

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

#### WETENSCHAP

#### THEMA

#### VERENIGING

#### REDACTIE

Dr. W.P. Arnold  
Dr. H.J. Bovenschen  
C. Chandeck  
Dr. M.B. Crijns  
P.K. Dikrama  
Dr. M.B.A. van Doorn  
Dr. R. van Doorn  
Dr. J.J.E. van Everdingen  
Dr. F.M. Garritsen  
A. Glastra  
Dr. S.M. Habib  
J.C.J. Hellenbrand-Hendriks  
F.M. Homan  
J.L. Klatte  
D.J.C. Komen  
Dr. N.A. Kukutsch  
Dr. T.M. Le  
Dr. A.J. Onderdijk  
Prof. dr. T. Rustemeyer  
Dr. S. van Ruth  
Dr. J. Toonstra  
Dr. C. Vrijman  
Dr. R.I.F. van der Waal

#### REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

#### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

#### UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)  
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 veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;

# INHOUD

## THEMA

### WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVDV

- 3 Voorwoord
- 4 Agenda

## ALGEMENE DERMATOLOGIE

- 8 Een bijzondere cutane manifestatie van jicht
- 12 Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte
- 16 Een baby met uitgebreide blaren aan handen en voeten

## CONSTITUTIONEEL ECZEEM

- 20 Kunnen we respons op methotrexaat bij constitutioneel eczeem voorspellen?
- 25 Tioguanine voor de behandeling van (constitutioneel) eczeem
- 29 Dupilumab: eerste resultaten vanuit het BioDay-register
- 35 Itraconazol bij 'red face' tijdens dupilumabbehandeling
- 38 Smeerwijzer: de Zalfapp

## ALGEMENE DERMATOLOGIE

- 40 Tele dermatologie in lage- en middeninkomenlanden
- 43 Een basaalcelcarcinoom met een verrassende histopathologische diagnose
- 46 Recidiverende pijnlijke ulcera

## URTICARIA EN GENEESMIDDELENALLERGIE

- 49 Ernstige urticaria solaris: licht op een nieuwe behandelmogelijkheid
- 53 Behandeling van patiënten met chronische urticaria met omalizumab

## VOEDSELALLERGIE

- 57 Specifieke allergenen bij de diagnostiek van pinda-allergie
- 60 Allergene risico's van nieuwe eiwitten zoals meelworm en andere insecten
- 63 Praktische adviezen bij pollengerelateerde voedselallergie

## KINDERDERMATOLOGIE

- 66 Perineale groeve: vroege herkenning leidt tot een juist beleid
- 69 Twee zuigelingen met een zwelling op het hoofd
- 72 Self-healing collodion baby: een nieuwe mutatie
- 75 Een infantiel hemangioom herken je zo

## VERENIGING

- 79 In memoriam Ernst Stolz, gedreven en onbevreesd
- 80 Standpunt geregistreerde en niet-geregistreerde fumaraten
- 81 Bestuur: op weg naar een Consortium Dermatologie
- 83 Geschiedenis van de dermatologie: eczeem en eczeemonderzoek in het UMC Utrecht anno 2019
- 87 Interview met oud-voorzitter Hanneke Muntendam

## COVERFOTO

Stadhuisbrug door Eveline Bouwkamp ([www.1001kleuren.nl](http://www.1001kleuren.nl)). Een afbeelding van het complete schilderij staat op pagina 5.

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 dan 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.



# Wetenschappelijke vergadering NVDV

*Jaarbeurs Utrecht, Juliana Congressaal, vrijdag 17 mei 2019*

*Beste collegae,*

De afdeling Dermatologie/Allergologie van het UMC Utrecht verheugt zich op uw komst naar de 347ste Wetenschappelijke vergadering van de NVDV.

Een vergadering die ook in het teken staat van het 100-jarig bestaan van onze afdeling. Op 12 maart 1919 werd Th. M. van Leeuwen benoemd tot hoogleraar Huid- en Geslachtsziekten aan de Universiteit van Utrecht en op 17 mei 1919 (vandaag precies 100 jaar geleden!) aanvaardde Van Leeuwen zijn ambt met het uitspreken van een rede: 'Over den invloed van het zonlicht op de gezonde en op de zieke huid'.

De medische staf, aiossen en de onderzoekers hebben grote inzet getoond om een aantrekkelijk wetenschappelijk programma voor u samen te stellen. Het programma is een combinatie

van casuïstiek en wetenschappelijke voordrachten. Er zal veel algemene dermatologie aan bod komen, maar er is ook nadruk op onze aandachtsgebieden: eczeem, geneesmiddelenallergie, kinderdermatologie, urticaria en voedselallergie.

Wij hebben getracht om een goede balans te vinden tussen wetenschappelijke voordrachten (met een link naar de dagelijkse praktijk) en klinische verhalen.

Wij kijken uit naar een feestelijke dag en verheugen ons op uw komst.

Dr. Vigfús Sigurdsson  
Medisch afdelingshoofd Dermatologie ad interim  
UMC Utrecht



*Prof. dr. Th. M. van Leeuwen.  
De eerste hoogleraar Dermatologie  
en Venereologie in Utrecht (1919-1945).*

## PROGRAMMA VRIJDAG 17 MEI 2019 | LOCATIE: JAARBEURS UTRECHT, JULIANA CONGRESZAAL

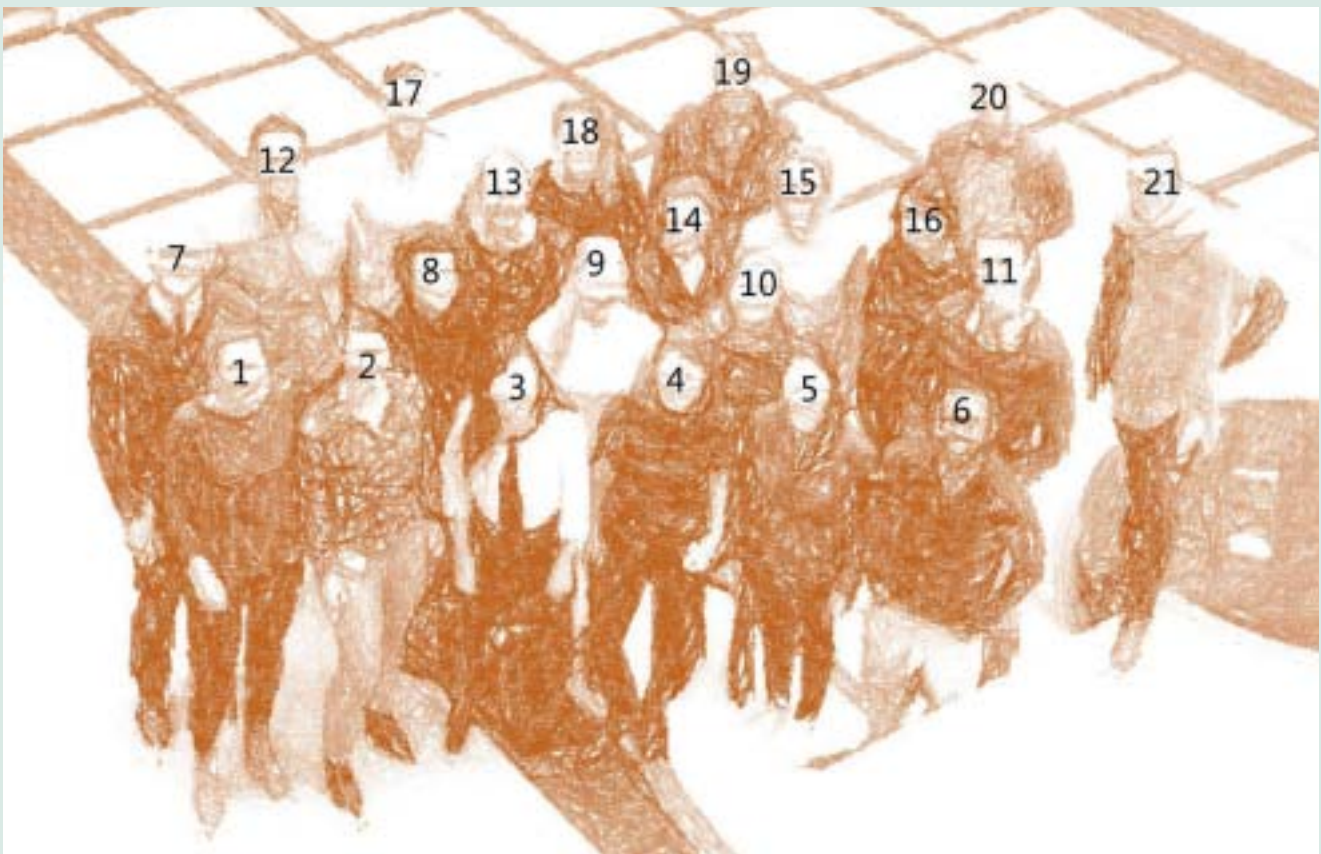
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.30 - 9.00 uur   | <b>Inloop</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11.30 - 12.10 uur | <b>Blok algemene dermatologie: de kunst van het observeren</b><br><i>Voorzitter: drs. Koos Sanders</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9.00 - 9.05 uur   | <b>Opening en welkom</b><br><i>Dr. Vigfús Sigurdsson</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   | <b>Teledermatologie in lage- en midden-inkomenlanden</b><br><i>Dr. Bram van Rhijn</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 9.05 - 9.15 uur   | <b>100 jaar afdeling dermatologie in het UMC Utrecht</b><br><i>Prof. dr. Margriet Schneider, voorzitter Raad van Bestuur UMC Utrecht</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   | <b>Klinisch beeld van een basaalcelcarcinoom met een verrassende histopathologische diagnose</b><br><i>Dr. Mignon van den Elzen</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 9.15 - 10.05 uur  | <b>Blok algemene dermatologie: een diepere kijk op de huid</b><br><i>Voorzitter: dr. Feiko Rijken</i><br><b>Een bijzondere cutane manifestatie van jicht</b><br><i>Dr. Henrike Broekman</i><br><b>Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte</b><br><i>Drs. Renske de Jonge</i><br><b>Een baby met uitgebreide blaren aan handen en voeten</b><br><i>Dr. Judith Thijs</i><br><b>Patiënten met een dik melanoom zonder lymfekliermetastasen: een vergeten groep</b><br><i>Drs. Mary-Ann el Sharouni</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12.10 - 13.00 uur | <b>Lunch</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 13.00 - 14.00 uur | <b>Huishoudelijke vergadering NVDV</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14.00 - 14.50 uur | <b>Blok urticaria en geneesmiddelenallergie: netelige perikelen</b><br><i>Voorzitter: dr. Heike Röckmann</i><br><b>Beta-lactam-allergie: de-labeling en antimicrobial stewardship</b><br><i>Dr. Jan Jelrik Oosterheert &amp; dr. Heike Röckmann</i><br><b>Therapieresistente urticaria solaris: licht op een nieuwe behandelmogelijkheid</b><br><i>Drs. Wouter van Seggelen</i><br><b>Behandeling van chronische urticaria met omalizumab: evaluatie van de dagelijkse praktijk</b><br><i>Drs. Lotte Spekhorst</i><br><b>Urticaria en angio-oedeem: uitdagingen en controverses bij de behandeling</b><br><i>Drs. Mehran Alizadeh Aghdam</i>                                                                              |
| 10.05 - 11.30 uur | <b>Blok constitutioneel eczeem: itching for better treatments</b><br><i>Voorzitter: dr. Deepak Balak</i><br><b>Eczeemzorg en onderzoek in UMC Utrecht anno 2019</b><br><i>Dr. Marjolein de Bruin-Weller</i><br><b>Oude wijn in nieuwe zakken: optimalisatie van conventionele therapieën</b><br>- <b>Zijn er voorspellers voor de respons op methotrexaat bij constitutioneel eczeem?</b><br><i>Drs. Lieneke Ariëns</i><br>- <b>Thiopurines bij constitutioneel eczeem: kan het efficiënter?</b><br><i>Dr. Floor Garritsen</i><br><b>Klare wijn schenken: Hoe definieer je een responder op dupilumab?</b><br>- <b>Resultaten vanuit het BioDay register</b><br><i>Dr. Jorien van der Schaft</i><br>- <b>Objectieve ziekte-uitkomsten voor constitutioneel eczeem op basis van serum biomarkers</b><br><i>Dr. Judith Thijs</i><br><b>Geen wijn zonder droesem: de keerzijde van dupilumab</b><br>- <b>Conjunctivitis tijdens dupilumab-behandeling</b><br><i>Drs. Daphne Bakker</i><br>- <b>'Red Face' tijdens dupilumab-behandeling</b><br><i>Drs. Fleur de Beer</i> | 14.50 - 15.10 uur | <b>Thee</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15.10 - 16.10 uur | <b>Blok voedselallergie: Food for thought - diagnostiek en behandeling van voedselallergie</b><br><i>Voorzitter: dr. Thuy-My Le</i><br><b>Hebben specifieke allergenen bij de diagnostiek van pinda-allergie een meerwaarde in de dagelijkse praktijk?</b><br><i>Dr. Francine van Erp</i><br><b>Allergene risico's van nieuwe eiwitten als meelworm en andere insecten</b><br><i>Dr. Henrike Broekman</i><br><b>Preventie van voedselallergie: vermijden of juist blootstellen?</b><br><i>Dr. Thuy-My Le</i><br><b>Praktische adviezen bij pollengerelateerde voedselallergie</b><br><i>Dr. Mark Blankestijn</i><br><b>Immunotherapie voor voedselallergie: geen toekomstmuziek meer</b><br><i>Prof. dr. André Knulst</i> |



|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                   |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.10 - 17.00 uur | <b>Blok kinderdermatologie:</b><br><b>Jong geleerd is oud gedaan</b><br><i>Voorzitter: dr. Marlies de Graaf</i><br><b>Perineale groeve: vroege herkenning leidt tot een juist beleid</b><br><i>Dr. mr. Laura Kienhorst</i><br><b>Twee zuigelingen met een zwelling op het hoofd</b><br><i>Dr. Francine van Erp</i> | <b>Self-healing collodion baby: een nieuwe mutatie</b><br><i>Drs. Els de Jonge</i><br><b>Een infantiel hemangioom herken je zo</b><br><i>Dr. Marlies de Graaf</i> |
|                   | 17.00 uur                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Afsluiting: dr. Vigfús Sigurdsson</b>                                                                                                                          |
|                   | 17.05 - 17.30 uur                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Borrel</b>                                                                                                                                                     |







