narrow transverse fusiform or a superficial tangential biopsy. The optimal biopsy is the lateral longitudinal nail biopsy as it takes a narrow piece of all nail unit components without leaving obvious sequelae.

KEYWORDS

nail biopsies – onychopathology – nail surgery – nail diagnoses

CORRESPONDENCE

Eckart Haneke

E-mail: haneke-nagel@t-online.de

Nageltumoren

L. Plusjé

Tumoren van de nagel, of meer correct het nagelcomplex, hebben door de aanwezigheid van de nagel een andere wijze van presentatie ten opzichte van soortgelijke tumoren in de huid. Meestal ontstaat deformatie van de nagel, onycholyse, onychodystrofie en/of subunguale/periuunguale pigmentatie.

Tumoren kunnen benigne en maligne zijn. [1,2] Enkele van deze tumoren zijn specifiek voor het nagelcomplex. De wijze waarop de tumoren zich presenteren hangt af van de locatie in het nagelcomplex, de mate van destructie door invasieve groei of de druk die op de matrix wordt uitgeoefend. Meestal betreft het een solitaire laesie. Sporadisch zijn meerdere digitati aangedaan zoals bij wratten en mucoïdpseudocysten.

BENIGNE TUMOREN (FIGUUR 1)

Meest frequent voorkomend zijn peri- en subunguale wratten, mucoïdpseudocyste, glomustumor en subunguaal fibrokeratoom. Ossale exostosen komen vaker voor bij kinderen (tabel 1).

De aanwezigheid van deze tumoren wordt gekenmerkt door deformatie van de nagel, erytheem en zelden dystrofie. Indien subunguaal aanwezig zal de nagel opgetild worden en een meer convex aspect krijgen. Indien gelokaliseerd in/onder het nagelbed treedt eveneens vormverandering op en onycholyse. Alleen wanneer gelokaliseerd in het meest proximale deel van de matrix kan dystrofie optreden met splijting van de nagel in lagen. Meestal blijft de nagel echter intact.

Klachten zijn meestal het gevolg van lokale druk, maar bij een glomustumor ook geluxeed door koude. In geval van dystrofie van de nagel die leidt tot splijting van de nagel ontstaan mechanische klachten doordat de nagel blijft haken aan kleding. Ook het cosmetisch storende aspect wordt vaak als klacht geuit.

MALIGNE TUMOREN (FIGUUR 2)

Maligne tumoren (tabel 1) zijn niet specifiek voor het nagelcomplex. Naast het acrale melanoom komen ook M. Bowen en

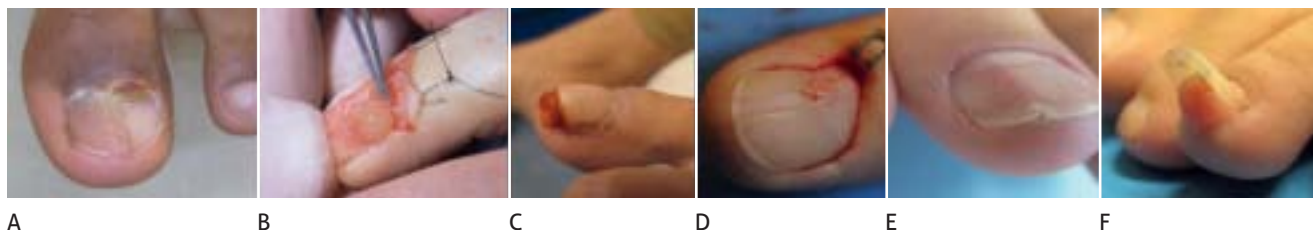
Tabel 1. Nageltumoren.

Benigne tumoren	Maligne tumoren
Mucoïdpseudocyste	M. Bowen
Verruca vulgares	Keratoacanthoom
Glomustumor	Plaveiselcelcarcinoom
Fibrokeratoom	Acrolentigineus melanoom
Exostose	Metastasen
Granuloma pyogenicum	
Onychomatricoma	

het plaveiselcelcarcinoom (PCC) frequent voor. De klinische presentatie kan weinig opvallend zijn. M. Bowen kan eenvoudig verward worden met verrucae vulgares. Het subunguaal PCC kenmerkt zich door een weinig opvallende erythemateuze grillige macula, indien gelokaliseerd in het nagelbed onder een meestal intacte nagel. Het PCC is meestal solitair en het betreft in het algemeen oudere patiënten.

Het acraal of subunguaal melanoom uit zich in het merendeel van de gevallen als een melanonychia. Eerste aanwijzing is het verschijnen van een gepigmenteerde longitudinale band. Verandering in het aspect van deze band (breder dan 3 mm, grilliger, polychroom) als ook de novo-pigmentatie van de proximale nagelplooi (teken van Hutchinson) zijn sterk aanwijzingen. Pas in een laat stadium ontstaat onychodystrofie door destructie van de matrix.

Uitzondering hierop vormt het amelanotische melanoom waarbij solitaire onychodystrofie met zwelling en erytheem de enige uiting is. Hallux en pollux zijn het meest frequent aangedaan. De ABCDEF-regel geeft enig houvast bij het beoordelen van de kans op een acraal melanoom (tabel 2).



Figuur 1. Benigne tumoren, A. Mucoïdpseudocyste, B. Glomustumor, C. Granuloma pyogenicum, D. Fibrokeratoom, E. Onychopapilloom, F. Subunguale exostoses.

Dermatoloog, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk



Figuur 2. Maligne tumoren, A. M. Bowen, B. Plaveicelcarcinoom, C en D. Subunguaal melanoom.

DIAGNOSTIEK

Gedegen kennis van de anatomie en fysiologie van het nagelcomplex alsmede zorgvuldige observatie en anamnese maken het vaak al mogelijk een diagnose te stellen.

Soms is aanvullend onderzoek echter noodzakelijk. Gebruik van eenvoudige doorlichting met een lamp (diafanie) kan aanvullende informatie geven over de locatie van een tumor. Een röntgenopname geeft waardevolle informatie over de aanwezigheid van exostosen en erosieve afwijkingen van de distale falanx. Overige beeldvormende technieken als echoscopie en MRI kunnen in complexe situatie aanvullende informatie geven.

Weefsel voor pathologie kan worden verkregen door punch-biopsie of middels een excisiebiopsie. Bij twijfel over de exacte locatie van de tumor verdient het aanbeveling de nagel te verwijderen om representatief materiaal te verkrijgen. Bij tumoren gelegen in de matrix heeft een transversale excisie de voorkeur. Bij discrepantie tussen het klinisch beeld en pathologie dient herhalen van het bipt overwogen te worden. Zeker bij sterke verdenking op een maligniteit ongeacht ongerief voor de patiënt of persoonlijke aversie aan de zijde van de dokter.

THERAPIE

Benigne tumoren behoeven alleen behandeling bij klachten. Partiële of volledige avulsie van de nagel is meestal noodzakelijk met reconstructie van het nagelbed of matrix. De matrix is kwetsbaar en dient zoveel mogelijk intact gelaten te worden. Bij iedere ingreep bestaat de kans op een lokaal recidief en iatrogene onychodystrofie. Dit moet uiteraard met patiënt voor de ingreep besproken worden. Soms kan, zoals bij de mucoïdcyste, volstaan worden met cryotherapie, coagulatie of sclerocompressiebehandeling met aethoxy 2% injectie in de cyste.

Anders is de situatie voor maligne tumoren. [1,3] M. Bowen kan behandeld worden met fotodynamische therapie, mits follow-up mogelijk is en de nagel de locatie niet aan het zicht onttrekt. Bij een keratoacanthomen volstaat weefselsparende resectie van de laesie. [4]

Alhoewel het biologisch gedrag van het subunguale PCC milder is met een geringere kans op metastasering dan bij muco-sale en cutane tumoren, verdient radicale excisie de voorkeur. Indien excisie met gepaste marge wordt uitgevoerd, resteert meestal weinig vitaal weefsel van nagelmatrix en nagelbed.

Tabel 2. ABCDEF-regel melanonychia/subunguaal melanoom.

A: (Age) leeftijd: (5-7e decade), blank, Aziatische of Afrikaanse origine
B: (Brown-black): melanonychia; bandbreedte > 3 mm
C: (Change) : verandering in kleur; dystrofie van de nagel
D: Digit affected): solitaire laesie of meerdere digiti; hallux/pollux
E: Extension pigment): pigmentatie ook in proximale en laterale nagelplooi (teken van Hutchinson)
F: Familieanamnese met atypische naevi/melanoom.

En bloc excisie tot op periost verdient voorkeur. Het defect kan gesloten worden met een volle dikte huidtransplantaat of een gesteelde transpositielap. Hier blijft de lengte en functie van de vinger behouden.

Voor het acraal melanoom geldt hetzelfde als voor het PCC. Er is geen bewijs dat amputatie van de aangedane vinger of teen leidt tot een betere overleving bij micro-invasieve melanomen. Behandeling in MDO verdient aanbeveling mede gezien eventueel noodzakelijke adjuvante therapie indien reeds sprake is van lymfogene metastasering.

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

SAMENVATTING

Bij tumoren van het nagelcomplex is door de aanwezigheid van de nagel de klinische presentatie anders dan soortgelijke tumoren in de huid. Tumoren, zowel benigne als maligne, kunnen aanleiding geven tot verandering van vorm en/of kleur van de nagel. In sporadische gevallen tot destructie van de nagel. Door gedegen kennis van anatomie en fysiologie van het nagelcomplex is in veel gevallen het stellen van een diagnose mogelijk. Aanvullend onderzoek kan bestaan uit röntgenopname, biopsieën, echo of MRI. Enkele veelvuldig voorkomende tumoren en de therapieën hiervoor worden besproken.

SUMMARY

Nail tumors have different clinical presentation compared to similar tumors in the skin because of the presence of the nail unit. Nail tumors may lead to alteration in form or colour of the nail. Only in sporadic cases will a nail tumor lead to destruction of the nail. Profound knowledge of the anatomy and physiology of the nail complex is mandatory in making a possible diagnosis. Additional investigations include excisional biopsies, simple x-ray, ultrasound and MRI. These may provide additional information about the type and location and bone involvement of tumors in the nail complex. In this article several frequently encountered nail tumors and their treatment will be discussed.

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Leon Plusjé

E-mail: lplusje@rkz.nl



Interventies voor nagelpsoriasis

C.I.M. Busard

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de update van de cochrane review *Interventies voor nagelpsoriasis*. In de afgelopen vier jaar is het aantal gerandomiseerde studies waarin de behandeling van nagelpsoriasis wordt onderzocht fors toegenomen. In deze update werden dertig studies toegevoegd aan de achttien studies reeds opgenomen in de voorgaande cochrane publicatie. Het totaal aantal patiënten dat na randomisatie een behandeling onderging was 7145, waarbij het merendeel werd behandeld met fosfodiësterase-4-remmers (apremilast), januskinase (JAK)-remmers (tofacitinib) of biologics. Relevante resultaten met implicaties voor de klinische praktijk zullen in dit artikel worden besproken.

STUDIEKARAKTERISTIEKEN

Een breed scala aan behandelingen werd onderzocht waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen lokale behandeling (topisch, radiotherapie, lasertherapie) en systemische behandeling (conventionele systemische behandeling, biologics en [nieuwe generatie] *small molecules*). Bij patiënten die geïnccludeerd werden in de studies was doorgaans sprake van nagelpsoriasis in het kader van psoriasis vulgaris of psoriasis arthropathica. Het aantal patiënten dat geïnccludeerd werd per studie varieerde tussen de 10 en 824.

UITKOMSTMATEN

De meeste studies maakten gebruik van een samengestelde uitkomstmaat waarbij de ernst en aanwezigheid van diverse kenmerken van nagelbed- en nagelmatrixaantasting (bijvoorbeeld onycholyse, subunguale hyperkeratose en pitting) werden gescoord door een (onafhankelijke) onderzoeker op meerdere momenten gedurende de studie. De *nail psoriasis severity index* (NAPSI) is het meest gebruikte voorbeeld van een dergelijke uitkomstmaat. Opvallend was echter dat er naast het gebruik van diverse uitkomstmaten tevens grote variatie werd gedetecteerd binnen eenzelfde uitkomstmaat (bijvoorbeeld twaalf variaties op de NAPSI). Slechts 20% van de studies rapporteerde een globale maat voor verbetering in ernst van nagelafwijkingen vanuit het perspectief van de patiënt. [1]

LOKALE BEHANDELING

Lokale behandelingen werden onderzocht op kleine schaal en zijn onder te verdelen in 3 categorieën; topische behandeling (n = 835 verdeeld over 18 studies), radiotherapie (n = 44 verdeeld over 3 studies) en behandeling met een *pulsed-dye laser* (n = 60 verdeeld over 2 studies). [2,3]

Voetnoten

¹= niet significant ten opzichte van lokale corticosteroïden

²= significant ten opzichte van placebo

³= niet significant ten opzichte van placebo

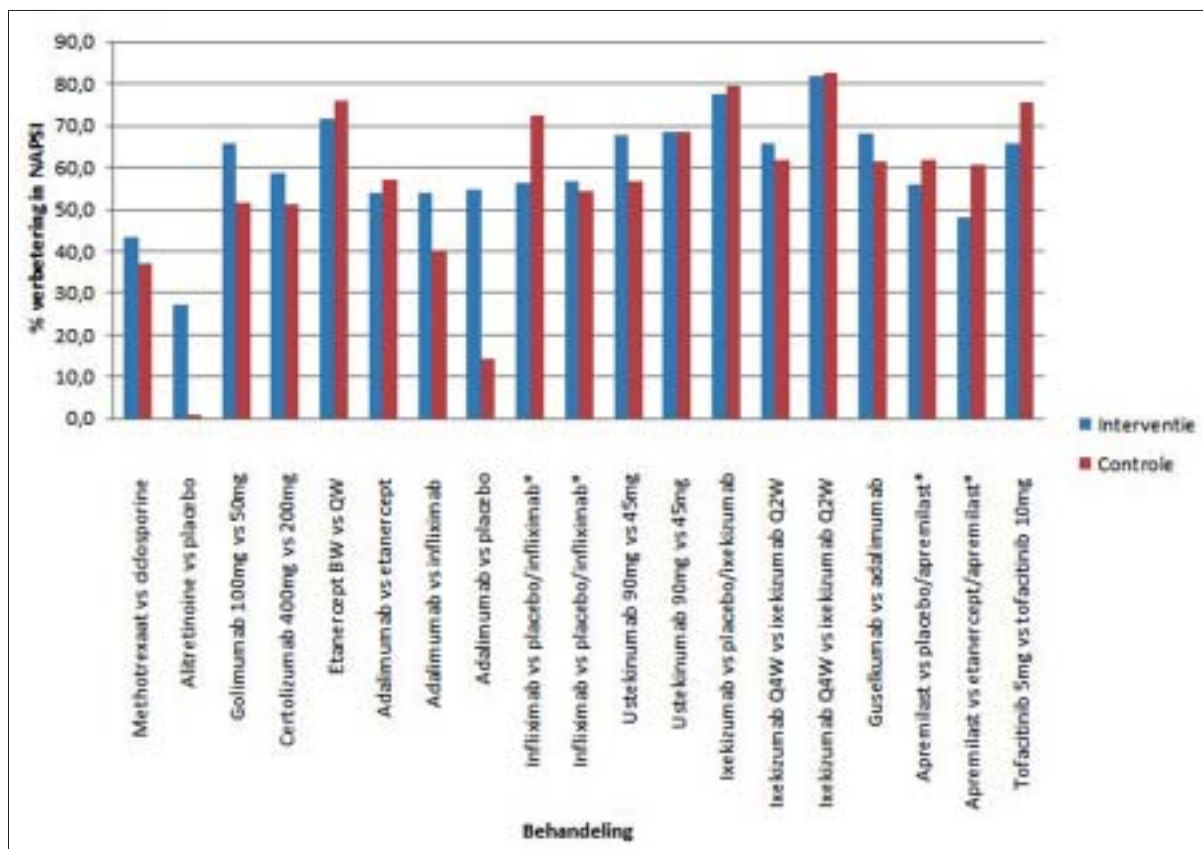
⁴= niet significant verschillend tussen de twee golf lengtes

Topische behandeling met corticosteroïden, vitamine D-derivaten en retinoïden werd in meerdere studies onderzocht. Andere lokale interventies betroffen cyclosporine, tacrolimus en minder bekende en minder globaal beschikbare middelen zoals Lindioil (een destillaat van Indigo naturalis). De studieduur van topische interventies was 12 tot 24 weken. Verbetering in nagelafwijkingen na 12 tot 24 weken varieerde gemiddeld van 30,6% tot 50% bij patiënten onder behandeling met vitamine D-derivaten (calcitriol en calcipotriol)¹, van 7,4% tot 52,3% bij patiënten onder behandeling met corticosteroïden (betamethason met of zonder calcipotriol)² en van 30% tot 50% bij patiënten onder behandeling met retinoïden (tazarotene 0,1%)³. Lokale applicatie van ciclosporine en tacrolimus 0,1% zalf gaf een gemiddelde verbetering van respectievelijk 77%² en 56,1%³. De positieve bevindingen voor ciclosporine worden niet ondersteund door (prospectieve) cohortstudies en daarnaast is de lokale applicatie ervan, mede vanwege farmacologische instabiliteit, niet breed beschikbaar.

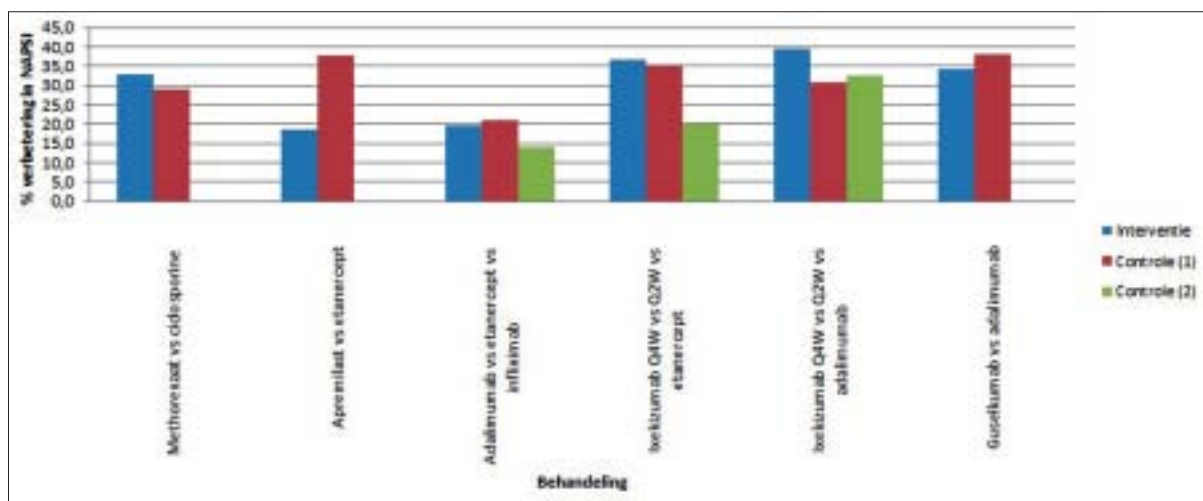
Een veelbesproken limiterende factor voor de lokale behandeling van nagelpsoriasis is de penetratie van de medicinale component in het nagelbed en de nagelmatrix. Om de penetratie te optimaliseren wordt aangeraden de nagelriem en aangrenzende huid in te smeren en het hyponychium zo kort mogelijk te houden. Applicatie onder occlusie wordt niet aanbevolen vanwege kans op bijwerkingen bij langdurig gebruik (irritatie en atrofie) en matige compliance.

Behandeling met een *pulsed-dye laser* in 2 verschillende golf lengtes lijkt na 24 weken (iedere 4 weken een behandeling) een verbetering in nagelafwijkingen van circa 35-50% te geven⁴. Echter gezien de kleine groep geïnccludeerde patiënten en de matige methodologie van de 2 studies is bevestiging van deze resultaten in een gecontroleerde studie aangewezen alvorens implicaties voor de klinische praktijk gemaakt kunnen worden. Behandeling met radiotherapie gaf geen klinisch relevante verbetering, ging gepaard met een hoge kans op bijwerkingen (verkleuring van de nagel, pijn) en dient daarom als obsoleet te worden beschouwd.

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam



Figuur 1. Gemiddelde verbetering in NAPSI-score op onderhoudsbehandeling (wk 24-64).



Figuur 2. Gemiddelde verbetering in NAPSI-score op inductiebehandeling (wk 12-16); head-to-head trials.

SYSTEMISCHE BEHANDELING

Conventionele systemische behandelingen werden op kleine schaal onderzocht (totaal aantal behandelde patiënten 221 verdeeld over 4 studies) met een studieduur van 16 tot 24 weken. Dit in tegenstelling tot de nieuwe generatie systemische behandelingen (apremilast, tofacitinib en biologics) waarbij een totaal aantal van 5985 patiënten verdeeld over 20 studies behandeling onderging (studieduur 12 tot 256 weken). [2,3]

Behandeling met methotrexaat liet na 24 weken een verbetering zien van gemiddeld 43,3%, dit was niet significant ten opzichte van patiënten behandeld met ciclosporine (37,2%). Behandeling met alitretinoïne gaf een gemiddelde verbetering van 27,1% na 24 weken³.

Behandeling met tofacitinib of apremilast gaf een gemiddelde verbetering in nagelafwijkingen van 51,1% tot 75% na 52 weken

en behandeling met biologics gaf een gemiddelde verbetering van 40% tot 83% [2] na 24 tot 64 weken (figuur 1). Enkele *head-to-head*-studies werden verricht waarin nieuwe generatie middelen met elkaar werden vergeleken. Op basis van de resultaten lijkt etanercept significant sneller effectief dan apremilast en ixekizumab significant sneller effectief dan etanercept (figuur 2). Er zijn geen *head-to-head*-studies verricht waarbij conventionele systemische middelen vergeleken werden met een nieuwe generatie geneesmiddelen. Bij een keuze voor behandeling zijn adequate voorlichting (effectiviteit en veiligheid) van beschikbare behandelopties en het in kaart brengen van de impact op kwaliteit van leven belangrijke voorwaarden voor een succesvolle behandeling.

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

SAMENVATTING

Voor topische behandeling van nagelpsoriasis bestaat de meeste kwaliteit van bewijs voor corticosteroïden, vitamine D-derivaten en retinoïden. Radio- en lasertherapie worden niet geadviseerd voor implicatie in de klinische praktijk. Bij uitgebreide afwijkingen of een grote impact op de kwaliteit van leven kan systemische behandeling overwogen worden. Zowel conventionele systemische therapie (methotrexaat en ciclosporine) als behandeling met nieuwe generatie medicijnen (small molecules en biologics) kunnen een substantiële verbetering geven. Bij een behandelkeuze is het van belang om de mogelijke neveneffecten van behandeling en de termijn van intreden van het te verwachten effect uitvoerig te bespreken met de patiënt om therapietrouw en een optimaal behandelresultaat te bevorderen.

TREFWOORDEN

nagelpsoriasis – biologics – NAPSI

SUMMARY

Corticosteroids, vitamin-D-derivatives and retinoids are the most widely investigated topical treatments for nail psoriasis. Radio and laser therapy are not recommended for use in daily clinical practice. In case of severe nail psoriasis or major impact on quality of life systemic treatment can be considered. Both conventional systemic therapy (methotrexate and cyclosporine) and new generation treatments (small molecules and biologics) can improve nail psoriasis substantially. If treatment is indicated, potential side effects and time of onset of treatment effect should be discussed with the patient to promote adherence and an optimal treatment outcome.

KEYWORDS

nail psoriasis – biologics – NAPSI

CORRESPONDENTIEADRES

Celine Busard

E-mail: c.i.busard@amc.uva.nl



Bijzondere nagels

M.C. Pasch

De meeste nagelafwijkingen worden veroorzaakt door een schimmel, een tumor van of rond de nagel of door één van de relatief frequente inflammatoire dermatosen; psoriasis unguium en lichen planus unguium. Op pagina 18 van dit tijdschrift worden benigne en maligne nageltumoren, en inflammatoire ziekten, met name psoriasis unguium, beschreven als niet-mycotische oorzaken van nagelafwijkingen. Een groot deel van de overige nagelafwijkingen kan begrepen worden als die gezien worden in de bredere context van de patiënt. Die context kan betrekking hebben op de leeftijd van een patiënt, maar ook op de mogelijke aanwezigheid van een andere dermatose of van een andere niet-dermatologische ziekte waarmee de patiënt al dan niet bekend is. Een nagelafwijking kan ook het gevolg zijn van een genetische aandoening die verder gaat dan de nagels, of zelfs verder dan de huid. Ook kan het verder veroorzaakt worden door gedrag van de patiënt zelf of door medicatie. Een zeer globale invulling van factoren die aanleiding kunnen zijn tot het ontstaan van 'bijzondere nagels' staat hieronder beschreven en zal geïllustreerd worden tijdens de nagelsessie op de Dermatologendagen 2019.

LEEFTIJD

Elke levensfase kenmerkt zich door bepaalde nagelafwijkingen. Zo presenteert een groot deel van de pasgeborenen zich met nagels die een andere grootte, vorm of nagelriem hebben dan nagels van mensen op een hogere leeftijd. [1] Met name macronychia van de vingernagels en micronychia van de teennagels kunnen frequent gezien worden, maar ook een ovale vorm van één of meer vingernagels is aanwezig bij de meeste neonaten. De teennagel bij de neonaat is daarentegen vaak meer driehoekig van vorm. Vingernagels zijn op deze leeftijd vaak vlak of convex, terwijl koilonychia bij een derde van de neonaten aan één of meer teennagels gezien kan worden. Ook brokkeligheid zowel van vingernagels als teennagels komt regelmatig voor. De huid rondom de nagels kan bij baby's relatief verdikt zijn, wat we kennen als 'pseudohypertrofie' van de proximale en laterale nagelriem. Bijna alle afwijkingen van deze bijzondere nagels op babyleeftijd zullen binnen één tot enkele jaren spontaan herstellen.

Een aantal andere nagelafwijkingen bij kinderen zal niet spontaan herstellen. Hiervan is de *congenital malalignment of the great toenails* de meest voorkomende (figuur 1). [2]



Figuur 1. *Congenital malalignment of the great toenails.*

Op iets latere leeftijd kan een kind zich presenteren met *twenty-nail dystrophy of childhood*, die, ondanks de naam, vaak niet alle twintig nagels betreft. Deze nageldystrofie kan op zichzelf staan, maar ook gezien worden in het kader van een onderliggende inflammatoire dermatologische aandoening, zoals psoriasis unguium, lichen planus unguium, of alopecia areata. Een typische nagelaandoening die veelal gezien wordt bij jonge dames in de leeftijdscategorie van 15 tot 25 jaar is onychomadese van meestal beide groteteennagels, waarbij meerdere nagelfragmenten als een soort dakpannen over elkaar gelegen zijn. De oorzaak kan gezocht worden in recidiverende traumata van de nagelmatrix, bijvoorbeeld door hoge hakken, nauwe schoenen, of sporten. Ook ingegroeide teennagels zijn een klacht die met name bij tieners voorkomt.

Leeftijdsspecifieke nagelafwijkingen op jong volwassen leeftijd komen minder frequent voor, behalve bij zwangere vrouwen die opvallend vaak ingegroeide teennagels en onychoschisis hebben, terwijl leuconychia bij liefst een kwart van hen voorkomt. [3]

Dé nagelaandoening bij vrouwen van middelbare leeftijd is onycholysis semilunaris (figuur 2). Dit lijkt het gevolg van



Figuur 2. *Onycholysis semilunaris bij een vrouw van middelbare leeftijd.*

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

leeftijd in combinatie met exogene factoren te zijn, zoals agressief manicuren, frequent contact met water en/of detergentia, cosmetische oplosmiddelen (zoals nagellakremover), en kleine traumata of lange nagels. [4] Mucoïdcysten worden eveneens vooral vanaf de middelbare leeftijd gezien. De hierbij aanwezige (pseudo)cyste bevindt zich in de proximale nagelriem of onder de nagelmatrix en lijkt het gevolg te zijn van artrose van het DIP-gewricht. Op nog latere leeftijd worden behalve veel onychomycosen van de teennagels ook fysiologische kenmerken zoals leuconychia en longitudinale richels gezien.

DERMATOLOGISCHE AANDOENING

Andere huidziekten dan psoriasis en lichen planus kunnen ook leiden tot afwijkingen van de nagel. Zo kan de inflammatie bij handeczeem ook resulteren in fors afwijkende nagels, of kan de inflammatie bij alopecia areata zichtbaar zijn als, onder andere, *red spots in the lunula*. [5]

Nagelafwijking bij lupus erythematosus en perniones gaan vaak gepaard met pijn in de vingers en soms met een afwijkend vaatpatroon in de proximale nagelriem. Ook een livide verkleuring van de vingers en onycholyse kunnen aanwijzingen zijn om tot deze diagnose te komen.

Een gebruikelijke dermatologische oorzaak van een nagelafwijking kan leiden tot een diagnostisch probleem als de presentatie afwijkt van het gebruikelijke klinische beeld. Zo kan een naevus in het nagelapparaat niet uitsluitend leiden tot lineaire melanonychia. Er kan een bruine subunguale macula zichtbaar zijn als een naevus gelegen is in het nagelbed en niet, zoals gebruikelijk, in de matrix.

NIET-DERMATOLOGISCHE AANDOENING

Niet alleen dermatologische aandoeningen kunnen leiden tot abnormale nagels. Ook ziekten van andere orgaansystemen en de behandeling daarvan kunnen nagelafwijkingen tot gevolg hebben. Met name kleurverandering van de nagels kan een aanwijzing hiervoor zijn. Het *yellow nail syndrome* kan samen met pulmonale klachten of sinusitiden optreden. Leuconychia kan bij tal van interne oorzaken optreden, en *half-and-half nails* (figuur 3) worden relatief frequent gezien bij nierinsufficiëntie. Acrocynose, vooral als het optreedt in combinatie met trommelstokvingers, verwijst naar chronische hypoxemie, bijvoorbeeld door een cor vitium of ernstig longlijden. Kleurverandering van de nagels kan ook het gevolg zijn van medicatie, zoals coumarinederivaten, terwijl nageldystrofie vaak gezien wordt bij cytostatica. Bètablokkers zijn beschreven als oorzaak van tal van nagelafwijkingen.



Figuur 3. 'Half-and-half nails' bij een patiënt met nierinsufficiëntie.