1. Drs. Nynke de Vrieze (aios)  
 2. Drs. Deborah Kraag (aios)  
 3. Dr. Thuy-My Le  
 4. Dr. Judith Thijs (aios)  
 5. Drs. Mary-Ann el Sharouni (aios)  
 6. Dr. Deepak Balak  
 7. Dr. Vigfús Sigurdsson  
 8. Dr. Marjolein de Bruin-Weller  
 9. Dr. mr. Laura Kienhorst (aios)

10. Drs. Pleun Boereboom (aios)  
 11. Dr. Mark Blankestijn (aios)  
 12. Dr. Feiko Rijken  
 13. Dr. Jorien van der Schaft (aios)  
 14. Dr. Henrike Broekman (aios)  
 15. Drs. Renske de Jonge (aios)  
 16. Dr. Marlies de Graaf  
 17. Dr. Rob Klemans (aios)  
 18. Dr. Floor Garritsen (aios)

19. Drs. Koos Sanders  
 20. Prof. dr. André Knulst  
 21. Dr. Heike Röckmann

*Niet op de foto:*  
 Drs. Sharon Couwenberg  
 Dr. Eric van der Snoek  
 Drs. Kristel Wehmeijer  
 Drs. Lieneke Ariëns (aios)

Dr. Mignon van den Elzen (aios)  
 Dr. Francine van Erp (aios)  
 Drs. Els de Jonge (aios)  
 Dr. Bram van Rhijn (aios)  
 Drs. Wouter van Seggelen (aios)  
 Drs. Frank Weesie (aios)



# Een bijzondere cutane manifestatie van jicht

H. Broekman<sup>1</sup>, M. van Dijk<sup>2</sup>, F. Rijken<sup>3</sup>

Dermatologen stellen regelmatig diagnoses à vue. Wij zijn hiertoe in staat als wij bekend zijn met de aandoening en de verschillende klinische presentaties ervan. Het ooit eerder in de praktijk, in een artikel of tijdens een presentatie hebben gezien van een bepaald huidbeeld, kan het spreekwoordelijke belletje doen rinkelen op het moment dat een patiënt zich met dat huidbeeld presenteert in uw spreekkamer.



*Figuur 1. Binnenzijde linkerdijsbeen: tientallen vesikels en hard aanvoelende, witgele, deels crusteuze papels op een erythemateuze bodem van ongeveer 15 cm<sup>2</sup>.*

Een 57-jarige man werd door de reumatoloog verwezen in verband met een sinds enkele weken bestaande huidafwijking op het linkerbovenbeen. Hij was door de huisarts naar de reumatoloog verwezen in verband met pijnlijke gewrichten aan de handen en vingers met de vraag of er sprake was van reumatoïde artritis. Echter, patiënt was al bekend met jicht, een diagnose die door dezelfde huisarts in 2013 was gesteld. De huidafwijking op zijn been gaf geen klachten zoals jeuk of pijn, en leek zich niet verder uit te breiden. Af en toe ging er een bultje open en kwam er wat witte prut uit. Behandeling met hydrocortisoncrème had geen effect. Momenteel smeerde hij de plek in met een bodylotion en soms zinkzalf. Zijn dermatologische voorgeschiedenis was verder blanco.

Algemene voorgeschiedenis meldde naast jicht, hypertensie, carpaletunnelsyndroom, en een triggervinger aan zijn linkerhand. Voor zijn jicht slikte hij sporadisch allopurinol. Zijn hypertensie werd, ook sinds 2013, behandeld met perindopril, hydrochloorthiazide en metoprolol. Patiënt is ICT-medewerker en had veel last van zijn handen tijdens zijn werkzaamheden. Hij rookte niet en was na zijn eerste jichtaanval in 2013 gestopt met alcohol drinken. Hij probeerde twee keer per week te sporten en op zijn dieet te letten.

Bij lichamelijk onderzoek zagen we een obese man, met op de binnenzijde van zijn linkerbovenbeen, tientallen vesikels, en hard aanvoelende, witgele, deels crusteuze papels op een erythemateuze bodem van ongeveer 15 cm<sup>2</sup> (figuur 1).

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermato-patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Voor de differentiële diagnose werd op dat moment gedacht aan een acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulosis (ALEP) en aan een atypische presentatie van folliculitis. Er werd een kweek afgenomen waarin geen pathogene micro-organismen werden aangetroffen.

Daarnaast namen we een huidbiopt af. Hoog dermaal werden hierin opvallende wolkvormige aggregaten met daarin aanduiding van optisch lege naaldvormige structuren, met ter plaatse degeneratie van omringend weefsel, gezien. Rondom deze wolkvormige aggregaten werden een uitgebreid infiltraat van lymfocyten en mogelijk macrofagen met ter plaatse ook een perivascuair lymfocytair infiltraat, gezien (figuur 2.). De diagnose tofeuze jicht werd gesteld. Mede op basis van bloedonderzoek (urinezuur 0,80 mmol/L) en röntgenologische afwijkingen kwam de reumatoloog enkele weken later tot dezelfde conclusie: poly-articulaire tofeuze jicht. De reumatoloog startte een behandeling met colchicine 1dd 0,5 mg en allopurinol, in eerste instantie 1dd 300 mg, later opgehoogd naar 1dd 600 mg. Onder deze behandeling nam de omvang van het gebied met subtiele tophi op zijn linkerbovenbeen af, echter ontwikkelde hij tophi op de klassieke lokalisaties zoals zijn ellebogen.

## BESPREKING

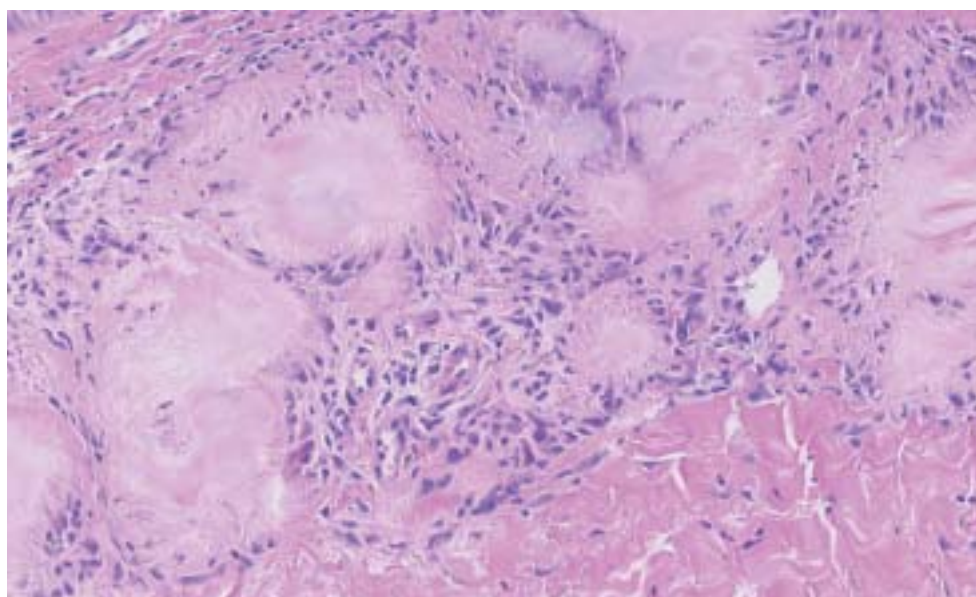
Jicht is een metabole ziekte die in prevalentie toeneemt, met name in de westerse wereld. Door nierdisfunctie en/of overmatige aanmaak van urinezuur door het lichaam, kan een geïoniseerde vorm hiervan, monosodium uraat, neerslaan in de huid en gewrichten. Deze uraatkristallen zetten een inflammatoire cascade in gang waardoor weefselschade optreedt. Jicht komt vooral voor bij mannen van middelbare leeftijd. Risicofactoren zijn obesitas, overmatig alcoholgebruik, medicatie zoals diuretica en nierfunctiestoornissen. [1] Een klassieke jicht presenteert zich met acute gewrichtspijn, gepaard gaande met warmte, roodheid en zwelling van het gewricht. De voorkeurslokalisatie is het eerste metatarsofalangeaal gewricht, maar ook knie, enkel en voet zijn frequent aangedaan. Hierbij gaat het op de eerste plaats om de gewrichten, maar ook bursae

en pezen kunnen aangedaan zijn. [1] Betrokkenheid van andere organen is ook beschreven, zoals lever, hart, pancreas en darmen. [2] Bij ongeveer 10% van de patiënten ontstaat een cutane neerslag van uraatkristallen (tophi). Deze huidmanifestatie heeft als voorkeurslokalisaties de huid rondom de gewrichten en de huid van het oor, de helix. [3]

In 2007 is de term miliaire jicht in het leven geroepen, zich presenterend als intradermale milia-achtige papeltjes, zoals bij onze casus. [4] Dezelfde auteurs beschrijven verschillende morfologieën van cutane tophi, waaronder bulleus, papuleus, pustuleus, nodulair en ulceratief. Miliaire jicht is slechts bij zeven patiënten beschreven in de literatuur. [4-10] Dit kan een publicatiebias zijn, maar wij denken dat het een zeldzame cutane manifestatie van jicht is.

Er zijn enkele artikelen verschenen over een carpaletunnelsyndroom dat veroorzaakt werd door interne druk van jichttophi. [11-12] Bij één casus werd dat niet met de standaard beeldvorming, maar pas met MRI gezien, vlak voor de geplande operatie. Zodoende lijkt het ook zinvol om beeldvormend onderzoek te verrichten bij onze patiënt alvorens er operatief wordt ingegrepen.

Therapeutische opties bij cutane manifestaties van jicht zijn gelijk aan de opties bij andere lokalisaties: de jicht behandelen met urinezuurremmers, anti-inflammatoire en pijnstillende middelen. [13] Urinezuurremmers, zoals allopurinol, werken door het remmen van het enzym xanthineoxidase, dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en verder tot urinezuur katalyseert. De aan- of afwezigheid van jichttophi bepalen de streefwaarde voor urinezuur in het perifere bloed. Het veel voorgeschreven anti-inflammatoire middel colchicine, grijpt waarschijnlijk in op de inflammatoire cascade die door de uraatkristallen wordt geactiveerd, waardoor het zowel een pijnstillend als anti-inflammatoir effect heeft. Daarnaast kunnen tophi eventueel chirurgisch worden verwijderd. Echter, de voorkeur gaat uit naar conservatieve behandeling middels verandering van leefstijl (frequente lichaamsbeweging, purinearm dieet, geen alcohol), vermijden van bepaalde medicijnen en behandeling met bovengenoemde medicatie. [13]



*Figuur 2. Histologie van de gebiopteerde huid: hoog dermaal opvallende wolkvormige aggregaten met daarin aanduiding van optisch lege naaldvormige structuren, met ter plaatse degeneratie van omringend weefsel. Rondom deze wolkvormige aggregaten werd een uitgebreid infiltraat van lymfocyten en mogelijk macrofagen met ter plaatse ook perivascuair lymfocytair infiltraat gezien.*

## CONCLUSIE

Onze patiënt presenteerde zich met een solitaire laesie op het bovenbeen overeenkomend met wat in de literatuur wordt beschreven als miliaire jicht. Klassieke jichttophi op de voorkeurslokalisaties worden meestal direct herkend, maar in dit geval konden noch de reumatoloog, noch de dermatoloog een diagnose à vue stellen.

## LITERATUUR

1. Bologna JL. *Dermatology*, 3e edition, 2012.
2. Ministrini S, Baronio G, Zorzi F, et al. Unusual presentation of gouty tophus in the liver with subsequent appearance in the same site of HCC: a correlate diagnosis? Case report. *World J Surg Oncol* 2019;17:10.
3. Rosas M, Aronowitz P. Gout in extremis: Massive soft tissue tophaceous deposits. *J Gen Intern Med* 2018;33(12):2248-9.
4. Shukla R, Vender RB, Alhabeeb A, Salama S, Murphy F. Miliarial gout (a new entity). *J Cutan Med Surg* 2007;11(1):31-4.
5. Hung TL, Wang WM, Chiang CP. Miliarial gout: a rare presentation of extensive cutaneous tophi. *QJM* 2016;109(12):811-2.
6. Kim M, Lee S-I, Cheon Y-H. Unusual milia-type intradermal tophi in a patient with gout. 2018 Dec 31. Epub ahead of print.
7. Aguayo RS, Baradad M, Soria X, et al. *Clin Exper Dermatol* 2013;38:622-5.
8. Kirchhof MG, Collins D, Crawford RI, Au S. Multiple cutaneous creamy papules and nodules: A case of miliarial gout. *J Cutan Med Surg* 2015;19(3):317-9.
9. Lo TE, Racaza GZ, Penserga EG. Golden kernels within the skin: disseminated cutaneous gout. *BMJ Case Rep* 2013;2013: pii: bcr2013009735.
10. Mireku KA, Burgoyne JR, Davis LS. Miliarial gout: a rare clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:e17-8.
11. Lee J-K, Kim JW, Kim YS, Koo BS. A case of severe gouty tophi-induced carpal tunnel syndrome: Operative finding and its outcome. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018;50:19-21.
12. Luo P-B, Zhang C-Q. Chronic carpal tunnel syndrome caused by covert tophaceous gout: A case report. *World J Clin Cases* 2018;6(9):233-307.
13. Słowińska I, Słowiński R, Rutkowska-Sak L. Tophi – surgical treatment. *Reumatologia* 2016;54(5):267-72.

## SAMENVATTING

Een patiënt met intermitterende gewrichtsklachten werd door de reumatoloog naar ons verwezen met een sinds enkele weken bestaande huidafwijking op zijn linkerbovenbeen. Met behulp van histopathologisch onderzoek werd de diagnose miliaire jicht gesteld, een zeldzame cutane manifestatie van jicht. Bekendheid met deze cutane presentatie is belangrijk omdat de aan- of afwezigheid van huidafwijkingen (tophi) bij jicht invloed heeft op de behandeling die door de reumatoloog wordt ingesteld.