GENETISCHE AANDOENING

Tallose genetische aandoeningen uiteten zich met huidafwijkingen. Bij een deel hiervan kan het bestuderen van de nagels helpen om de juiste diagnose te stellen. Zelfs discrete nagelafwijkingen kunnen duiden op een relevante genetische afwijking, zoals subtiele lineaire melanonychia die kan voorkomen bij het peutz-jegherssyndroom. Het tijdig stellen van de juiste diagnose kan dan letterlijk van levensbelang zijn. Voorbeelden van fors afwijkende nagels bij een genodermatose zijn Koenense tumoren bij tubereuze sclerose die vanaf de pubertijd ontstaan, en destructie van nagels bij bepaalde vormen van epidermolysis bullosa.

GEDRAG

Verbluffend veel nagelafwijkingen zijn het gevolg van onbewust beschadigen of beïnvloeden van de nagel. [6] Slechts zelden is er sprake van een echte obsessieve-compulsieve stoornis. Veel vaker is de afwijkende nagelgroei het gevolg van onjuiste gewoontes of onbewust gedrag. Een voorbeeld hiervan is terugduwen van de nagelriem dat vaak leidt tot leuconychia of tot transversale deuken in het centrale deel van de nagelplaat. Het contact met chemische stoffen of excessief gebruik van nagellak en nagellakremover kan leiden tot witte, kalkachtige plekkjes op de nagelplaat, ook bekend onder de naam keratinegranulatie. De mediane califorme nageldystrofie van Heller, die in het algemeen beide duimnagels betreft, wordt meestal ook beschouwd als gevolg van manipulatie aan de proximale nagelriem. Bestudering van de nagelriem laat vaak aanwijzingen voor deze manipulatie zien, zoals beschadiging van de cuticula of erosies van de periunguale huid.

CONCLUSIE

Het grootste deel van de nagelaandoening is het gevolg van een onychomycose of een inflammatoire dermatose. Het stellen van de juiste diagnose bij andere bijzondere nagels kan vergemakkelijkt worden door de aard van de nagelafwijking te zien in relatie tot de leeftijd van de patiënt, de mogelijke aanwezigheid van andere dermatosen of van niet-dermatologische ziekten en hun behandeling. Ook genetische aandoeningen kunnen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van bijzondere nagels, maar vaker ligt de sleutel voor het stellen van de juiste diagnose in observeren van het gedrag van de patiënt.

LITERATUUR

1. Chinazzo M, Lorette G, Baran R, Finon A, Saliba E, Maruani A. Nail features in healthy term newborns: a single-centre observational study of 52 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(2):371-5.
2. Catalfo P, Musumeci ML, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. Congenital malalignment of the great toenails: A review. *Skin Appendage Disord* 2018;4(4):230-5.
3. Erpolat S, Eser A, Kaygusuz I, Balci H, Kosus A, Kosus N. Nail alterations during pregnancy: a clinical study. *Int J Dermatol* 2016;55(10):1172-5.
4. Zaias N, Escovar SX, Zaiac MN. Finger and toenail onycholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):848-53.

SAMENVATTING

De meeste nagelafwijkingen worden veroorzaakt door een schimmel, een tumor van of rond de nagel, of door één van de relatief frequente inflammatoire dermatosen; psoriasis unguium en lichen planus unguium. Een groot deel van de overige nagelafwijkingen kan begrepen worden als ze gezien worden in de bredere context van de patiënt. Die context kan betrekking hebben op de leeftijd van een patiënt, maar ook op de mogelijke aanwezigheid van andere dermatosen of van een andere niet-dermatologische ziekte waarmee de patiënt al dan niet bekend is. Een nagelafwijking kan ook het gevolg zijn van een genetische aandoening die verder gaat dan de nagels of zelfs veel verder dan de huid, maar kan ook veroorzaakt worden door gedrag van de patiënt zelf of door gebruikte medicatie.

TREFWOORDEN

nagel – leeftijd – geneesmiddelen – manipulatie – onychotillomanie

SUMMARY

Most nail disorders are caused by a fungal infection, a tumor of the nail or close to the nail, or by one of the relatively common inflammatory dermatoses like psoriasis unguium and lichen planus unguium. Many of the remaining nail disorders can be elucidated if one takes the following factors into account: the age of the patient, the presence of other dermatological and non-dermatological disorders and also genetic disorders, the use of drugs, and intended and unintended behavior of the patient.

KEYWORDS

nail – age – drugs – manipulation – onychotillomania

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Pasch

E-mail: marcel.pasch@radboudumc.nl



Cijfers over huidkankerzorg in Nederland

M. Wakkee¹, E. Noels², S. van Egmond², L. Hollestein^{3,4}

De nog steeds stijgende huidkankerincidentie in Nederland maakt dat we zorgvuldig om moeten gaan met de beschikbare middelen. De laatste cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) laten zien dat in Nederland in 2018: 14.000 patiënten in de tweede of derde lijn voor het eerst de diagnose plaveiselcarcinoom (PCC) kregen, dit waren er 7.000 voor het melanoom en de laatste schatting (2014) van het basaalcelcarcinoom (BCC) resulteerde in ongeveer 37.700 nieuwe patiënten. Deze getallen maken dat het ook voor een instantie als het Zorginstituut Nederland in het kader van Zinnige Zorg relevant wordt in kaart te brengen hoe deze huidkankerzorg, inclusief patiënten met actinische keratosen (AK's), verloopt in Nederland. [1] In dit artikel beschrijven we onze bevindingen over huidkankerzorg in Nederland met een beschrijving over bijbehorende huidkankerkosten waarbij voor het eerst ook de systemische therapieën zijn meegenomen. [2-4]

ACTINISCHE KERATOSEN

Op basis van de Rotterdam Studie, waarin een populatiegebaseerde screening op onder andere cutane (pre)maligniteiten heeft plaatsgevonden onder een groep van 45-plussers uit de wijk Ommoord in Rotterdam, weten we dat een kwart van de Nederlandse populatie boven de 50 jaar minimaal een AK heeft. [5] Van 1.322 deelnemers met een AK was het mogelijk om terug te gaan naar huisartsenstatus. Hieruit bleek dat bij ongeveer 70% (n = 918) geen AK-gerelateerd consult bij de huisarts in de status terug te vinden was in de voorgeschiedenis. Dit getal nam af naar ongeveer 50% bij deelnemers met 10 of meer AK's. In de algemene populatie lijkt het bewustzijn over AK dus beperkt, zelfs onder mensen met uitgebreide veld-dysplasie. Ook de huisarts lijkt deze groep niet in het bijzonder te signaleren, maar hierbij moet worden opgemerkt dat de huisarts pas sinds 2017 (dus na onze analyse) beschikking heeft over de NHG-standaard *Verdachte huidafwijkingen* en zorg bij de huisarts over het algemeen vanuit de patiënt gedreven is. [6] De behandelstrategie van de huisarts bestond voor AK's vrijwel uitsluitend uit cryotherapie, terwijl bij de dermatoloog ongeveer een kwart van de patiënten werd behandeld met een veldbehandeling. In een kwalitatieve studie naar motieven voor behandelkeuzes bij AK gaven veel huisartsen aan dat gebrekkige kennis en ervaring van alternatieve behandelmodaliteiten bij AK (zoals met 5-fluoro-uracil) een belangrijke rol speelt in deze beperkte behandelkeuze. [7] In de nieuwe NHG-standaard is behandeling met 5-fluoro-uracil nu wel expliciet toegevoegd aan het behandelarsenaal van de huisarts.

Om de ziektelast van AK op landelijk niveau in kaart te brengen werden ziekenhuisdeclaratiedata van het DBC Informatie

Systeem (DIS) gebruikt. Over een periode van 5 jaar (2011-2015) werden jaarlijks gemiddeld 40.000 eerste consulten in Nederland geregistreerd voor cutane premaligniteiten waaronder AK in de tweede lijn. Het totale aantal AK-gerelateerde consulten zal in de praktijk veel hoger zijn, aangezien patiënten met een cutane maligniteit in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd en parallelle DBC's van cutane premaligniteiten en maligniteiten niet zijn toegestaan. Van deze 200.056 nieuwe patiënten had 56% minstens een follow-upvisite, resulterend in totaal 317.642 consulten. Hierbij vond twee derde van deze consulten plaats in het eerste jaar met gemiddeld 1,8 follow-upvisites per patiënt. Van het 'DBC-cohort' uit 2011 (n = 46.415) met de langste follow-up, bleek dat uiteindelijk 18% binnen 5 jaar ook een declaratie had gekregen voor een cutane maligniteit. Ondanks beperkte aandacht voor AK in de eerste lijn zijn de getallen in de tweede/derde lijn van patiënten met uitsluitend AK's reeds hoog met meer follow-upvisites dan op basis van de adviezen uit de *Richtlijn actinische keratosen* werd verwacht. [8] Dermatologen in de eerder genoemde kwalitatieve studie beschreven in interviews dat voorkeuren ten aanzien van follow-up grotendeels vanuit de patiënt worden gestuurd. [7]

KERATINOCYTENKANKER

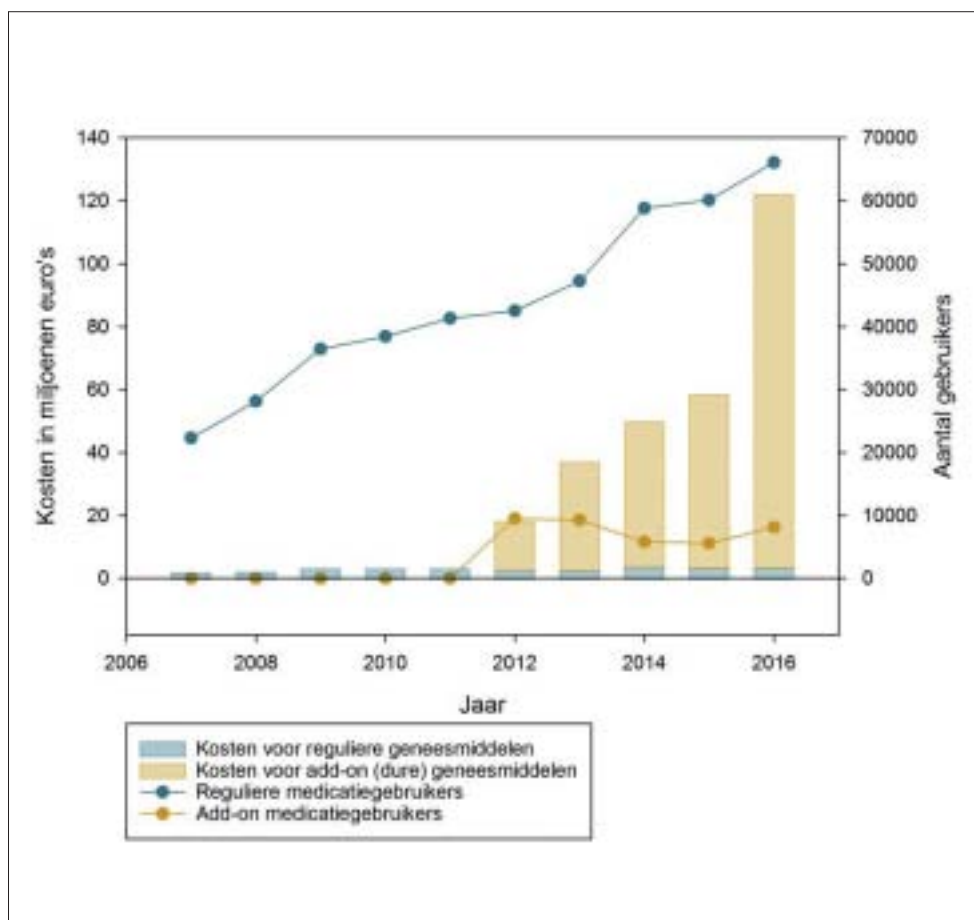
Uit de *Integrated Primary Care Information* (IPCI)-database van elektronische medische dossiers van Nederlandse huisartsen (n = 4 miljoen patiëntendossiers) werden 967 patiënten met keratinocytenkanker (KC; BCC en PCC tezamen) geselecteerd vanaf 2009 tot en met 2013. Hieruit bleek dat in de eerste lijn bij ongeveer 50% van alle KC's een verdenking op huidkanker werd beschreven in de (differentiële) diagnose van de huisarts. Verder ingezoomd bleek dat bij ongeveer 50% van alle

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

² Promovendus, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

³ Epidemioloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

⁴ Epidemioloog, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKCN), Utrecht



Figuur 1. Jaarlijkse huidkanker-gerelateerde medicatiekosten versus het aantal gebruikers van deze medicatie, 2007-2016. Reguliere medicatie betreft middelen met relatief lage kosten, zoals 5-fluoro-uracil en imiquimod. Add-on geneesmiddelen zijn dure geneesmiddelen die apart van de behandeling, naast het DBC-zorg-product, in rekening kunnen worden gebracht (bijvoorbeeld ipilimumab en vemurafenib). De relatieve piek in het aantal add-on medicatiegebruikers in 2012-2013 is te wijten aan de behandeling van zowel incidente als prevalentie cases bij markttoelating van deze geneesmiddelen.

door dermatoloog en/of patholoog bevestigde BCC's de huisarts deze diagnose specifiek genoemd had in de differentiële diagnose, terwijl dit bij het PCC slechts bij ongeveer 15% van de patiënten het geval was. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze data zijn gebaseerd op wat de huisarts in de status had genoteerd, waarbij de huisarts mogelijk meer diagnoses in gedachten had. Qua beleid werd in de eerste lijn het merendeel (gemiddeld 66%) van de KC-patiënten verwezen naar de tweede lijn, waarbij in 4% vooraf door de huisarts een biopsie was afgenomen en in 10% (BCC) tot 27% (PCC) vond excisie plaats door de huisarts zonder voorafgaand biopsie.

Op basis van data van de NKR met aanvullende registratie over het beloop van 1.569 KC-patiënten, bleek dat het grootste deel van de KC-patiënten werd behandeld bij de dermatoloog en dat bij twee derde van de BCC-patiënten en de helft van de PCC-patiënten voor behandeling een biopsie beschikbaar was. Na behandeling van 83% van de patiënten met een laagrisico-BCC werden meer follow-upbezoeken geregistreerd dan aanbevolen in de richtlijn. Geïnterviewde dermatologen in een andere kwalitatieve studie gaven hierover aan dat ze weinig vertrouwen hebben in huisartsen betreffende huidkankerzorg, maar dat ook factoren als de voorkeur van de patiënt, financiële prikkels en de macht der gewoonte een rol spelen bij het aanbieden van deze follow-upzorg. [9] Opvallend genoeg had 90% van de laagrisico-PCC- alsmede 71% van de hoogrisico-PCC-patiënten minder follow-upafspraken dan aanbevolen in de richtlijnen. [10,11]

HUIDKANKERZORGKOSTEN

Landelijke cijfers over declaraties gerelateerd aan medicatie en ziekenhuiskosten van benigne en (pre)maligne huidtumoren zijn afkomstig van Vektis. Ten opzichte van andere maligniteiten nam huidkanker in 2014 de vijfde plek in na borst-, long-, colonkanker en leukemie. In de afgelopen tien jaar zijn de totale gedeclareerde kosten voor huidtumoren met 165% toegenomen van 279 miljoen euro voor 384.390 patiënten in 2007 naar 460 miljoen euro voor 574.309 patiënten in 2016. Hierbij werd 85% van alle patiënten behandeld door de dermatoloog met gemiddelde kosten van 380 euro per patiënt. Daarentegen behandelde de oncoloog slechts een fractie van deze populatie (0,5%) met gemiddeld 6.390 euro per patiënt. De totale medicatiekosten zijn sinds 2007 gestegen van 1,6 miljoen euro naar 122 miljoen euro in 2016 en dit is vooral gerelateerd aan de introductie van dure geneesmiddelen met name voor de behandeling van vergevorderd of gemetastaseerd melanoom (figuur 1).

CONCLUSIE

Evaluatie van huidkankerzorg in Nederland laat zien dat er zowel in de eerste als tweede lijn ruimte is voor efficiëntere inzet van middelen door bijvoorbeeld betere risicofraterificatie in de eerste lijn, maar ook reductie van laagrisicofollow-upbezoeken bij de dermatoloog. Daarnaast benadrukken de alsmat stijgende huidkankerkosten de noodzaak tot effectieve prijsonderhandelingen over de betreffende medicatie, maar de tijd lijkt ook meer dan ooit rijp voor het inzetten op actieve preventie om de stijgende huidkankerincidentie in te dammen.

LITERATUUR

1. Zinnige Zorg screeningsrapport: zorg rondom nieuwvormingen. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/rapport/2015/04/16/zinnige-zorg-sreeningsrapport—systematische-analyse-nieuwvormingen>. 2015.
2. Noels EM, Hollestein LM, van Egmond S, et al. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care in the Netherlands: a multiple complementary database analysis. *Br J Dermatol* 2019, accepted for publication.
3. Wakkee M, van Egmond S, Louwman M, et al. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis. In preparation.
4. Noels EC, Hollestein L, Luijkx K, et al. Rising reimbursed costs of benign and (pre) malignant skin tumors due to increasing incidence and introduction of pharmaceuticals in the Netherlands, 2007-2016. Submitted
5. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.
6. Verdachte huidafwijkingen. *Nederlands Huisartsen Genootschap*.
7. Noels EC, Lugtenberg M, van Egmond S, et al. Insight into the management of actinic keratosis; a qualitative interview study among general practitioners and dermatologists. *Br J Dermatol* 2019, accepted for publication.
8. Richtlijn Actinische keratose. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)* 2017.
9. van Egmond S, Wakkee M, van Rengen A, Bastiaens MT, Nijsten T, Lugtenberg M. Factors influencing current low value follow up care after basal cell carcinoma and suggested strategies for de adoption: a qualitative study. *Br J Dermatol* 2018, accepted for publication
10. Richtlijn Basaalcelcarcinoom. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)* 2015.
11. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)* 2018.

SAMENVATTING

De nog steeds stijgende huidkankerincidentie maakt dat we zorgvuldig en efficiënt om moeten gaan met beschikbare middelen. In dit artikel evalueren we de huidkankerzorg en impact in Nederland middels verschillende longitudinale databases van routinezorgdata en een populatiegebaseerde cohortstudie.

TREFWOORDEN

huidkanker – epidemiologie – kosten – huisartsen

SUMMARY

Because of the still rising incidence of skin cancer it is important that we should carefully and efficiently handle available resources. In this article we evaluate skin cancer care and its impact in the Netherlands using various longitudinal databases of routinely recorded care data and a population-based cohort study.

KEYWORDS

skin cancer – epidemiology – costs – general practitioners

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl



Mucocutane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie

Y.S. Elshot^{1,2}, D. Tio¹, M.B. Crijns³, M.W. Bekkenk⁴

De term 'oncodermatologie' is overgewaaid vanuit de Verenigde Staten en heeft betrekking op diagnostiek en behandeling van dermatologische problematiek rondom de oncologiepatiënt. Ondertussen zijn er al meer dan vijftig dermatologische beelden beschreven die voorafgaand aan de diagnose (paraneoplastische dermatosen), tijdens de behandeling (cytostatica) of na de behandeling (cutane metastasen, *graft-versus-host disease*) kunnen optreden. De klassieke bijwerkingen van cytostatica zijn al langer bekend, maar sinds de komst van doelgerichte en immunotherapie is de hoeveelheid dermatologische bijwerkingen significant toegenomen (figuur 1 en 2). Door de grote hoeveelheid bijwerkingen hebben we ervoor gekozen in tabelvorm een overzicht te presenteren (tabel 1-3). Tijdens de Dermatologendagen wordt een aantal dermatologische beelden verder toegelicht.

Traditionele cytostatica remmen de celdeling en vertonen klassieke cytotoxische bijwerkingen zoals toxisch erytheem van chemotherapie, mucositis, extravasale schade, nagelafwijkingen en het anageen effluvium. Sinds de komst van met name de doelgerichte, maar ook de immunotherapie, zijn de hoeveelheid mogelijke mucocutane bijwerkingen significant toegenomen. Deze nieuwe therapieën trachten de groei van kankercellen te remmen door in te grijpen op specifieke signaal *pathways*, die betrokken zijn bij de groei en overleving van maligne cellen.

Bij **doelgerichte therapie** zijn de bijwerkingen direct het gevolg van de farmacologische werking van het middel

gezien de moleculaire aangrijpingspunten ook in de huid en slijmvliezen aanwezig kunnen zijn.

In het geval van **immunotherapie** betreft het meestal bijwerkingen die secundair zijn aan de modulatie van het immuunsysteem. Bij beide, doelgerichte en immunotherapieën, is er zelden sprake van een immunologisch gemedieerde allergische reactie. Multidisciplinaire samenwerking is in het belang van de patiënt aangezien deze bijwerkingen, naast het negatieve effect op de kwaliteit van leven, bepalend kunnen zijn bij het al dan niet voortzetten van de oncologische behandeling.



Figuur 1. Pembrolizumab (anti-PD-L1) geïnduceerd bulleus pemfigoid.



Figuur 2. Woodlamponderzoek van imatinib (multikinase, waaronder C-kit, inhibitor) geïnduceerde depigmentatie.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Tabel 1. Cutane afwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Auto-immuundermatosen ^I	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Bacteriële huidinfecties	Ibrutinib	BTk
Erythema multiforme	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Fotosensitiviteit	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ipilimumab	CTLA-4
Grover, Ziekte van	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Cetuximab	EGFR
Hand-voetreactie	Axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib	VEGFR
Hand-voetsyndroom	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
Hemostase, verstoorde	Ibrutinib	BTk
Injectiereactie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Keratosis pilaris (gegeneraliseerd)	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Melanocyttaire proliferatie ^{II}	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Neutrofiele dermatosen	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Palmoplantaire hyperkeratose	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
Panniculitis	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib	BTk
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
Pemphigus paraneoplastica ^{III}	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
(Periorbitaal) oedeem	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Pityriasis rubra pilaris	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Pruritus	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
Purpura, (niet)palpabel	Ibrutinib	BTk
Pyoderma gangrenosum	Ipilimumab	CTLA-4
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Radiosensibilisatie	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
'Rash'		
Eczemateus	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR, Src, Eph
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Idelalisib	PI3Kδ
Lichenoid (mucocutaan)	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Maculopapuleus	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Ipilimumab	CTLA-4
	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Vismodegib	SMO
	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
	Alemtuzumab	CD52

Noduli	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Papulopustuleus ^{IV}	Cetuximab, erlotinib, panitumumab, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
Pityriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Psoriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Scrotale/perianale dermatitis	Sunitinib, vandetanib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
Seborrhoïsche dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Cetuximab, erlotinib, panitumumab, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Squamoproliferatieve neoplasieën ^V	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RET
Tumorale melanosis	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Ipilimumab	CTLA-4
	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
Urticariële vasculitis	Ibrutinib	BTK
Varicellazosterreactivatie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Vasculitis	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Wondgenezing, verstoorde	Everolimus	mTOR
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Xerosis cutis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib, bevacizumab	VEGFR
	Vismodegib	SMO
Pigmentstoornissen		
Depigmentatie	Nivolumab, pembrolizumab ^{VI}	PD-1/PD-L1
	Ipilimumab ^{VI}	CTLA-4
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Hyper- of repigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib ^{VII} , pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Hypopigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT

I: Bulleus pemfigoïd, dermatomyositis, sarcoïdose, alopecia areata, psoriasis (arthropathica)

II: Toegenomen pigmentatie, eruptieve naevi, regressie van naevi

III: Directe immunofluorescentie negatief

IV: Pruritus/branderigheid, impetiginisatie

V: Benigne hyperkeratotische neoplasieën, keratoacanthoom, plaveiselcelcarcinoom

VI: Wordt alleen gezien in het kader van melanoombehandeling

VII: Bruin tot grijze, maar ook (reversibele) gele verkleuring t.g.v. metaboliëten

Tabel 2. Mucosale afwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Dysgeusie/Ageusie	Vismodegib	SMO
Hemorragie	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
Lingua geographica	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Stomatitis	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Idelalisib	PI3Kδ
Xerostomie	Nivolumab/pembrolizumab, atezolizumab, avelumab	PD-1/PD-L1
	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR

Tabel 3. Haar- en nagelafwijkingen.

Dermatologisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Alopecia	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, Ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
Hypertrichose	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
Onycholysis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
Onychorrhexis	Ibrutinib	BTK
	Panitumumab	EGFR
Onychoschizia	Ibrutinib	BTK
Paronychia ^I	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
Subunguale hemorragie	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
Textuurveranderingen ^{II}	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
	Ibrutinib	BTK
Trichomegalie/trichiasis	Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib, axitinib	EGFR

I: Primair inflammatoir met secundair impetiginisatie/granuloma pyogenicum

II: Inclusief (ont)krullen van het haar

Tabel 4. 'Serious adverse events'.

Dermatologisch beeld	Medicament
AGEP	Ipilimumab, imatinib, gefetinib, sorafenib, vemurafenib
DRESS/DIHS	Gefetinib, imatinib, bortezomib, vemurafenib, ipilimumab
Erythrodermie	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, imatinib
SJS/TEN	Afatinib, cetuximab, panitumumab, erlotinib, regorafenib, sorafenib, gefetinib, imatinib, vemurafenib, bortezomib, rituximab, brentuximab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab

AGEP: acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis; DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome; SJS: Stevens-Johnson syndroom; TEN: toxisch epidermale necrolyse

Sinds de komst van doelgerichte en immunotherapie is de hoeveelheid dermatologische bijwerkingen van cytostatica significant toegenomen.

LITERATUUR

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):217.e1-217.e11.
2. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):203-18.
3. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):221-36.
4. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(5):425-44.
5. Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(12):834-51.
6. Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl 1):31-9.
7. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017;44(2):158-76.
8. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):345-61.
9. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu J, Kao PH. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res* 2018;10:1259-73.

TREFWOORDEN

doelgerichte therapie – immunotherapie – toxiciteit – bijwerkingen

SUMMARY

Oncodermatology is the dermatologic field aimed at the dermatologic health in cancer patients. Due to rapid developments in cancer treatment there are now over 50 described dermatologic side effects. Moreover, dermatologists will also be confronted with other dermatological problems like paraneoplastic syndromes, cutaneous metastases and graft-versus-host disease.

Traditional cytostatic treatment is aimed at inhibiting cell division (mitosis) and can result in cytotoxic side effect like toxic erythema of chemotherapy, mucositis, extravasation injuries, nail disorders, and alopecia. Following the arrival of targeted therapies, and to a lesser extend immune checkpoint inhibitors, a significant amount of new mucocutaneous side-effects have been described. These new agents block the growth of cancer cells by inhibiting specific molecules involved in tumor pathogenesis pathways. The side effects of **targeted therapy** are the direct result of the pharmacological drug effects, as the molecular targets are also present in the mucosal and cutaneous tissues. In the case of **immune checkpoint inhibitors**, most are immunological side effects secondary to immune system modulation. In both types of cancer treatments, true immunological allergic reactions are rare. A multidisciplinary approach to these dermatological side effects is important as they could potentially influence the continuation of the cancer treatment, in addition to having a significant effect on the patient's quality of life. Due to the extensive amount of side effect we have opted to presenting you with an overview, of which a selected few will be given further attention during the 'Dermatologendagen' of the Dutch Society of Dermatology and Venerology.

KEYWORDS

targeted therapy – immune checkpoint inhibitors – toxicity – adverse events

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@vumc.nl



Rare knakkers: zeldzame huidtumoren

M.W. Bekkenk¹, Y.S. Elshot^{2,3}, S.E. Uitentuis², B. Zupan-Kajcovski⁴, D. Tio¹

Naast de zeer frequent voorkomende basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen worden incidenteel ook andere typen niet-melanoom huidkanker geconstateerd. Denk hierbij aan het merkelcelcarcinoom (MCC), adnexcarcinomen, bepaalde types cutane lymfomen en allerlei soorten sarcomen van de huid. Bijna bij al deze tumoren wordt er initieel niet tot nauwelijks gedacht aan deze aandoeningen. [1,2] Bovendien komen veel van de zeldzame vormen van huidkanker vooral voor bij mensen die al bekend zijn met 'gewone' vormen van huidkanker, zoals bij solide orgaantransplantatiepatiënten en mensen met ernstig actinisch beschadigde huid. Toch is het belangrijk aan deze tumoren te denken, omdat het gedrag van veel van deze vormen van huidkanker anders is en veelal agressiever. Zodoende is verder onderzoek en aanvullende therapie regelmatig geïndiceerd.

MERKELCEL CARCINOOM

Het MCC is een vrij zeldzame, maar vaak agressieve tumor. Het presenteert zich meestal als een aspecifieke roodpaarse, snel groeiende, maar zelden ulcererende, laesie in het hoofd-halsgebied bij ouderen met een licht huidtype. Meer atypische presentaties, zoals cysteuze of subcutane laesies zijn beschreven. In Nederland worden ongeveer 170 nieuwe MCC's geconstateerd per jaar, maar de incidentie stijgt snel. [3] In vergelijking: dat is ongeveer 35 keer minder vaak dan het melanoom. Na een biopsie is de diagnose tegenwoordig relatief eenvoudig te stellen. Vooral de CK20, die eenduidig positief is, zorgt voor een meer eenduidige diagnose. [4] Overigens is de voorlopercel van het MCC wel een groot discussiepunt. Aanvankelijk werd aan een neuro-endocriene oorsprong (de merkelcel) gedacht, dat zorgde voor de naam, maar de laatste tijd wordt dit steeds onwaarschijnlijker geacht. [5] Eén van de andere kandidaten is een stamcel van de dermale huid afkomstig uit de neurale lijst. Daarnaast is vanwege de positiviteit van de cellen voor *paired box 5*, ook een vroege B-cel genoemd als cel van oorsprong. [6] De rol van het merkelcelpolyoomvirus dat in ongeveer de helft van de MCC's wordt gevonden is nog niet volledig opgehelderd, maar virusnegatieve gevallen blijken een slechtere prognose te hebben. Na de pathologische bevestiging van een MCC zal er extra aandacht moeten zijn voor de drainerende lymfklieren en bij verdenking wordt een echo met cytologische punctie geadviseerd. Er zal een schildwachtklierprocedure (SWKP) moeten worden aangeboden indien er geen palpabele klieren aanwezig zijn. Het percentage dat na een SWKP positieve klieren blijkt te hebben is aanzienlijk: 25-30% van de patiënten met klinisch negatieve klieren blijkt (micro)metastasen in de SWK te hebben. [7] Aangezien het bijna altijd oudere patiënten betreft met laesies in het hoofd-halsgebied (waar bekend is dat de SWKP minder sensitief is en meer kans geeft op morbiditeit) en de impact op de prognose van het verwijderen van deze klieren niet geheel duidelijk is,

moet deze ingreep goed besproken worden met de patiënt. Bij twijfel over metastasen op afstand kan een (pet-)CT-scan worden overwogen. De prognose van het MCC is matig, zelfs bij presentatie met alleen lokale ziekte is er een vijfjaarsoverleving van rond de 50%, maar dat zakt naar 15% bij al aanwezige metastasen bij diagnose. [8] De belangrijkste therapie is chirurgie, waarbij er internationaal discussie is over de vrije marge, waarbij tot 2 cm marge wordt geadviseerd. Bij een recente systematische review van de literatuur lijkt er geen verschil in de prognose te ontstaan na excisie door Mohs, met 1 cm of met 2 cm marge. [9] Radiotherapie lijkt een goede (additionele) therapie, ook de drainerende lymfklieren zouden bij een positieve SWKP mee bestraald kunnen worden. Primaire radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten die geen kandidaten zijn voor chirurgie. [10] Voor het gemetastaseerde MCC is chemotherapie weinig effectief, immunotherapie (door middel van anti-PD1-therapie) is een interessante nieuwe optie, maar is nog maar bij een zeer beperkt aantal patiënten ingezet. [11]

ADNEXCARCINOMEN

Deze heterogene groep tumoren, die afkomstig is van de huidadnexen, presenteert zich vaak in het hoofd-halsgebied. Het is een zeldzame groep, met een geschat aantal nieuwe gevallen per jaar in Nederland rond de tachtig en vooral bij mensen op hoge leeftijd. Ook voor deze groep geldt dat er zelden initieel gedacht wordt aan een maligne adnextumor. [1] Deze tumoren hebben geen specifieke klinische kenmerken, kunnen op andere soorten niet-melanoom kanker lijken en omdat ze zeldzaam voorkomen kunnen zowel de clinicus als de patholoog hiermee moeilijk ervaring opdoen. Daarom is ook de histologische diagnose soms (zeer) lastig. Toch is het belang van duidelijke onderlinge differentiatie en juiste diagnose groot omdat de kans op (lokale) recidieven en metastasering verschilt. Daarnaast moet er ook gedacht worden dat sommige

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

³ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam



Figuur 1. Lokalisatie cutaan T-cellymfoom, eccrien carcinoom en een pleiomorf sarcoom.

van deze adnexcarcinomen in het kader van bepaalde erfelijke aandoeningen kunnen voorkomen, zoals talgkliercarcinomen in Llynch/Muir-Torre en spiradenocarcinomen in Brooke-spiegler syndroom.