## TREFWOORDEN

cutane jicht – jichttophi – miliaire jicht

## SUMMARY

A patient with intermittent joint pain and a skin lesion on his left upper leg, was referred to us by the rheumatologist. By means of a skin biopsy and histopathology the diagnosis miliarial gout, a rare manifestation of cutaneous gout, was made. Familiarity with this clinical picture is important because the presence of skin lesions (tophi) in gout influences the treatment initiated by the rheumatologist.

## KEYWORDS

cutaneous gout – gout tophi – malarial gout

## CORRESPONDENTIEADRES

Henrike Broekman

E-mail: H.C.H.Broekman-3@umcutrecht.nl





# Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte

R.J. de Jonge<sup>1</sup>, R.J. Leguit<sup>2</sup>, F. Rijken<sup>3</sup>

**IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD) is een recent beschreven fibro-inflammatoire ziekte. IgG4-RD is, in potentie, een ernstige systeemaandoening. Bekendheid met het ziektebeeld is belangrijk om *doctor's delay* en irreversibele orgaanschade zoveel mogelijk te voorkomen. In dit artikel presenteren wij een casus waarbij relatief aspecifieke huidafwijkingen de eerste presentatie waren van de ziekte. Hiermee willen we de bekendheid van het ziektebeeld onder dermatologen vergroten.**

Op de polikliniek Dermatologie presenteerde zich een 64-jarige man in verband met een exacerbatie van zijn bekende huidafwijkingen. Patiënt werd in 2016 voor het eerst door ons gezien in verband met sinds één jaar bestaande, jeukende rode papels deels confluerend tot plaques, gelokaliseerd op de rug, strekzijde armen en benen. Zijn voorgeschiedenis vermeldt onder andere astma, idiopathische orbitale myositis waarvoor prednison stootkuren, en hartritmestoornissen waarvoor ablatie en elektrocardioversie. Histopathologisch onderzoek toonde destijds een spongiotische dermatitis met eosinofilie en veel

plasmacellen, waarbij voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een spongiotische geneesmiddelreactie of bulleus pemfigoïd. Immunofluorescentie was negatief en anamnestic waren er geen aanwijzingen voor een geneesmiddelreactie. Onder de verlegheidsdiagnose dermatitis niet nader omschreven werd er gestart met Dermovate®crème wat enige verbetering gaf.

Twee jaar later presenteerde patiënt zich weer op de polikliniek met een exacerbatie van het huidbeeld. Uit de tractusanamnese kwamen behoudens vermoeidheid geen bijzonder-



Figuur 1A en 1B. Verspreid over de rug erythemateuze papels en noduli.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

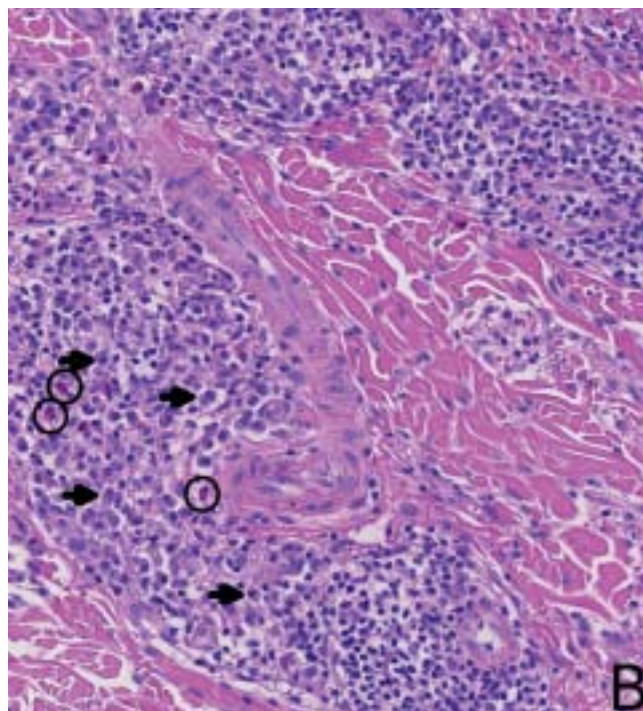
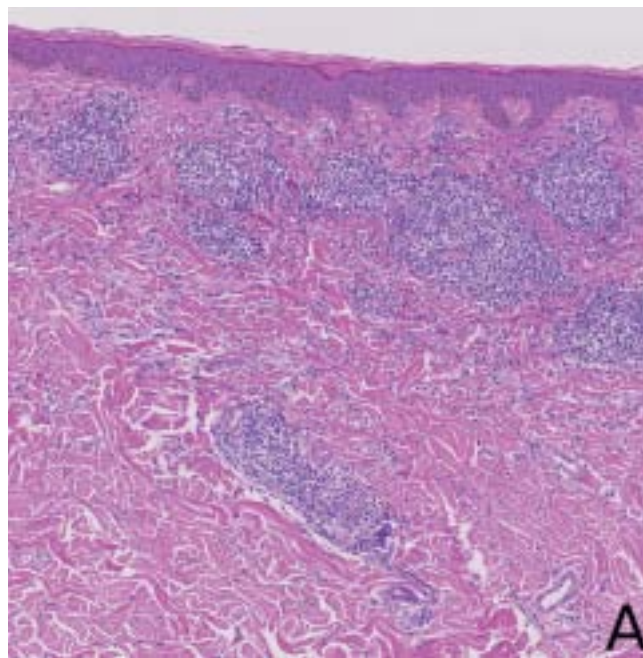
<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

heden naar voren. B-symptomen waren afwezig. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid over de rug, het coeur en mindere mate de armen en benen, meerdere erythemateuze papels en noduli (figuur 1A en 1B). In de hals rechts was een solitaire, vast-elastische, mobiele lymfeklier palpabel. Er werd opnieuw een huidbiopt afgenomen waarbij met histopathologisch onderzoek een beeld van interstitiële granulomateuze dermatitis werd gezien (figuur 2A en 2B). Na het stellen van de diagnose werden er nog aanvullende IgG- en IgG4-immunohistochemische kleuringen verricht. De IgG-kleuringen toonden veel positieve plasmacellen, waarvan > 50% IgG4 betrof. Bij screenend radiologisch onderzoek werden onder andere multipale opvallende lymfeklieren in de hals, perihepatisch en mogelijk ook hilar gezien. Tevens waren er echografisch afwijkingen aan de lever, galblaas en galwegen zichtbaar. Bloedonderzoek liet verhoogde leverwaarden, eosinofilie en monocytose zien. Patiënt werd verwezen naar de internist-immunoloog voor verdere screening. Na uitgebreid aanvullend onderzoek, waaronder PET-CT-scan en leverbiopt, werd de diagnose IgG4-RD gesteld met betrokkenheid van de huid, lever (cholangitis), gegeneraliseerde lymfadenopathie, aortitis, orbitale myopathie, cardiale problematiek, FDG-opname in longen, prostaat en perirenaal, met tevens eosinofilie, hoog IgG4 en sIL2R. De internist-immunoloog schreef methylprednisolon en azathioprine voor. Echter, in verband met onvoldoende respons is deze behandeling inmiddels omgezet naar methotrexaat.

## BESPREKING

IgG4-RD is een recent beschreven zeldzame fibro-inflammatoire ziekte die zich zowel systemisch als cutaan kan presenteren. [1,2] De ziekte wordt gekenmerkt door infiltratie van IgG4-producerende plasmacellen in de aangedane organen, vaak in combinatie met verhoogd circulerend serum IgG4. [1,3] De exacte pathogenese van het ziektebeeld is nog niet bekend. Zowel B- als T-cellen spelen een rol in de pathofysiologie van de ziekte. IgG4-antilichamen zijn qua vorm en functie anders ten opzichte van de andere IgG-subklassen. Er wordt gesuggereerd dat zij vooral als anti-inflammatoire antistoffen fungeren. Het is daarom mogelijk dat de IgG4-antilichamen meer een epifenomeen zijn als reactie op een chronische ontsteking, in plaats van dat ze een directe pathogenetische rol spelen. [1,4] In 2001 werd in Japan bij toeval verhoogd serum IgG4 gevonden bij patiënten met auto-immuun scleroserende pancreatitis, later bekend als IgG4-RD-pancreatitis. [5] In 2003 ontdekten Kamisawa et al. dat er naast het pancreas ook andere organen betrokken kunnen zijn. [6] Sindsdien zijn er veel casereports en caseseries beschreven met manifestaties van de ziekte in bijna alle organen. [2,7] Aandoeningen die oorspronkelijk apart beschreven waren, onder andere, mikuliczsyndroom, küttner tumor en thyreoiditis van Riedel, zijn later toegevoegd aan het IgG4-spectrum op basis van de histopathologische overeenkomsten met IgG4-RD. [2] Door de relatief recente beschrijving van IgG4-RD en mogelijke onderreportage, is er nog weinig bekend over de prevalentie en incidentie in de westerse wereld. In Japan is de geschatte prevalentie en incidentie van nieuwe gevallen van IgG4-RD respectievelijk 6 en 0,28-1,08 gevallen per 100.000 inwoners. [8]



Figuur 2A en 2B. Huidbiopt rug (H- & E-kleuring 130x [2A] en 400x [2B]): Oppervlakkig en diep in de dermis een uitgebreid perivascuair lymfohistiocytair infiltraat met bijmenging van veel plasmacellen (→) en enkele eosinofiele granulocyten (○). Daarnaast een interstitieel infiltraat van fibrohistiocytair cellen.

## KLINISCHE PRESENTATIE

De klinische presentatie van IgG4-RD is wisselend, afhankelijk van de aangedane organen. De lymfeklieren, speekselklieren, traanklieren, pancreas en retroperitoneum zijn het vaakst aangedaan. [9] Meestal zijn meerdere organen betrokken maar het kan ook beperkt blijven tot één orgaan. [9]

Er treedt zwelling of massavorming (pseudotumoren) op van de aangedane organen met daardoor een druk- of massa-effect in de organen of tegen aangrenzende structuren, bijvoorbeeld obstructieve geelzucht als gevolg van pancreasvergroting. Later kan orgaaninsufficiëntie optreden als gevolg van ontsteking en fibrose. [9] Huidafwijkingen lijken ondergerapporteerd, mogelijk vanwege onbekendheid bij dermatologen met het ziektebeeld en het weinig karakteristieke huidbeeld. Huidafwijkingen kunnen de eerste klinische uiting zijn van IgG4-RD. [10,11] Beschreven huidafwijkingen bij IgG4-RD bestaan uit erythemateuze papels, plaques en noduli met voorkeur voor distributie in het hoofd-halsgebied. [10-12] Patiënten met huidbetrokkenheid lijken ook meer kans te hebben op extracutane manifestatie van de ziekte in het hoofd-halsgebied, zoals lymfeklieren, traan- en speekselklieren. [10,11] Huidafwijkingen lijken vaker voor te komen bij mannen van middelbare leeftijd en ouder. [10,11]

IgG4-RD kan verschillende infectieuze, inflammatoire en maligne aandoeningen imiteren, bijvoorbeeld lymfoom, sarcoom, sarcoïdose, sjögrensyndroom en granulomatosis met polyangiitis. Dit kan leiden tot late herkenning en behandeling met mogelijk irreversibele schade tot gevolg. [2,7]

## DIAGNOSTIEK

Aangezien de klinische presentatie niet typisch is, is het moeilijk de huidafwijkingen in het kader van IgG4-RD te onderscheiden van andere inflammatoire of maligne huidaandoeningen (zoals angiolymfoïde hyperplasie met eosinofilie, histiocytosen, sarcoïdose, pseudolymfomen en lymfomen). De histopathologische bevindingen met IgG4-specifieke immunohistologische kleuring vormt de basis voor de diagnose. Vergelijkbaar met IgG4-RD in andere organen toont het huidbiopt een prominent lymfoplasmacytair infiltraat met eosinofilie. De kenmerkende storiforme fibrose en (obliteratieve) flebitis worden in de huid slechts in een minderheid van de gevallen aangetroffen. [10] Het minimale aantal IgG4-positieve plasmacellen verschilt tussen de aangetaste organen, variërend van 10 tot 200 cellen per *high power field*. Daarnaast moet de ratio IgG4-positieve plasmacellen/totaal IgG-positieve plasmacellen meer dan 40% zijn. [3]

Een verhoogd serum IgG4 (> 135 mg/dl) kan de diagnose ondersteunen, maar dit is geen absoluut criterium.

Bij ongeveer 30% van de histologisch bewezen gevallen valt het serum IgG4 namelijk binnen de normaalwaarde. [7]

Bij ongeveer 30% van de patiënten is sprake van perifere eosinofilie, mogelijk in combinatie met eosinofilie in de biopten van het aangedane weefsel. [13]

Beeldvormend onderzoek speelt een belangrijke rol bij het stellen van de diagnose, om de uitgebreidheid en ziekteactiviteit te bepalen, en voor de follow-up. Een FDG-PET-scan is gevoeliger om actieve haarden te detecteren dan conventionele radiologische beeldvorming, zoals CT-scan. [7]

## BEHANDELING

Het voorkomen van irreversibele schade door chronische ontsteking en fibrosing is het belangrijkste doel van de behandeling. [2] Bij patiënten met symptomatische of actieve IgG4-RD is er vrijwel altijd een behandelindicatie. Bij patiënten

die asymptomatisch zijn of bij beperkte orgaanbetrokkenheid, zoals solitaire lymfeklierlokalisatie, kan een afwachtend beleid overwogen worden.

De eerstelijns therapie is vaak systemische glucocorticosteroiden, meestal in een dosis equivalent aan 0,05 mg/kg prednison per dag. [4,14] Geadviseerd wordt om deze dosering gedurende 2-4 weken te continueren en hierna geleidelijk af te bouwen. Bij ruim 25% van de patiënten wordt er een terugval gezien bij het afbouwen of stoppen van de prednison. [4,14] In dat geval kunnen steroidsparende immunosuppressieve middelen, zoals azathioprine, methotrexaat en mycophenolaten, overwogen worden. [2] Overtuigend bewijs voor de effectiviteit van deze behandelingen ontbreekt echter. Daarnaast lijkt rituximab bij patiënten met multiorgaanbetrokkenheid zeer effectief te zijn. [15] De langetermijneffecten van steroidsparende middelen bij de behandeling van IgG4-RD zijn niet bekend.

## LITERATUUR

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460-71.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
4. Karim AF, Hermans MAW, Verdijk RM, et al. IgG4-gerelateerde ziekte: huidige stand van zaken. *Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma en Klinische Immunologie* 2018;18:3-9.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
6. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.
7. Karim AF, Verdijk RM, Guenoun J, et al. An inflammatory condition with different faces: immunoglobulin G4-related disease. *Neth J Med* 2016;74:110-5.
8. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.
9. Martinez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, et al. IgG4-related disease: evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16:168-72.
10. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol* 2013;26:523-32.
11. Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, et al. Investigations of IgG4-related disease involving the skin. *Mod Rheumatol* 2013;23:986-93.
12. Chawro A, Imadojemu S, Stephen S, et al. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:197-202.
13. Carruthers MN, Park S, Slack GW, et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur J Haematol* 2017;98:378-87.
14. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688-99.
15. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171-7.



## SAMENVATTING

IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD) is een recent beschreven systemische fibro-inflammatoire ziekte die zich kenmerkt door infiltratie van IgG4-producerende plasmacellen in de aangedane organen, vaak in combinatie met verhoogd circulerend serum IgG4. De exacte pathogenese is niet bekend. De ziekte is in bijna elk orgaan beschreven. De klinische presentatie is divers en afhankelijk van de aangedane organen. Beschreven huidafwijkingen bij IgG4-RD bestaan uit erythemateuze papels, plaques en noduli met voorkeur voor distributie in het hoofd-halsgebied. Huidafwijkingen kunnen de eerste presentatie van het ziektebeeld zijn. Histopathologisch onderzoek met immunohistochemische kleuring vormt de basis voor de diagnose. Daarnaast kan serum IgG4 ondersteunend zijn. Beeldvormend onderzoek heeft een belangrijke functie bij het vaststellen van de uitgebreidheid, activiteit en voor follow-up van de ziekte, waarbij PET-CT-scan de voorkeur heeft. De behandeling is met name gericht op het voorkomen van (verdere) irreversibele schade door chronische ontsteking en fibrosering. Corticosteroïden zijn tot nu toe de gouden standaard in de behandeling van IgG4-RD.

## TREFWOORDEN

IgG4-gerelateerde ziekte – IgG4-RD – IgG4 – lymfoplasmocytair infiltraat

## SUMMARY

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized fibro-inflammatory condition characterized by tissue infiltration with IgG4 positive plasma cells in the affected organs and, often but not always, elevated serum IgG4 concentrations. The exact pathogenesis of the disease is still not clear. The disease has been described in virtually every organ system. Clinical symptoms depend on which organs are affected. Described skin lesions in IgG4-RD are erythematous papules, plaques and nodules, especially located on the head and neck area. Skin lesions can be the first manifestation of the disease. The histopathological characteristics are the basis for the diagnosis. Elevated serum IgG4 can be supportive in diagnosing IgG4-RD. Imaging studies, with preference for PET/CT scan, play an important role to evaluate the extension and activity of the disease and for follow-up reasons. Systemic glucocorticosteroids are the first-line treatment. The aim of treatment is to reduce irreversible damage to the affected organs caused by chronic inflammation and fibrosis.

## KEYWORDS

IgG4-related disease – IgG4-RD – IgG4 – lymphoplasmocytic infiltrate

## CORRESPONDENTIEADRES

Renske de Jonge

E-mail: rjonge5@umcutrecht.nl



# Een baby met uitgebreide blaren aan handen en voeten

J.L. Thijs<sup>1</sup>, V. Sigurdsson<sup>2</sup>, M. de Graaf<sup>2</sup>

Een jongen van zes maanden oud werd naar onze spoedeisende hulp verwezen in verband met blaren aan handen en voeten, met de vraagstelling of er sprake kon zijn van lineaire IgA-dermatose. De werkelijke diagnose bleek te berusten op een veelvoorkomend ziektebeeld dat wij als dermatologen echter niet vaak zien.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

De ouders vertelden dat zij sinds drie weken rode plekken op de handen en voeten van hun zoon zagen, voorafgaand was hij enkele dagen verkouden. Sinds een week ontstonden er kleine blaartjes op de rode plekken, die in de nacht voor presentatie fors waren toegenomen tot grote blaren en zich nu uitbreiden naar de armen en de romp. De plekken leken aanvankelijk alleen te jeuken, maar waren ten tijde van presentatie ook pijnlijk. Ouders hadden geen koorts gemeten en vonden hun zoon niet ziek. Wel was de intake matig met 100 ml per dag. In de omgeving waren geen zieken.

### Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek waren handen en voeten erythema-teus en gezwollen. Op de tenen, de dorsale en de palmaire zijde van de voeten zagen wij tientallen lenticulaire tot num-mulaire pral gespannen bullae (figuur 1 en 2). Op de laterale zijden van de vingers waren tientallen lenticulaire pral

gespannen bullae aanwezig. Op romp, armen en benen zaten lenticulaire erythema-teuze plaques en op het wangslimvlies werd een vesikel gezien. Op handen en voeten zaten enkele crustae en ingedroogde bullae, maar geen honinggele crustae.

### Overwegingen

Op basis van het klinisch beeld werd de waarschijnlijkheids-diagnose hand-voet-mondziekte (HVMZ) gesteld. In de diffe-rentiële diagnose stonden tevens erythema exudativum multiforme, acrovesiculeus eczeem en lineaire IgA-dermatose. Vanwege de duur van de klachten en het klinisch beeld werd dit echter minder waarschijnlijk geacht.

### Beleid en beloop

Gezien de matige intake en snelle uitbreiding werd patiënt opgenomen op de kinderafdeling ter observatie en pijnstilling. De uit blaarvocht afgenomen PCR bleek positief te zijn voor parechovirus. Tijdens opname breidden de bullae en erythe-mateuze plaques zich verder uit. De bullae werden doorgeprikt



Figuren 1 en 2. Pral gespannen bullae op voeten en tenen.

<sup>1</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

en handen en voeten werden verbonden. Ter pijnstilling werd gestart met paracetamol en ibuprofen, waarmee de pijn goed onder controle was. Hierdoor verbeterde ook de intake. Gezien de uitgebreide presentatie werd de kinderinfectioloog in consult gevraagd, er konden echter geen aanknopingspunten voor een onderliggende immuundeficiëntie worden gevonden. Na drie dagen stagneerde de uitbreiding en na vijf dagen werd er een genezingsstendens gezien en werd patiënt ontslagen. Tijdens poliklinische controle een week later werden enkel ingedroogde blaren met daaronder grotendeels re-epithelialisatie gezien.

## DIAGNOSE

Hand-voet-mondziekte als gevolg van infectie met parechovirus.

## BESPREKING

HVMZ is in 1957 voor het eerst beschreven door Robinson en collega's en gedefinieerd als een zelflimiterende febrile ziekte gekarakteriseerd door faryngeale laesies en vesiculeus exantheem op handen en voeten in jonge kinderen. [1] Tegenwoordig is HVMZ een veelvoorkomende ziekte onder kinderen die voornamelijk in de huisartsenpraktijk wordt gezien. Klassieke HVMZ bestaat uit koorts, rode maculae op de tong, het mondslijmvlies, de farynxboog of op het palatum molle met vesikels en bullae. Kort daarna ontstaan in de huidlijnen van de handpalmen en voetzolen niet-jeukende, erythmateuze maculae en papels met centraal een vesikel. Dit wordt voorafgegaan door een korte prodromale fase (12-36 uur) met lichte koorts, misselijkheid en klachten van algehele malaise. [2] Het beloop van de ziekte is doorgaans mild en de behandeling symptomatisch, er zijn echter gevallen met ernstige complicaties zoals aseptische meningitis, hersenstamencefalitis, cerebellaire ataxia en levensbedreigend hartfalen. Met name in China en Zuidoost Azië zijn sinds de jaren negentig regelmatig uitbraken van HVMZ met frequente mortaliteit beschreven. [3] In tegenstelling tot de huidige casus, wordt HVMZ in Nederland het meest frequent gediagnosticeerd in de zomerperiode en het vroege voorjaar. De piekincidentie van HVMZ ligt tussen de leeftijd van 1 en 5 jaar. [4] Verspreiding vindt plaats via fecaal-oraal of oraal-oraal contact. Coxsackievirus A16 (CVA16) en enterovirus 71 zijn de twee meest gerapporteerde verwekkers van HVMZ. [5] Het parechovirus is niet eerder beschreven als verwekker van HVMZ. Het parechovirus valt net als het enterovirus onder de familie van *Picornaviridae*. [6] De ziektes die verwekt worden door het parechovirus zijn vergelijkbaar met de ziektes verwekt door het enterovirus. Er is een grote variatie binnen het ziektespectrum dat varieert van asymptomatisch of milde ziekte tot ernstige infecties zoals meningo-encefalitis en myocarditis. In tegenstelling tot het enterovirus, komt het parechovirus vaker voor bij jonge kinderen. [7] In een recente uitbraak (2011-2012) van HVMZ veroorzaakt door het coxsackievirus A6 (CVA6) in de Verenigde Staten presenteerden kinderen zich vaker met ernstige verschijnselen en werd regelmatig blaarvormig beschreven. In een retrospectieve studie naar deze uitbraak werden tachtig patiënten met een atypische HVMZ-presentatie geïnccludeerd. [8] In patiënten met HVMZ, die zich presenteerden met vesicobuleus

## De eerste casus die het parechovirus als verwekker van hand-voet-mondziekte (HVMZ) beschrijft.

exantheem, werden minder vaak intraorale laesies (51%) gezien ten opzichte van de klassieke HVMZ waar 75-100% intraorale betrokkenheid heeft. Tevens hadden zuigelingen significant vaker bullae dan oudere kinderen (38% van de kinderen < 1 jaar ten opzichte van 7% van de kinderen tussen de 1 en 5 jaar). [8] Deze bevindingen komen overeen met de door ons beschreven casus waarbij sprake was van een jonge leeftijd met een uitgebreide bulleuze presentatie en minimale intraorale betrokkenheid. Mogelijk wijkt de presentatie van atypische verwekkers zoals het CVA6 en het parechovirus dus af van de presentatie van de klassieke verwekkers CVA16 en enterovirus 71.

## CONCLUSIE

Concluderend presenteren wij u een casus van een zuigeling met een uitgebreide presentatie van HVMZ, waarbij zeer forse bullae op handen en voeten op de voorgrond staan en de orale laesies juist vrijwel ontbreken. Tevens is dit de eerste casus die het parechovirus als verwekker van HVMZ beschrijft, hetgeen mogelijk samenhangt met de atypische klinische presentatie.

## LITERATUUR

1. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J* 1958;79(8):615-21.
2. Miller GD, Tindall JP. Hand-foot-and-mouth disease. *JAMA* 1968;203(10):827-30.
3. Jones E, Pillay TD, Liu F, et al. Outcomes following severe hand foot and mouth disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(5):763-73.
4. Volman MN, van Rossem MC, de Winter JP, van Houten MA. Uitbraak van coxsackievirusinfectie bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152(8):413-7.
5. Hand-voet-mondziekte Richtlijn RIVM. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hand-voet-mondziekte>.
6. Pajkrt dAMM dVedD. Werkboek Kinderinfectieziekten. Available from: <https://werkboeken.nvk.nl/kinderinfectieziekten/Verwekkers/Enteroven-parechovirus>.
7. de Crom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr* 2016;175(8):1023-9.
8. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132(1):E149-E57.



## **SAMENVATTING**

Een zes maanden oude jongen presenteerde zich op de spoedeisende hulp met sinds een week bestaande pral gespannen, zich snel uitbreidende bullae op handen en voeten, erythemateuze plaques op extremiteiten en romp en een enkele vesikel op het wangslimvlies. Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose hand-voet-mondziekte gesteld, die werd bevestigd met een positieve PCR voor parechovirus afgenomen uit het blaarvocht. Mogelijk is er een relatie tussen het uitgebreide huidbeeld en de atypische verwekker.

## **TREFWOORDEN**

hand-voet-mondziekte – parechovirus – blaren – bullae – atypische presentatie

## **SUMMARY**

A 6-month-old boy presented to the emergency department because of bullae on hands and feet that existed since one week, and now started to spread rapidly. He also had erythematous plaques on the extremities and trunk and a single oral vesicle. The clinical diagnosis of hand-foot-mouth disease was made, which was confirmed by a positive PCR for parechovirus. There may be a relationship between the severe cutaneous manifestations in this case and the atypical causative agent.

## **KEYWORDS**

hand-foot-mouth disease – parechovirus – blister – bullae – atypical presentation

---

## **CORRESPONDENTIEADRES**

Judith Thijs

**E-mail:** j.thijs@umcutrecht.nl



# Kunnen we respons op methotrexaat bij constitutioneel eczeem voorspellen?

L. Ariëns<sup>1</sup>, J. Thijs<sup>2</sup>, D. Bakker<sup>1</sup>, B. Giovanni<sup>3</sup>, F. van Wijk<sup>4</sup>, S. Nierkens<sup>5</sup>, J. Drylewicz<sup>6</sup>, J. van der Schaft<sup>2</sup>, M. de Bruin-Weller<sup>7</sup> | *Fotografie: Shutterstock.com*

**Methotrexaat wordt in toenemende mate voorgeschreven bij patiënten met constitutioneel eczeem die onvoldoende reageren op lokale behandeling. In de dagelijkse praktijk blijkt echter dat een groot deel van de patiënten de behandeling staakt vanwege ineffectiviteit en/of bijwerkingen. Er zijn op dit moment nog geen voorspellers voor een succesvolle behandeling.**

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist die interfereert met de synthese van nucleïnezuren en met de celdeling. Naast het remmend effect op de celdeling heeft MTX een immunomodulerend effect. MTX wordt regelmatig off-label gebruikt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) met een indicatie voor behandeling met systemische therapie. Een recente studie naar het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in Nederland liet zien dat MTX tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2017 het meest voorgeschreven oraal immunosuppressivum was voor de behandeling van CE. [1] De klinische effectiviteit van MTX is aangetoond in enkele klinische studies. [2-4]. Echter, drug survival-resultaten uit de dagelijkse praktijk laten zien dat behandeling met MTX bij circa 50% van de patiënten met CE moet worden gestaakt wegens ineffectiviteit of bijwerkingen. [5] Daarnaast kan het 12-16 weken duren voordat het behandel-effect optreedt. Vanwege de trage werking wordt de behandeling met MTX in de eerste weken regelmatig gecombineerd met orale steroiden. Op dit moment is het niet mogelijk om de respons op behandeling met MTX te voorspellen. Door de vertraagde klinische respons en het gegeven dat we respons op dit moment niet kunnen voorspellen, worden sommige patiënten nu gedurende enkele maanden behandeld met MTX zonder hier uiteindelijk behandel-effect van te hebben. Het doel van deze studie was om voorspellers te identificeren voor de klinische respons op MTX op basis van klinische patiëntkarakteristieken en op basis van serum biomarkers.