Een van de meest voorkomende uit de groep apocriene-eccrine carcinomen (figuur 1) is het microcysteus adnexcarcinoom dat notoir lastig kan zijn om lokaal volledig te verwijderen. Vanwege hoge recidiefkans (> 50%) wordt mohschirurgie dan ook regelmatig geadviseerd. Hierbij is een belangrijke valkuil de verwarring met het benigne plaquetype syringoom dat kan leiden tot overbehandeling. [12]

SARCOMEN

Deze heterogene groep van tumoren bevat een aantal entiteiten die niet alleen een verschillende presentatie hebben, maar ook een zeer verschillende prognose hebben en behandeling behoeven. De meest bekende en relatief frequent voorkomende vorm van het sarcoom: het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) wordt vaak initieel gemist. Deze aandoening oogt vaak initieel als een dermatofibroom of verlittekening en treft ook jongere personen en zelfs kinderen, zodat er vaak niet direct aan maligniteit wordt gedacht. Deze tumor groeit langzaam en heeft een laag metastaserend potentieel. De behandeling is dan ook vooral chirurgisch, waarbij mohschirurgie mogelijk minder kans geeft op een lokaal recidief. [13]

Er is discussie of het atypisch fibroxanthoom (AFX) ook beschouwd moet worden als een type sarcoom. De afgrenzing tussen het AFX en het pleiomorf dermaal sarcoom (ook bekend als ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom) (figuur 1) is niet eenvoudig en mogelijk betreft het een spectrum waarbij bij het AFX de maligne cellen meer oppervlakkig en bij het ongedifferentieerde pleiomorf sarcoom dieper gelegen zijn. Het betreft snel groeiende, rode (soms ulcererende) plaques of nodi die zich presenteren op (sterk) zonbeschadigde huid van vooral oudere personen, die vaak al bekend zijn met andere vormen van huidkanker. Chirurgie is de eerstekeustherapie, metastasering gebeurt relatief zeldzaam en is overwegend lymfogeen. Bij het pleiomorf dermaal sarcoom is er sprake van een hogere kans op metastasering, waarbij adjuvante radiotherapie, naast chirurgie, mogelijk een rol heeft. [14]

Angiosarcomen hebben een vrij specifieke presentatie, maar zowel klinisch als histologisch kunnen bij vroege tumoren de maligne kenmerken niet evident zijn en worden ze nogal eens beoordeeld als een benigne vasculaire aandoening. [15] De prognose van de angiosarcomen is slecht, waarschijnlijk mede

door de vaak late diagnose. De metastasering verloopt over het algemeen hematogeen. Een beruchte presentatie is een angiosarcoom in een eerder bestraald gebied (vooral status na mammacarcinoom) en wordt dan ook het Stewart-treves syndroom genoemd. [16]

Andere sarcomen van de huid zijn zeer zeldzaam, het leiomyosarcoom, liposarcoom en andere vormen van het sarcoom van de huid zijn zo zeldzaam dat ze geen standaard beleid hebben en dat bespreking in een (sarcoom) multidisciplinair overleg wordt geadviseerd. Er zal bijna altijd een combinatie van chirurgie en radiotherapie worden geadviseerd, respons op chemotherapeutische behandeling is over het algemeen laag.

CUTANE LYMFOMEN (FIGUUR 1)

Een aantal primaire cutane lymfomen presenteren zich met een solitaire laesie en kunnen klinisch makkelijk verward worden met bijvoorbeeld een sarcoom van de huid. Primair cutane lymfomen die zich kunnen presenteren met een solitaire laesie kunnen zowel van (NK-)T-celorigine als B-celorigine zijn. Voor de T-cellymfomen zijn het vooral het primair cutaan CD30+ grootcellig anaplastisch lymfoom, primair cutaan CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie en het perifeer T-cellymfoom en voor de B-cellymfomen betreft het primair cutaan marginalezonelymfoom, het primair cutaan follikelcentrumlymfoom en het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, *leg*-type. [17] Natuurlijk kan ook een nodaal lymfoom zich presenteren in de huid en zal er adequate staging moeten plaatsvinden om te kunnen vaststellen dat het een primair cutaan lymfoom betreft. De prognose en therapie wisselt sterk tussen de verschillende subtypes primair cutane lymfomen, waarbij er soms een zeer goede prognose (CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie, CD30+ grootcellig anaplastisch T-cellymfoom, marginale zone B-cellymfoom en follikelcentrumlymfoom), maar soms ook erg slecht (perifeer T-cellymfoom NOS).

LITERATUUR

1. Stam H, van de Wiel BA, Klop WMC, et al. Skin adnexal carcinoma of the head and neck: a retrospective study in a tertiary referral center. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(4):1001-10.
2. Pasta V, Vergine M, D'Orazi V, Scipioni P, Monti M, Redler A. Merkel-cell carcinoma: preoperative clinical diagnosis and therapeutic implications. *Ann Ital Chir* 2014;85(4):352-7.
3. Uittentuis SE, et al. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: a population-based cohort study in the Netherlands. Submitted.

4. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal anti bodies. *Am J Pathol* 1992;140(2):427-47.
5. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer* 2012;2012:680410.
6. Zur Hausen A, Rennspies D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* 2013;73(16):4982-7.
7. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2300-9.
8. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-71.
9. Uittentuis SE, et al. Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: a systematic review, submitted.
10. Green MD, Hayman JA. Radiotherapy in the multidisciplinary management of merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(6):776-81.
11. Sellah D, Saint-Jean M, Peuvrel L, Khammari A, Quereux G, Dreno B. Anti-PD1 in Merkel cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma, description of five cases and recent data from the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018.
12. Wallace JS, Bond JS, Seidel GD, Samie FH. An important mimicker: plaque-type syringoma mistakenly diagnosed as microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Surg* 2014;40(7):810-2.
13. Veronese F, Boggio P, Tiberio R, et al. Wide local excision vs. Mohs Tubingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):2069-76.
14. Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: Atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(8):50.
15. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol* 2017;70(11):917-25.
16. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1342-8.
17. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.

SAMENVATTING

Zeldzame typen huidkanker zijn in te delen in merkelcelcarcinomen, adnexcarcinomen, bepaalde types cutane lymfomen en sarcomen van de huid. Aan deze tumoren wordt vaak initieel niet gedacht. Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een vrij zeldzame, maar agressieve tumor. De prognose van MCC is matig waarbij er aandacht moet zijn voor drainerende lymfeklieren. De belangrijkste therapie is chirurgie. Adnexcarcinomen zijn een heterogene groep tumoren die ontstaan uit de adnexen van de huid. Ze kunnen ook voorkomen in het kader van bepaalde erfelijke syndromen zoals Lynch/Muir-Torre of Brooke-Spiegler. De sarcomen betreffen eveneens een heterogene groep. Hieronder vallen onder andere het dermatofibrosarcoma protuberans, atypisch fibroxanthoom en angiosaroom. Meestal is de eerste keus van therapie chirurgie. Primaire cutane lymfomen die zich kunnen presenteren met een solitaire plek kunnen zowel van (NK-)T-, als B-celorigine zijn. Voor de T-cellymfomen zijn het vooral het primair cutaan CD30+ grootcellig anaplastisch lymfoom, primair cutaan CD4+ klein/medium T-cellymfoproliferatie en het perifeer T-cellymfoom. Voor de B-cellymfomen betreft het primair cutaan marginalezonelymfoom, het primair cutaan follikelcentrumlymfoom en het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, leg-type.

TREFWOORDEN

saroom – adnexcarcinoom – lymfoom – merkelcelcarcinoom – prognose – therapie

SUMMARY

Rare types of skin cancers are Merkel cell carcinoma, adnexal carcinomas, certain cutaneous lymphomas and sarcomas of the skin. Often, these tumours are not initially recognized. Merkel cell carcinoma is rare but aggressive tumour. The prognosis is poor and draining lymph nodes warrant extra attention. The mainstay of therapy is surgery. Adnexal carcinomas are a heterogeneous group of tumours which arise from the appendages of the skin. Skin adnexal carcinomas can occur in the context of inherited cancer syndromes such as Lynch/Muir-Torre syndrome or Brooke-Spiegler syndrome. The sarcomas of the skin group include dermatofibrosarcoma protuberans, atypical fibroxanthoma and angiosarcomas. Usually these are treated surgically. Primary cutaneous lymphomas can present as a solitary lesion, these can be of (NK-)T-cell or B-cell origin. Primary cutaneous T-cell lymphomas are usually CD30+ large cell anaplastic lymphomas, CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative or peripheral T-Cell lymphoma. Primary cutaneous B-cell lymphomas are usually cutaneous marginal zone lymphoma, follicle centre lymphoma or the primary cutaneous large B-Cell lymphoma (leg type).

KEYWORDS

sarcoma – adnexal tumours – lymphoma – merkel cell carcinoma – prognosis – therapy

Potentiële belangenverstrengeling

M.W. Bekkenk: sprekersvergoedingen ontvangen van BMS, Novartis, Sanofi-Genzyme.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl



Wondkweken bij chronische ulcera, de do's en don'ts

D. Wang¹, M.A.M. Loots²

Het ulcus cruris gaat vaak gepaard met een gecompliceerd en belastend ziektebeloop waarbij de kwaliteit van leven aanzienlijk daalt. [1] De prevalentie ligt op 1% bij de volwassen populatie en 3-5% bij mensen boven de 65 jaar. [2] De onderliggende oorzaken van ulcera crures zijn legio (figuur 1). [3] We zullen ons toespitsen op het ulcus cruris venosum en diabeticum.



Figuur 1. Chronische ulcera crures.

De prevalentie van infectie bij patiënten met een ulcus cruris was in een onderzoek in Australië bij 561 patiënten op het moment van inclusie 7,8%. [4] Na afname van een wondkweek wordt dan logischerwijze aangevangen met systemische antibiotica. Het afnemen van een wondkweek bij een patiënt met een ulcus cruris zonder klinische tekenen van infectie en het routinematig behandelen met antibiotica komt echter ook nog vaak voor. Maar is dit wetenschappelijk verantwoord? Hieronder wordt een overzicht gegeven van de landelijke en internationale richtlijnen.

WONDKWEKEN BIJ HET ULCUS CRURIS VENOSUM

Volgens de internationale en landelijke richtlijnen van het ulcus cruris venosum is het niet zinvol om routinematig wondkweken af te nemen of systemische antibiotica te starten bij ulcera zonder klinische aanwijzingen voor infectie. Dit zou bij kunnen dragen tot resistentie (tabel 1, figuur 2). Klinische aanwijzingen voor infectie zijn rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa en koorts.

Alle wonden verliezen enkele uren na ontstaan hun steriliteit. Er wordt onderscheid gemaakt tussen gecontamineerde (niet-delende bacteriën van de eigen huidflora en omgeving), gekoloniseerde (delende bacteriën veelal huidbacteriën, die geen



Figuur 2. Ulcus cruris venosum.

Tabel 1. Beleid wondkweken en antibiotica bij het ulcus cruris venosum.

	Landelijke richtlijn ulcus	Internationale richtlijn
Toepassing van wondkweken	- Klinische tekenen van infectie	- Klinische tekenen van infectie
Toepassing van antibiotica	- Klinische tekenen van infectie	- Klinische tekenen van infectie
Antibiotica (blind)	- Flucloxacilline - Bij overgevoeligheid voor penicilline: clindamycine - Lokaal antimicrobieel middel: cadexomeer, jodium	- Geen aanvullende punten t.o.v. de landelijke richtlijn

¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Dermatoloog/fleboloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, mede namens de Domeingroep vaten

schade veroorzaken) en geïnfecteerde wonden (delende bacteriën die schade veroorzaken). De progressie van contaminatie naar infectie hangt af van het aantal bacteriën, de virulentie en de afweer van de gastheer. Bij het afnemen van een wondkweek zonder klinische tekenen van infectie zal deze in vele gevallen ook positief zijn (in 95% van de gevallen bij veneuze ulcera en in 70% van de gevallen bij diabetische ulcera). [5] Zoals de internationale richtlijn voor veneuze ulcera aangeeft is een wondkweek niet de indicatie tot behandeling, maar dient als leidraad voor het kiezen van therapie. [6] Daarnaast is er geen wetenschappelijk bewijs dat er een relatie bestaat tussen de microbiële belasting of bepaalde moleculaire kenmerken van bacteriën in het *ulcus cruris venosum* en vertraagde genezing. [6] Een gerandomiseerde studie heeft bovendien aangetoond dat er geen verschil is in de wondgenezing tussen patiënten met niet-geïnfecteerde chronische veneuze ulcera die antibiotica kregen naast compressietherapie en patiënten die geen antibiotica hiernaast kregen voorgeschreven. [7] Er is samengevat geen plaats voor het routinematig voorschrijven van antibiotica bij het *ulcus cruris venosum*. De meeste kweken laten een groei zien van *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* en hemolytische streptokokken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het blind voorschrijven van antibiotica (tabel 1). [8] Valkuilen bij gebruik van antibiotica zijn het starten van therapie bij een niet-geïnfecteerde maar een gekoloniseerde wond, de verwekker van de infectie

wordt niet aangetoond, microbiologische resultaten worden genegeerd of patiënten nemen de antibiotica niet in. Er wordt aanbevolen om voor het maken van een antibioticumkeuze eerst de ziekenhuisrichtlijn te raadplegen. Een consult microbiologie wordt geadviseerd.

Het gebruik van lokale antibiotica wordt niet aanbevolen vanwege de ontwikkeling van resistentie en contactallergie (sofra-, genta- en neomycine maar ook voor andere producten zijn allergische reacties beschreven). Azijnzuur wordt in de praktijk vaak toegepast bij ulcera met een pseudomonasinfectie zonder wetenschappelijk bewijs, maar volgens experts wel naar tevredenheid. De werkzaamheid van honing- en zilverbetende wondbehandelingsproducten (in crèmes/dressings) bij patiënten met een *ulcus cruris venosum* is niet aangetoond. Voor de overige middelen met antibacteriële werking zoals fusidinezuur, ethacridinelactaat, mupirocine en chloorhexidine bij de behandeling van *ulcus cruris* is tot op heden geen meerwaarde beschreven. Cadexomeerjodium is het enige werkzame product wanneer toepassing van een middel met antibacteriële werking wordt overwogen (tabel 1). [6,9]

WONDKWEKEN BIJ HET ULCUS DIABETICUM

Wat betreft het *ulcus diabeticum* bevelen zowel de landelijke als internationale richtlijnen aan om alleen bij klinische verdenking op infectie een 'diepe' wondkweek af te nemen door

Tabel 2. Antibioticabeleid bij het diabetisch ulcus (SWAB). [12]

Mate van bewijs	Antibiotica (blind)	Mate van diepte van het ulcus
6/8	Flucloxacilline p.o. 4 dd 500 mg 10-14 dagen	Oppervlakkig ulcus met infectie
4/7	Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14 dagen + Ciprofloxacine p.o. 2 dd 750 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Flucloxacilline i.v. 4 dd 1000 mg 10-14 dagen + Ciprofloxacine p.o. 2 dd 750 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14 dagen + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Flucloxacilline i.v. 4 dd 1000 mg 10-14 dagen + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
3/8	Piperacilline/tazobactam i.v. 3 dd 4000/500 mg	Ernstige systemische verschijnselen (aanpassen aan kweek)
2/8	Clindamycine i.v. 3 dd 600 mg + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg	Ernstige systemische verschijnselen (aanpassen aan kweek)
2/8	Bij betalactam allergie: Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14dagen	Oppervlakkig ulcus (met infectie)

Neem een monster van weefsel om de verwekker van een voetinfectie te identificeren. Doe dit bij voorkeur door een biopsie voor weefselkweek, is dit niet mogelijk neem dan materiaal uit de wondbodem voor een diepe wondkweek. Gebruik bij voorkeur geen oppervlakkige wondswab om de verwekker van een voetinfectie te identificeren.

Gebruik voor het vaststellen van het oorzakelijke micro-organisme van osteomyelitis:

- Bij voorkeur een percutaan botbiopsie.
- Alleen als een percutaan botbiopsie niet mogelijk is, neem dan een biopsie van de bodem van het ulcus.
- Alleen als een percutaan botbiopsie en biopsie van de bodem van het ulcus niet mogelijk zijn, neem dan een diepe kweek met behulp van een wattenstok uit de ulcusbodem.

Duur behandeling afhankelijk van klinische respons en kweekuitslagen.

Behandel met antibiotica gedurende één tot twee weken voor een milde of matig ernstige infectie.

Behandel osteomyelitis zes weken met antibiotica indien er geen chirurgie wordt toegepast en één tot twee weken als alle geïnfecteerde bot verwijderd is.

curettement van de wondbodem na een initieel debridement (verwijderen van oppervlakkig beslag). Niet alle kenmerken van infectie hoeven aanwezig te zijn door neuropathie en vaatlijden. [10] Ongeveer de helft van alle diabetische ulcera raakt geïnfecteerd. [11]

Een oppervlakkige wonduitstrijk is niet geschikt om de verwekker van een geïnfecteerd diabetisch ulcus te identificeren. Het herhaaldelijk afnemen van kweken wordt afgeraden tenzij de behandeling met antibiotica niet het gewenste effect geeft. Beoordeel de uitgebreidheid van de infectie op basis van klinische symptomen, aanvullend laboratoriumonderzoek, aanwezigheid van wondonderminning en diepte van de wond. Bij een niet-oppervlakkige wond dient een röntgenfoto gemaakt te worden om osteomyelitis uit te sluiten. De landelijke richtlijn voor de keuze van antibiotica vermeldt flucloxacilline voor een oppervlakkig ulcus en voor een diep ulcus clindamycine met flucloxacilline, clindamycine met ciprofloxacine, clindamycine met ceftazidim of flucloxacilline met ceftazidim. Bij een uitgebreide infectie wordt gekozen voor piperacillintazobactam of ceftazidim met clindamycine. De duur van de behandeling varieert van tien tot veertien dagen (tabel 2). [12,13] De internationale richtlijn wijkt niet af van de nationale richtlijn. [10,11] Ook hier is het belangrijk om de ziekenhuisrichtlijn eerst te raadplegen.

Bij een geïnfecteerd diabetisch ulcus is het noodzakelijk om de wond te sonderen, in het geval het bot palpabel is, is de diagnose osteomyelitis uiterst waarschijnlijk. In dit geval volstaat zes weken antibiotica. Indien het geïnfecteerde bot verwijderd wordt is een week orale antibiotica voldoende. Uiteraard is een positieve botkweek het ultieme diagnosticum, dit is echter niet altijd mogelijk. Vermeldingswaardig is dat meer dan 50% van de patiënten met een diabetisch ulcus binnen vijf jaar overlijdt (mortaliteit vergelijkbaar met coloncarcinoom) en ongeveer 5% een ledemaat verliest. [14] Antibiotische therapie bij de diabetische voet is moeizaam aangezien er vaak sprake is van arteriële insufficiëntie, resistentie van pathogene bacteriën (met name de *S. aureus* en *Pseudomonas*) en verminderde nierfunctie wat de keuze voor antibiotica bemoeilijkt.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van antiseptische of antimicrobiële middelen (honing-, zilver- of jodiumbevattende producten) in de behandeling van het geïnfecteerde diabetisch ulcus. Het advies is de wondbedekker te gebruiken die de minste druk geeft in de schoen en die wondgenezing in een vochtmilieu mogelijk maakt tegen de laagste prijs. [15]

BIOFILMS

Afgelopen jaren is er steeds meer bekend geworden over bacteriën die niet in planktonvorm (vrij) leven, maar verankerd zijn aan het wondoppervlak en met elkaar communiceren. De eerste kolonisten maken polysachariden aan om zich te hechten aan het wondoppervlak. Deze polysachariden vormen een goede basis voor het hechten van nog meer micro-organismen die op hun beurt weer polysachariden vormen. Het geheel wordt ook wel een biofilm genoemd. [16-18] Biofilms beschermen de micro-organismen tegen de buitenwereld door het creëren van een gunstige micro-omgeving, verhoogde virulentie en het afbreken van voedingsstoffen resulterend in resistentie

tegen het immuunsysteem en antibiotica. [14] Ze komen in 60% voor bij chronische wonden versus 6% bij acute wonden. Stafylokokken, *P. aeruginosa* en enterokokken komen het meeste voor in biofilms. [18] Onderzoek heeft aangetoond dat plasma- en glucosebevattende media leiden tot de ontwikkeling van de dikste biofilms. Hetzelfde onderzoek heeft aangetoond dat het diabetisch ulcus van alle wonden de meeste biofilmlading bevat. [18,19] De behandeling van biofilms bestaat voor een groot deel uit wonddebridement en een lokaal antibiofilmsepticum. [20] Hoewel er nog geen consensus is over antibiofilmseptica, zijn lactoferine en xylitol in combinatie met hydrogel en zilvernitraatwondbedekkers, 5% theeboomolie (*tea tree oil*), bismutthiolen en biocellulose wondbedekkers met polyhexanide mogelijk effectief gebleken. [18,21-24] Het gebruik van D-aminozuren zou de effectiviteit van antibiotica mogelijk vergroten. [25] Voorlopig is mechanisch debrideren de hoeksteen van de behandeling van biofilms.

LITERATUUR

1. Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen* 2016;24(2):434-42.
2. Mekkes JR, Loots MA, van der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):388-401.
3. Jockenhof F, Gollnick H, Herberger K, et al. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J* 2016;13(5):821-8.
4. Bui UT, Edwards H, Finlayson K. Identifying risk factors associated with infection in patients with chronic leg ulcers. *Int Wound J* 2018;15(2):283-90.
5. Schmidt K, Debus ES, St J, Ziegler U, Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000;29(1):62-70.
6. Couch KS, Corbett L, Gould L, Griolami S, Bolton L. The international consolidated venous ulcer guideline update 2015: process improvement, evidence analysis, and future goals. *Ostomy Wound Manage* 2017;63(5):42-6.
7. Alinovi A, Bassissi P, Pini M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(2 Pt 1):186-91.
8. Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996;104(12):895-9.
9. Richtlijn Veneuze pathologie. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2014.
10. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:45-74.
11. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:145-53.
12. <https://swabid.nl/node/6714>. Stichting werkgroep antibiotica beleid SWABID (nationaal).
13. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_voet/behandeling/behandeling_diabetische_voetinfectie.html. NIV Richtlijn Diabetische Voet 2017.
14. Kalan LR, Brennan MB. The role of the microbiome in nonhealing

diabetic wounds. *Ann NY Acad Sci* 2019;1435(1):79-92.

15. Game FL, Attinger C, Hartemann A, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:75-83.
16. Gompelman M, van Asten SA, Peters EJ. Update on the role of infection and biofilms in wound healing: Pathophysiology and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(3 Suppl):61S-70S.
17. Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis. *Trends Biotechnol* 2018 Nov 26. pii: S0167-7799(18)30307-X.
18. Kravvas G, Veitch D, Al-Niaimi F. The increasing relevance of biofilms in common dermatological conditions. *J Dermatolog Treat* 2018;29(2):202-7.
19. Kwiecinski J, Kahlmeter G, Jin T. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* isolates from skin and soft tissue infections. *Curr Microbiol* 2015;70:698-703.
20. Schultz G, Bjarnholt T, James GA, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing

wounds. *Wound repair regen* 2017;25(5):744-57.

21. Ammons MC, Ward LS, Garth JA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver nitrate wound dressings. *Int Wound J* 2011;8:268-73.
22. Brady A, Loughlin R, Gilpin D, et al. In vitro activity of tea tree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms. *J Med Microbiol* 2006;55:1375-80.
23. Folsom JP, Baker B, Stewart PS. In vitro efficacy of bismuth thiols against biofilms formed by bacteria isolated from human chronic wounds. *J Appl Microbiol* 2011;111:989-96.
24. Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care* 2011;20:536-9.

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

SAMENVATTING

Het ziektebeloop van een ulcus cruris is vaak gecompliceerd en belastend voor de patiënt. Ondanks adequate behandeling kan de genezingstendens stagneren. Wondinfectie speelt bij deze patiëntengroep ook vaak parten wat leidt tot meer pijn en sociaal ongemak vanwege riekende ulcera. In dit artikel bespreken we de richtlijnen van het ulcus cruris venosum en het ulcus diabeticum ten aanzien van het afnemen van wondkweken en de behandeling van wondinfectie. Volgens zowel de landelijke als internationale richtlijnen van het ulcus cruris venosum en het diabetisch ulcus is het afnemen van wondkweken en starten van systemische antibiotica alleen zinvol als er klinisch een verdenking is op wondinfectie. In alle andere gevallen kan het starten van systemische antibiotica bijdragen aan antibioticumresistentie en moet daarom worden afgeraden. Bij het diabetisch ulcus kan een wondinfectie leiden tot osteomyelitis en niet zelden tot amputatie van een teen of deel van de voet. Alertheid op wondinfectie bij elk consult is vereist.

Ten slotte worden biofilms kort besproken. Uit recent onderzoek blijkt dat biofilms een rol spelen bij het falen van behandeling van wondinfecties. Een biofilm bestaat uit bacteriën omgeven door een polysacharide extracellulaire matrix resistent tegen antibiotica. Toekomstig innovatief onderzoek moet uitwijzen wat de beste strategie is voor het verwijderen van de biofilms. De huidige behandeling betreft voornamelijk herhaaldelijk mechanisch debrideren van de wond.

TREFWOORDEN

wondkweken – antibiotica – ulcus cruris venosum – ulcus diabeticum

SUMMARY

Treatment of ulcers of the lower extremity is often complicated and burdensome for patients. Despite adequate treatment, stalling of wound healing can occur. Wound infection occurs often and may lead to more pain and decreased quality of life. This article focuses on the national and international guidelines of venous and diabetic ulcers on wound cultures and treatment of wound infection. According to these guidelines wound cultures should only be taken if there are clinical signs of infection. In light of the increasing problem of bacterial resistance to antibiotics, systemic antibiotics should only be used in cases of clinical infection, not for bacterial colonization.

Treatment outcome of infected diabetic foot ulcers is poor resulting in osteomyelitis, amputation and increased mortality. Therefore, signs of wound infection should always be taken seriously. Emerging evidence highlights the role of biofilms in the treatment failure of chronic wound infections. A biofilm consists of bacteria surrounded by an extracellular polymeric matrix which is resistant to antibiotics. There is a strong need for effective treatment against biofilms. Currently, wound debridement is the cornerstone in the treatment of biofilms.

KEYWORDS

wound cultures – antibiotics – venous ulcer – diabetic ulcer

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Miriam Loots

E-mail: M.Loots@Fransciscus.nl



Behandeling van varices bij ulcus cruris

D. van der Zwaan

Huidveranderingen en ulcus cruris is een frequent voorkomend verschijnsel bij chronisch veneuze insufficiëntie, leidt tot significante ziektelast en hospitalisatie en genereert hoge kosten.

Disfunctionerende kleppen in het afvoerende veneuze stelsel kunnen de oorzaak zijn van een onevenredig hoge druk in de vene, wat schade kan geven aan structuren in de huid. Chirurgisch of endoveneus saneren van gelijktijdig bestaande varices en dus (deels) opheffen van veneuze hypertensie zou een gunstig effect kunnen hebben op de huidveranderingen en ulcusgenezing.

Los van de uitkomstmaat ulcusgenezing wordt in de literatuur ook gesproken over de kans op een ulcusrecidief en ulcusvrij interval; betreffende de twee laatstgenoemde uitkomstmaten werd reeds eerder evidence geleverd.

Het eerste grote systemische review dat de invloed van *chirurgisch saneren* van onderliggende veneuze insufficiëntie bij behandeling van ulcus cruris venosum (UCV) beschrijft, is uit 2008. [1] Hierin worden vijf RCTs [2-6] geïnccludeerd, de bekendste is de ESCHAR. [2,3]

ESCHAR

Barwell houdt in de ESCHAR al rekening met de vergelijkbaarheid door onderscheid te maken in drie groepen UCV; geïsoleerd superficieel, superficieel en segmentaal diep en superficieel en totaal diepe veneuze insufficiëntie. [2] Ook zorgt hij dat de groepen qua comorbiditeit onderling vergelijkbaar zijn. Hij vindt geen significante verschillen in ulcusgenezing na 24 weken tussen enerzijds chirurgie samen met compressie en anderzijds compressie alleen, in alle drie de groepen. Wel worden er significante verschillen gezien in recidiefkans na twaalf maanden in het voordeel van de chirurgie, echter alleen bij de eerste twee groepen. Bij de groep met onderliggend totaal diepe veneuze insufficiëntie laat chirurgie geen significant toegevoegde waarde zien. [1] Na vier jaar blijft het significante voordeel van chirurgie aanhouden, ulcusrecidief treedt in de geopereerde groep bij 31% en in de conservatief behandelde groep bij 56% op. [3]

INVASIEVE EN NON-INVASIEVE BEHANDELING

Een RCT van eigen bodem uit 2006 laat tussen invasieve en non-invasieve behandeling van insufficiënte perforatoren

geen verschillen zien ten aanzien van genezing en recidiverend optreden van het veneuze ulcus. [4] Echter, de groep die subfasciaal endoscopisch behandeld was aan insufficiënte perforatoren en gelijktijdig behandeling van staminsufficiëntie, genoot een significant langere ulcusvrije periode.