## METHODE

Alle patiënten behandeld met MTX voor CE tussen 1 januari 2009 en 20 november 2018 in het Nationaal Expertisecentrum Centrum voor Eczeem in het UMC Utrecht werden gescreend

voor inclusie. Exclusiecriteria waren een behandelduur < 6 maanden, leeftijd <18 jaar of missende data waardoor de respons niet kon worden bepaald. Patiënten werden gedefinieerd als MTX-responder als zij een *Investigator Global Assessment* (IGA)-score behaalden van 0-2 (geen-mild CE) na 6 maanden behandeling met MTX zonder het gebruik van systemische corticosteroiden (op het tijdstip 6 maanden). Patiënten met een IGA score van 3-5 (matig-zeer ernstig CE) en/of na 6 maanden nog onder behandeling met systemische corticosteroiden werden gedefinieerd als MTX-non-responder.

Klinische karakteristieken werden geëxtraheerd uit het elektronisch patiëntendossier en beschreven voor de totale groep patiënten en vergeleken tussen MTX-responders en non-responders. Patiënten werden geïnccludeerd voor de biomarker-subanalyse wanneer er restserum voor start van behandeling met MTX beschikbaar was en patiënten op het moment van serumafname niet werden behandeld met orale immunosuppressiva (toestemming METC 18-307). Patiënten zonder beschikbaar serum of met serum dat  $\geq 5$  jaar lag opgeslagen, werden geëxcludeerd voor de biomarker subanalyse.

Er werden 143 biomarkers gemeten in het serum middels Luminex-analyse, zoals eerder beschreven. [6] Er werd een analytische methode, beschreven door Mamtani, gebruikt om een prognostische biomarkercombinatie te construeren. [7] Deze analytische methode bestaat uit 3 stappen: 1. Screening van alle individuele biomarkers op basis van de *Performance Index* (Pi), die een functie is van de *Area Under the Curve* (AUC); 2. Een stapsgewijze meervoudige regressieanalyse om de top n-1 biomarkers te selecteren; 3. Geselecteerde biomarkers combineren met behulp van een lineaire discriminantanalyse.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Post-doc, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>4</sup> Associate professor, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>5</sup> Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI) en hoofd van U-DAIR, UMC Utrecht

<sup>6</sup> Statisticus, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>7</sup> Dermatoloog, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

## RESULTATEN

### Klinische patiëntkarakteristieken

In totaal werden 78 CE-patiënten die waren behandeld met MTX geïncubeerd voor de analyse van de klinische patiëntkarakteristieken. De klinische karakteristieken van de totale groep patiënten en MTX-responders en non-responders zijn weergegeven in tabel 1. Van de geïncubeerde patiëntenpopulatie was 64% man en de gemiddelde leeftijd op het moment van start met MTX-behandeling was 53 jaar (SD 15). Patiënten hadden een ernstig eczeem op het moment van start van de MTX-behandeling met een gemiddelde *Eczema Area and Severity Index* (EASI) van 17,2 (SD 11,5). MTX was de eerste keuze systemische therapie bij 16 (21%) patiënten en 62 (80%) patiënten waren eerder behandeld met een ander oraal immunosuppressivum. Op het moment van starten van behandeling met MTX werden 25 (32%) patiënten behandeld met systemische corticosteroiden en 19 (24%) patiënten waren opgenomen op de afdeling Dermatologie voor een klinische behandeling van het eczeem.

Van de 78 patiënten werden er 46 (60%) gedefinieerd als MTX-responder en 32 (40%) als non-responder. Leeftijd en atopische voorgeschiedenis hadden geen invloed op de therapierespons na 6 maanden. De ernst van het eczeem op basis van de EASI-score was tevens niet verschillend tussen de MTX-responders (16,3, SD 11,0) en de MTX-non-responders (18,9, SD 12,5) ( $p = 0,400$ ). De therapeutische voorgeschiedenis (geen versus eerdere

behandeling met orale immunosuppressiva) had ook geen invloed op de therapierespons na 6 maanden. In de groep MTX-non-responders werd MTX opgedoseerd tot een significant hogere onderhoudsdosering in vergelijking met de groep MTX-responders (15 vs 16,2 mg/week,  $p = 0,000$ ). In de respondergroep waren er significant meer patiënten die werden behandeld met subcutane injecties (22%) ten opzichte van de non-responders (3%) ( $p = 0,023$ ). Daarnaast werden significant meer patiënten uit de non-respondergroep (50%) behandeld met orale corticosteroiden op het moment van start van behandeling met MTX ten opzichte van de non-respondergroep (20%) ( $p = 0,005$ ).

### Prognostische biomarkercombinatie

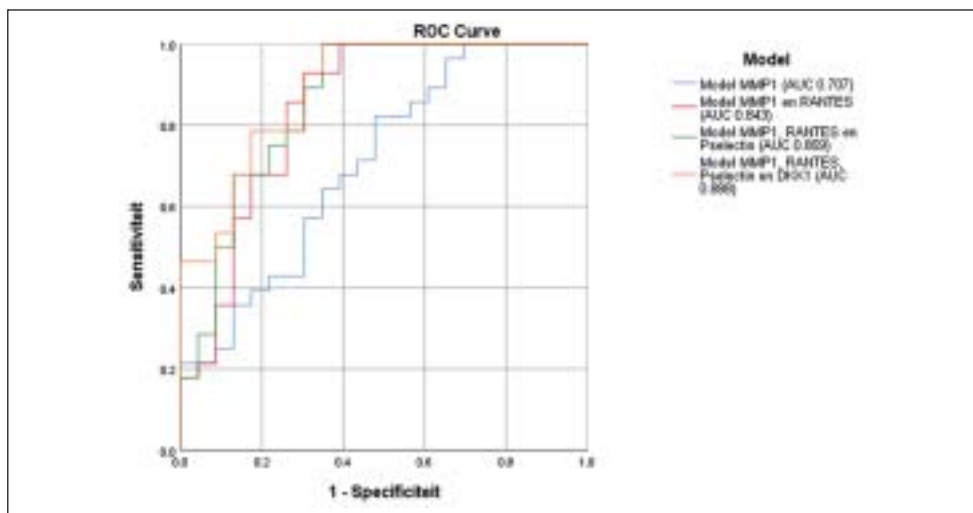
Van de 78 patiënten was er van 51 serum beschikbaar voor start van MTX-behandeling, deze patiënten werden geïncubeerd in de biomarkersubanalyse. Deze groep patiënten verschilde niet in baselinekarakteristieken ten opzichte van de totale groep patiënten. Van de 51 patiënten werden 28 patiënten (55%) gedefinieerd als MTX-responders en 23 patiënten (45%) als MTX-non-responders. Van de 143 gemeten biomarkers werd voor elke biomarker individueel de  $P_i$  bepaald op basis van de AUC en werd uiteindelijk de top-50 ( $n=1$ ) biomarkers met de hoogste  $P_i$  geselecteerd. Het prognostische model met de top 50 biomarkers met de hoogste  $P_i$  liet een voorspellend vermogen zien met een sensitiviteit en specificiteit van 100%. Om

Tabel 1. Klinische karakteristieken van de totale groep patiënten en MTX-responders en non-responders.

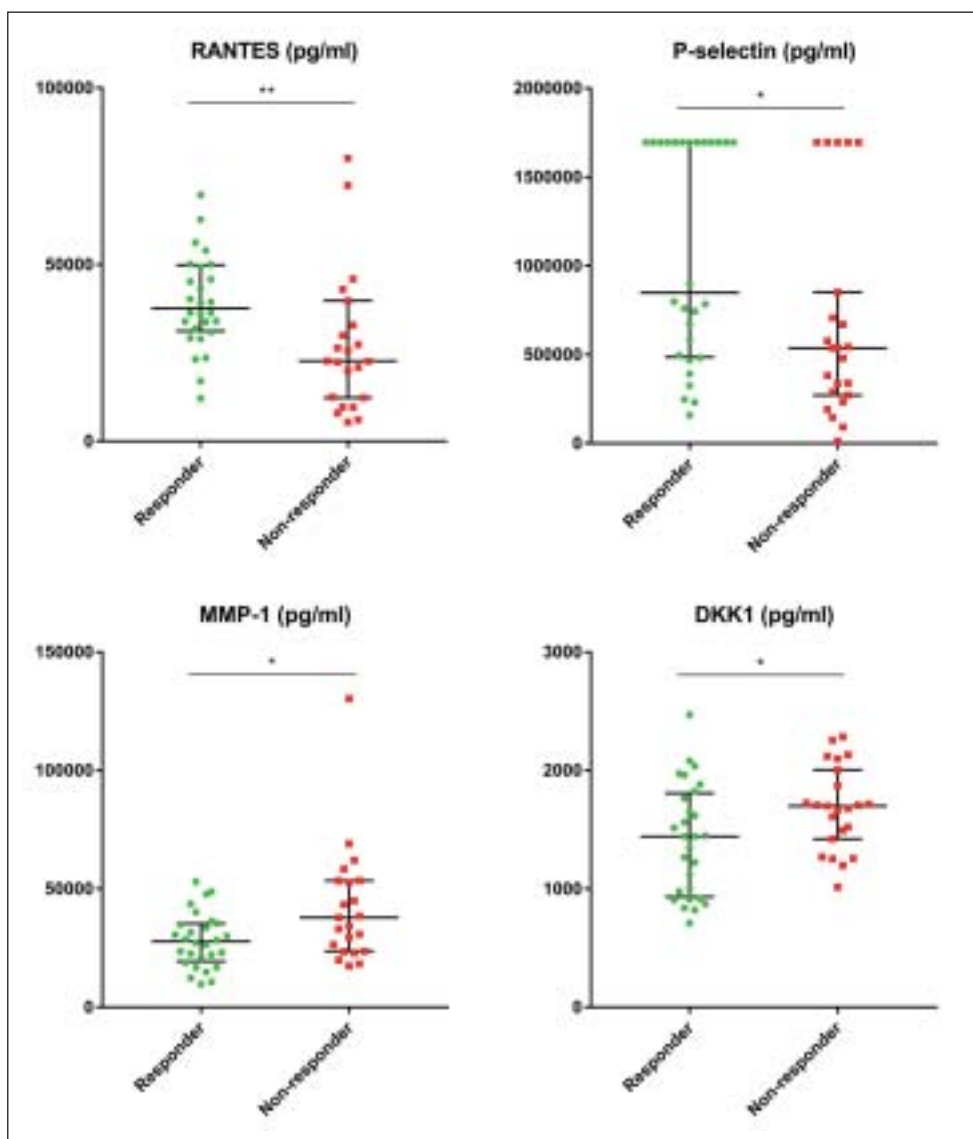
|                                                                               | Totale groep<br>n=78 | Responders<br>(n=46) | Non-responders<br>(n=32) | p-<br>waarde |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------|
| Leeftijd op het moment van start MTX-behandeling, gemiddelde (SD)             | 53,1 (15,1)          | 53,5 (14,6)          | 52,5 (16,0)              | 0,788        |
| Man, n(%)                                                                     | 50 (64,1)            | 27 (58,7)            | 23 (50)                  | 0,233        |
| Leeftijd van start CE-klachten                                                |                      |                      |                          |              |
| Kinderjaren                                                                   | 56 (71,8)            | 32 (69,6)            | 24 (75,0)                | 0,600        |
| Volwassen leeftijd                                                            | 22 (28,2)            | 14 (30,4)            | 8 (25,0)                 |              |
| Allergische comorbiditeit op moment van start MTX, n (%)                      |                      |                      |                          |              |
| Allergische rinitis                                                           | 45 (58,4)            | 28 (60,9)            | 17 (54,8)                | 0,598        |
| missende waarde                                                               | 1 (1,3)              | 0 (0)                | 1 (3,1)                  |              |
| Astma                                                                         | 38 (49,4)            | 21 (45,7)            | 17 (54,8)                | 0,429        |
| missende waarde                                                               | 1 (1,3)              | 0 (0)                | 1 (3,1)                  |              |
| Voedselallergie                                                               | 51 (66,2)            | 15 (32,6)            | 11 (35,5)                | 0,794        |
| missende waarde                                                               | 1 (1,3)              | 0 (0)                | 1 (3,1)                  |              |
| IGA-score voor start MTX-behandeling, mediaan (IQR)                           | 3 (1)                | 3 (1)                | 3 (1)                    | 0,487        |
| EASI-score voor start MTX-behandeling, gemiddelde (SD)                        | 17,2 (11,5)          | 16,3 (11,0)          | 18,9 (12,5)              | 0,400        |
| missende waarde                                                               | 17 (21,8)            | 7 (15,2)             | 10 (31,3)                |              |
| Therapeutische voorgeschiedenis                                               |                      |                      |                          |              |
| Geen eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)                   | 16 (20,5)            | 8 (17,4)             | 8 (25,0)                 | 0,413        |
| ≥ 1 eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)                    | 62 (79,5)            | 38 (82,6)            | 24 (75,0)                |              |
| Onderhoudsdosering MTX (mg/week), mediaan (IQR)                               | 15 (0,6)             | 15 (0)               | 16,2 (2,5)               | 0,000        |
| Subcutane toediening MTX, n (%)                                               | 11 (14,1)            | 10 (21,7)            | 1 (3,1)                  | 0,023        |
| Gebruik van orale corticosteroiden op moment van start MTX-behandeling, n (%) | 25 (32,1)            | 9 (19,6)             | 16 (50)                  | 0,005        |
| Klinische opname op het moment van start MTX-behandeling, n (%)               | 19 (24,4)            | 14 (30,4)            | 5 (15,6)                 | 0,134        |
| Serum TARC (pg/ml) voor start MTX-behandeling, mediaan (IQR)                  | 2068 (5168)          | 2068 (4249)          | 2040 (6401)              | 0,825        |
| Eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ ) voor start MTX-behandeling, n (%)   | 29 (37,2)            | 16 (34,8)            | 13 (40,6)                | 0,599        |

MTX, Methotrexaat; SD, Standaarddeviatie; CE, Constitutioneel Eczeem; IGA, Investigators Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; IQR, Interkwartielafstand; TARC, Thymus and activation-regulated chemokine





Figuur 1. ROC-curve prognostische biomarkercombinatie voor het voorspellen van therapierespons bij CE-patiënten behandeld met MTX.



Figuur 2. Verschillen in biomarkerlevels geïncubeerd in het prognostisch model tussen MTX-responders en non-responders. De horizontale bar representeert de mediane biomarkerlevels met interkwartielafstand. De mann-whitney-U-toets werd gebruikt om het verschil in biomarkerlevels statistisch te testen. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

een klinisch toepasbaar model te creëren werd door middel van een *backward-selectie* het aantal biomarkers gereduceerd, waarbij rekening werd gehouden met het behoud van voorspellend vermogen. De sensitiviteit, specificiteit en AUC voor de prognostisch modellen met de top 1, 2, 3 en 4 biomarkers worden weergegeven in figuur 1. *Backward-selectie* van de geselecteerde biomarkers in een stapsgewijze meervoudige regressieanalyse liet zien dat een biomarkercombinatie van RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 het meest geschikt was om MTX-respons te voorspellen door een reductie van het aantal biomarkers met behoudt van voorspellend vermogen.

Op basis van deze resultaten werd het volgende model ontwikkeld om MTX-respons bij patiënten met CE te voorspellen:  $\text{MTX-respons} = -7.660 - 2.706 * \text{Log RANTES} + 2.819 * \text{Log MMP1} - 0.763 * \text{Log P-selectin} + 3.646 * \text{Log DKK1}$

Dit predictiemodel liet een voorspellend vermogen zien met een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 83% met een positief voorspellende waarde van 85% en negatief voorspellende waarde van 76%. De biomarkers in dit model lieten significant verschillende waardes zien tussen MTX-responders en non-responders, die zijn weergegeven in figuur 2.

## DISCUSSIE

MTX is een interessante behandeloptie voor patiënten met matig-ernstig CE. Echter, bij circa 50% van de patiënten moet de behandeling met MTX worden gestaakt wegens ineffectiviteit of bijwerkingen. Het voorspellen van behandelrespons op MTX zou van grote toegevoegde waarde zijn, gezien behandelrespons pas na 12-16 weken kan optreden. Opvallend in deze studie was de relatief hoge leeftijd van de geïncludeerde patiënten. Leeftijd lijkt de keuze voor MTX als behandeloptie te beïnvloeden, echter was leeftijd niet van invloed op de behandelrespons na zes maanden behandeling. In het geval van onvoldoende respons op behandeling met MTX werd een dosisverhoging toegepast waarbij de groep non-responders op een significant hogere onderhoudsdosering MTX uitkwam. In deze studie leek subcutane toediening van MTX de behandelrespons na zes maanden gunstig te beïnvloeden. Met het oog op behandelrespons is het belangrijk om subcutane toediening van MTX te overwegen of bij onvoldoende behandelrespons te switchen van orale naar subcutane toediening. Een opvallende bevinding van deze studie was dat meer patiënten uit de non-respondergroep werden behandeld met orale corticosteroïden op het moment van start van behandeling met MTX. Hoewel de EASI-scores bij start van de behandeling vergelijkbaar waren, hadden deze patiënten mogelijk toch een moeilijker behandelbaar eczeem. Behandeling met prednison op baseline heeft de ernst van het eczeem waarschijnlijk verminderd waardoor de EASI-scores in beide groepen vergelijkbaar waren. MTX lijkt daarom voor deze moeilijker behandelbare groep minder geschikt.

In een subgroep hebben we een voorspellend model kunnen identificeren op basis van biomarkers (op basis van serum biomarkers).

De combinatie van serum biomarkers RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 heeft een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 83%



voor het voorspellen van respons op behandeling met MTX. Het voorspellen van therapierespons op basis van biomarkerprofielen kan een belangrijke bijdrage leveren voor het selecteren van de juiste behandeling voor de juiste patiënt. Voordat het huidige biomarkerprofiel kan worden toegepast in de selectie van patiënten voor behandeling met MTX, zal het profiel echter moeten worden gevalideerd in een ander patiëntencohort.

## CONCLUSIE

Gezien de introductie en ontwikkeling van diverse kostbare, doelgerichte (*targeted*) therapieën voor de behandeling van CE zal het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten in de toekomst steeds belangrijker worden. Voorspelling van therapierespons op basis van klinische karakteristieken en biomarkers kan in belangrijke mate bijdragen aan het verbeteren en personaliseren van de behandeling van patiënten met CE.

## LITERATUUR

1. Garritsen FM, van den Heuvel JM, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1336-42.
2. Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG, et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):825-27 e10.
3. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018;178(6):1288-96.
4. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):353-9.
5. Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174(1):201-3.
6. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):730-7.
7. Mamtani MR, Thakre TP, Kalkonde MY, et al. A simple method to combine multiple molecular biomarkers for dichotomous diagnostic classification. *BMC Bioinformatics* 2006;7:442.

## SAMENVATTING

Constitutioneel eczeem (CE) is een veel voorkomende, chronische, inflammatoire aandoening die langdurige behandeling nodig heeft. Methotrexaat (MTX) wordt frequent off-label gebruikt voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE bij wie behandeling met orale immuno-suppressiva geïndiceerd is. Klinische studies hebben de effectiviteit van MTX aangetoond, echter in de dagelijkse praktijk moet de behandeling met MTX worden gestaakt bij circa 50% van de patiënten wegens bijwerkingen of ineffectiviteit. Op dit moment is het helaas niet mogelijk om vooraf de behandelrespons op MTX te voorspellen. Het doel van deze studie was om voorspellers te identificeren voor de klinische respons op MTX op basis van klinische patiëntkarakteristieken en op basis van serum biomarkers. In deze retrospectieve studie werden 78 CE-patiënten geclassificeerd als MTX-responder (60%) of MTX-non-responder (40%). Opvallend in de totale patiëntenpopulatie was de relatief gemiddelde hoge leeftijd (53 jaar, SD 15). In deze studie leek subcutane toediening van MTX de behandelrespons na 6 maanden gunstig te beïnvloeden. Bij de non-responders werden significant meer patiënten behandeld met prednison (50%) op het moment van start van behandeling met MTX in vergelijking tot de responders (20%) ( $p = 0,005$ ). Serum biomarkers werden gemeten bij 51 patiënten van wie 28 (55%) MTX-responders en 23 (45%) MTX-non-responders. Met behulp van een stapsgewijze, meervoudige regressieanalyse werd een prognostisch model ontwikkeld om de respons op MTX-behandeling te kunnen voorspellen. De serum biomarkercombinatie RANTES, MMP1, P-selectin en DKK1 kan respons op MTX voorspellen met een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 83%. Gezien de introductie en ontwikkeling van diverse kostbare, doelgerichte therapieën voor de behandeling van CE zal het karakteriseren en stratificeren van CE-patiënten in de toekomst steeds belangrijker worden.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – methotrexaat – biomarkers – gepersonaliseerde zorg

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a very common chronic inflammatory skin disease requiring long-term treatment. Methotrexate (MTX) is frequently used off-label in the treatment of patients with moderate to severe AD requiring systemic treatment. Clinical efficacy has been proven in previous studies, however in daily practice nearly half of the patients have to discontinue MTX treatment due to side effects or ineffectiveness. To date, it's unfortunately not possible to predict response to MTX treatment. The aim of this study was to identify predictors based on clinical characteristics and serum biomarkers for response to MTX treatment. In this retrospective study, 78 AD patients treated with MTX were classified as responder (60%) and non-responder (40%). An interesting finding of this study was the relatively high mean age of the total patient population (53 years, SD 15). Subcutaneous administration of MTX had a positive effect on the treatment response after 6 months of treatment. Among the MTX non-responders significantly more patients (50%) were treated with oral corticosteroids at the moment of starting MTX treatment compared to the MTX non-responders (20%) ( $p=0.005$ ). Biomarkers were measured in 51 patients of which 28 (55%) responders and 23 (45%) non responders. Using a stepwise, multivariate regression analysis, a discriminant function was developed to predict MTX treatment response. The combination of serum biomarker RANTES, MMP1, P-selectin and DKK1 was able to predict MTX treatment response, showing a predictive capacity with a sensitivity of 79% and specificity of 83%. As many new targeted therapies are currently developed and registered for the treatment of AD, prognostic models might lead to better identification of patients that can benefit from treatment and will lead to more personalized medicine.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – methotrexate – biomarkers – personalized medicine

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieneke Ariëns

E-mail: L.f.m.ariens@umcutrecht.nl



# Tioguanine voor de behandeling van (constitutioneel) eczeem

F.M. Garritsen<sup>1</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>2</sup>

**Azathioprine wordt regelmatig off-label gebruikt voor de behandeling van constitutioneel eczeem en/of handeczeem. In de dagelijkse praktijk stoppen veel patiënten deze behandeling vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. Bij een deel van de patiënten is sprake van *skewed* metabolisme, waarbij het grootste deel van de azathioprine omgezet wordt in de levertoxische metaboliet 6-methylmercaptopurine (6-MMP). Het metabolisme van tioguanine leidt meer direct naar het gewenste, farmacologische actieve product 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) en lijkt dus een interessante behandeloptie voor patiënten met (constitutioneel) eczeem.**

Een man, geboren in 1957, werd naar ons eczeemspreekuur verwezen met een moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE). Hij was in het verleden langdurig behandeld met (zeer) potente lokale corticosteroiden en UVB-lichttherapie. Dit had echter onvoldoende resultaat, waarbij patiënt vervolgens behandeld werd met ciclosporine A, mycofenolaat mofetil en methotrexaat; deze middelen werden gestaakt in verband met onvoldoende effect en/of bijwerkingen. Tijdens het eerste consult op ons eczeemspreekuur was er sprake van een zeer ernstig eczeem met een EASI-score van 40.

Aanvankelijk werd gestart met oraal tacrolimus (Advagraf®), in een dosering van 12 mg/dag. Oraal tacrolimus heeft vaak snel effect op het eczeem en geeft minder bijwerkingen dan ciclosporine. Dit middel was in eerste instantie effectief, maar na enkele maanden kwam het eczeem terug ondanks een adequate tacrolimus bloedspiegel. Patiënt kreeg tevens last van een acrovesiculeus handeczeem, dat niet onder controle was met 2x daags bètamethasoncrème.

Er werd vervolgens gestart met azathioprine, startdosis 50 mg, opgehoogd naar 150 mg/dag. Na enkele maanden was het eczeem op het lichaam redelijk onder controle, maar het handeczeem was nog zeer actief. Voorafgaand aan het eventueel verhogen van de azathioprinedosis werden de azathioprine-metabolieten gemeten. De 6-thioguanine nucleotides (6-TGN)-waarde was 99 pmol/10<sup>8</sup> RBC en 6-methylmercaptopurine (6-MMP)-waarde 4208 pmol/10<sup>8</sup> RBC. Er bleek sprake van een zogenaamd *skewed* metabolisme, waarbij het grootste deel van de azathioprine omgezet wordt in de levertoxische metaboliet 6-MMP. Verhoging van de azathioprinedosis zou leiden tot nog meer 6-MMP-productie: om deze reden werd de azathioprine gestaakt en werd er gestart met tioguanine (Thiosix®) 15 mg. Dit resulteerde in remissie van zowel het eczeem op het lichaam als het handeczeem. Dalen van de dosis naar 10 mg gaf weer toename van het handeczeem. Patiënt is nu twee jaar klachtenvrij met tioguanine 15 mg/dag en heeft geen subjec-

tieve bijwerkingen of laboratoriumafwijkingen. De 6 TGN-waarde varieert tussen 250 en 330 pmol/10<sup>8</sup> RBC en er wordt geen 6-MMP meer gemeten.

## BESPREKING

Orale immunosuppressiva zijn soms nodig voor patiënten met matig tot ernstig CE, wanneer het eczeem onvoldoende onder controle te krijgen is met adequate topische behandeling. Ciclosporine A is in veel landen het enige geregistreerde orale immunosuppressivum voor de behandeling van CE. Het middel is effectief gebleken in verschillende (gerandomiseerde) studies, maar in de dagelijkse praktijk wordt regelmatig gezien dat patiënten hun behandeling moeten staken vanwege bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen. Andere immunosuppressiva die effectief bleken te zijn in prospectieve (gerandomiseerde) trials en open-labelstudies zijn azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil en mycofenolzuur. [1] Helaas laten recente studies uit de dagelijkse praktijk zien dat ook bij deze middelen een groot deel van de patiënten uiteindelijk stopt met de behandeling vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen. In een aantal recente Nederlandse studies werd therapiefalen gezien bij ciclosporine 44,7%, methotrexaat 40%, azathioprine 57% en mycofenolzuur 56%. [2-6]

## VERBETEREN PERFORMANCE VAN AZATHIOPRINE

Azathioprine is een van de middelen die regelmatig off-label gebruikt worden voor patiënten met CE.