ABLATIETECHNIKEN

Niet alleen de evidence voor effect van interventie op UCV-genezing bleef lang achterwege, ook de eventueel toegevoegde waarde van endoveneuze ablatietechnieken liet lang op zich wachten (figuur 1). The Cochrane collaboration concludeert dan ook dat er gebrek is aan goed gerandomiseerd onderzoek (dat zou leiden tot level 1-evidence) voor gebruik van deze nieuwe technieken bij behandeling van UCV. [7]

VROEGE EN UITGESTELDE INTERVENTIE

Een recent verschenen RCT brengt hier overtuigend verandering in. [8] Het betreft een groot opgezette multicenter (20 centra) trial, waarin uiteindelijk 450 patiënten met UCV worden geïnccludeerd en gerandomiseerd. Voor inclusie moest UCV minimaal 6 weken en maximaal 6 maanden aanwezig zijn.

Na randomisatie zijn er twee groepen patiënten, de vroege-interventiegroep (n = 224) en de uitgestelde-interventiegroep (n = 226). Bij de vroege-interventiegroep wordt er binnen twee weken na randomisatie endoveneuze ablatie of foamsclerocompressie verricht van de superficiële insufficiëntie. Bij de uitgestelde-interventiegroep wordt er pas na ulcusgenezing of minimaal zes maanden na randomisatie, als het ulcus nog niet is genezen, een interventie uitgevoerd. Beide groepen ontvangen tevens ambulante compressietherapie en zijn vergelijkbaar qua comorbiditeit en ulcusomvang.

Ook niet onbelangrijk; er zijn geen significante verschillen in doorgemaakte diepe veneuze trombose in het aangedane been en het gelijktijdig bestaan van diepe veneuze insufficiëntie in het aangedane been tussen beide groepen (tabel 1). [8]

Alle eerder bovengenoemde uitkomstmaten werden gebruikt; de primaire uitkomstmaat was uiteraard de tijdsduur tot

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere/Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, mede namens de Domeingroep vaten



Figuur 1. Endoveneuze laserablatie van insufficiënte perforerende vene mediaal ulcus. Rechts onder: een week na behandeling toename granulatieweefsel in het ulcus.

ulcusgenezing. Secundaire uitkomstmaten waren percentage ulcusgenezen na 24 weken, ulcusrecidief, ulcusvrije periode tijdens eerste jaar na randomisatie en als laatste ziektespecifieke en algehele door patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven. De mediane tijd tot ulcusgenezing in de vroege-interventiegroep bedroeg 56 dagen en 82 dagen in de uitgestelde-interventiegroep. Na correctie voor verschillen in onder andere ulcusomvang en ulcusduur voor interventie bleven de resultaten consistent, met significant snellere genezing in de vroege-interventiegroep (figuur 2). [8]

Van de 450 geïncludeerde gerandomiseerde patiënten had 89,7% na 1 jaar een genezen ulcus, 93,8% van de vroege-interventiegroep en 85,8% van de uitgestelde-interventiegroep, een verschil van 8% tussen beide groepen. [8]

Van de totaal 404 patiënten (van de 450) bij wie de ulcus uiteindelijk was genezen binnen 1 jaar na randomisatie was de

mate van ulcusrecidief voor het einde van het jaar 11,4% voor de vroege-interventiegroep versus 16,5% in de uitgestelde-interventiegroep. Dit verschil was significant.

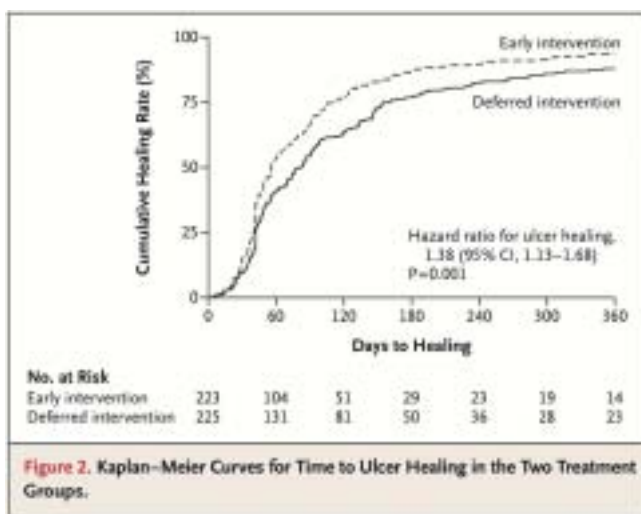
De mediane ulcusvrije periode was 306 dagen (bij 204 patiënten) in de vroege-interventiegroep versus 278 dagen (bij 203 patiënten) in de uitgestelde-interventiegroep. Ook als er rekening werd gehouden met verschillen tussen de beide groepen was het bij patiënten in de vroege-interventiegroep waarschijnlijker om een langere ulcusvrije periode te ervaren. [8]

De endoveneuze technieken die wij tegenwoordig in ons behandelarsenaal hebben, geven mogelijkheid tot selectieve ablatie van onderliggende varices, met daardoor een laag risico op complicaties. Welke endoveneuze techniek hiervoor op dit moment het meest geschikt is, blijft onduidelijk. [8]

Echogeleide foamsclerocompressietherapie is minimaal invasief, breed toepasbaar en geeft zelden complicaties. Resultaten van grote gerandomiseerde studies suggereren dat de mate van technisch succes (totale occlusie van de varix) bij (echogeleide) foamsclerocompressietherapie mogelijk lager is dan bij de endoveneuze thermale ablatietechnieken. [9,10]

TOT SLOT

De hierboven beschreven RCTs vonden plaats in gespecialiseerde centra, waarbij verondersteld mag worden dat er consequent hoogwaardige ambulante compressietherapie wordt gegeven. De realiteit is echter dat de kwaliteit van ambulante compressie in een andere setting nogal eens te wensen overlaat. Dit zou kunnen impliceren dat de daadwerkelijke verschillen tussen behandeling met interventie ten opzichte van een conservatieve behandeling (alleen ambulante compressie) ten aanzien van duur van ulcusgenezing veel groter zou kunnen zijn in het voordeel van de behandeling met interventie. UCV-patiënten die alleen behandeld worden met ambulante compressie zijn immers afhankelijk van de continuïteit in kwaliteit hiervan, waardoor er bij hen een grotere variabiliteit



Figuur 2. Snelheid ulcusgenezing tussen beide groepen. Uit Gohel et al. [8]

Tabel 1. Karakteristieken van de vroege- versus de uitgestelde-interventiegroep.
Uit Gohel et al. [8]

Table 1. Baseline Characteristics of the Trial Participants.*		
Characteristic	Early Intervention (N=224)	Deferred Intervention (N=226)
Age — yr	67.0±15.5	68.9±14.0
Body-mass index†	30.1±7.8	30.4±7.4
Sex — no. (%)		
Female	97 (43.3)	106 (46.9)
Male	127 (56.7)	120 (53.1)
Smoking status — no. (%)		
Current	23 (10.3)	19 (8.4)
Former	86 (38.4)	101 (44.7)
Never	115 (51.3)	106 (46.9)
Race — no. (%)‡		
White	206 (92.0)	208 (92.0)
Asian	11 (4.9)	12 (5.3)
Black	3 (1.3)	5 (2.2)
Other	4 (1.8)	1 (0.4)
History of deep-vein thrombosis in the reference leg — no. (%)§	15 (6.7)	15 (6.6)
Diabetes — no. (%)	34 (15.2)	28 (12.4)
Previous leg ulceration in the reference leg — no. (%)§	118 (52.7)	117 (52.0)¶
Ulcer duration — mo	3.2 (2.3–4.2)	3.0 (1.7–4.2)
Reference leg — no. (%)§		
Right	107 (47.8)	115 (50.9)
Left	117 (52.2)	111 (49.1)
Ulcer location		
Medial	116 (51.8)	118 (52.2)
Lateral	92 (41.1)	93 (41.2)
Circumferential	9 (4.0)	7 (3.1)
Not recorded	7 (3.1)	8 (3.5)
Median ulcer size (interquartile range) — cm²**	2.4 (1.0–7.1)	2.9 (1.1–8.2)
Median score on Venous Clinical Severity Score assessment tool at baseline (interquartile range)††	15 (14–18)	16 (14–18)
Presence of deep venous reflux‡‡	74 (33.0)	69 (30.5%)

* Plus-minus values are means ±SD. Patients assigned to the early-intervention group received compression therapy and underwent early endovenous ablation of superficial venous reflux within 2 weeks after randomization, and the patients assigned to the deferred-intervention group received compression therapy, with consideration of endovenous treatment deferred until after the ulcer had healed or until 6 months after randomization if the ulcer was unhealed. No significant differences were identified between the treatment groups in any baseline variable. Percentages may not total 100 because of rounding.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data were missing for 43 patients in the early-intervention group and 7 patients in the deferred-intervention group.

‡ Race was determined by a member of the local research team.

§ In patients with venous leg ulcers in both legs, the leg with more severe disease (as determined by the patient) was designated as the "reference leg" and was included in the outcome analyses.

¶ Information on previous leg ulceration was missing for 1 patient in the deferred-intervention group.

|| The length of time that the ulcer had been present (ulcer duration, also known as ulcer chronicity) was reported by the patient.

** Ulcer size was evaluated in a blinded manner by an assessor with the use of digital planimetry on standardized digital photographs.

†† Scores on the Venous Clinical Severity Score assessment tool range from 0 to 30, with higher scores indicating more severe venous disease. The Venous Clinical Severity Score assessment at baseline was missing for 1 patient in the early-intervention group.

‡‡ Deep venous reflux was defined as a duration of retrograde flow of more than 1 second in common femoral, femoral, or popliteal veins after augmentation.

bestaat in de effectiviteit waarin de veneuze hypertensie wordt opgeheven dan bij patiënten waarbij deze veneuze hypertensie is opgeheven door een interventie. [6,8]

Bij de besproken laatste RCT bleken met regelmaat UCV-patiënten niet te includeren omdat het ulcus langer bestond dan zes maanden of al was genezen ten tijde van randomisatie. [8] Dit reflecteert mogelijk de delay in verwijzing van de eerste lijn naar wondexpertisecentra in de tweede of derde lijn.

Een andere interessante bevinding betreft een hemodynamische parameter. Zelfs als er gelijktijdig diepe veneuze insufficiëntie bij een UCV bestaat, is er een voordeel van een interventie bij een insufficiënt superficieel systeem. [3,11,12] Het rendement van deze interventie lijkt in sterke mate afhankelijk van de mate van bestaande diepe veneuze insufficiëntie. Een segmentaal insufficiënt diep veneus systeem kan zelfs herstellen na interventie aan het insufficiënte superficieel systeem. [2]

CONCLUSIE

Concluderend kan worden gesteld dat er inmiddels goede evidence bestaat om in vroege fase van UCV-interventie te rechtvaardigen aan gelijktijdig bestaande superficiële insufficiënte (stam)venen of perforatoren die relevantie hebben voor het ulcus. Dit zou kunnen leiden tot significante daling in ziektelast voor patiënten, hospitalisatie van patiënten en grote kostenreductie kunnen opleveren.

LITERATUUR

1. Howard DPJ, Howard A, Kothari A, et al. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:458-65.
2. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363:1854-9.
3. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83-7.
4. Van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, Mackaay AJ, de Boer EM, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: A prospective, randomized, multicenter trial. *J Vasc Surg* 2006;44:563-71.
5. Zamboni P, Ciso C, Marchetti F, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:337-8.
6. Guest M, Smith JJ, tripuraneni G, et al. Randomized clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology* 2003;18:130-6.
7. Samuel N, Carradice D, Wallace T, Smith GE, Chetter IC. Endovenous thermal ablation for healing venous ulcers and preventing recurrence (Review). *The Cochrane Library* 2013;10:1-19.
8. Gohel MS, Heatley F, Liu X, et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *New Eng J Med* 2018;378:2105-14.
9. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *New Eng J Med* 2014;371:1218-27.
10. Rasmussen L, Lawaetz M, Serup J, et al. Randomized clinical trial

comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up. *J vasc surg venous lymphat disord* 2013;1:349-56.

11. Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW II. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. *J vasc surg* 1996;24:711-8.
12. Adam DJ, Bello M, Hartshorne T, London NJ. Role of superficial venous surgery in patients with combined superficial and segmental deep venous reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:469-72.

SAMENVATTING

Adequate ambulante compressietherapie kan veneuze hypertensie opheffen bij veneuze ziekte met als doel ulcusgenezing te bevorderen, echter het verhelpt niet de onderliggende oorzaken van de veneuze hypertensie. Eerder werd al aangetoond dat de kans op recidief ulcus significant vermindert als ook de onderliggende varices chirurgisch worden behandeld. Er is dus toegevoegde waarde van interventie boven alleen conservatief beleid bij ulcus cruris venosum. Een recent gerandomiseerd onderzoek laat zien dat vroege behandeling middels endoveneuze ablatie en/of echogeleide foamsclerocompressietherapie van tevens bestaande superficiële veneuze reflux een snellere ulcusgenezing bewerkstelligt, de ulcusvrije periode verlengt en de kans op ulcus recidief na een jaar significant vermindert.

TREFWOORDEN

ulcus cruris venosum – ulcusgenezing – ulcusrecidief – ulcusvrij interval – ablatie superficiële veneuze reflux

SUMMARY

Although compression therapy improves venous ulcer healing, it does not treat the underlying causes of venous hypertension. Treatment of superficial venous reflux has been shown to reduce the rate of ulcer recurrence. Ulcer patients can benefit from additional intervention apart from conservative compression therapy alone. A recent randomized trial shows that early endovenous ablation and/or treatment with foamsclerotherapy of the superficial venous reflux results in faster healing of venous leg ulcers and more time free from ulcers than deferred endovenous ablation. Also, the rate of ulcer recurrence after one year was lower in the early-intervention group compared with the deferred-intervention group.

KEYWORDS

venous ulcer – ulcer healing – ulcer recurrence – ulcer-free time – treatment superficial venous reflux

CORRESPONDENTIEADRES

Dave van der Zwaan

E-mail: DvdZwaan@flevoziekenhuis.nl



Een tweede sprong in het diepe veneuze systeem: het duplexonderzoek

C. van Montfrans¹, A. Moelker², M. de Maeseneer³, M.J. van Rijn⁴

Het duplexonderzoek heeft de dermatoloog een schat aan mogelijkheden gegeven voor evaluatie van de flebologische patiënt. Door de kliniek met de uitkomsten van het duplexonderzoek te correleren kan een flebologische oorzaak van klachten worden aangetoond of uitgesloten en de best passende behandeling worden gekozen. Om enkele voorbeelden te noemen: een behandeling van het oppervlakkige systeem kan juist wel of niet mogelijk blijken, bij het posttrombotisch syndroom kan de mogelijkheid van veneuze stentplaatsing onderzocht worden en bij het *pelvic congestion syndrome* kan de indicatie voor verder onderzoek en behandeling gesteld worden.

Recent schreven wij in dit tijdschrift over het nut van een abdominale duplex aan de hand van een drietal patiëntencasus. [1] Als conclusies formuleerden wij dat 1) bij uitgebreide varices op jonge leeftijd altijd aanvullend onderzoek in de vorm van een buikduplex verricht dient te worden alvorens het oppervlakkige veneuze systeem te behandelen, 2) bij een *ulcus cruris venosum* op basis van veneuze hypertensie door posttrombotische veranderingen in het iliofemorale traject behandeling mogelijk is middels veneuze stentplaatsing en dat 3) een palmavene altijd een indicatie is voor het verrichten van een buikduplex. In dit artikel gaan wij in op de techniek en het verrichten van het duplexonderzoek van het diepe veneuze systeem.

Het diepe veneuze systeem krijgt tijdens de opleiding minder aandacht dan het oppervlakkige systeem. Kennis hebben van de anatomie van het diepe systeem, de technische achtergrond van echografie en het dopplereffect, en het kunnen uitvoeren van echografische beeldvorming van de venen van benen en buik heeft ons inziens een duidelijk toegevoegde waarde voor de dermatologische praktijk.

INDICATIES VOOR DUPLEXONDERZOEK

Bij de volgende patiënten is een onderzoek van het diepe veneuze systeem geïndiceerd:

- Als onderdeel van het routineduplexonderzoek van het oppervlakkige systeem dient de v. poplitea, vv gastrocnemius en de v. femoralis communis bekeken te worden.
- Bij een acute diepe veneuze trombose (proximale en distale deel visualiseren)
- Bij een diepe veneuze trombose in de voorgeschiedenis
- Bij varices op jonge leeftijd of uitgebreide varices

- Bij varices op atypische lokalisaties zoals de buik: er kan sprake zijn van een collaterale veneuze circulatie
- Bij verdenking op een (arterio)veneuze malformatie
- Bij verdenking op het *pelvic congestion syndrome*, may-thurner- of notenkrakersyndroom (zie onder abdominaal duplexonderzoek)
- Bij hyperpigmentatie (C4a), lipodermatosclerose (C4b) of een (genezen) *ulcus cruris venosum* (C5,C6)

ANATOMIE

Het onderbeen heeft twee groepen diepe venen, namelijk (1) venen die parallel lopen met de arteriën en (2) venen die zich in de kuitspieren vormen (figuur 1A en B). De vena (v.) tibialis anterior, posterior en v. peronealis verlopen parallel aan de arteriën en zijn vaak dubbel aangelegd. De kuitspiervenen zijn de v. soleus, v. gastrocnemius medialis en lateralis. Deze venen monden uit in de v. poplitea, die in een kwart van de gevallen ook dubbel aangelegd is.

Het diepe systeem van het bovenbeen bestaat uit de v. femoralis en v. femoralis profunda, die beide uitmonden in de v. femoralis communis. De term v. femoralis superficialis, die zich per definitie onder de spierfascie bevindt in het diepe compartiment, is verwarrend gebleken en daarom vervangen door de naam v. femoralis.

In de buik gaat voorbij de femurkop de v. femoralis communis over in de v. iliaca externa, die dorsaal van de a. iliaca externa ligt. De v. iliaca interna voegt zich in de v. iliaca externa en vormt zo de v. iliaca communis ter hoogte van het sacro-iliacale gewricht. De v. iliaca communis is ongeveer 4 cm lang en komt samen met de contralaterale v. iliaca communis ter hoogte van de vijfde lumbale wervel in de v. cava inferior. De v. cava inferior ligt rechts van de wervelkolom en de aorta en mondt

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam, mede namens de Domeingroep vaten

² Interventie radioloog, afdeling Radiologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Vaatchirurg n.p., afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Vaatchirurg, afdeling Heelkunde, Erasmus MC, Rotterdam



Figuur 1 A en B. Voor- en achteraanzicht van de veneuze anatomie van het been. Donkerblauw het oppervlakkige veneuze systeem, in groen onderbroken het diepe veneuze systeem en in grijs de perforaties.

uit in het rechteratrium. Soms is deze niet aangelegd of geobstrueerd door een eerdere trombose en dan verloopt de veneuze afvloed via de v. azygos en v. hemiazygos. Bij een vaatmalformatie kan de uitbreiding en de aanwezigheid van arteriële en veneuze flow onderzocht worden en de aanwezigheid van een persisterende embryonale vene zoals de v. lateralis marginalis perstans. Deze laatste vene loopt aan de laterale zijde van het been en kan aanwezig zijn onder andere als het diepe systeem, bijvoorbeeld de v. femoralis, hypoplastisch is of afwezig.

ECHOGRAFIE

Ultrageluid bestaat uit mechanische vibraties die uitgezonden worden met een frequentie van meer dan 16 kHz. Ultrageluid-probes zenden frequenties uit tussen de 2 en 20 MHz en kunnen geluid ook weer opvangen. De frequentie is omgekeerd evenredig met de diepte die het geluid kan bereiken. Hoe lager de frequentie, hoe dieper de ultrageluidbundel in weefsel kan doordringen. Een probe of transducer met lage frequentie (5 MHz) wordt gebruikt voor diepliggende vaten en een probe met hogere frequentie voor oppervlakkige vaten (8-12 MHz). Een hoge frequentie geeft echter wel weer een beter oplossend vermogen (resolutie). Er wordt een gel gebruikt om de weerstand (ongewenste reflectie) tussen de probe en de huid te verminderen.

B-scan (brightness)

De transducer of probe zendt ultrageluid uit en vangt de echo's op, die worden omgezet in een beeld, waarbij de intensiteit of *brightness* van de pixels in verhouding is met de sterkte van de echo. Afhankelijk van hun akoestische eigenschappen ziet men weefsels daarom als verschillende tinten grijs. Vloeistoffen zijn echoarm en ziet men als zwart. Bot is echodens en reflecteert alle geluidsgolven waardoor het eruitziet als een witte lijn met eronder een zwarte kleur omdat de golven daar niet kunnen penetreren, de zogenaamde akoestische schaduw.

DUPLEXONDERZOEK

Het duplexonderzoek, een combinatie van echografie en *pulsed wave* (PW)-doppler, is eind jaren zeventig geïntroduceerd. [2] Het is een niet-invasief ultrageluidonderzoek waarbij de venen middels echografie, kleurendoppler en PW-doppler in beeld worden gebracht.

Echografie levert met beelden in grijswaarden een anatomisch plaatje op, dit wordt ook wel *B-mode imaging* genoemd. Met *pulsed* doppler wordt in een volume (de 'kleurenbox') de stroomsnelheid in elk pixel gemeten en de gevonden snelheden worden als een kleurenmap over het grijsbeeld geprojecteerd. Meestal worden de kleuren rood en blauw gebruikt als uitersten. Zo kunnen de venen anatomisch en hemodynamisch worden beoordeeld. De term 'duplex' slaat op deze dubbele uitkomst: dit onderzoek geeft visuele informatie over het verloop, de diameter en contouren van het bloedvat, en informatie over de stroomsnelheid en richting van het bloed.

PULSED WAVE DOPPLER

De detectie van bloedstroom is gebaseerd op het dopplereffect. Een mooi voorbeeld van het dopplereffect is de verandering van de frequentie van het geluid van een sirene van een ambulance die voorbijrijdt. De frequentie neemt toe als de ambulance nadert en neemt af als hij zich verwijdt. Zo verandert ook de frequentie van het door erythrocyten gereflecteerde geluid afhankelijk van de snelheid en de richting waarmee deze bewegen. Hoe sneller het bloed stroomt, hoe groter het verschil tussen de uitgezonden en ontvangen frequentie van het ultrageluid. De gemeten frequentieverandering wordt in het duplexapparaat automatisch omgezet in de

snelheid van de bloedstroom in het onderzochte bloedvat, die men kan aflezen op de y-as van het PW-dopplerbeeld. Als het uitgezonden ultrageluid bewegend bloed tegenkomt dan is de volgende formule van toepassing, als gevolg van het dopplereffect (figuur 2):

$$\Delta F = 2F_0 \times V \times \cos(\theta)/C$$

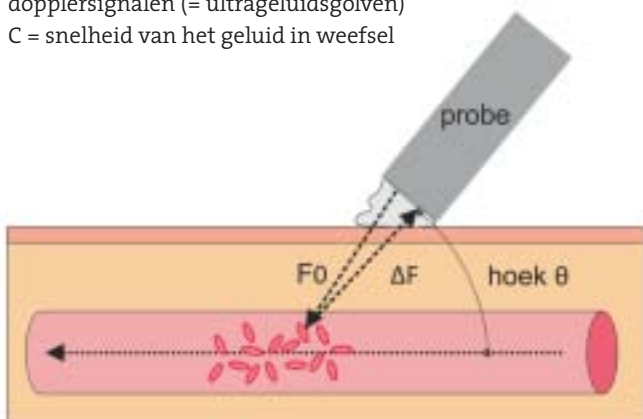
ΔF = Doppler shift frequency of frequentieverandering (positief bij beweging naar de probe toe en negatief bij beweging van de probe af)

F_0 = uitzendfrequentie van de probe

V = stroomsnelheid van de erythrocyten

θ = hoek tussen de bewegende erythrocyten en de uitgezonden dopplersignalen (= ultrageluidsgolven)

C = snelheid van het geluid in weefsel



Figuur 2. De hoek van de probe ten opzichte van de vene en afbeelding van de formule: $\Delta F = 2F_0 \times V \times \cos(\theta)/C$

De nauwkeurigheid van de snelheidsmeting van de bloedstroom hangt af van de hoek van de uitgezonden dopplersignalen ten opzichte van de bewegende bloedstroom, die het best zo klein mogelijk wordt gehouden. Idealiter zou de meting gebeuren onder een hoek van 0°, vermits de cosinus θ dan 1 bedraagt, maar dat is in de praktijk niet mogelijk. Bij hoeken van > 60° is de meting niet meer nauwkeurig en bij een hoek van 90° is de cosinus θ gelijk aan 0 en kan er geen dopplersignaal gedetecteerd worden. Om een signaal van hoge kwaliteit te krijgen, dient een hoek van 45-60° te worden nagestreefd te worden. Dit is een compromis tussen het beste echobeeld dat verkregen wordt door de ultrageluidsbundel loodrecht op het te onderzoeken bloedvat te richten en een betrouwbaar dopplersignaal.

Voor het uitvoeren van een veneus duplexonderzoek is het belangrijk de juiste instellingen van het apparaat te gebruiken om een optimale betrouwbaarheid van het onderzoek te krijgen. De applicatiespecialist van het duplexapparaat kan hierbij helpen. Vooreerst moet de juiste diepte worden ingesteld, overeenkomstig de locatie van de te onderzoeken venen. De focus moet ingesteld worden op het gebied van interesse. De *overall gain* (= gevoeligheid om geluidssignalen op te vangen) moet niet te laag ingesteld worden, dan is het beeld te zwart en kunnen er afwijkingen gemist worden. Tevens kan deze gevoeligheid worden aangepast volgens de diepte met behulp van de *time gain compensation* (TGC)-toetsen. Bij onderzoek met PW-doppler wordt het samplevolume in de

vene geplaatst en de grootte aangepast (van wand tot wand) en wordt de optimale dopplerhoek ingesteld. Vaak is er een instelling (*preset*) met een hoek van 60°. Voor onderzoek met kleurendoppler moet de kleurenbox niet te groot zijn om een voldoende hoge *frame rate* te hebben in combinatie met een hoge resolutie. De kleurenschaal en de kleurensterkte (*gain*) worden aangepast om een vulling van de vene te krijgen van wand tot wand. Om normale venen te zien moet de kleurenschaal overeenkomen met een snelheid van 10 en 20 cm/s en de kleurensterkte tussen de 40% en 60% ingesteld worden. Om een eventuele compressie van een vene te zien (bijvoorbeeld van de linker vena iliaca communis door de rechter arteria iliaca communis) dient de kleurenschaal naar 5 tot 10 cm/s en de kleurensterkte naar 35% tot 50% verlaagd te worden. Een lagere schaal helpt om de zogenoemde kleuren - *aliasing* af te beelden, die is geassocieerd met een stenose, waarbij de snelheid van de bloedstroom plaatselijk hoger is. Hierbij gaat de blauwe kleur over naar rood of omgekeerd, via een witte of gele kleur op de overgangsgebieden. Een te hoge kleurensterkte, die 'bloeding' naar de omgeving veroorzaakt, moet vermeden worden, omdat dit afwijkingen in een vat kan maskeren. Als de kleurensterkte daarentegen te laag ingesteld wordt, kan dat per abuis als een mogelijk intraluminaal afwijking worden geïnterpreteerd.

Ten slotte, indien het moeilijk is om een goed PW of kleuren signaal te krijgen, omdat de veneuze flow heel langzaam is in kleinere venen, kan men eventueel overschakelen op powerdoppler. Bij een trage veneuze flow worden de verschillen in ΔF tussen bloed en het omliggende weefsel te klein om nog betrouwbaar in kleur gecodeerd weer te geven.

Powerdoppler is gevoelig voor elke vorm van beweging, maar levert geen informatie op over de magnitude van de snelheid of de richting.

POSITIE VAN DE PATIËNT

Diepe veneuze klepinsufficiëntie van het oppervlakkige en diepe systeem dient in eerste instantie in verticale positie onderzocht te worden. Het onderbeen kan ook zittend onderzocht worden met een afhangend been waarbij de heup niet te veel geflecteerd moet zijn en de benen ontspannen. Omdat de positie van de patiënt tijdens het onderzoek nauw luistert, betaalt een korte duidelijke instructie zich snel terug.

Wij vragen de patiënt deze drie stappen te volgen:

1. zet de benen enigszins uit elkaar,
2. zorg voor licht buiging van de knie van het te onderzoeken been en
3. draai het te onderzoeken been iets naar buiten.

In deze positie is het contralaterale been het standbeen, waardoor de spieren van het onderzochte been minder storingen geven. Voor het onderzoek van de kuit staat de patiënt met zijn rug naar de onderzoeker toe, met het te onderzoeken been lichtjes gebogen, de voeten recht naar voren en het gewicht op het andere been. De venen bij de enkel kunnen het beste bij een zittende patiënt onderzocht worden, met zijn/haar voet op het been van de onderzoeker geleund.

Het diepe systeem van het bovenbeen, de liesregio en de buik wordt in liggende houding onderzocht. De patiënt kan het

beste liggen met het hoofdeinde in 10-15° en de armen naast zich of ontspannen op de bovenbuik. De blaas is bij voorkeur leeg en hinderlijke darmgassen (voor het abdominaal onderzoek) zijn doorgaans minder aanwezig in de ochtend.

KEUZE VAN DE TRANSDUCER

Met de keuze van de transducer bepaalt de onderzoeker de penetratie en de resolutie.

De lineaire probe met een hoge frequentie (7-12 MHz) is ideaal voor oppervlakkige venen en niet te diep gelegen diepe venen (< 5 cm diep), een microconvexe probe (8 MHz) is ook geschikt voor de diepe venen van het been en een convexe probe met een lage frequentie (5 MHz) wordt gekozen om abdominale venen te onderzoeken. Deze kan ook worden gebruikt voor de diepe beenvenen als er sprake is van uitgesproken oedeem of obesitas. De frequentie van de transducer kan in enkele gevallen nog aangepast worden, waarbij de beste balans tussen resolutie en penetratie geoptimaliseerd kan worden. De druk van de transducer moet licht blijven, omdat venen gemakkelijk dichtgedrukt kunnen worden of incompetent venen competent kunnen lijken. Met de arm/elleboog op de onderzoekstafel of zachtjes op de patiënt leunen kan nuttig zijn.

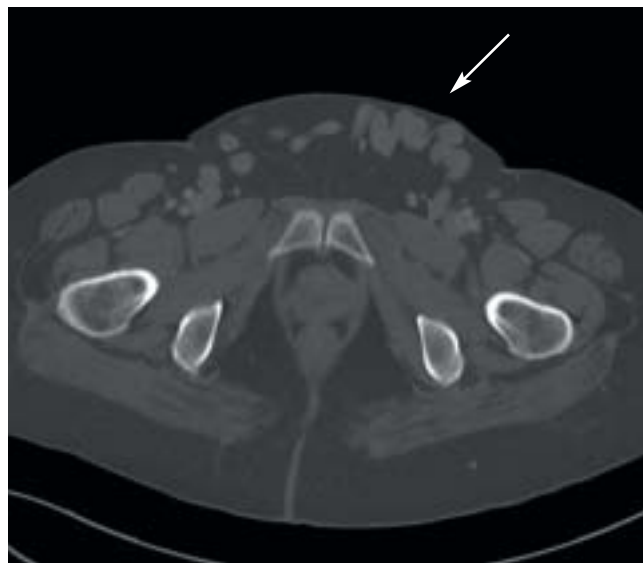
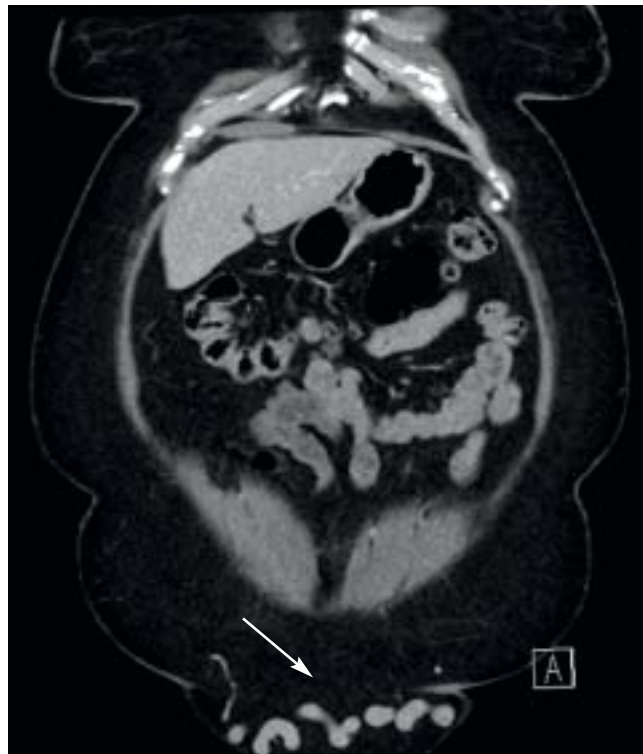
HET ONDERZOEK VAN DE DIEPE VENEN

Eerst wordt de anatomie beoordeeld, dan de comprimeerbaarheid (acute trombose of posttrombotische resten) en vervolgens de flow.

Het onderzoek wordt in staande houding gestart. Als staan niet lukt dan kan naar de anatomie en comprimeerbaarheid gekeken worden in liggende houding: voor onderzoek van de v. femoralis in rugligging en voor de v. poplitea in buikligging en kan men het beste de voet van het te onderzoeken been over de enkel van het andere been plaatsen.

Bij het onderzoek naar de anatomie wordt met de probe in 90° op de huid naar de ligging van de venen gekeken, naar collaterale venen (die op een andere plaats liggen dan de native venen) en naar eventuele congenitale veneuze afwijkingen, zoals een veneuze malformatie of een hypoplastische vene.

Indien er een pubis overkruisende oppervlakkige (palma)vene aanwezig is, kijken we bij de staande patiënt naar het verloop (meestal van de éne safenofemorale junctie naar de contralaterale) en de stroomrichting. Een palmavene is een typische kronkelige collateraal op de onderbuik, meestal in de pubisregio, die ontstaat bij een belangrijke obstructie of totale occlusie van de v. iliaca externa en v. iliaca communis en waarlangs het veneuze bloed van het aangedane been via de contralaterale zijde naar de v. cava inferior wordt afgevoerd (figuur 3A en B). Een open palmavene is ook een sterke aanwijzing voor een obstructie op iliaal niveau, waarbij het veneuze bloed van het been van de aangedane zijde een omweg neemt via de contralaterale safenofemorale junctie en iliacale venen en daarmee een indicatie voor een abdominale duplex. Men kan deze collateraal bij klinisch onderzoek veelal zien en bij duplexonderzoek is er een ijverige veneuze flow. Scleroseren van deze vene is absoluut gecontra-indiceerd evenals het doornemen bij een buikoperatie.



Figuur 3A en B. CT-scan abdomen met contrast van een palmavene (zie pijlen) tussen de v. femoralis communis links en rechts lopend ter hoogte van het os pubis.

Met compressie van de venen wordt gecontroleerd of er een acute trombose is of posttrombotische resten. In de heel acute fase is het stolsel nog zacht en kan het vat daardoor wel gecompriemd worden. In de fase daarna kan de vene in zijn geheel niet gecompriemd worden. Een verse trombus is hypo-echoog en kan niet onderscheiden worden van bloed. De diagnose wordt gemaakt op basis van het gebrek aan flow bij de *pulsed* doppler en kleurenduplex. Differentiatie tussen een trage flow en acute trombus kan moeilijk zijn. Na ongeveer een maand ontstaan er stilaan chronische posttrombotische veranderingen, in de vorm van echodense trabekels

(figuur 4), door infiltratie van het stolsel met fibroblasten, organisatie en re-endothelialisatie. De termen chronische trombose of residuele trombus dienen vermeden te worden. Dit kan tot verwarring leiden en een arts doen besluiten tot verlengde of opnieuw opstarten van antistolling ook als hier geen indicatie voor is. [3] Denk hierbij bijvoorbeeld aan een uitgelokte trombose bij een bedlegerige patiënt met een diepe veneuze trombose van de v. poplitea waarbij na een jaar nog posttrombotische resten aanwezig zijn. Het slechts gedeeltelijk kunnen comprimeren van een vene is het belangrijkste criterium voor chronische posttrombotische veranderingen. De veneuze flow en reflux wordt bij voorkeur gemeten met longitudinale scanning met de PW-doppler en kan op verschillende manieren getest worden. Men kan de kuit of het bovenbeen compressie geven met een stevige 'kneep', waarbij het been niet aangespannen dient te zijn. Bij het diepe systeem wordt een refluxtijd van meer dan 1 seconde als pathologisch gezien. Andere manieren van het opwekken van reflux zijn manuele compressie van varices, het in- en desuffleren van een manchet, actieve dorsiflexie van de voet en het laten uitvoeren van een valsalvamanoeuvre.

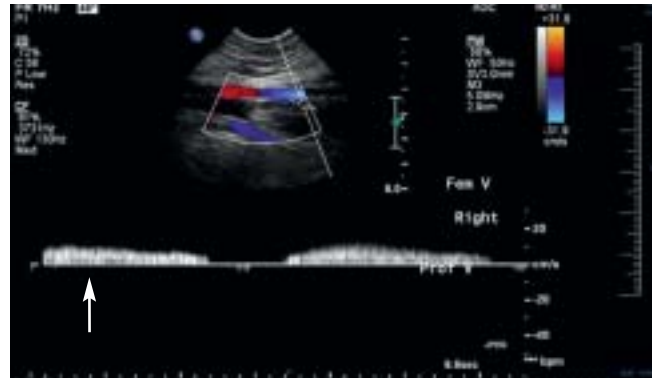
Met PW-doppler kijken we of er ademhalingsafhankelijke (fasische) flow aanwezig is en dit wordt vergeleken met de contralaterale zijde. In horizontale houding wordt er tijdens de uitademing, onder invloed van de verlaagde intra-abdominale druk, bloed aangezogen uit de venen van de benen. Dit signaal treedt alleen op als de intra-abdominale drukverschillen groot genoeg zijn en als de diameter van de iliacale venen voldoende groot is (figuur 5A). Afwezige fasische flow vormt een sterke aanwijzing voor een obstructie meer centraal, zoals bij iliacale posttrombotische veranderingen of occlusie, of als gevolg van extrinsieke compressie (figuur 5B). Dit is een indicatie voor een abdominaal duplexonderzoek. De aanwezigheid van ademhalingsafhankelijke flow in de v. femoralis communis sluit echter een proximale obstructie of occlusie niet uit. Een groot kaliber van de v. epigastrica superficialis of v. pudenda externa kan ook op een proximale obstructie wijzen. In boven- en onderbeen is het onderzoek naar de flow met de compressietechniek belangrijker dan via het beoordelen van ademhalingsvariëaties in verband met de aanwezigheid van kleppen.

ABDOMINAAL DUPLEXONDERZOEK

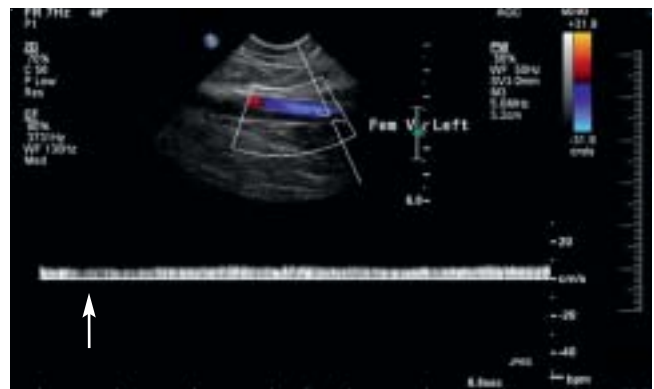
De buik wordt altijd in een liggende positie onderzocht, waarbij de anatomie, de doorgankelijkheid en de flow onderzocht worden. [4] Het ligamentum inguinale kan als startpunt dienen, waarbij de v. iliaca externa eerst transversaal wordt opgezocht met behulp van het echobeeld (B-mode). De v. iliaca externa wordt vervolgd naar craniaal richting de v. iliaca interna inmonding en de v. iliaca communis en zowel transversaal als longitudinaal beoordeeld. De linker en rechter iliacale venen worden vergeleken op symmetrie. Bij het zogenaamde punt van May-Thurner, daar waar de linker v. iliaca communis tussen de overkruisende rechter a. iliaca communis en het promontorium loopt, wordt de diameter gemeten. Hier kan de linker v. iliaca communis gecompriëerd worden, waardoor er klachten ontstaan van het linkerbeen, zoals oedeem en veneuze claudicatio met verhoogde kans op een diepe veneuze trombose. Een minimale diameter van 3 mm wordt - enigszins



Figuur 4. Posttrombotische resten in de v. femoralis links.



Figuur 5A. Ademhalingsafhankelijke flow (zie pijl) in de v. femoralis rechts.



Figuur 5B. Continue flow (zie pijl) in de v. femoralis links bij een obstructie proximaal van de v. iliaca externa en communis links.

indicatief - als ondergrens gehanteerd voor een normale doorgankelijkheid van de linker v. iliaca communis, een kleinere diameter kan passen bij het syndroom van May-Thurner. De v. cava inferior kan longitudinaal en transversaal vervolgd worden (figuur 6). Zij heeft een pulsatiele flow door de voortgeleide pulsaties van het rechteratrium met omkering van de stroomrichting tijdens de atrium systole. Een continue flow is suggestief voor een obstructie meer proximaal. Congenitale afwijkingen zoals een dubbel aangelegde v. cava inferior of een agenesie van de v. cava inferior of iliacale venen mogen niet gemist worden.

Bij verdenking op het notenkrakersyndroom, waarbij de linker v. renalis tussen de aorta en de a. mesenterica superior gecompriëerd wordt, vormt het duplexonderzoek ook de eerste screening. Hierbij is er obstructie van de bloedstroom vanuit de linkernier met hematurie, proteïnurie en buikpijn (linkerflank/-onderbuik/-testikel) tot gevolg.

Bij het beoordelen van de doorgankelijkheid wordt naar intraluminaal acute trombose, chronische posttrombotische



Hypertrophic scars

S. Gibbs

Skin wound healing is an interactive process characterized by sequential events that begin directly after injury. It can be divided into four overlapping phases; hemostasis, inflammation, proliferation and remodeling. Hemostasis starts directly after injury when bleeding occurs as a result of the disruption of blood vessels. In order to stop bleeding, blood vessels constrict within seconds, platelets become activated, aggregate and release soluble wound healing mediators (e.g. TGF- β 1, PDGF and VEGF). [1-3] Together this results in the fibrin clot. [1,2] Besides forming a temporary cover for the wound, the clot also serves as a network for cells migrating into the wound bed and a reservoir of growth factors and cytokines which are required during the later stages of the wound healing process.

An inflammation response is also initiated immediately after injury to counteract infection and to drive wound closure. The cytokine and chemokine cascade which is initiated by the damaged cells within the wound bed results in the infiltration of leukocytes (e.g. neutrophils, monocytes, macrophages) to kill bacteria and clear damaged matrix proteins. [1,4] Macrophages have dynamic and plastic phenotypes (existing as a continuum between the M1 and M2 extremes) that change with the local environment. [5] During inflammation, macrophages have a more M1 phenotype and remove senescent cells and debris in the wound bed (innate immune system), present antigens of pathogens to T-lymphocytes (adapted immune system) and produce large amounts of cytokines and growth factors to further amplify the inflammatory response. M2 macrophages are more associated with tissue repair and fibrosis.

The proliferation phase of wound healing is associated with wound closure. In this phase M2 macrophages predominate where they suppress inflammatory responses by secreting factors like IL-10 and TGF- β 1 and promote angiogenesis, tissue remodeling and repair. [5] Fibroblasts proliferate and migrate into the fibrin clot where they secrete extracellular matrix (granulation tissue, consisting of collagens fibronectin, glycosaminoglycans and proteoglycans). [6] TGF- β results in a subgroup of fibroblasts differentiating into α -smooth muscle actin expressing myofibroblasts. [7] These myofibroblasts induce wound contraction (contributing to wound closure) and also deposit extracellular matrix. At the same time, endothelial cells sprout from pre-existing vessels into the wound matrix. This sprouting is stimulated by e.g. VEGF, FGF2 and TGF- β 1, which are mainly produced by keratinocytes, macrophages, platelets and fibroblasts, to form new vessels. [6] The formation of granulation tissue within the open wound enables keratinocytes, from the wound margins and hair follicles, to proliferate and migrate across the new tissue resulting in re-epithelialization of the wound. This is mainly stimulated by

factors (e.g. EGF, KGF TGF- α) secreted by macrophages, platelets and fibroblasts. [1]

Finally tissue remodeling occurs, cell proliferation decreases and the levels of collagen production and degradation equalize. [6] Myofibroblasts and macrophages undergo apoptosis or leave the wound region. [8] Collagen III, which is prevalent in granulation tissue, is replaced by the stronger collagen I and the extracellular matrix is further strengthened by cross-linking and re-aligning disorganized collagen fibers. [1,9] This tissue is called a normotrophic scar which is hardly visible since it is smooth, pale and flattened.

Abnormal wound healing can lead to the development of a hypertrophic scar (HTS). HTS remain a challenging problem in burn wounds as well as surgical wounds. Hypertrophic scars are thickened and stiff scars, defined as raised above skin level, but confined to the boundaries of the original wound. [10-12] In addition to a modified inflammatory response and increased neoangiogenesis, there is a disturbed balance of extracellular matrix (ECM) deposition and degradation in HTS formation. [13,14] In some individuals HTS seems to be a physiological process in wound healing, since it has a temporary character and regresses within several months. [15,16] But in other patients HTS is not transient and the scar remains thickened and rigid, which can cause significant morbidity because of the unaesthetic appearance, symptoms such as pain and itch and mechanical problems such as impaired limb mobility when the scar is situated over a joint. [17] Literature reports incidences of HTS varying from 40 to 94 percent post-surgery and 30 to 91 percent post-burn. [10,17] To date, there is no optimal therapy available for HTS and many aspects of the mechanism of hypertrophic scar formation still need to be elucidated. A reduced amount of inflammatory cytokines in wounds which resulted in HTS has been described. [13-15] The fact that wounds which end up hypertrophic contain less

Cell biologist, department of Molecular Cell Biology and Immunology/Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), Amsterdam UMC, location VUmc, Amsterdam

inflammatory mediators implies a reduced immune response in individuals who develop HTS. Parallel to the need for understanding the mechanisms underlying HS formation, a reliable and easily manageable clinical tool to identify individuals predisposed to HTS formation is lacking. Such a prognostic tool would enable an early start of treatment thus reducing patient comorbidity and loss of quality of life. For elective (aesthetic) surgery, an opt out decision may be made when the benefit of the procedure does not outweigh the chance of developing HS.

REFERENCES

1. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):12s-34s.
2. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25(1):9-18.
3. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 2005;15(11):599-607.
4. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol* 2001;69(4):513-21.
5. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, Murray RZ. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int J Mol Sci* 2017;18(7).
6. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci* 2013;72(3):206-17.
7. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol* 2013;229(2):298-309.
8. Johnson A, DiPietro LA. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(10):3893-901.
9. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;49(1):35-43.
10. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, Ferreira JA, Niessen FB. Formation of hypertrophic scars: evolution and susceptibility. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46(2):95-101.
11. van den Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective. *Exp Dermatol* 2014;23(6):382-6.
12. Westra I, Verhaegen P, Ibrahim Korkmaz H, et al. Investigating histological aspects of scars in children. *J Wound Care*. 2017;26(5):256-65.
13. van den Broek LJ, van der Veer WM, de Jong EH, Gibbs S, Niessen FB. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp Dermatol* 2015;24(8):623-9.
14. Butzelaar L, Schooneman DP, Soykan EA, et al. Inhibited early immunologic response is associated with hypertrophic scarring. *Exp Dermatol* 2016;25(10):797-804.
15. Niessen FB, Schalkwijk J, Vos H, Timens W. Hypertrophic scar formation is associated with an increased number of epidermal Langerhans cells. *J Pathol* 2004;202(1):121-9.
16. van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009;35(1):15-29.
17. Bloemen MC, van der Veer WM, Ulrich MM, van Zuijlen PP, Niessen FB, Middelkoop E. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009;35(4):463-75.

SAMENVATTING

Hypertrofe littekenvorming is een groot probleem bij de genezing van brandwonden en chirurgische wonden. Hypertrofe littekens zijn verdikt en stijf (liggen op de huid), maar blijven wel altijd binnen de grenzen van de originele wond. Bij hypertrofe littekenvorming is er sprake van een veranderde immuunrespons, verhoogde neoangiogenese en een verstoorde balans in de aanmaak en afbraak van extracellulaire matrix. Bij sommige patiënten lijkt hypertrofe littekenvorming een fysiologisch proces en verdwijnt het hypertrofe litteken na een aantal maanden vanzelf. Echter, er zijn ook patiënten waarbij het hypertrofe litteken niet verdwijnt en het littekenweefsel stijf en verdikt blijft. Dit leidt tot aanzienlijke morbiditeit door het esthetische aspect, pijn, jeuk en bewegingsproblemen wanneer het hypertrofe littekenweefsel zich rond een gewricht bevindt. Er is tot op heden nog geen optimale behandeling voor hypertrofe littekens, en de onderliggende mechanismen die een rol spelen in het ontstaan van hypertrofe littekens zijn nog grotendeels onbekend. Daarnaast bestaat er nog geen makkelijke en betrouwbare manier om het ontstaan van hypertrofe littekens te kunnen voorspellen.

TREFWOORDEN

wondgenezing – hypertrofisch litteken – prognosehulpmiddel

SUMMARY

Hypertrophic skin scars (HTS) remain a challenging problem in burn wounds as well as surgical wounds. Hypertrophic scars are thickened and stiff scars, defined as raised above skin level, but, in general, confined to the boundaries of the original wound. In addition to a modified inflammatory response and increased neoangiogenesis, there is a disturbed balance of extracellular matrix (ECM) deposition and degradation in HTS formation. In some individuals HTS seem to be a physiological process in wound healing, since they have a temporary character and regresses within several months. But in other patients HTS is not transient and the scar remains thickened and rigid, which can cause significant morbidity because of the unaesthetic appearance, symptoms such as pain and itch and mechanical problems such as impaired limb mobility when the scar is situated over a joint. To date, there is no optimal therapy available for HTS and many aspects of the mechanism of hypertrophic scar formation still need to be elucidated. Also, a reliable and easily manageable clinical tool to predict HTS formation in patients prior to surgery is lacking.

KEYWORDS

wound healing – hypertrophic scar – prognostic tool

Conflicts of interest

Nothing to declare

CORRESPONDENCE

Susan Gibbs

Email: s.gibbs@vumc.nl



Preventie van voedselallergie bij kinderen met eczeem

H. de Groot¹, O. Benjamin-van Aalst², D.H.J. Verhoeven³, T Klok⁴ | Fotografie: Dreamstime.com

Eind jaren negentig werd wereldwijd geadviseerd om hoogallergene voeding, zoals pinda, noten, kippenei en schaaldieren bij atopische kinderen te vermijden tot de leeftijd van 24-36 maanden. In de periode dat dit advies van kracht was (1998-2008) nam de prevalentie van pinda- en notenallergie bij kinderen in de Verenigde Staten toe van 0,6% tot 2,2%. [1] Omdat mijden niet effectief was ter preventie van voedselallergie, werden er vanaf dat moment geen adviezen meer gegeven over hoogallergene voeding. In Nederland geeft de huidige JGZ-richtlijn *Voeding en Eetgedrag* uit 2012 een algemeen advies om vanaf 4 maanden te starten met bijvoeding. Nieuwe kennis maakt dat er nu wel weer duidelijke adviezen zijn over hoogallergene voeding: vroeg introduceren, vooral bij kinderen met eczeem.

BEWIJS VOOR PREVENTIEF EFFECT

Prof. G. Lack (King's College, London) vond al in 2008 een associatie tussen vroege introductie van pinda in Israël met pinda-maischips en een 10x lagere incidentie van pinda-allergie in dat land in vergelijking met Joodse kinderen in London. [2] Deze observatie inspireerde tot de *Learning Early About Peanut* (LEAP)-studie, een gerandomiseerde studie uitgevoerd bij zuigelingen met matig-ernstig eczeem. De LEAP-studie vond een sterk preventieve werking, van introductie van pinda tussen 4 en 11 maanden, op het ontstaan van een pinda-allergie ten opzichte van pinda langdurig mijden met een relatief risico van 0,19. Slechts 3,2% van de 319 kinderen die gerandomiseerd

Tabel 1. Studies naar het effect van vroege introductie van voedsel op het ontstaan van voedselallergie.

Uitkomst	Relatief risico (95% BI)	Studie	Studiepopulatie
Pinda-allergie			
Perkin et al. 2016 [4]	0,49 (0,20-1,19)	EAT	Algemene populatie
Du Toit et al. 2016 [7]	0,19 (0,10-0,36)	LEAP	Hoogrisicopopulatie
Random-effectmodel	0,29 (0,11-0,74)		
Ei-allergie			
Perkin et al. 2016 [4]	0,69 (0,40-1,18)	EAT	Algemene populatie
Natsume et al. 2017 [5]	0,22 (0,09-0,54)	PETIT	Hoogrisicopopulatie
Tan et al. 2016 [10]	0,59 (0,25-1,37)	BEAT	Algemene populatie
Palmer et al. 2013 [11]	0,65 (0,38-0,87)	STAR	Hoogrisicopopulatie
Bellach et al. 2015 [12]	2,20 (0,20-23,97)	HEAP	Algemene populatie
Random-effectmodel	0,56 (0,36-0,87)		

Het random-effectmodel is berekend in een systematische review. [6]
Hoogrisicopopulaties zijn studiepopulaties waarbij er geselecteerd is op de aanwezigheid van matig-ernstig eczeem.



waren in de vroegintroductiegroep hadden na 5 jaar een pinda-allergie, tegenover 17,2% van de 321 kinderen die 5 jaar pinda moesten vermijden. Het effect was nog sterker in de 'per protocol'-analyse: vrijwel geen enkele zuigeling die pinda kon introduceren en dit op een juiste manier deed, ontwikkelde een pinda-allergie. [3]

Sindsdien hebben de EAT- en de PETIT-studies laten zien dat dit effect ook geldt voor kinderen zonder ernstig eczeem en voor kippenei. [4,5] Bij de studies naar kippenei wordt het effect vertekend door het gebruik van rauw eipoeder in de Australische (BEAT en STAR)- en Duitse (HEAP)-studies. De resultaten van al deze studies, inclusief het berekende effect uit een meta-analyse, zijn weergegeven in tabel 1. [6] Voor andere allergenen dan pinda en kippenei is (nog) geen preventief effect van vroege introductie onderzocht. Gezien het biologische model, is het aannemelijk dat ook voor andere allergenen vroege introductie effectief kan zijn.

BIOLOGISCH MODEL

De verklaring dat zuigelingen met eczeem een sterk verhoogd risico hebben op voedselallergie is cutane sensibilisatie. Door de kapotte huidbarrière bij het eczeem kunnen kleine hoeveelheden voedingseiwitten bij herhaling in contact komen met

¹ Allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind & Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, Delft

² Diëtist kindergeneeskunde en verloskunde, NoordwestZiekenhuisgroep, locatie Alkmaar

³ Kinderarts-allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind & Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, Delft

⁴ Kinderarts-allergoloog, Kinderallergie Behandelcentrum, Deventer Ziekenhuis, Deventer

het immuunsysteem in de huid, dat geactiveerd is door pro-inflammatoire cytokines. Dit geeft risico op ontwikkeling van een Th2-afweerreactie, met IgE-afweerstoffen tegen het

voedingsmiddel als resultaat. Deze sensibilisatie kan zich ontwikkelen tot een voedselallergie. Door het oraal aanbieden van hoogallergene voeding wordt het gastro-intestinale immuunsysteem aangezet tot het ontwikkelen van een regulatoire afweerrespons, met als kenmerk de productie van IgG4 waarmee de route van sensibilisatie naar voedselallergie doorbroken wordt. [7]

PREVENTIE VAN VOEDSELALLERGIE

De sectie Kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft in november 2017 een standpunt geformuleerd dat bij kinderen met eczeem de introductie van pinda(kaas) en verhit kippenei op een leeftijd tussen 4 en 8 maanden moet plaatsvinden. [8] Hiervoor zijn stapsgewijze introductieschema's ontwikkeld voor toepassing in de thuissituatie, waarbij het risico op (zeldzame) ernstige reacties verder gereduceerd wordt. Consultatiebureaus spelen een grote rol in de implementatie. Maar ook dermatologen hebben een cruciale rol om ouders van zuigelingen met ernstig eczeem

Adviezen ter preventie van een kippenei- en pinda-allergie bij kinderen met matig tot ernstig eczeem

- Start vanaf 4 maanden met de bijvoeding en introduceer pinda(kaas) en verhit kippenei voor de leeftijd van 8 maanden
- Start de voeding aan de hand van een introductieschema, dit kan de ernst van een mogelijk optredende reactie reduceren
- Continueer met wekelijkse inname van 10 gram pinda(kaas) (3 theelepels) en een ½ hardgekookt kippenei gedurende minimaal 6 maanden en adviseer om daarna regelmatig pinda en kippenei te blijven eten.

Hoe kan de introductie van pinda en kippenei veilig plaatsvinden?

De kans op reacties is klein en anafylaxie wordt bij jonge zuigelingen (< 8 maanden oud) niet beschreven in de studies waar gewerkt wordt met introductieschema's. Het risico op reacties kan verminderd worden door te werken met geleidelijke introductie van het voedingsmiddel met het volgende schema.

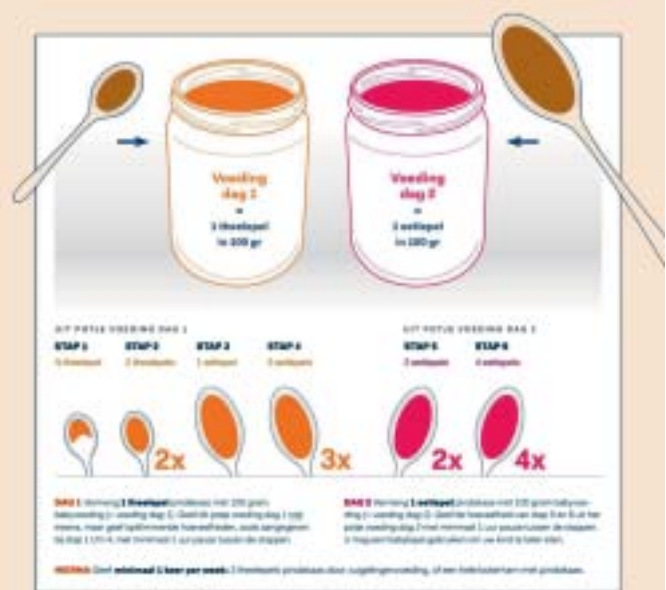
Klinische introductie dient overwogen te worden bij:

- Eerdere systemische IgE-gemedieerde reacties op voeding (kinderen met alleen gastro-intestinale klachten op koemelk vallen niet in deze categorie)
- Oudere kinderen met ernstig eczeem (> 8 maanden)
- Zuigelingen met de combinatie van langdurig ernstig eczeem en opnames vanwege kortademigheid
- Angst bij ouders waardoor thuisintroductie niet uitgevoerd gaat worden (bijvoorbeeld bij andere familieleden met systemische reacties op voeding).

Introductieschema's pinda en kippenei en vervolg na eerste introductie

Voor pinda en kippenei bestaan er specifieke introductie-

schema's waarbij de hoeveelheid pinda en kippenei in 2 dagen opgebouwd wordt. In deze schema's wordt gestart met 10 mg allergeen eiwit (ca 1/20^e pinda of 1/600^e ei) en wordt elk uur een volgende stap gegeven indien er geen reacties optreden, zie verder figuur 1. [9]



Figuur 1. Thuisintroductieschema voor pinda.

Wat te doen bij verdenking op een reactie op een voedingsmiddel

Verwijzen naar een kinderarts(-allergoloog) voor verdere diagnostiek en voedingsadviezen. Ook al lijkt de anamnese heel suggestief, soms is er toch nog geen sprake van voedselallergie, maar alleen van contacturticaria op een voedingsmiddel. Juist deze kinderen hebben een heel hoog risico op het ontwikkelen van een voedselallergie en vroege introductie van de voeding is dan nog steeds mogelijk.

een juist advies te geven. Voor de uitvoering kunnen ouders verwezen worden naar de webpagina's (aan het eind van de referentielijst) of zo nodig naar een kinderarts (zie kader).

CONCLUSIE

Vroege introductie van pinda en kippenei voorkomt voedselallergie via gastro-intestinale tolerantieontwikkeling, vooral bij kinderen met eczeem. Uitstellen van deze introductie verhoogt juist de kans op een voedselallergie. Actieve begeleiding van hoogrisicozuigelingen met eczeem is nodig om de voedselallergie-epidemie een halt toe te roepen. Dermatologen hebben een belangrijke rol om te zorgen dat alle ouders van een kind met eczeem deze adviezen tijdig krijgen.