Het azathioprinemetabolisme is erg complex door de invloed van verschillende enzymen (figuur 1). Azathioprine is een thiopurine pro-drug en heeft zelf geen immunosuppressieve activiteit. In de lever wordt azathioprine omgezet in mercaptopurine. Vervolgens ondergaat mercaptopurine verschillende metabole transformaties, via een complex enzymatisch proces, dat resulteert in een verscheidenheid aan farmacologisch

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



actieve metabolieten. De belangrijkste metabolieten die gevormd worden zijn 6-TGN en 6-MMP. De farmacologische (immunosuppressieve) werking van de thiopurines is slechts ten dele opgehelderd, maar wordt voornamelijk grotendeels toegeschreven aan de 6-TGN. Deze metabolieten vertonen sterke gelijkenis met de purinebase guanine en worden als zodanig ingebouwd in leukocyt-DNA, resulterend in cytotoxiciteit en immunosuppressie. Aan de andere kant vormen hoge spiegels van 6-MMP een risico voor het ontwikkelen van subjectieve bijwerkingen en van leverfunctiestoornissen.

In het verleden zijn er, vooral bij inflammatoire darmziekten, verschillende pogingen gedaan om het azathioprinemetabolisme te beïnvloeden. Het is bekend dat de toevoeging van allopurinol het metabolisme kan sturen in de richting van de productie van 6-TGN, ten koste van 6-MMP (figuur 1). Hierbij moet de dosis azathioprine sterk gereduceerd worden (tot 25%) om myelosuppressie te voorkomen. Deze combinatie heeft in verschillende studies geresulteerd in een verbetering van het klinisch effect en een afname van bijwerkingen en leverfunctiestoornissen. Ook bij de behandeling van CE is hiermee inmiddels ervaring opgedaan. In een studie van vijftien patiënten met eczeem resulteerde de toevoeging van allopurinol aan azathioprine in een verbetering van levertoxiciteit en subjectieve bijwerkingen. Het aantal klinische responders steeg en prednison doseringen konden succesvol worden afgebouwd. [7]

## TIOGUANINE

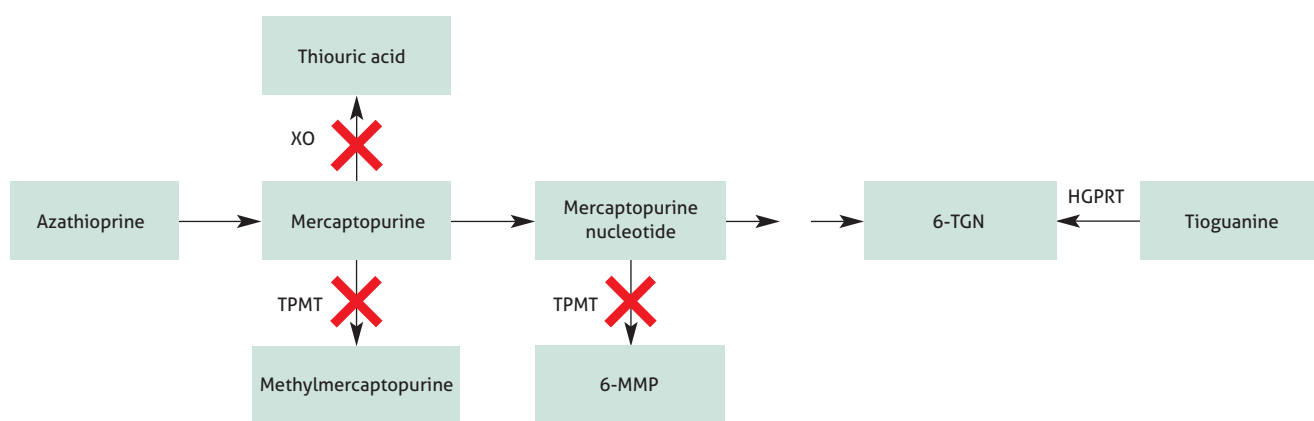
De toevoeging van allopurinol aan azathioprine is een interessante manier om de balans tussen 6-TGN en 6-MMP te verbeteren, maar het betreft een indirecte manier. Tevens bestaat het risico dat de patiënt zich vergist met de azathioprine-dosis en deze niet voldoende reduceert, wat kan leiden tot

beenmergsuppressie. Daarnaast kunnen er bijwerkingen optreden op allopurinol, zoals geneesmiddelenreacties. Het metabolisme van tioguanine leidt meer direct naar het gewenste farmacologische actieve product: 6-thioguanine wordt direct omgezet in 6-TGN door middel van hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) (figuur 1). Hierbij is geen sprake van productie van het potentieel toxische metaboliet 6-MMP.

Tioguanine is daarom een interessante nieuwe behandeloptie voor patiënten met CE en/of handeczeem. Recent is dit middel geregistreerd voor patiënten met inflammatoire darmziekten in Nederland. In 2014 waren er ongeveer 1500 tioguanine-gebruikers in Nederland, waarbij geen serieuze toxiciteit werd gerapporteerd. [8]

In 2016 publiceerden Meijer et al. een systematische review over het gebruik van tioguanine bij inflammatoire darmziekten. [9] In deze review werd klinische verbetering gezien bij 228 van de 353 patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld werden met tioguanine. De resultaten waren gebaseerd op 268 behandeljaren (mediane follow-up 9 maanden, range 3-22 maanden) met een mediane dagelijkse dosering van 20 mg (range 10-80 mg). In totaal stopten 72 patiënten (20%) hun therapie, meestal door bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten, overgevoelighedsreacties en verhoogde leverenzymen.

Er zijn geen studies bekend van tioguanine bij patiënten met CE. Wel zijn er een vijftal publicaties beschikbaar over het gebruik van tioguanine bij psoriasis. Een review van deze studies werd in 2002 gepubliceerd door Sherer et al. [10-15] De geïncludeerde studies toonden een verbetering van de psoriasis, maar beenmergsuppressie was een bijwerking die regelmatig gezien werd. Waarschijnlijk is deze bijwerking gerelateerd aan de hoge dosering tioguanine die in deze studies gebruikt werd (tot 160 mg/dag).



Figuur 1. Thiopurinemetabolisme (vereenvoudigd weergegeven).

Azathioprine (links in de figuur) wordt in de lever omgezet in verschillende metabolieten, waaronder 6-MMP en 6-TGN.

Tioguanine (rechts in de figuur) wordt meer direct omgezet in 6-TGN.

De toevoeging van allopurinol aan azathioprine remt onder andere XO en TPMT (aangegeven met de rode kruizen), wat resulteert in een shift van het metabolisme richting de productie van 6-TGN.

HGPRT= hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase; TPMT = thiopurine S-methyl transferase; XO = xanthine oxidase

In de afgelopen jaren is binnen het UMCU enige ervaring opgedaan met tioguanine in de behandeling van CE en hand-eczeem. We behandelden acht patiënten (zes met CE en twee met vooral hand/voeteczeem) met tioguanine. Het eczeem verbeterde in de meeste patiënten en twee patiënten konden hun bijkomende behandeling met prednison staken of verlagen. Er werden geen myelotoxiciteit of andere relevante laboratoriumafwijkingen gezien. Er werden een aantal milde subjectie bijwerkingen gerapporteerd; een patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege hoofdpijnlachten. Voorheen was tioguanine alleen beschikbaar in de vorm Lanvis® tabletten van 40 mg. Met het beschikbaar komen van Thiosix® (tioguaninetabletten in 10 mg en 20 mg) is starten met een lage dosering mogelijk. Hiermee kan geleidelijk worden gezocht naar een patiëntpassende dosering, en is het risico op beenmergsuppressie verkleind.

In de dagelijkse praktijk starten we meestal met 10 mg en houden we momenteel een maximale dosering van 20 mg/dag aan. De (beperkte) ervaring leert dat deze dosering vaak hoog genoeg is om een klinisch effect te bewerkstelligen en dat het bijwerkingenprofiel bij deze dosering acceptabel is. Voor start van tioguanine adviseren wij een TPMT-bepaling.

Met de registratie van dupilumab is er recent al een nieuwe speler op de markt bijgekomen voor de behandeling van CE. De verwachting is echter dat de klassieke orale immunosuppressiva een rol zullen blijven spelen in de behandeling van CE. Tioguanine kan een interessante alternatieve behandeloptie zijn voor patiënten met lastig te behandelen eczeem. Ook voor patiënten met handeczeem of andere dermatologische aandoeningen waarvoor nu azathioprine gebruikt wordt, zoals cutane lupus of blaarziekten, kan tioguanine een interessante behandeloptie zijn, maar ervaring hiermee ontbreekt vooralsnog.

## LITERATUUR

1. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
2. Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
3. Politiek K, van der Schaft J, Christoffers WA, et al. Drug survival of methotrexate treatment in hand eczema patients: results from a retrospective daily practice study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1405-7.
4. Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
5. Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, et al. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:63-6.
6. Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for ciclosporine A in a long term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.
7. Garritsen FM, van der Schaft J, de Graaf M, et al. Allopurinol co-prescription improves the outcome of azathioprine treatment in chronic eczema. *Acta Derm Venereol* 2018;98:373-5.

8. Mulder CJ, van Asseldonk DP, de Boer NK. Drug rediscovery to prevent off-label prescription reduces health care costs: the case of thioguanine in the Netherlands. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:123-5.
9. Meijer B, Mulder CJ, Peters GJ, et al. Efficacy of thioguanine treatment in inflammatory bowel disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2016;22:9012-21.
10. Sherer DW, Lebwohl MG. 6-thioguanine in the treatment of psoriasis: a case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2002;6:546-50.
11. Molin L, Thomsen K. Thioguanine treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987;67:85-8.
12. Zackheim HS, Maibach HI. Treatment of psoriasis with 6-thioguanine. *Australas J Dermatol* 1988;29:163-7.
13. Zackheim HS, Glogau RG, Fischer DA, Maibach HI. 6-Thioguanine treatment of psoriasis: experience in 81 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:452-8.
14. Silvius NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:433-7.
15. Mason C, Krueger GG. Thioguanine for refractory psoriasis: a 4-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:67-72.

## SAMENVATTING

Azathioprine (AZA) wordt regelmatig gebruikt in de behandeling van constitutioneel eczeem (CE), maar veel patiënten moeten de behandeling voortijdig staken door bijwerkingen en ineffectiviteit. Behandeling met tioguanine vermindert de productie van potentieel toxische metabolieten, omdat dit middel directer wordt omgezet in de immunosuppressieve metaboliet 6-TGN. Tioguanine is een interessante behandeloptie voor patiënten met moeilijk behandelbaar, ernstig CE die onvoldoende verbetering ervaren van behandeling met AZA.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – azathioprine – tioguanine

## SUMMARY

Azathioprine (AZA) is commonly used in the treatment of atopic dermatitis (AD), but high discontinuation rates due to side effects and ineffectiveness are reported. Thioguanine reduces generation of potentially toxic metabolites, because it is primarily converted into the immunosuppressive metabolite 6-TGN by bypassing several rate-limiting metabolic steps. Thioguanine may be an alternative treatment option in patients with difficult to treat, severe AD who failed on AZA treatment.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – azathioprine – thioguanine

## CORRESPONDENTIEADRES

Floor Garritsen

E-mail: f.m.garritsen@umcutrecht.nl



# Dupilumab: eerste resultaten vanuit het BioDay-register

L.F.M. Ariëns<sup>1</sup>, J. van der Schaft<sup>2</sup>, D.S. Bakker<sup>1</sup>, D.M.W. Balak<sup>3</sup>, B. Giovannone<sup>4</sup>, M. Romeijn<sup>5</sup>, T. Kouwenhoven<sup>6</sup>, M. Kamsteeg<sup>7</sup>, J. Drylewicz<sup>8</sup>, F. van Wijk<sup>9</sup>, S. Nierkens<sup>10</sup>, J.L. Thijs<sup>2</sup>, M.L. Schuttelaar<sup>11</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>3</sup>

**Dupilumab is het eerst monoclonale antilichaam dat sinds januari 2018 op de markt is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). De resultaten van klinische trials zijn zeer positief, maar gegevens over effectiviteit en bijwerkingen in de dagelijkse praktijk ontbreken nog. BioDay is een prospectief multicenter register gericht op nieuwe behandelingen voor patiënten met CE en atopische comorbiditeit. Er zijn inmiddels ruim 300 patiënten opgenomen in dit register. De 16-wekendata van 138 patiënten zijn geanalyseerd.**

Dupilumab is een volledig humaan, monoclonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfa-subunit, die de signaaltransductie van zowel interleukine-4 (IL-4) en interleukine-13 (IL-13) blokkeert. Deze Th2-cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van diverse allergische aandoeningen, zoals CE en astma. Dupilumab is de eerste biologic die geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE. De effectiviteit en veiligheid van dupilumab ( $\pm$  lokale corticosteroïden) bij patiënten met matig tot ernstig CE werd aangetoond in 16 en 52 weken durende fase 3-klinische studies. [1-3] Dupilumab liet een gunstig veiligheidsprofiel zien in deze studies, echter werden hogere aantallen patiënten met een conjunctivitis als adverse event (5-28%) gerapporteerd in de met dupilumab behandelde groepen ten opzichte van de placebogroepen. Op dit moment zijn er weinig data beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van dupilumabbehandeling in de dagelijkse praktijk. In deze studie hebben we de klinische effectiviteit en veiligheid in de dagelijkse praktijk geëvalueerd van 16 weken behandeling met dupilumab bij patiënten met matig tot ernstig CE.

## METHODE

### Patiënten en uitkomstmaten

Data werden geëxtraheerd uit het BioDay-register, een prospectief multicenter register voor de registratie van eczeem-

behandeling in de dagelijkse praktijk ([www.bioday.nl](http://www.bioday.nl), METC 18/239). Data van patiënten behandeld met dupilumab in de dagelijkse praktijk in drie universitaire centra (UMC Utrecht, UMCG en Radboudumc) werden geëxtraheerd. Patiënten werden geïncludeerd voor de analyse wanneer er 16-weken-follow-updata beschikbaar waren of tot het moment van staken van dupilumabbehandeling (indien dit voor de 16-wekenvisite was). Alle patiënten werden behandeld met een oplaaddose-ring dupilumab van 600 mg, gevolgd door 300 mg per subcutane injectie eenmaal per 2 weken. De effectiviteit van dupilumabbehandeling werd geëvalueerd met behulp van klinische huidscores inclusief de *Eczema Area and Severity Index* (EASI) en het percentage patiënten dat een reductie van 50, 75 en 90% (EASI-50, EASI-75, EASI-90) van de EASI-score ten opzichte van de baseline behaalde. Naast klinische huidscores werden ook patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROs) geëvalueerd zoals de *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM), *EQ-5D-5L*, *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) en de *Numeric Rating Scale* (NRS)-jeuk.