LITERATUUR

1. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
2. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infants is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
3. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
4. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016 374:1733-43.
5. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema

(PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.

6. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food, introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-92.
7. Du Toit G, Tsakok T, Lack S et al. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:998-1010.
8. Klok T, Verhoeven DHJ. Preventie van voedselallergie: Vermijden is niet goed, tenzij het echt moet. *Ned Tijdschr Allergie en Astma* 2017;17:157-65.
9. Herpertz I, Benjamin-van Aalst O. Preventie van voedselallergie: vroeger is beter. *Ned Tijdschr voor Voeding en Dietetiek* 2018;73:26-7.
10. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621-8.
11. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
12. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-9.

WEBSITES

Standpunt vroege introductie met introductieschema's:

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Standpunten>

Informatie klinische vroegintroductie pinda:

<http://www.reinierdegraaf.nl/pindapoli>

SAMENVATTING

Zuigelingen met eczeem hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Ouders van deze kinderen kregen daarom vaak het advies om hoogallergene voedingsproducten te vermijden. De inzichten in de preventie van voedselallergie zijn echter 180 graden gedraaid. In plaats van het vermijden van hoogallergene voeding krijgen ouders nu adviezen om deze voeding al vanaf de leeftijd van vier maanden aan te bieden aan hun kind. Recente gerandomiseerde studies laten namelijk zien dat met het aanbieden van pinda en kippenei aan kinderen vanaf vier tot acht maanden meer dan 75% van deze allergieën kan worden voorkomen. Het onterecht vermijden van hoogallergene voeding geeft juist een verhoogd risico op de ontwikkeling van voedselallergie. Als die vroege introductie niet lukt, bijvoorbeeld door mogelijke allergische reacties op het product, kan verwezen worden naar een kinderarts met allergologische expertise.

TREFWOORDEN

voedselallergie – preventie – vroege introductie bijvoeding – zuigelingen – eczeem

SUMMARY

Infants with atopic dermatitis are at risk to develop a food allergy. In the past, parents of these infants were advised to delay the introduction of highly allergenic foods. Current perspectives on the prevention of food allergy have made a 180-degree change. The previous advice of delayed introduction has been replaced by the advice to start early with highly allergenic solid foods from the age of 4 months old. Randomised controlled trials have shown that such an early introduction prevents over 75% of food allergies in children with atopic dermatitis. Delayed introduction of allergenic foods is associated with an increased risk to develop a food allergy. When early introduction fails, for example because the suspicion of an allergy for specific products, the patient can be referred to a paediatrician with expertise in food allergy.

KEYWORDS

food allergy – prevention – solid food introduction – infants – eczema

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

CORRESPONDENTIEADRES

Hans de Groot

E-mail: groot@rdgg.nl



Gelokaliseerde sclerodermie bij kinderen

M.M.B. Seyger

Gelokaliseerde sclerodermie behelst een spectrum van sclerotische ziektebeelden waarbij primair de huid is aangedaan. Afhankelijk van het subtype zijn ook het onderhuidse vet, de fascie, spieren en zelfs het bot bij het proces betrokken. In tegenstelling tot systemische sclerodermie is er echter geen betrokkenheid van de interne organen. [1]

Er is enige onduidelijkheid over de naamgeving van het ziektespectrum. Hoewel in de Verenigde Staten de term morfea gehanteerd wordt opdat geen verwarring kan ontstaan met het ziektebeeld systemische sclerose, gebruiken veel andere (Europese) landen gelokaliseerde sclerodermie als overkoepelende term, omdat morfea gezien wordt als een subtype in het ziektespectrum. [2] Bovendien gebruiken kinderdermatologen en kinderreumatologen (ook de Amerikaanse) liever de term gelokaliseerde sclerodermie omdat het subtype lineaire sclerodermie het meest bij kinderen voorkomt (figuur 1). [3] In dit artikel zal de term juveniele gelokaliseerde sclerodermie (JLS) gebruikt worden. De incidentie van JLS is 0,3-3 per 100.000 kinderen en de gemiddelde leeftijd van ontstaan is tussen 7 en 9 jaar. Het komt veel vaker voor bij meisjes dan bij jongens (ratio 2,4:1). [3] Het type lineaire sclerodermie wordt veruit het meest gezien bij kinderen (65%), gevolgd door het plaque type of een combinatie van lineaire sclerodermie en plaque type morfea (mixed subtype). [4]

CLASSIFICATIE

Met betrekking tot de classificatie van gelokaliseerde sclerodermie is eveneens geen complete consensus in de literatuur. De in 2017 verschenen *European Dermatology Forum S1 guideline* gebruikt de door Kreuter voorgestelde classificatie, waarin ook types als guttata morphea, atrofoderma van Pierini en Pasini en eosinofiele fasciitis (schulmansyndroom) zijn opgenomen. [1] De classificatie van Laxer en Zulian wordt eveneens vaak gehanteerd [2] en wordt bovendien het meest toegepast in de kinderliteratuur. [4] In deze classificatie zijn vijf types opgenomen: *circumscribed* morfea, lineaire sclerodermie, gegeneraliseerde morfea, pansclerotische morfea en het mixed subtype (tabel 1).

De betrokkenheid van de huid in het type *circumscribed* superficiële morfea, ook wel plaque type morfea genoemd, beperkt zich tot de dermis. De ovale tot ronde laesies zijn vooral aanwezig op de romp. Deze vorm komt het meest voor bij volwassenen. Bij *circumscribed* diepe morfea (morphea profunda) reikt de sclerose tot de subcutis of zelfs tot de fascie en spieren.

Dit type komt zowel bij kinderen als volwassenen weinig voor. [2,4]

Lineaire sclerodermie wordt het meest gezien bij kinderen en adolescenten. Alle lagen van de extremiteiten (tot aan het bot) kunnen betrokken zijn; meestal is de ziekte unilateraal aanwezig. Als de lineaire sclerodermie zich op het hoofd bevindt, wordt deze sclerodermie *en coup de sabre* (slag van het zwaard) genoemd. Meestal bevinden de laesies zich paramediaan op het voorhoofd, met veelal uitbreiding naar de scalp, waardoor alopecie op kan treden. Een speciale subvorm van lineaire sclerodermie van het hoofd is de progressieve hemifaciale atrofie (Parry Romberg). Opvallend bij deze vorm is het feit dat de huid van het gelaat niet of nauwelijks is aangedaan, maar er sprake is van unilateraal verlies van subcutis, spier en



Figuur 1. Lineaire sclerodermie.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

zelfs bot. Omdat in de meerderheid van de gevallen een sclerodermie en *coupe de sabre* en een Parry Romberg samen voorkomen, gaat men ervan uit dat beide tot hetzelfde ziektespectrum behoren. Gegeneraliseerde morfea en pansclerotische morfea komen beide zeer weinig voor bij kinderen. [2,4]

ZIEKTEACTIVITEIT

Het monitoren van ziekteactiviteit en ziekteschade is een uitdaging bij de behandeling van JLS. Op dit moment wordt de *Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool* (LoSCAT) het meest gebruikt als uitkomstmaat bij volwassenen, en in 2018 is deze ook gevalideerd voor het gebruik bij kinderen. [5] De LoSCAT verdeelt het lichaam in achttien regio's en bestaat uit twee onderdelen: de *modified Localized Scleroderma Skin Severity Index* (mLoSSI) en de *localized Scleroderma Skin Damage Index* (LoSDI). De mLoSSI beoordeelt tekenen van ziekteactiviteit (uitbreiding van ziekte, aanwezigheid van erytheem en induratie). De LoSDI schat de mate van ziekteschade in (cutane en subcutane atrofie, en pigmentveranderingen). [2] Hoewel de LoSCAT het behandelings-effect goed kan meten, wordt er niet naar de kenmerken van een solitaire laesie gekeken als maat voor activiteit. Eind 2018 publiceerden Li et al. nieuwe kenmerken (van een solitaire laesie) die sterk geassocieerd zijn met ziekteactiviteit in JLS: erytheem, livide rand, warm aanvoelende laesie, abnormale huidtextuur (abnormaal glad, glanzend of wasachtig) en uitbreiding van de laesie. [6] Deze kenmerken kunnen een praktisch handvat bieden om de ziekteactiviteit van JLS te beoordelen in de dagelijkse klinische praktijk.

VERSCHILLEN KINDEREN EN VOLWASSENEN

Een groot verschil tussen sclerodermie bij kinderen en volwassenen is de uiteindelijke restschade, die bij kinderen meestal

veel groter is. Omdat lineaire sclerodermie (zowel aan de extremiteiten als in het gelaat) bij kinderen veel vaker voorkomt, en het beloop hiervan vaak ernstiger is, worden contracturen, spieratrofie, verschil in beenlengte- en omvang, faciale hemiatrofie en ernstige misvorming veel vaker bij kinderen gezien. [6] Bovendien staat de lineaire vorm van sclerodermie bekend als een chronische ziekte die vaak recidiveert. In een recente retrospectieve analyse beschrijven Mertens et al. dat van de patiënten met een gelokaliseerde sclerodermie die is ontstaan op kinderleeftijd, 27% een recidief krijgt. Het lineaire type is een extra risicofactor voor het krijgen van een recidief. Recidieven treden gemiddeld op na twee jaar, maar kunnen zelfs na twintig jaar nog voorkomen. [7]

Bij kinderen worden vaker extracutane verschijnselen gerapporteerd, die eveneens het meest voorkomen bij het lineaire subtype. Terwijl artritis en artralgieën genoemd worden bij lineaire sclerodermie van de extremiteiten, worden neurologische problemen (hoofdpijn, epilepsie en gedragsveranderingen), oogproblemen (met name uveïtis) en odontostomatologische complicaties (abnormale dentitie, hypoplasie van mandibula en maxilla) beschreven bij lineaire sclerodermie en *coup de sabre* en bij progressieve faciale hemiatrofie van Parry Romberg. [4,8]

BEHANDELING

De behandeling van JLS zou met name gebaseerd moeten zijn op het type sclerodermie en de mate van activiteit. De oppervlakkige, niet-progressieve vorm van het plaque type morfea kan behandeld worden met topische middelen zoals corticosteroiden, calcineurineremmers, calcipotriol of een combinatie. Fototherapie met UVA-1 zou een alternatief kunnen zijn voor kinderen ouder dan 12 jaar met kleine superficiële, niet-pro-

Tabel 1. Classificatie van gelokaliseerde sclerodermie volgens Laxer en Zulian. Gemodificeerd uit Mertens et al. [2]

	Subtype	Description
I) Circumscribed morphea	Superficial (plaque type)	Oval or round circumscribed areas of induration limited to epidermis and dermis, often with altered pigmentation and violaceous, erythematous halo ('lilac ring'). They can be single or multiple.
	Deep	Oval or round circumscribed deep induration of the skin involving subcutaneous tissue extending to fascia and may involve underlying muscle. The lesions can be single or multiple. Sometimes the primary site of involvement is in the subcutaneous tissue without involvement of the skin.
II) Linear scleroderma	Trunk/limbs	Linear induration involving dermis, subcutaneous tissue and, sometimes, muscle and underlying bone and affecting the limbs and the trunk.
	Head	En coup de sabre (ECDS). Linear induration that affects the face and the scalp and sometimes involves muscle and underlying bone. <i>Parry Romberg or progressive hemifacial atrophy</i> loss of tissue on one side of the face that may involve dermis, subcutaneous tissue, muscle and bone. The skin is unaffected and mobile.
III) Generalized morphea		Induration of the skin starting as individual plaques (four or more and larger than 3 cm) that become confluent and involve at least two out of seven anatomic sites (head-neck, right upper extremity, left upper extremity, right lower extremity, left lower extremity, anterior trunk, posterior trunk).
IV) Pansclerotic morphea		Circumferential involvement of limb(s) affecting the skin, subcutaneous tissue, muscle and bone. The lesion may also involve other areas of the body without internal organs involvement
V) Mixed morphea		Combination of two or more of the previous subtypes. The order of the concomitant subtypes, specified in brackets, will follow their predominant representation in the individual patient [i.e. Mixed morphea (linear-circumscribed)]

gressieve laesies die niet boven gewrichten zitten (superficiële plaque type). Alle andere types van JLS (lineaire sclerodermie, gegeneraliseerde of diepe morfea) dienen behandeld te worden met systemische immunosuppressie. [3,4] Eerste keus behandeling is methotrexaat in een dosering van 15 mg/m²/week (oraal of subcutaan) met een maximumdosering van 25 mg/week. De eerste drie maanden is het aan te raden om ter overbrugging eveneens te behandelen met een afbouwschema prednison. Gezien het grote aantal recidieven wordt geadviseerd om patiënten indien mogelijk gedurende minstens twee jaar met methotrexaat te behandelen. [4] Indien methotrexaat ineffectief is, of er te veel bijwerkingen optreden, is mycofenolaat mofetil in een dosering van 750-1200 mg/m²/dag met een maximum van 2000-2500 mg/dag, een goed alternatief. [4,9]. Bij zeer refractaire vormen van JLS lijkt behandeling met tocilizumab hoopvol. [10]

EXTRACUTANE MANIFESTATIES

De behandeling van JLS (zeker de lineaire en diepe vormen) gebeurt bij voorkeur op een gecombineerd spreekuur van een (kinder)reumatoloog en (kinder)dermatoloog. [1,3] Vanwege de eerder genoemde functionele en cosmetische deformiteiten en extracutane manifestaties, is het bij kinderen van groot belang om de diagnose snel te stellen en in de actieve fase van de ziekte adequaat te behandelen, om de kans op restverschijnselen te verminderen. [3,4] Naast de eerder genoemde medicamenteuze behandeling van JLS is het belangrijk aandacht te hebben voor de extracutane manifestaties van de ziekte. Bij kinderen met musculoskeletale betrokkenheid dient op artritis gescreend te worden en is verwijzing naar een fysiotherapeut belangrijk. Bij een dreigend beenlengteverschil is het noodzaak op tijd te verwijzen naar een (kinder)orthopeed, zodat de groei van het gezonde been indien nodig geremd kan worden. Kinderen met een lineaire sclerodermie *en coup de sabre* en/of progressieve faciale hemiatrofie wordt een MRI cerebrum geadviseerd. [4] Bij afwijkingen op de MRI en/of neurologische klachten is verwijzing naar de neuroloog geïndiceerd. Verder wordt, vooral bij dit type, screening op uveitis/oogheelkundige betrokkenheid geadviseerd. [3] Bij odontostomatologische complicaties is verwijzing naar de mond-kaak-aangezichtschirurg aan te bevelen. [1,3] Tot slot dient de impact van JLS op de kwaliteit van leven niet onderschat te worden. [3] Het aanbieden van psychologische hulp en/of verwijzing naar de patiëntenvereniging KAISZ (Vereniging voor Kinderen met een Auto-Immuun of Auto-Inflammatoire Systemische ziekte) kan hierbij helpen. Gezien het grote risico op recidieven is langdurige follow-up na succesvolle behandeling sterk aan te raden. [1,4]

Sinds 2018 is het Radboudumc een NFU erkend expertisecentrum voor zeldzame aandoeningen voor kinderen en volwassenen met gelokaliseerde sclerodermie, eosinofiele fasciitis en systemische sclerose. Binnen dit centrum worden kinderen met gelokaliseerde sclerodermie gezien op een gecombineerd spreekuur van de kinderreumatoloog en (kinder)dermatoloog. Middels duidelijk gedefinieerde zorgpaden worden patiënten indien nodig verwezen naar de kinderorthopeed, de mond-kaak-aangezichtschirurg, oogarts of de kinderneuroloog.

LITERATUUR

1. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(9):1401-24.
2. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: An update. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(4):491-512.
3. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr* 2018;177(7):961-77.

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

SAMENVATTING

Gelokaliseerde sclerodermie bij kinderen verschilt in een aantal opzichten van sclerodermie bij volwassenen. Het type lineaire sclerodermie komt bij kinderen veruit het meest voor. Het beloop is vaak ernstiger en zowel restverschijnselen als extracutane manifestaties worden vaker gerapporteerd. Het is van belang om de diagnose snel te stellen en indien geïndiceerd tijdig met systemische immunosuppressiva te behandelen, om daarmee de kans op restverschijnselen te kunnen verminderen. Men dient alert te zijn op recidieven en voldoende follow-up te waarborgen. Gezien de kans op extracutane manifestaties en behandeling met potente systemische middelen wordt geadviseerd de kinderen te zien in een gecombineerd spreekuur van een (kinder)dermatoloog en (kinder)reumatoloog.

TREFWOORDEN

lineaire sclerodermie – morfea – gelokaliseerde sclerodermie – kinderen

SUMMARY

The clinical presentation of localized scleroderma in children differs in some aspects from its presentation in adults. In children, the vast majority is represented by the linear type, with a more severe course than in adults and considerable sequelae and extracutaneous involvement. Potent systemic immunosuppressive therapy should be initiated as soon as possible in order to avoid potential sequelae. Given the high risk for recurrences, clinical follow-up visits should be performed. Because of the high rate of extracutaneous involvement and treatment with potent systemic therapy, a combined clinic with a (pediatric) dermatologist and (pediatric) rheumatologist is advised.

KEYWORDS

linear scleroderma – morphea – localized scleroderma – children

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Seyger

E-mail: marieke.seyger@radboudumc.nl



Valkuilen in de kinderdermatologie

E. Mendels | Fotografie: Dreamstime.com

HERKENBAAR?

Het is vrijdagmiddag. Uw spreekuur is al aardig uitgelopen. Een moeder komt enigszins verhit de spreekkamer binnen. Ze steekt meteen van wal: "Ik kom voor zijn eczeem." Haar tienjarige zoon is inmiddels ook binnen, hij hangt lusteloos tegen haar stoel. U kijkt Bram aan en vraagt hem te vertellen wat er precies met hem aan de hand is. Bram haalt zijn schouders op en mompelt wat. Dan vraagt u rustig waar de jeukplekken zitten. Voordat Bram kan antwoorden, neemt zijn moeder het woord: "Er is echt iets mis met zijn huid. Het is denk ik een allergie. Het duurt me ook allemaal veel te lang. Ook helpen deze zalven niet." "Nou eigenlijk", zegt Bram, "is het een nieuwe plek." "Ja", vervolgt zijn moeder "en vorige week..." "Vorige week?" vraagt Bram verbaasd. Brams moeder is geërgerd: "Laat mamma nou eens uitpraten." U kijkt op de klok, draait zich naar moeder en bespreekt de klachten van haar zoon uitgebreid met haar. Bram kijkt intussen door het raam naar buiten.

Op elk kindgeoriënteerd congres is er wel een presentatie met de titel: *Een kind is géén kleine volwassene*. Een dooddoener, maar waarheid als een koe. Vervolgens worden puntsgewijs de verschillen doorgenomen en medisch inhoudelijke valkuilen besproken, zoals specifieke kinderaandoeningen, andere klinische uiting van dezelfde huidaandoeningen en aangepaste of andere medicatie. Maar de grootste valkuil binnen de kinderdermatologie is mijns inziens dat we vergeten te communiceren met het kind. We willen wel, maar het lukt weinigen van ons écht. Hoewel communiceren met kinderen een belangrijk aspect is van ons leven en we er allemaal als ouders, familie of professional mee te maken hebben, bestaat er nauwelijks literatuur over gespreksvoering met kinderen, en zeker niet met jonge kinderen. Dat zou doen denken dat we er geen enkele moeite mee hebben en het dus niet geleerd hoeft te worden. Het tegendeel is waar. Communiceren met kinderen blijkt beslist niet eenvoudig en omgekeerd ook niet. Veel artsen hebben daarom de neiging meer naar de ouder dan naar het kind te luisteren, zeker in het geval van tijdgebrek. Op die manier kan hen veel informatie ontgaan. We staan dus voor een complexe taak: het beoefenen van een *pas de trois* tussen dokter, ouder én kind. We dienen aandacht te besteden aan de informatiebehoeften, emoties, verwachtingen en (mentale) ontwikkeling van het zieke kind én die van zijn ouders. Enerzijds is het wenselijk kinderen zoveel mogelijk te betrekken bij het medisch consult, anderzijds moeten de ouders hun eigen visie en eventuele zorgen over de gezondheidstoestand van hun kind kenbaar kunnen maken. Een optimale samenwerking tussen arts en ouder(s) maakt het

mogelijk het kind een eigen stem te geven en op die manier de zorg voor kinderen te verbeteren. Maar dit kan uitdagend zijn. Denk aan broers en zussen, familieleden of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de interactie van deze triadische communicatie aanzienlijk kunnen beïnvloeden, en bijkomende factoren zoals gescheiden ouders, beperkte ouderlijke gezondheidsvaardigheden, de taal niet machtig zijn et cetera.

De menselijke communicatie wordt voor 55% bepaald door lichaamshouding en gezichtsuitdrukking, voor 35% door stem (intonatie en volume) en voor 10% door woorden.

KINDEREN BEGRIJPEN VAAK MEER DAN GEDACHT

Kinderen begrijpen vaak meer van medische zaken dan veelal wordt aangenomen. Niet alleen verbaal, maar ook non-verbaal. Eén van de meest opvallende studies hierin is die van Bluebond-Langner naar terminaal zieke kinderen. [1] Hieruit bleek dat kinderen vanaf drie jaar zich bewust waren van hun diagnose en prognose zonder dat dit ooit door een volwassene aan hen was verteld.

Kinderen kunnen verder, mits aangesproken op hun eigen niveau, een adequate bijdrage leveren aan gesprekken met volwassenen. Een open en directe communicatie tussen arts en kind is hierin wenselijk omdat betrokken en geïnformeerde kinderen de informatie beter onthouden, minder angstig zijn, zich beter aan de voorschriften houden (therapietrouw) en sneller herstellen. [2-4] Zo blijken bijvoorbeeld de klachten van astmapatiënten af te nemen wanneer zij actief betrokken worden bij de behandeling. [5]

Ook is het in het kader van de 'gezondheidsopvoeding' belangrijk dat kinderen leren deelnemen aan medische gesprekken, om zo een (gedeelde) verantwoordelijkheid te ontwikkelen voor hun eigen gezondheid en ziekte. Het is belangrijk kinderen hierin te coachen om hen in staat te stellen hun zorg te uiten, vragen te stellen, informatie te accepteren en deel te nemen aan het opstellen en oplossen van mogelijke problemen met betrekking tot het zorgplan. Levetown et al. rapporteerden dat kinderen die op deze manier gecoacht werden de voorkeur gaven aan een actieve rol in hun zorg (gevoel van controle), zich aanzienlijk meer herinnerden over hun medicatieregime in vergelijking met niet-gecoachte controles (77% versus 47%) en daarnaast werd de vertrouwensrelatie met de arts beter. [6] Dokters dienen ouders eveneens aan te moedigen het kind te coachen als verantwoordelijke voor hun eigen gezondheid.

DE START VAN EEN GESPREK BLIJKT CRUCIAAL

Uit een onderzoek met 106 videoregistraties van Nederlandse huisartsen van een consult met ouder en kind tussen de 4 en 12 jaar oud, bleek dat de gespreksbijdrage van het kind beperkt bleef tot 9 procent. Slechts 13 procent van 'spreekbeurten' van de arts was tot het kind gericht en in 5 van de 106 consulten sprak de arts het kind zelfs geen enkele keer aan. In slechts 5 procent van de gevallen betrof de arts het kind bij het medisch advies en bij het bespreken van de leefregels. De reactiepatronen lieten zien dat vooral de ouder verantwoordelijk was voor het buitensluiten van het kind. In de helft van de gevallen dat de arts zich tot het kind richtte, nam de ouder de beurt over en werd het gesprek vervolgens met de ouder afgerond. [2,3,7]

De start van het consult blijkt hierin cruciaal. Kinderen zijn actiever in de consulten waarin de arts vanaf het begin het kind stimuleert om deel te nemen aan het gesprek. Kinderen namen zelf ook vaker het initiatief in die consulten waarin arts en ouder een ondersteunende rol aannamen. Opvallend was dat 90 procent van de artsen zich in de loop van het consult alleen nog op de ouder richtte. Het gedrag van de ouder bleek daarin een bepalende factor te zijn. Ouders onderbreken vaak kindgerichte communicatie van de arts door vragen te stellen en door hun bezorgdheid te uiten of als woordvoerder op te treden ("Ik kom voor zijn eczeem"). [2,3] Essentieel voor de communicatie is dus dat het kind serieus genomen wordt en dat niet alleen over maar vooral met het kind wordt gepraat. [7]

EERLIJKHEID EN DUIDELIJKHEID

De kwaliteit van het gesprek met een kind blijkt afhankelijk van de kennis die het kind heeft over de aard van het gesprek. Kinderen hebben uitleg of aanwijzingen nodig over het doel en over de regels van het gesprek om optimaal te kunnen deelnemen aan gesprekken met volwassenen. De botsende rolopvattingen tussen arts en ouder over de deelname van het kind aan het gesprek kunnen de participatie van het kind dus bemoeilijken. Het gebruik van zogenoemde metacommunicatie over de wenselijke deelnemersrollen kan helpen om drie partijen in deze bijzondere driehoek tot hun recht te laten komen. [2-4,7,8]

Voorbeeld: "Ik wil eerst van Bram horen wat de klacht precies is, in zijn eigen woorden, en daarna wil ik van u graag weten of u daaraan iets heeft toe te voegen." Of nog beter, "Ik wil graag eerst van jou horen hoe het gaat, Bram, daarna vraag ik hetzelfde aan jouw moeder." Of bij ouders die sterke drang hebben tot woordvoerder, zoals de moeder van Bram: "Dat is grappig: ik stel jou een vraag en jouw moeder geeft antwoord."

BETREK HET GEZIN BIJ HET CONSULT

Een afspraak met een arts is voor zowel kind als ouder(s) een spannende gebeurtenis. Ook hierdoor kan relevante informatie achterwege blijven. In een studie van Horwitz et al. rapporteerde 80% van de ouders van 4- tot 8-jarigen dat ze een (psychosociaal) probleem hadden die het vermelden waard was, maar slechts 50% was in staat om dit in het consult naar voren te brengen. [9] De artsen hebben mogelijk bewust of onbewust bijgedragen aan deze aarzeling. [8,9] Studies bij

pediatrische eerstelijnszorg hebben aangetoond dat artsen de neiging hebben om de meeste hints en onthullingen van ouders en kinderen over emotionele stress te negeren of te ontkennen. [5-9] Het is dus van belang een ontvangende en open houding aan te nemen en ook het gezin in het consult te betrekken. De houding van kind en ouders tijdens het consult is immers een afspiegeling van de wijze waarop thuis met het kind en diens ziekte wordt omgegaan. Bovendien is het niet altijd het kind dat lijdensdruk ervaart, maar zijn het soms vooral de ouders. Dit is nog belangrijker bij chronische aandoeningen omdat deze veel geduld en aanpassing van het gezin vergen. [7]

CONCLUSIE: WE RAKEN NOOIT UITGELEERD

Communiceren blijft één van de moeilijkste disciplines binnen ons vakgebied. Elke deelnemer aan de pediatrische consultatie (arts, kind en ouder) brengt bepaalde perspectieven, aannames en ervaringen in de consultatie, die allemaal van invloed kunnen zijn op het vermogen om een gezonde relatie te bereiken. Het is als balanceren op een slap koord. Maar 'goede' communicatie met kinderen leidt tot zorg die beter aansluit bij de behoeften van het kind en daardoor tot betere gezamenlijke besluitvorming, betere therapietrouw en acceptatie, meer verantwoordelijkheidsgevoel en minder negatieve emoties bij kind en gezin. Er bestaat weinig twijfel dat er naast ervaring behoefte is aan goed opgezette studies om te onderzoeken hoe de samenwerking met kinderen nog beter kan slagen. Dit artikel is dan ook geen handleiding, maar hopelijk een medium om uw gedachten te prikkelen voor uw dagelijkse praktijk.



Tips voor een betere communicatie

Aanbevelingen voor de arts:

- Spreek het kind aan bij de voornaam;
- Bepaal de leeftijdsafhankelijke aandachtspanne (bijv. 10-15 min voor 3-6 jarigen)
- Check de informatiebehoefte van het kind en ken de mijlpalen in de ontwikkelingen van het kind (figuur 1)
- Begin met een niet dreigend onderwerp (school, hobby's, de leuke trui);
- Gebruik metacommunicatie om de gespreksrollen te verduidelijken;
- Nodig eerst het kind uit om de klacht te verwoorden met aandacht en respect, of start ja/nee-vragen bij jongere kinderen;
- Ga niet klakkeloos mee in het woordvoerderschap van de ouder;
- Creëer een gevoel van samen, van teamspirit;
- Bespreek de diagnose, de gevolgen en het medisch advies met het kind in makkelijke taal;
- Betrek het kind met het opzetten van een plan;
- Wanneer je goed naar een kind kijkt, kun je zien hoe de informatie binnenkomt (non-verbaal);
- Wees creatief: communicatie is meer dan praten. Denk vanuit de belevingswereld van het kind;
- Om de hulpvraag van een kind te verhelderen, vraag aan het kind wat hij zou wensen als hij drie wensen mocht doen.

Valkuilen van de ouder en arts:

- Te snel voor het kind antwoorden;
- Het kind geen ruimte geven om te reageren op de arts (verbaal of non-verbaal);
- In de derde persoon over het kind spreken ("Hij heeft zoveel jeuk" – "Ik vind dat uw zoon");
- Kinderen hebben moeite met abstract of generaliserend denken;
- Geen oog hebben voor de eigen agenda van het kind;
- De verwachtingen over het gesprek niet kenbaar maken.

Tips ter verdieping

- Damm et al. Improving Care through Better Communication: Understanding the Benefits. J Pediatr 2015;166(5):1327-8. (voor verdere tips voor een betere communicatie)
- Delfos MF. Luister je wel naar mij? Gespreksvoering met kinderen tussen vier en twaalf jaar. Amsterdam: SWP, 2000.
- Elbers E. Context en suggestie bij het ondervragen van jonge kinderen. Gezin 1991(3);4:234-43.

Belangrijke mijlpalen in de ontwikkeling van het kind in medische context

>11 jaar

- het denken is niet langer afhankelijk van persoonlijke of concrete ervaringen; mogelijkheid tot **abstract, hypothetisch denken**
- verschillende en alternatieve behandelopties kunnen **hypothetisch** besproken worden
- aandoening kan worden gezien als **interactie van verschillende factoren**
- bewustzijn dat mentale status fysieke status kan beïnvloeden
- **kost-batenanalyse** en **anticiperen** op toekomstige consequenties is mogelijk

7-11 jaar

- kinderen denken logisch, maar **zeer concreet**
- leren van eerdere ervaringen; anticiperen op toekomstige consequenties is mogelijk
- toegenomen begrip van functie van lichamelijk onderzoek, chirurgie, korte- en langetermijndoelen, oorzaak van ziekte
- kinderen **begrijpen behulpzaamheid en intentie** van de dokter
- kinderen willen **actief deelnemen in zorgtraject** en zelf verantwoordelijkheid nemen

3-6 jaar

- geen begrip over chroniciteit van een aandoening, beperkt anticiperen op toekomstige consequenties
- hoofddoel: vermijden van pijn (vaak geassocieerd met de dokter, kleding, geur)
- **magisch denken** – kan aandoening zien als straf voor slecht gedrag
- **beperkte 'theory of mind'** – geen waardering voor behulpzaamheid of intentie dokter

0-2 jaar

- **scheidingsangst**
- **pijn** is vaak geassocieerd met wat er onmiddellijk ervoor, gedurende of erna gebeurt
- geen voordeel van eerdere ervaringen
- kunnen niet anticiperen op toekomstige consequenties

Figuur 1. Tijdlijn: Ontwikkeling van het kind in medische context; naar Damm et al. [7]

NB: De competentie en autonomie van kinderen ontwikkelen zich ook door directe sociale persoonlijke ervaring, niet alleen door de algemene ontwikkelingsleeftijd en fysieke groei.

LITERATUUR

1. Bluebond-Langner et al. understanding parents' approaches to care and treatment of children with cancer when standard therapy has failed. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2414-9.
2. Tate K. De stem van het kind in medische gesprekken. *Kind en Ziekenhuis* 2007;30(1):4-7.
3. Tate K. Doctor-parent-child communication: a multi-perspective analysis. Utrecht: NIVEL, 2001.
4. Tovertrucs van de kinderarts. *Medisch Contact* 2007;62(51/52):2178-82.
5. Colland V.T. Coping with asthma: Intervention methods for children and parents. Amsterdam: proefschrift, 1990.
6. Levetown M. Communicating with children and families: from everyday interactions to skill in conveying distressing information. *Pediatrics* 2008;121(5): e1141-60.
7. Damm et al. Improving care through better communication: Understanding the benefits. *J Pediatr* 2015;166(5):1327-8.
8. Lewis CC, Pantell RH, Sharp L. Increasing patient knowledge, satisfaction and involvement: randomized trial of a communication intervention. *Pediatrics* 1991;88(2):351-8.
9. Horwitz et al. Identification of psychosocial problems in pediatric primary care: do family attitudes make a difference? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:367-71.

SAMENVATTING

Communiceren met kinderen blijkt beslist niet eenvoudig en omgekeerd ook niet. Veel artsen hebben daarom de neiging meer naar de ouder dan naar het kind te luisteren, zeker in het geval van tijdgebrek. Op die manier kan hen veel informatie ontgaan. Een optimale samenwerking tussen arts en ouder(s) maakt het mogelijk het kind een eigen stem te geven en op die manier de zorg voor kinderen te verbeteren.

TREFWOORDEN

kinderdermatologie – communicatie – metacommunicatie – kinderen

SUMMARY

The doctor–parent–child interaction is usually dominated by the adult participants and parents, who, regardless of the child's age, tend to interfere with the doctor–child communication, and who largely advocate a passive role for the child. However, building a trusting relationship with a child and adolescent improves information transfer and induces better socialization toward an active autonomous patient role with health literacy. It improves the health status of the child through selfdetermination and self-efficacy, which in turn has a positive affect of health.

KEYWORDS

pediatric dermatology – communication – metacommunication – children

CORRESPONDENTIEADRES

Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Belangrijk(st)e ontwikkelingen in de klinische dermatologie

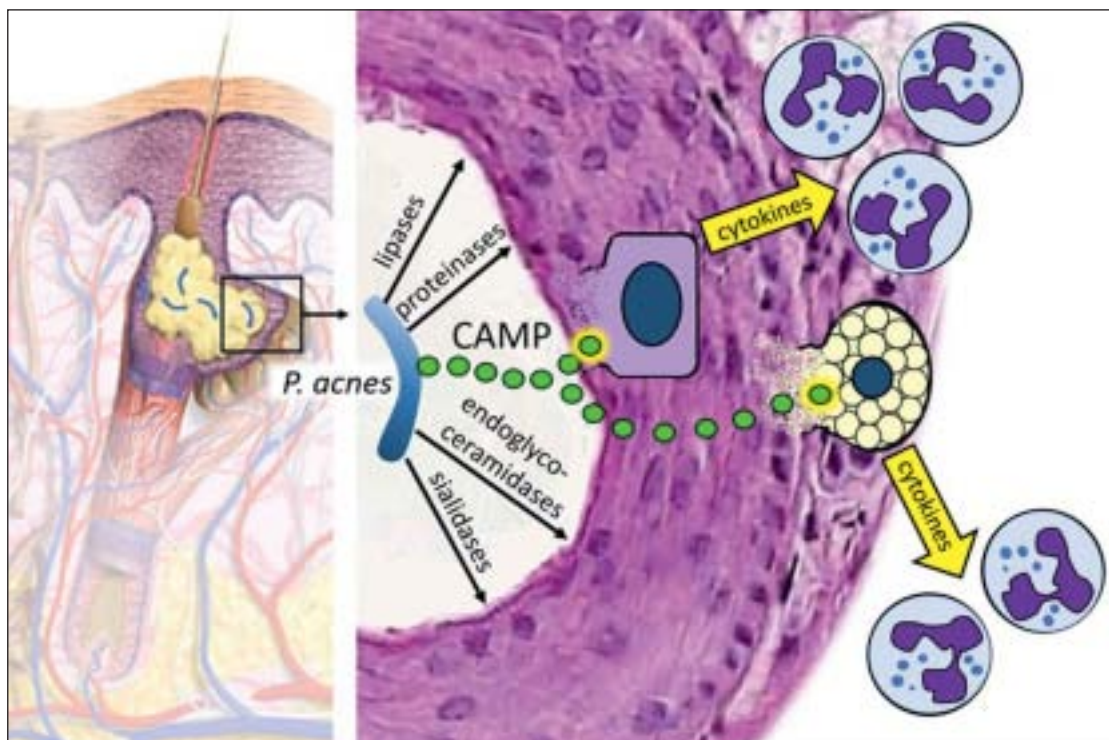
R. Hoekzema

Bespreken van de belangrijkste ontwikkelingen in de klinische dermatologie in een beknopt artikel of in een presentatie van dertig minuten is een onmogelijke opgave: er zijn simpelweg te veel ontwikkelingen, maar welke als 'allerbelangrijkst' beschouwd worden hangt bovendien af van de specifieke interesses van de lezer, respectievelijk toehoorder. Niet zelden betreft het nieuwe inzichten bij zeldzame dermatosen, wetenschappelijk van groot belang maar beduidend minder relevant voor de dagelijkse praktijkvoering. Daarom is in het navolgende gekozen voor recente studies bij twee huidaandoeningen, die wij vrijwel elke dag tegenkomen en lang niet altijd optimaal kunnen behandelen: acne en rosacea. De gepubliceerde resultaten verschaffen nieuwe inzichten in de pathofysiologie van deze twee dermatosen en bieden perspectief op nieuwe behandelopties. Om die redenen zijn ze door de auteur geselecteerd als 'in elk geval belangrijk'.

PATHOMECHANISTISCHE ONTWIKKELINGEN

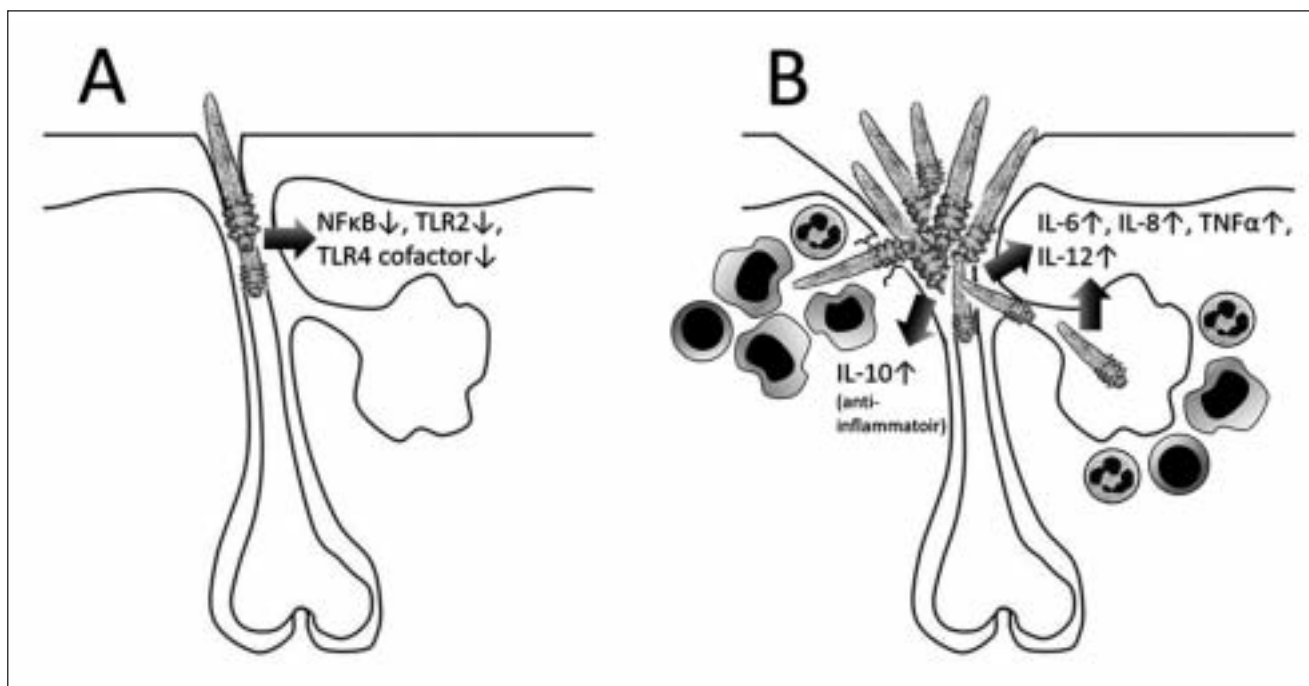
De exacte rol van *Propionibacterium acnes* (recent omgedoopt tot *Cutibacterium acnes*) in de pathogenese van acne vulgaris is nog steeds onduidelijk. [1] Selectief uitschakelen van *P. acnes* of van diens lokale effecten op de huid zou het inzicht in de bijdrage van deze bacterie aan acne kunnen vergroten. De onderzoeksgroep van Richard Gallo ontwikkelde een vaccin

tegen Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP)-factor, een door *P. acnes* uitgescheiden virulentiefactor, die cytotoxisch werkt op onder andere keratinocyten en sebocyten (door er gaten in te boren) en zo een ontstekingsreactie opwekt (figuur 1). [2] Gallo's groep immuniseerde muizen met CAMP en onderzocht het effect van het opgewekte anti-CAMP-vaccin in-vivo in muizen en van een monoclonaal anti-CAMP-antilichaam



Figuur 1. '*Propionibacterium acnes*' produceert enzymen (onder andere lipases, proteïnases, endoglycoceramidases en sialidases) en Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP)-factoren, die cytotoxisch zijn voor keratinocyten en sebocyten in de haartalgklierfollikel. De beschadigde folliculaire cellen produceren pro-inflammatoire cytokinen, waaronder chemokinen, die neutrofiële granulocyten aantrekken.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Figuur 2. Hypothetische situatie in gezonde huid (A) en bij rosacea (B). Normaliter onderdrukt 'Demodex folliculorum' de immuunrespons van de gastheer door remming van onder andere NF- κ B, TLR2- en TLR4-cofactor. Bij rosacea induceren de grotere aantallen mijten juist pro-inflammatoire cytokinen; de chitinebekleding van in de dermis terechtgekomen mijten draagt daar aan bij door activatie van macrofagen. Anderzijds kunnen mijten (als overlevingsstrategie) de ontstekingsreactie reguleren door inductie van cytokineremmer IL-10 (adaptatie van figuur 4 uit Lacey, et al. [3]).

ex-vivo in kweekbiopten van acnepatiënten. In muizen zorgde het vaccin voor remming van de ontstekingsreactie op *P. acnes*, geïnjecteerd in hun oren. Toevoegen van een monoclonaal antilichaam tegen CAMP aan humane acne *explants* resulteerde na 24 uur in afname van de ontstekingscytokines IL-8 en IL-1 β . Misschien kan immunotherapie door vaccinatie tegen CAMP-factoren van *P. acnes* in de toekomst bijdragen aan de behandeling van patiënten met ernstige/hardnekkige acne.

Een andere commensale bewoner van onze haartalgkliercomplexen waarvan de pathogenetische betekenis al decennia wordt bediscussieerd is *Demodex folliculorum* bij rosacea ('kip of ei'? pathogeen of epifeneen?). Noreen Lacey uit de groep van rosacea-onderzoeker Frank Powell isoleerde demodexmijten van gezonde humane huid en voegde de levende mijten, of medium waarin ze waren bewaard toe aan een talgklierlijn. [3] Bij lage aantallen mijten werden immunosuppressieve effecten gevonden, waaronder remming van de transcriptiefactor nucleaire factor kappa B (NF- κ B), toll-like receptor 2 (TLR2) en TLR4 cofactor (figuur 2A). Dit is te begrijpen vanuit het belang van de parasiet om in onze haartalgklierfollikels te overleven en vooral geen afweerreactie op te wekken. Echter, bij hoge aantallen mijten (zoals het geval is bij rosacea) werden juist afweerstimulerende/pro-inflammatoire effecten gemeten, zoals inductie van IL-8 (figuur 2B). Meer onderzoek is nodig om deze 'omslag' van anti- naar pro-inflammatoire eigenschappen van *Demodex* te doorgronden. Identificatie van de betrokken ontstekingsbevorderende factoren, geproduceerd door de 'samenscholende' mijten kan een eerste stap zijn op weg naar een nieuwe therapie voor rosacea.

THERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

Bij acne vulgaris of adultorum, die onvoldoende verbetert op lokale behandeling met benzoylperoxide en/of een retinoïde gel/crème gecombineerd met een topisch antibioticum en waarbij er nog geen indicatie (of juist een contra-indicatie) bestaat voor isotretinoïne capsules, kiezen dermatologen doorgaans voor doxycycline of minocycline per os. Hoewel er in de literatuur aanwijzingen zijn dat oraal minocycline sterker anti-inflammatoir werkt dan doxycycline, concludeert de NVDV *Richtlijn Acneiforme dermatosen* dat dit bewijs onvoldoende is om de voorkeur te geven aan (het duurdere) minocycline. [4] Met het oog op de potentiële bijwerkingen van deze orale antibiotica en het risico op resistentieontwikkeling (ook bij andere bacteriën dan *P. acnes*) zou topische toepassing van een tetracyclineachtig antibioticum bij acne en rosacea aantrekkelijk zijn, mits effectief.

Recent is bij acne de effectiviteit van een topisch minocycline 4% schuim (codenaam FMX101) onderzocht in twee fase 3-klinische trials. [5] In totaal participeerden 961 patiënten in deze gerandomiseerde dubbelblinde fase 3-studies, waarbij applicatie van minocycline 4% schuim éénmaal daags gedurende 12 weken werd vergeleken met het schuimvehiculum alleen. De afname in inflammatoire papels en pustels werd bepaald, evenals het aandeel patiënten met therapeutisch succes, gedefinieerd als een *Investigator's Global Assessment* (IGA)-score *clear of almost clear* ten opzichte van de uitgangswaarden. Beide trials lieten zien dat minocycline 4% schuim effectiever was dan vehiculum in het reduceren van inflammatoire laesies. Een significante verbetering van de IGA werd echter

slechts in één van de twee RCT's gehaald. Een derde, bij schrijven van dit artikel nog niet gepubliceerde trial bij 1507 acnepatiënten toonde na 12 weken een indrukwekkende reductie van papulopustels onder invloed van minocycline 4% schuim ($P < 0,0001$) en een overtuigende verbetering van de IGA ($P < 0,0001$). FMX101 werd door de patiënten goed getolereerd en serieuze bijwerkingen werden niet gevonden (Foamix press release, 11 september 2018).

Het lag voor de hand om de effectiviteit van minocycline schuim ook bij rosacea te onderzoeken. In een multicenter RCT werden 232 patiënten met rosacea papulopustulosa 12 weken behandeld met 1,5% of 3% minocycline schuim (FMX103), of schuimvehiculum alleen. [6] De te meten eindpunten waren wederom verbetering van de inflammatoire laesies en de IGA. Beide minocyclineconcentraties resulteerden al na 2 weken in een vrijwel vergelijkbare significante verbetering van papulopustels ten opzichte van vehiculum, na 12 weken bedroeg de P-waarde $P < 0,001$. Ten aanzien van de IGA-verbetering deed minocycline 1,5% schuim niet onder voor de 3% concentratie en beide doseringen werden goed getolereerd.

Van belang is om te vermelden dat de hier besproken studies werden gesponsord door Foamix Pharmaceuticals, dat dit jaar streeft naar FDA-goedkeuring voor de toepassing van minocycline

schuim bij rosacea (FMX103: 1,5% minocycline) en acne (FMX101: 4% minocycline). We zullen moeten afwachten wanneer minocyclineschuim in ons land beschikbaar komt.

LITERATUUR

1. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and *acne vulgaris*: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(Suppl 2):5-14.
2. Wang Y, Hata TR, Tong YL, et al. The anti-inflammatory activities of *Propionibacterium acnes* CAMP factor-targeted acne vaccines. *J Invest Dermatol* 2018;138:2355-64.
3. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis CC, Powell FC. *Demodex* mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 2018;179:420-30.
4. Richtlijn Acneiforme dermatosen/Acne (herformulering 2013). NVDV, 2014.
5. Gold LS, Dhawan S, Weiss J, et al. A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate-to-severe *acne vulgaris*: results of 2 randomized, double-blind, phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol* 2018 [Epub ahead of print, published online october 5].
6. Mrowietz U, Hetzroni Kedem T, Keynan R, et al. A phase ii, randomized, double-blind clinical study evaluating the safety, tolerability, and efficacy of a topical minocycline foam, fm103, for the treatment of facial papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:427-36.

SAMENVATTING

In dit artikel wordt een selectie van belangrijke ontwikkelingen in de klinische dermatologie besproken, aan de hand van recente publicaties over de frequent voorkomende huidaandoeningen acne en rosacea. De artikelen van respectievelijk Wang et al. en Lacey et al. verschaffen nieuwe inzichten in de pathogenese van deze folliculaire dermatosen, in het bijzonder met betrekking tot de vermoede pro-inflammatoire rol van twee commensale bewoners van onze haartalgklierfollikels: de bacterie *Propionibacterium acnes* (recent omgedoopt tot *Cutibacterium acnes*) bij acne en de mijt *Demodex folliculorum* bij rosacea. De andere twee studies, van Gold et al. en Mrowietz et al., beschrijven een veelbelovende nieuwe topische toepassing van minocycline bij acne en rosacea: minocycline schuim. Op grond van de effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel verwacht de fabrikant dat minocycline schuim binnenkort door de FDA wordt goedgekeurd als nieuwe lokale behandeloptie bij acne en papulopustuleuze rosacea. We zullen moeten afwachten wanneer het voor onze patiënten beschikbaar komt.

TREFWOORDEN

acne – rosacea – *Propionibacterium acnes* – *Demodex folliculorum* – minocycline

SUMMARY

This article discusses a selection of important developments in clinical dermatology, with reference to recent publications on the common skin disorders acne and rosacea. The papers by Wang et al and Lacey et al respectively, provide new insights into the pathogenesis of these follicular dermatoses, especially regarding the suspected pro-inflammatory role of two commensal inhabitants of our pilosebaceous follicles: the bacterium *Propionibacterium acnes* (recently renamed *Cutibacterium acnes*) in acne and the mite *Demodex folliculorum* in rosacea. The other two studies, by Gold et al and Mrowietz et al, describe a promising new topical application of minocycline in acne and rosacea: minocycline foam. Based on its efficacy and favorable side-effect profile the manufacturer expects the FDA to approve the drug soon as new topical treatment option for acne and papulopustular rosacea. We will have to wait and see when it becomes available for our patients.

KEYWORDS

acne – rosacea – *Propionibacterium acnes* – *Demodex folliculorum* – minocycline

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@amc.uva.nl, r.hoekzema@vumc.nl



Topicale behandeling van actinische keratosen

M.H.E. Jansen

Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidaandoening in de Kaukasische bevolking. In de huidige richtlijnen worden geen duidelijke aanbevelingen gedaan over welke behandeling de voorkeur heeft. In dit onderzoek werd de effectiviteit van de vier meest voorgeschreven veldbehandelingen onderzocht.

METHODE

Dit is een prospectieve gerandomiseerde multicenter studie waarbij patiënten werden geïncludeerd indien zij ≥ 5 actinische keratosen in het hoofd-halsgebied hadden, in een gebied van 25-100 cm². Patiënten werden geïncludeerd in 4 Nederlandse ziekenhuizen (Maastricht Universitair Medisch Centrum, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Viecuri Medisch Centrum en Zuyderland Medisch Centrum). Patiënten werden at random toegewezen aan één van de behandelingen: 5% 5-fluorouracil crème (2x daags gedurende 4 weken), 5% imiquimod crème (maandag-woensdag-vrijdag, gedurende 4 weken), methyaminolevulinaat (MAL-) fotodynamische therapie (PDT) (één sessie) of 0,015% ingenol mebutate (IM) gel (3 achtereenvolgende dagen). De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal actinische keratosen 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. Er werd zowel een *intention-to-treat*- als een per protocolanalyse uitgevoerd.

RESULTATEN

Er werden 624 patiënten geïncludeerd tussen november 2014 en maart 2017. We vonden dat 12 maanden na behandeling 5-fluorouracil crème de meest effectieve behandeling was met een behandelingsucces van 74,7% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 66,8-81,0). Het behandelingsucces van imiquimod, PDT en IM was significant lager met respectievelijk 53,9% (95% BI 45,4-61,6), 37,7% (95% BI 30,0-45,3), en 28,9% (95% BI 21,8-36,3).

CONCLUSIE

Twaalf maanden na de behandeling van patiënten met multiple graad I-III actinische keratosen in het hoofd-halsgebied, was 5% 5-fluorouracil crème de meest effectieve veldbehandeling (ClinicalTrials.gov, nummer: NCT02281682).

SUMMARY

Background

Actinic keratosis is the most frequent premalignant skin disease in the Caucasian population. In current guidelines, no clear recommendations are made about which treatment is preferred.

We aimed to investigate the effectiveness of four frequently used field-directed treatments.

Methods

This trial is a prospective randomized multicentre study. Patients with clinical diagnosis of ≥ 5 actinic keratoses in the head and neck area, involving one continuous area of 25-100 cm², were enrolled in four Dutch hospitals (Maastricht University Medical Centre, Catharina Hospital Eindhoven, Viecuri Medical Centre and Zuyderland Medical Centre). Patients were randomly assigned to one of the treatments: 5% 5-fluorouracil cream (2 times a day for 4 weeks), 5% imiquimod cream (3 days per week (monday-wednesday-friday) for 4 weeks), methyaminolevulinate (MAL-) photodynamic therapy (PDT) (one session) or 0.015% ingenol mebutate (IM) gel (3 consecutive days). The primary outcome measure was the proportion of patients with $\geq 75\%$ reduction in the number of actinic keratoses 12 months after treatment compared to the start of the study. Both a modified intention-to-treat and a per protocol analysis were performed.

Results

In total, 624 patients were included between November 2014 and March 2017. We found that 12 months post-treatment 5-fluorouracil cream was the most effective treatment with a cumulative probability of remaining free from treatment failure of 74.7% (95% confidence interval (CI) 66.8-81.0). Treatment success with imiquimod, PDT and IM was significantly lower compared to 5-fluorouracil with a cumulative probability of remaining free from treatment failure of 53.9% (95% CI 45.4-61.6), 37.7% (95% CI 30.0-45.3), and 28.9% (95% CI 21.8-36.3), respectively.

Conclusion

Twelve months after treatment of patients with multiple grade I-III actinic keratosis in the head and neck area, 5% 5-fluorouracil cream was the most effective field-directed treatment (ClinicalTrials.gov, number NCT02281682).

CORRESPONDENTIEADRES

Maud Jansen

E-mail: maud.jansen@mumc.nl

Aios, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht



Herkenning en diagnostiek van (non)-bulleuze varianten van pemfigoïd

J.M. Meijer

Een aanzienlijk deel van de patiënten met bulleus pemfigoïd ontwikkelt geen blaren. Bij deze patiënten met non-bulleus pemfigoïd kan dit leiden tot een lange vertraging in het stellen van de juiste diagnose. Diagnostische criteria en een optimale strategie zijn daarom nodig voor vroegtijdige herkenning van de ziekte. Wij onderzochten de minimale vereisten voor de diagnose van bulleuze en non-bulleuze varianten van pemfigoïd en de optimale diagnostische strategie.

In deze studie werden verschillende diagnostische testen vergeleken in 1125 opeenvolgende patiënten met een verdenking op pemfigoïd. Gepaard uitgevoerde testen van (1) een huidbiopsie voor directe immunofluorescentie (DIF)-microscopie, (2) indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid (IIF SSS) in serum, en (3) routine serologische testen ELISA en immunoblot werden vergeleken.

Van de 1125 deelnemers hadden 343 patiënten de diagnose pemfigoïd, met 782 controles. Van de 343 patiënten met pemfigoïd hadden 74 (21,6%, of 1 van 5) non-bulleus pemfigoïd. Een huidbiopsie voor DIF was de meest sensitieve diagnostische test en positief bij 88,3% van de patiënten. IIF SSS was minder sensitief (77,0%), maar zeer specifiek (99,9%) en een aanvulling op patiënten met negatieve DIF-resultaten.

De resultaten van de regelmatig gebruikte ELISA voor BP180 NC16A-antistoffen hadden geen toegevoegde diagnostische waarde. Deze bevindingen hebben geleid tot de volgende minimale criteria voor het stellen van de diagnose pemfigoïd (2 uit 3 positief): (1) jeuk en/of predominant cutane blaavorming, (2) lineaire IgG- en/of C3c-deposities (in n-serrated patroon) bij DIF op een huidbiopsie, en (3) positieve epidermale aankleuring van IgG met IIF SSS in serum. Deze diagnostische criteria breiden bulleus pemfigoïd uit met de niet-herkende non-bulleuze variant. Een op de vijf patiënten met pemfigoïd presenteerde zich met non-bulleus pemfigoïd, wat een valkuil kan zijn voor de dermatoloog. Zowel een huidbiopsie voor DIF als bloedonderzoek met IIF SSS is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose van bulleus of non-bulleus pemfigoïd.

SUMMARY

A substantial number of patients with bullous pemphigoid do not develop skin blisters, these patients with nonbullous pemphigoid often have a significant diagnostic delay or may not receive correct diagnosis. Diagnostic criteria and an optimal diagnostic strategy are needed for early recognition. We assessed the minimal requirements for diagnosis of bullous and nonbullous forms of pemphigoid and evaluated the optimal

diagnostic strategy. In this paired diagnostic accuracy study 1125 consecutive patients with suspected pemphigoid were analyzed. We compared pairwise performed test of (1) a skin biopsy specimen for the direct immunofluorescence (DIF) microscopy test; (2) indirect immunofluorescence on a human salt-split skin substrate (IIF SSS) test; and (3) routine immunoserologic tests ELISA and immunoblot.

Of the 1125 participants, a total of 343 participants received a pemphigoid diagnosis, with 782 controls. Of the 343 patients with pemphigoid, 74 (21.6%, or 1 in 5) initially presented with nonbullous pemphigoid. The DIF microscopy was the most sensitive diagnostic test and positive in 88.3%, whereas IIF SSS was less sensitive (77.0%) but was highly specific (99.9%) and complemented most cases with negative DIF findings (figure 1). Results of the commonly used BP180 NC16A ELISA did not add diagnostic value for initial diagnosis. These findings lead to the proposed minimal criteria for diagnosing pemphigoid (2 out of 3): (1) pruritus and/or predominant cutaneous blisters, (2) linear IgG and/or C3c deposits (in an n-serrated pattern) by DIF on a skin biopsy specimen, and (3) positive epidermal side staining of IgG by IIF SSS on a serum sample. These diagnostic criteria extend bullous pemphigoid with the unrecognized nonbullous form. One in five patients with pemphigoid initially presented as nonbullous pemphigoid and, which can be a pitfall for clinicians. Both a skin biopsy for DIF and blood testing (IIF SSS test) should be performed for diagnosis of the bullous and nonbullous variants of pemphigoid.

LITERATUUR

1. Meijer JM, Diercks GFH, De Lang EWG, et al. Assessment of diagnostic Strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2019;155(2):158-65. doi:10.1001/jama-dermatol.2018.4390.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer01@umcg.nl



Kennisagenda Dermatologie 2019

T. Nijsten¹, K. Geelen-Korenberg²

Als bijlage bij dit nummer van het NTvDV ontvangt u de *Kennisagenda Dermatologie – 2019*. De afgelopen twee jaar heeft de werkgroep Kennisagenda samen met enkele tientallen anderen, onder wie dermatologen, patiënten en derden, via een inventarisatie en prioritering deze Kennisagenda vastgesteld en voorgelegd aan het bestuur van de NVDV. Tijdens de Dermatologedagen in maart wordt de Kennisagenda Dermatologie gepresenteerd. Een Kennisagenda Dermatologie was een lang gekoesterde wens van de NVDV. Initieel was het een uitdaging om met name de academische centra gerust te stellen dat de Kennisagenda niet diende om hun onderzoeksbeleid te bepalen. Daarna lag de uitdaging erin om het geen academische oefening te laten zijn, maar om een breed draagvlak te vinden binnen de dermatologie. Wij zijn tevreden met het resultaat en met het feit dat onze Kennisagenda afgerond is, maar het opstellen van de Kennisagenda was niet een doel op zich. Het uiteindelijke doel is om op basis hiervan gezamenlijk, over de lijnen heen, relevant klinisch onderzoek te verrichten en resultaten te verkrijgen die antwoord geven op de vragen die met deze Kennisagenda zijn blootgelegd.

Van de helft van de medische behandelingen is de winst voor de gezondheid niet of onvoldoende wetenschappelijk onderzocht en/of niet aangetoond. [1] Dat wil niet zeggen dat een dergelijke behandeling niet effectief is, maar dat de uitkomst van die behandeling wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd is in relatie tot de indicatie. Het is goed dat we ons dat realiseren als individuele artsen in de spreekkamer, maar het is ook goed om ons te realiseren dat ook de buitenwereld, waaronder het Zorginstituut Nederland en zorgverzekeraars, de vergoedingsstatus van deze behandelingen steeds strenger zullen evalueren. De mantra is dat dit gebeurt aan de hand van 'de stand van wetenschap en praktijk', maar de realiteit leert dat de wetenschap steeds zwaarder blijkt te wegen waardoor het argument 'kennis uit de praktijk' een lichter gewicht krijgt toegediend. Actuele voorbeelden in de dermatologie zijn de ureumpreparaten of verbandpakken voor eczeem. In medische behandelrichtlijnen berust ruim de helft van de conclusies of aanbevelingen op beperkte bewijsvoering (conclusies niveau 3 of 4; laag of zeer laag). Voor de dermatologische richtlijnen ligt dit zelfs rond de 60%. Dit vormt een groot deel van de dermatologische kennishiaten.

De NVDV hecht er veel belang aan deze dermatologische kennishiaten te identificeren. Deze waren, tot op heden, niet systematisch in beeld gebracht en evenmin geprioriteerd gezamenlijk met andere belanghebbenden. Academische onderzoeksagenda's worden tot op heden nog vaak bepaald door lokale onderzoeksgroepen die een duidelijk profiel en *track record* hebben op het gebied van een bepaalde (groep van) aandoeningen of methodologie. Zelfstandig dan wel samen met andere UMC's met een vergelijkbaar profiel en/of perifere collega's, dienen zij vervolgens subsidieaanvragen in die aansluiten bij hun expertise en onderzoeksstrategie. Een potentieel risico is dat als gevolg daarvan het wetenschappelijk onderzoek



onvoldoende aansluit bij de gevoelde behoefte vanuit de praktijk in de volle breedte. Wat ontbreekt, is overkoepelende afstemming als het gaat om grootschalig klinisch onderzoek. Hierin wil de NVDV haar verantwoordelijkheid nemen, met als startpunt het opstellen van deze *Kennisagenda Dermatologie*. De Kennisagenda is een top 10 van de hoogst geprioriteerde hiaten in onze dagelijkse praktijkvoering. Hopelijk brengen deze hiaten ons samen opdat we ze succesvol kunnen onderzoeken. Bent u benieuwd naar de kennishiaten zoals men die ervaart in de praktijk? Zie de bijlage van dit nummer.

LITERATUUR

1. Clinical Evidence website 2011, how much of orthodox medicine is evidence based? Booz & Company analysis, 2007.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim Geelen-Korenberg

E-mail: k.geelen@nvdv.nl

¹ Dermatoloog, afdelingshoofd Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en voorzitter werkgroep Kennisagenda

² Coördinator kwaliteit en beleid NVDV



“Ethiek geeft richtlijnen meer menselijkheid”

F. Meulenberg | Fotografie: Radboudumc

Dr. Carine van der Vleuten (51) is als dermatoloog verbonden aan het Radboudumc in Nijmegen. Zij is onder meer voorzitter van het Radboudumc expertisecentrum Hecovan, waarbij de afkorting Hecovan staat voor ‘Hemangiomen en Congenitale Vaatmalformaties Nijmegen’. Deze multidisciplinaire werkgroep is opgericht in 1991 en sinds 2015 officieel door de minister van VWS en de NFU erkend als expertisecentrum voor hemangiomen en aangeboren vaatmalformaties. Recent heeft zij als coördinator, samen met de drie andere expertisecentra voor vaatanomalieën en patiëntenvereniging HEVAS, een update verzorgd van het consensusdocument voor hemangioombehandeling. Geen wonder dat zij door de NVDV is aangezocht als voorzitter van de richtlijnwerkgroep Hemangiomen. Deze werkgroep participeert, samen met zes werkgroepen van andere medisch specialismen, in het project ‘Ethiek en richtlijnen’.



Dr. Carine van der Vleuten, voorzitter van de werkgroep Hemangiomen.

Aan een definitie van medische ethiek waagt Van der Vleuten zich niet en ze stelt: “Medische ethiek is iets dat bij vrijwel alle soorten medisch handelen een rol speelt, in ieder geval als er sprake is van keuze of afwegingen maken. Nog pregnanter speelt ethiek een rol – min of meer afgedwongen – als er sprake is van een financiële drempel of plafond alsook bij mogelijke schadelijke bijwerkingen of neveneffecten.”

MOREEL BERAAD

In de basisopleiding tot arts maakte Van der Vleuten kennis met medische ethiek, maar dat kreeg geen vervolg in de opleiding tot dermatoloog “voor zover ik mij kan herinneren.” In de praktijk heeft ze echter wel degelijk ethische dilemma’s ervaren. Voor een voorbeeld grijpt zij terug op haar aandachtsgebied: “Bij hemangiomen maak je voortdurend de afweging: ‘moet ik wel of niet behandelen?’ Daarbij beseffend dat het

ETHISCHE OVERWEGINGEN IN RICHTLIJNEN

Uitgangspunt

Goed medisch-professioneel handelen is niet denkbaar zonder aandacht voor ethische aspecten. Veel medici worstelen met (meestal impliciete) morele normen en waarden. Er zijn echter nog nauwelijks medische richtlijnen die structureel aandacht besteden aan medische ethiek. Dat is spijtig, want een ethische paragraaf in richtlijnen kan in specifieke situaties als ‘passend bewijs’ dienen. Anders gezegd: in aanvulling op het evidencebased karakter van richtlijnen is er behoefte aan *value-based* overwegingen. Het project wordt uitgevoerd door de NVDV in samenwerking met de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde van Erasmus MC, Rotterdam (onder leiding van vakgroepvoorzitter prof. dr. Inez de Beaufort).

Doelstelling/uitkomsten

- Het ontwikkelen van nieuwe (of updates van) richtlijnen door zes wetenschappelijke verenigingen. Al deze richtlijnen zullen een uitgewerkte en op maat toegesneden paragraaf *Ethische overwegingen* bevatten, passend bij het onderwerp van de richtlijn, en evenzeer passend bij de richtlijn cultuur van de betreffende vereniging. Voor de NVDV is dat de *Richtlijn Hemangiomen*.
- Het ontwikkelen van een handleiding hoe ethische aspecten in te bedden in richtlijnen. Deze handleiding kunnen alle wetenschappelijke verenigingen gebruiken, waar ze dat nodig achten.

soms ook een cosmetische indicatie betreft, met daaraan gekoppeld een andere ethische kwestie: in hoeverre is het gerechtvaardigd daarvoor kosten te maken?”

Is ethiek een onderdeel van de stafbesprekingen of andere vormen van formeel overleg?

“Het is in ieder geval niet structureel onderwerp van bespreking. Natuurlijk raken we zijdelings aan ethiek bij bijvoorbeeld

complicatiebesprekingen. Dan kijken we via een vergrootglas naar een casus, maar dat is een andere dan louter ethische optiek.”

“Voor Hecovan ligt dat toch iets anders. Daarin zijn de volgende specialismen vertegenwoordigd: dermatologie, (interventie)-radiologie, plastische chirurgie, kinderchirurgie, kindergeneeskunde, en mond-kaakchirurgie. Zo nodig raadpleegt de werkgroep ook een orthopeed, neuroloog, internist, oogarts, kno-arts, patholoog, klinisch geneticus of vaatchirurg. De werkgroep heeft meerdere taken. Voorop staan het diagnosticeren en behandelen van mensen met hemangiomen en vaatmalformaties, inclusief de begeleiding van mensen met deze aandoeningen. Verder doen we wetenschappelijk onderzoek om onze kennis van die ziektebeelden uit te breiden, en dragen wij die kennis ook uit in het onderwijs. In de besprekingen van die werkgroep heb ik gemerkt dat vooral kinderartsen en kinderchirurgen met ethische dilemma's anders omgaan dan dermatologen. Zij kennen binnen hun beroepsgroep een 'moreel beraad' bijvoorbeeld waarmee dermatologen veel minder bekend zijn.”

PARADOX

Van der Vleuten was in 2014 betrokken bij de NVDV-Richtlijn *Lymfoedeem en Lipoeedeem* en nu dus bij de *Richtlijn Hemangiomen*.

Wat is momenteel volgens jou het grootste probleem bij het opstellen van richtlijnen?

Zonder enige aarzeling: “De veelheid van informatie versus de incompleetheid van diezelfde informatie. We hebben in het verleden al eens een systemische review verricht naar de behandeling van vaatmalformaties, maar op dat gebied is vergelijkend onderzoek nauwelijks beschikbaar. Het lijkt erop alsof iedereen maar wat doet....” Die constatering is voor haar de opstap naar de meerwaarde van richtlijnen: “Het is goed om de *best practices* te kennen van de deelgebieden van het vak. Het is prettig als je niet bij iedere patiënt die tegenover je zit zelf alle keuzes en afwegingen hoeft te bedenken. Het houvast dat richtlijnen bieden, is een solide en betrouwbare basis.”

Is bij de ontwikkeling van richtlijnen van de NVDV ooit een ethisch aspect besproken? Of heb je dit gemist bij de ontwikkeling van een richtlijn?

“Voor zover ik mij kan herinneren hebben we nooit expliciet een ethisch dilemma binnen een richtlijn bediscussieerd. Op zich is dat jammer want je zou minimaal in de therapieparagraaf graag een ethisch houvast willen. Laat ik echter vooral eerlijk blijven: ik heb een dergelijke paragraaf niet eerder echt gemist, puur omdat ik er te weinig op gefocust was.”

STRINGENT OF RUIMTE BIEDEND?

Verwacht je dat collega-specialisten ethische overwegingen in een richtlijn zullen ervaren als een meerwaarde?

“Ik vind dat een lastig te beantwoorden vraag. Richtlijnen hebben de reputatie streng te zijn, althans artsen ervaren ze veelal als streng. Toch vermoed ik dat een ethische paragraaf wel degelijk en mogelijk juist ruimte biedt voor de eigen interpretatie. Dat zit ingebakken in het fenomeen ethiek dat medisch specialisten niet van eenduidige antwoorden voorziet, maar wel argumenten aanreikt om een weloverwogen keuze te maken. Tijdens de eerste plenaire workshop van het projectteam en de

richtlijnmedewerkers bespraken we de ethische vraagstukken rond actinische keratosen. Ter plekke bleek dat die discussies veel minder zwart-wit zijn dan menigeen denkt. Alleen al omdat je een kwestie dan beziet vanuit de perspectieven van betrokken sleutelpartijen zoals aanbieder, financier, verzekeraar, patiënt/gebruiker en maatschappij.”

Na een korte denkpauze: “Ethiek geeft richtlijnen meer kleur, meer persoonlijkheid, meer menselijkheid.”

Denk je dat voor de implementatie van richtlijnen met ethische overwegingen extra inspanningen nodig zijn?

“Laat ik eerst in het algemeen iets zeggen over implementatie. De beste implementatiestrategie is het incorporeren van richtlijnen in de opleiding tot dermatoloog. Ik zie het in ons eigen UMC. De aios worden opgeleid met medische richtlijnen, ze zijn dus niet anders gewend. Wat een ethische paragraaf betreft, verwacht ik niet dat een extra inspanning nodig zal zijn. Ethiek is iets dat er als ‘vanzelfsprekend’ bijkomt. Dat doet mij vermoeden dat collega-dermatologen een dergelijke paragraaf zullen omarmen.”

STOF TOT NADENKEN

Wat verwacht je van dit project? Voor jezelf en voor de NVDV?

“De eerste winst is altijd de grootste winst: het creëren van awareness c.q. het verhogen van de sensibiliteit voor ethische dilemma's. Daarbij wil ik persoonlijk vooral uitgedaagd worden bij het maken van richtlijnen. Dat een ethisch probleem opduikt, kan ik zelfs op mijn eigen persoon betrekken. Ik ben als medisch adviseur betrokken bij het enige farmaceutische bedrijf dat een geneesmiddel voor hemangiomen op de markt heeft gebracht. Daarnaast ben ik dus voorzitter van de richtlijnwerkgroep, en schrijf ik dus actief mee aan de richtlijn voor hemangiomen. In welke mate staat het eerste op gespannen voet met het tweede? Komt daardoor mijn persoonlijke integriteit ter discussie te staan? Dit vergt uiterste omzichtigheid en zorgvuldigheid.”

Vervolgens gaat zij in op een inhoudelijk medisch-ethisch probleem: “Hemangiomen kunnen levensbedreigend zijn (bijvoorbeeld bij een infantiel hemangioom in de luchtweg) of functiebedreigend (kans op lui oog bij peri-oculair hemangioom). Dan twijfelt niemand over actieve behandeling. En ook bij grote hemangiomen in het gelaat is behandeling te rechtvaardigen vanwege de grote impact van de aandoening. Bij kleinere hemangiomen in het gelaat kan de keuze over wel of niet behandelen echter een ethisch dilemma oproepen. Moet zo'n kind in de medische molen en worden blootgesteld aan de mogelijke bijwerkingen van (bètablokker-)behandeling voor een cosmetisch storende benigne aandoening met een gunstige prognose?”

“Dat is ook het mooie van dit project. Het biedt stof tot nadenken en het zet je denken op scherp! Tijdens de eerste, al eerdergenoemde plenaire vergadering, kregen we de concept-handleiding voor werkgroepen uitgereikt. Ik was onder de indruk van het vele werk dat het projectteam al had verricht.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Zon – tijdig beschermen gewoon doen!

Werkgroep 'Omgaan met de zon' | Fotografie: Dreamstime.com

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) heeft onderstaand standpunt ingenomen over 'hoe om te gaan met zon?'

WAAROM BESCHERMEN TEGEN DE ZON?

De UV-stralen uit de zon veroorzaken beschadigingen in huidcellen. Op dit moment krijgt 1 op de 5 mensen in Nederland voor hun 80ste jaar huidkanker; dat aantal is viermaal zo hoog als 25 jaar geleden en het einde van die groei is nog niet in zicht. Het zongebruik in Nederland is de afgelopen decennia veranderd. Waren het vroeger voornamelijk mensen met chronische, werkgerelateerde zonblootstelling, de laatste decennia is daar een meer intermitterende, recreatieve blootstelling bijgekomen, inclusief zonnebankgebruik (voor dat laatste heeft de NVDV eerder al een standpunt uitgebracht). Hierdoor komt huidkanker ook steeds meer voor op jongere leeftijd. Ofschoon de bewustwording rond huidkanker is toegenomen, past men verstandig zongedrag nog onvoldoende toe.

WAT IS DE RELATIE UV-LICHT-HUIDKANKER?

Men veronderstelt dat er twee mechanismen zijn waardoor UV-straling schade aanricht en op den duur tot huidkanker kan leiden. Enerzijds door directe zonverbranding, anderzijds door het stapelingseffect van chronische blootstelling. Algemeen wordt aangenomen dat acute overmatige zonblootstelling, met name zonverbranding met pijn en/of blaren, vooral in de kindertijd en adolescentie, het risico op het krijgen van met name een melanoom op latere leeftijd verhoogt, maar ook van BCC. Langdurige blootstelling aan zonlicht, zelfs zonder te verbranden, zoals bij mensen die beroepsmatig of recreatief veel buiten zijn en bij zonnebankgebruikers en 'zonzonabidders', verhoogt vooral het risico op PCC, maar ook op BCC (en een speciale vorm van het melanoom, het lentigo maligna melanoom).

Of de huid verbrandt, is niet alleen afhankelijk van de zonkracht, maar ook van andere factoren zoals dikte van de opperhuid en mate van pigmentatie van de huid. De zonkracht is een maat voor verbrandingssterkte van de zon. Het RIVM meet voortdurend de zonkracht.

Zie <https://www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zonkracht>.

Hoe hoger de zonkracht, hoe sneller de huid verbrandt. Deze verbranding (een ontsteking) door UV-straling treedt pas op enkele uren na de blootstelling en is dus niet vergelijkbaar met de acuut optredende verbranding door hitte, zoals met

De drie meest voorkomende vormen van huidkanker zijn het basaalcelcarcinoom (BCC), plaveiselcelcarcinoom (PCC) en melanoom. Van de huidkankers komt het BCC het vaakst voor; in 2016 kwamen er meer dan 50.000 nieuwe gevallen bij. De sterkste stijging zit bij vrouwen onder de veertig. PCC's komen minder vaak voor, maar nog altijd bijna 10.000 keer per jaar. En het aantal melanomen zit daar weer iets onder met tegen de 7.000 per jaar. BCC is niet dodelijk, want het zaait vrijwel nooit uit, maar kan ter plaatse veel schade aanrichten, met ernstige verminkingen. PCC's zaaien in ongeveer 5% van de gevallen uit en melanomen nog veel vaker, afhankelijk van de dikte op het moment dat men de tumor ontdekt en laat verwijderen.

een strijkijzer. Men onderscheidt UV-A-, UV-B- en UV-C-straling, in volgorde van lange naar kortere golflengte. UV-C bereikt de aarde niet dankzij ozon hoog in de dampkring. Ook UV-B wordt grotendeels tegengehouden, door de ozonlaag, maar het gedeelte dat ons bereikt, is voornamelijk verantwoordelijk voor verbranding van de huid en (mede-)oorzaak van huidkanker. Lange tijd dacht men dat UV-A geen kanker kon veroorzaken, maar dat bleek onjuist. Inmiddels is gebleken dat UV-A ook DNA-schade veroorzaakt – zij het minder sterk dan UV-B.

VERHOOGDE KANS OP ZONSCHADE?

Er zijn verschillende schalen beschikbaar om het huidtype te bepalen. Zij worden vooral gebruikt om te voorspellen hoe goed de huid tegen de zon kan. De Fitzpatrick-schaal is het bekendst.

KWF Kankerbestrijding heeft als hulpmiddel de KWF-UV radar ontwikkeld, een app te downloaden via de appstore. Deze app is een hulpmiddel om het huidtype te bepalen, waarna iemand op basis hiervan en de lokale zonkracht een persoonlijk zonadvies krijgt.

Het huidtype geeft overigens slechts een grove indicatie voor hoe snel iemand verbrandt bij een zekere zonkracht (dit varieert sterk met grote overlap tussen huidtypen).

In de werkgroep 'Omgaan met zon' waren vertegenwoordigd: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), KWF Kankerbestrijding, Huidpatiënten Nederland, Stichting Melanoom, CPLD-Vereniging (patiëntenvereniging van mensen met licht- en stralingsgevoeligheid) en de Tumorfocushet Melanoom.

Huidtypen



Type 1 Verbrandt snel en wordt (bijna) niet bruin. Lichte huid, vaak sproeten, rossig of lichtblond haar, lichte kleur ogen.



Type 4 Verbrandt bijna nooit, bruint zeer goed. Getinte huid, donker haar, donkere ogen. Mediterrane type.



Type 2 Verbrandt snel, wordt langzaam bruin. Lichte huid, blond haar, lichte ogen.



Type 5 Aziatisch, zeer goed bestand tegen zon.



Type 3 Verbrandt zelden, wordt gemakkelijk bruin. Licht getinte huid, donker tot bruin haar, vrij donkere ogen.



Type 6 Negroïd, zeer goed bestand tegen zon.

WANNEER ZONBESCHERMING TOEPASSEN?

Mensen met een zeer donker huidtype in Nederland hoeven zich bijna nooit te beschermen tegen de zon. Voor mensen met een licht huidtype (Fitzpatrick huidtype 1 en 2), vooral ook kinderen, is het raadzaam in Nederland zonbescherming toe te passen bij de eerste zonnige dagen van het jaar. De zon staat op de dag dat voorjaar overgaat in zomer precies op zijn hoogste stand. De voorjaarszon kan dan net zo schadelijk zijn als de zomerzon: misschien nog wel schadelijker, want door de lagere temperaturen is men minder bedacht op verbranding. Voor mensen met huidtype 1 en 2 is het juist in die periode met een bleke winterhuid oppassen geblazen. Denk bijvoorbeeld aan een sportdag op een dag waarbij een wolkeloze

hemel wordt voorspeld en men uren in de zon zit, net als bijvoorbeeld bij wandelen, fietsen, sporten, terrasje pakken en andere buitenhobby's. Bij een vakantie naar een zonniger land dan Nederland en bij skivakanties (dat geldt ook in de winter!) is meer zonbescherming nodig en dit geldt ook voor de hogere huidtypes (3 en 4).

Samenvattend: alle mensen met huidtype 1-4 moeten de gewenste UV-bescherming afstemmen op hun activiteiten. De eerste zorg daarbij is niet verbranden.

WELKE ZONBESCHERMING IS ZINVOL?

De beste en meest logische manier om de huid te beschermen tegen de zon is het mijden van sterk, direct zonlicht tussen

11 en 15 uur, omdat de UV-straling dan het sterkst is (ook in de nawinter tijdens het wintersporten). Het maakt natuurlijk uit of men op het strand ligt of op een terras zit onder een parasol. Maar onderschat niet dat in de schaduw de dosis UV-straling nog altijd de helft kan zijn van die in de volle zon.

Wie gewone kleren draagt, zal in Nederland niet snel op de bedekte lichaamsdelen verbranden, zij het dat het gezicht, blote armen en een kaal hoofd toch een risico lopen. Elk kledingstuk heeft als het ware een zonbeschermingsfactor (zie onder). Donkere kleding voelt wellicht warmer aan, maar absorbeert meer licht en over het algemeen ook meer UV-straling. Houd een kledingstuk tegen sterk licht. Als er nog lichtpuntjes te zien zijn, kan de beschermingsfactor te laag zijn. Is de kleding nat, dan laat deze ook weer wat meer UV-straling door. Een breedgerande hoed of pet beschermt het hoofd goed tegen de zon.

UV-straling is ook schadelijk voor de ogen. De beste manier om de ogen te beschermen tegen UV-schade is een UV-filter te gebruiken dat het grootste deel van de schadelijke straling tegenhoudt: een UV-werende zonnebril (met CE-markering). Vensterglas houdt het meeste UV-B tegen, maar UV-A niet. Mensen die de hele dag achter glas zitten, lopen daardoor toch een zeker risico, zoals piloten en in mindere mate chauffeurs. Water is geen goede filter: UV-A- en UV-B-straling kunnen makkelijk meters diep in helder water doordringen. Een natte huid is ook wat gevoeliger voor zonlicht.

Zand en vooral sneeuw reflecteren het zonlicht, waardoor meer UV-straling de huid en de ogen bereikt, evenals op open water onder de blauwe lucht zonder enige schaduw van bomen of gebouwen. Op grote hoogte verbrandt men dan ook sneller. Door de weinig vervuilde lucht in het hooggebergte kan bovendien meer UV-straling de huid bereiken. Een hoge mate van zonbescherming is daarom zeker ook vereist tijdens de wintersport, wanneer de huid niet meer gewend is aan zonlicht.

Zonnebrandcrèmes geven geen volledige bescherming. Deze kunnen de gebruiker ook een vals gevoel van veiligheid geven, waardoor men geneigd is langer in de zon te verblijven dan men kan verdragen. Een ander potentieel bezwaar van alle vormen van zonbescherming (van kleren tot smeren), is dat men onvoldoende gewenning opbouwt. Gewenning wil zeggen dat de huid geleidelijk dikker en bruiner wordt waardoor men beter bestand is tegen de zon. Door de huid in het voorjaar geleidelijk meer bloot te stellen aan de zon treedt er gewenning op voor de dagelijkse routine (fietsen, boodschappen doen etc.). De nadruk ligt hier op het woord 'geleidelijk', want uren in de zon op de eerste zonnige dag van het jaar kan wel degelijk verbranding geven. Gewenning beschermt ook niet tegen de schade door chronische zonblootstelling. Vandaar het advies om bij verhoogde blootstelling in de zomer tijdens het recreëren, sporten of zonzakanties altijd zonnebrandcrème te gebruiken, ongeacht de hoeveelheid pigment die men dan al heeft opgebouwd.

WELKE CRÈMES WORDEN AANBEVOLEN?

De zonbeschermingsfactor (Sun Protecting Factor = SPF), geeft aan in hoeverre de UV-B-straling verzwakt wordt (met SPF 20 wordt de zonkracht 10 gereduceerd tot 0,5). Het is dus een

relatieve maat die anders gezegd aangeeft hoeveel langer bij een bepaalde zonkracht iemand met zonnebrandcrème ongestraft, dat wil zeggen zonder te verbranden, in de zon kan blijven. Zonnebrandcrèmes worden op basis van deze SPF ingedeeld in verschillende klassen om de keuze voor de consument te vereenvoudigen: lage beschermingsfactor: SPF 6 tot 10; matige beschermingsfactor: SPF 15 tot 25; hoge beschermingsfactor: SPF 30 tot 50; zeer hoge beschermingsfactor: SPF 50+.

Bij de voorgeschreven laagdikte blokkeert een SPF 4 75% van de zonnebranddosis aan UV-B-stralen en laat dus 25% door. SPF 15 blokkeert ruim 93%, en SPF 50 blokkeert bijna 98%. Maar vrijwel niemand smeert zo dik als nodig is (zie onder) en daarom is in de praktijk de bescherming veel lager (veel minder dan de helft).

Een zinvolle bescherming tegen zonnebrand bereikt men met zonnebrandcrèmes met minimaal beschermingsfactor 15. Hogere beschermingsfactoren dan 30 zijn in Nederland meestal niet nodig. Op basis van deze overwegingen alsmede om praktische redenen, adviseert de NVDV factor 30 voor vrije tijd en vakantie. Ook bij mensen met huidkanker in de voorgeschiedenis geldt deze aanbeveling.

Let op: een goede zonnebrandcrème beschermt zowel tegen UV-A als ook tegen UV-B. Vooral buiten Europa worden soms nog crèmes verkocht zonder UV-A-filter. Gebruik daarvan wordt afgeraden.

HOE VAAK EN HOE DIK MOET MEN SMEREN?

De meeste mensen smeren zich niet goed in. Wie zich afdoende wil insmeren, brengt de crème dik op de huid aan (zo dik als pindakaas op een boterham); smeert de huid twee keer in, opdat alle plekken gelijkmatig bedekt worden met zonnebrandcrème.

De beschermende laag zonnebrandcrème slijt bij verblijf in de zon binnen een aantal uur. Het dragen van kleding, liggen in het zand en zwemmen versnelt dit proces. Vooral op de plooiën in de huid, bij de gewrichten, zal de dikte van de laag door bewegen snel afnemen. De 'waterproof'-crèmes blijven weliswaar beter op de huid zitten na watercontact, maar toch blijft het zaak om de huid regelmatig (om de paar uur) opnieuw in te smeren.

Kijk vooral uit met wintersport, voorjaar, zonzakanties, stranddagen, sportdagen, tuinieren en dergelijke, want dan is er soms een flinke UV-blootstelling.

SLOTCONCLUSIE

- De prevalentie van huidkanker neemt nog steeds toe.
- De primaire oorzaak is (overmatige) blootstelling aan zonlicht.
- Ga verstandig om met zonlicht. Laat je niet verbranden en let op bij (beroepsmatige) chronische zonblootstelling.
- Zonbescherming houdt in: uit de zon blijven, kleding en petjes dragen en correct gebruik van zonnebrandcrèmes.
- En vooral 'geniet, maar met mate'.

CORRESPONDENTIEADRES

Vigfús Sigurdsson, voorzitter werkgroep

E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl



Zinnige onzin, geneeskunde en -kunst

M.C.G. Daniëls

De huidige medische kennis heeft zich over vele jaren en op vele manieren ontwikkeld. Door klinische observaties, gerandomiseerde studies en logisch redeneren staat de geneeskunde op een wetenschappelijk hoog niveau. Geneeskunst omvat het toepassen van kennis op de juiste manier, bij de juiste patiënt, op het juiste moment.

Iedere arts zal beamen dat dit bepaald niet gemakkelijk is, dat richtlijnen weliswaar een kapstok bieden, maar geen zekere oplossingen in situaties die vaker grijs dan zwart of wit zijn, en net niet gaan over de werkelijkheid van die ene patiënt. Hoe vaak passen de karakteristieken van de individuele patiënt nu precies op die in de klinische trials? En is die klinische trial de 'holy grail'? Zijn jarenlange observaties van een positief resultaat van een interventie niet ook waardevol? Telt bijvoorbeeld de waarneming van duizenden dermatologen en hun patiënten op het gunstige effect van corticosteroïden bij inflammatoire huidziekten niet mee? In toenemende mate erger ik mij aan uitspraken die suggereren dat zorg die niet volgens een richtlijn wordt geboden of die niet 'bewezen effectief' is 'onzinnig' is. Niet bewezen effectief is niet hetzelfde als bewezen niet-effectief! Het klopt dat de effectiviteit van ongeveer de helft van de behandelingen niet volgens gerandomiseerde studies is aangetoond, evenmin als dat het geval is voor het gebruik van een parachute bij het springen uit een vliegtuig. Toenemend zijn zorgverzekeraars en zelfs het Zorginstituut er als de kippen bij om dergelijke zorg 'onnodig' te noemen. En in één adem komt daar dan achteraan: stop met die zorg!, liefst morgen nog, om vervolgens te zeggen dat potentieel tot wel 5 miljard euro te besparen is. Het op deze manier versimplificeren van de werkelijkheid en uitdragen naar de burgers in Nederland is een vorm van misleiding en is een belediging van alle zorgverleners die zich dagelijks een slag in de ronde werken voor de patiënt en zich daarbij baseren op de best beschikbare gegevens in die situatie. Alsof zorgverleners erop uit zijn om de helft van hun tijd onzinnige behandelingen uit te voeren!

Beste zorgverzekeraars, mensen bij het Zorginstituut, iedereen: help liever mee om te komen tot een rationele benadering van de zorg, en laten we geen tijd (en geld) verspillen aan onzinnige bewijsvoeringen. Een begin is gemaakt. De medisch specialistische wetenschappelijke verenigingen hebben relevante kennislacunes gedefinieerd rondom veelvuldig klinisch toegepaste behandelingen, en geld komt beschikbaar om een deel van deze lacunes via zogenaamde zorgevaluatie met bewijs in te vullen. En we kunnen nog meer: de kwaliteitsregistraties bieden inzicht in uitkomsten van zorg, geven spiegelinformatie, en hebben bewezen de zorg te doen verbeteren (nu alleen nog de ICT dusdanig inrichten dat deze informatie op eenvoudige wijze uit de EPD's bijeen gebracht kan worden...).



Beschouw zorgevaluaties en kwaliteitsregistraties als een onlosmakelijk deel van de zorg, en bekostig ze ook als dusdanig. Geen heen-en-weer gemopper over wel of geen onzin, maar schouders eronder om de geneeskunde verder te brengen en de kunst mogelijk te maken om die toe te passen op een manier die iedere dokter en patiënt wil: respectievelijk die zorg leveren en ontvangen die waarde toevoegt.

De tekst van deze column verscheen eerder in Medisch Contact 2019;9:41.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Daniëls

E-mail: pers@demedischspecialist.nl

Cardioloog en algemeen voorzitter Federatie Medisch Specialisten