### Klinisch relevante respons

Om een klinisch relevante respons op dupilumab te definiëren na 16 weken behandeling, werd er in deze studie gebruikgemaakt van een combinatie van verbetering in klinische huidscore en patiëntgerapporteerde uitkomsten. Een klinisch

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Post-doc, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>5</sup> Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

<sup>6</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>7</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen

<sup>8</sup> Statisticus, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>9</sup> Associate professor, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht

<sup>10</sup> Associate professor Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI) en hoofd van U-DAIR, UMC Utrecht

<sup>11</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

relevante respons werd gedefinieerd als de proportie patiënten die na 16 weken behandeling de EASI-75 en/of  $\geq 4$  punten verbetering van de NRS-jeuk en/of  $\geq 4$  punten verbetering van de DLQI-score behaalden.

## RESULTATEN

### Patiëntkarakteristieken en klinische uitkomsten

Van 138 patiënten die tussen november 2017 en september 2018 behandeld waren met dupilumab waren 16-weeken-follow-updata beschikbaar (tabel 1). Op het moment van start

Tabel 1. Baseline patiëntenkarakteristieken.

| Totale groep (n = 138)                                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)                                                          | 43,4 (15,4) |
| Man, n (%)                                                                                 | 86 (62,3)   |
| Atopische comorbiditeit op baseline, n (%)                                                 |             |
| Allergische rhinitis                                                                       | 100 (72,5)  |
| Asterma                                                                                    | 90 (65,2)   |
| Voedselallergie                                                                            | 70 (50,7)   |
| Allergische conjunctivitis                                                                 | 89 (64,5)   |
| Eerdere behandeling met orale immunosuppressiva, n (%)                                     | 136 (98,6)  |
| $\leq 1$ eerdere behandeling met orale immunosuppressiva                                   | 54 (39,1)   |
| $\geq 2$ eerdere behandelingen met orale immunosuppressiva                                 | 84 (60,9)   |
| EASI-score, mediaan (IQR)                                                                  | 19,9 (14,7) |
| Missende waarde, n (%)                                                                     | 3 (2,2)     |
| Patiënten met IGA $\geq 4$ (ernstig CE), n (%)                                             | 69 (50,4)   |
| Wekelijkse gemiddelde NRS-jeuk, mediaan (IQR)                                              | 7 (2,0)     |
| POEM-score, mediaan (IQR)                                                                  | 20 (7,0)    |
| Missende waarde, n (%)                                                                     | 3 (2,2)     |
| DLQI-score, mediaan (IQR)                                                                  | 12,5 (11,0) |
| Missende waarde, n (%)                                                                     | 2 (1,4)     |
| EQ-5D item 4 (pijn/ongemak): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)    | 20 (14,7)   |
| Missende waarde, n (%)                                                                     | 2 (2,2)     |
| EQ-5D item 5 (angst/depressie): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%) | 58 (42,6)   |
| Missende waarde, n (%)                                                                     | 2 (2,2)     |

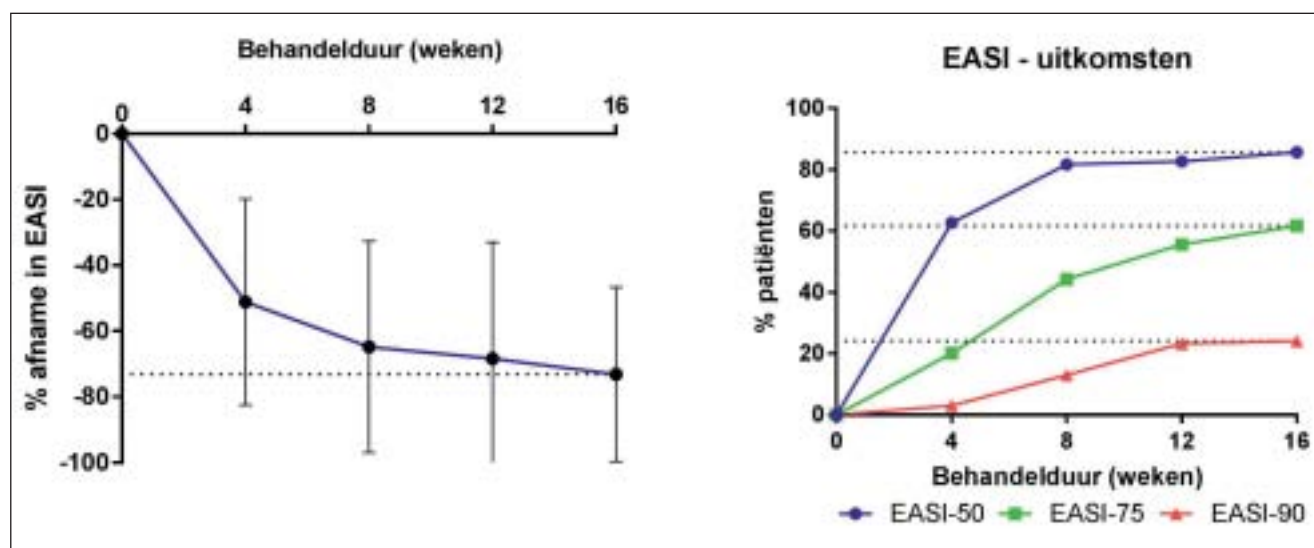
van dupilumab was er sprake van een matig-ernstig CE met een mediane EASI-score van 20 (IQR 15). Het betrof een moeilijk behandelbare patiëntengroep waarvan 84 patiënten (61%) eerder zonder succes waren behandeld met  $\geq 2$  orale immunosuppressiva. De klinische effectiviteit van dupilumab was gunstig, de gemiddelde EASI-score daalde met 73% na 16 weken behandeling met dupilumab ten opzichte van baseline (figuur 1) (tabel 2). Van de 136 patiënten die het 16-weekenpunt bereikten behaalden 114 (85%) patiënten de EASI-50, 82 (62%) patiënten de EASI-75 en 32 (24%) patiënten de EASI-90 (figuur 1). De gemiddelde jeukscore (NRS-jeuk) daalde met 54% na 16 weken behandeling met dupilumab (figuur 2). Ook andere PROs zoals de POEM, kwaliteit van leven (DLQI) en angst en depressie verbeterden aanzienlijk onder behandeling met dupilumab (figuur 2).

### Klinisch relevante respons

Van 129 (95%) patiënten waren voldoende data beschikbaar om een klinisch relevante respons te definiëren na 16 weken behandeling met dupilumab. Een grote meerderheid van deze patiënten (89%) behaalde een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling op basis van een klinisch relevante verbetering op één van de drie hoofddomeinen (EASI, NRS-jeuk en kwaliteit van leven) van CE (figuur 3).

### Bijwerkingen

Bij twee patiënten werd behandeling met dupilumab gestaakt tijdens de 16-weeken-follow-upperiode. Bij beide patiënten was er sprake van oogproblematiek in de voorgeschiedenis en ontwikkelden er significante oogklachten gedurende behandeling met dupilumab. Vanwege de oogklachten bij deze al gepredisponerde patiënten werd behandeling met dupilumab na twaalf weken op advies van de oogarts gestaakt. Oogklachten waren de meest gerapporteerde bijwerking tijdens behandeling met dupilumab in dit dagelijkse praktijkcohort (tabel 3). Van de 138 patiënten ontwikkelden 34 (25%) geïrriteerde ogen (symptomen van droge ogen, jeuk en tranen) en 47 (34%) nieuwe of toenemende klachten van conjunctivitis



Figuur 1. Afname van EASI-score ten opzichte van baseline en percentage patiënten dat de EASI-50, EASI-75 en EASI-90 behaalde na 16 weken behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.



(symptomen en verschijnselen zoals roodheid van de conjunctiva). Van de 47 patiënten met een conjunctivitis was er bij 27 patiënten sprake van matig tot ernstige klachten waarbij behandeling met oculaire anti-inflammatoire therapie nodig was. Van de 47 patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende behandeling met dupilumab hadden 35 (76%) patiënten pre-existente, allergische conjunctivitisklachten. Echter, bij alle patiënten was er sprake van een significante toename van oogklachten of verandering van oogklachten gedurende behandeling met dupilumab. Ernst van het eczeem en patiëntgerapporteerde voorgeschiedenis van conjunctivitis op baseline waren geen voorspellers voor het ontwikkelen van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab.

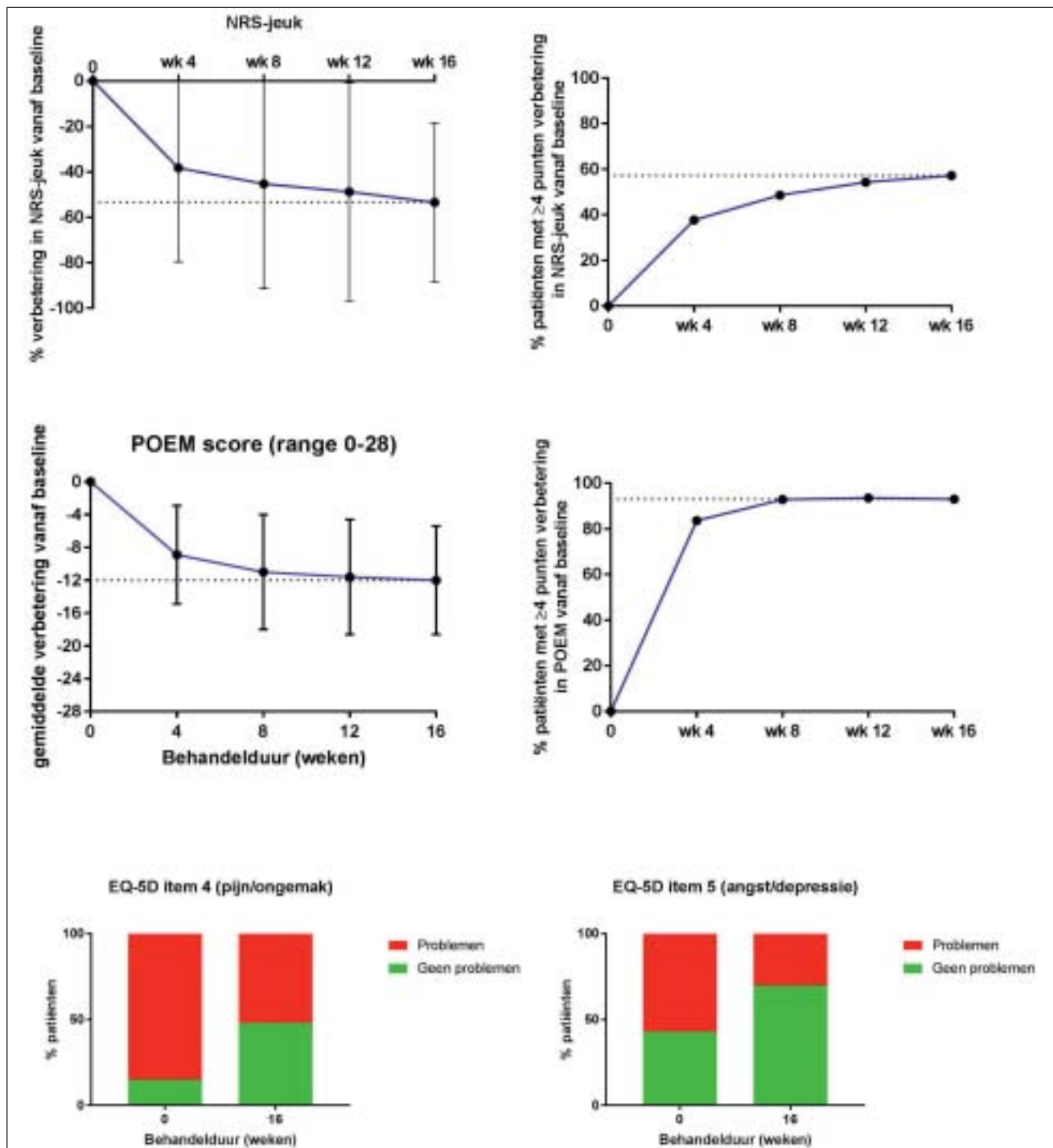
Van de 138 patiënten was er bij 45 (33%) sprake van een eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ ) voor start van behandeling met dupilumab. Het aantal patiënten met een eosinofilie nam toe tijdens de behandeling met dupilumab tot 67 (49%) patiënten na 4 weken, 78 (57%) patiënten na 8 weken, 76 (55%) patiënten na 12 weken en 78 (57%) patiënten na 16 weken behandeling. De eosinofilie leidde niet tot klinische symptomen en was geen reden om de behandeling met dupilumab te staken. Overige relatief frequent gerapporteerde bijwerkingen waren

Tabel 3. Gerapporteerde bijwerkingen gedurende behandeling met dupilumab.

| Aantal patiënten met, n (%)                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Reactie ter plaatse van de injectieplaats                                              | 7 (5,1)   |
| Vermoeidheid                                                                           | 6 (4,3)   |
| Gastro-intestinale klachten                                                            | 7 (5,1)   |
| Herpes simplex                                                                         | 4 (2,9)   |
| Hoofdpijn                                                                              | 14 (10,1) |
| Haaruitval                                                                             | 5 (3,6)   |
| Griepachtige klachten                                                                  | 3 (2,2)   |
| Blfaritis                                                                              | 4 (2,9)   |
| Geïrriteerde ogen                                                                      | 34 (24,6) |
| (Allergische) conjunctivitis                                                           | 47 (34,1) |
| Milde conjunctivitis                                                                   | 20 (14,5) |
| Matig tot ernstige conjunctivitis (behandeld met oculaire anti-inflammatoire therapie) | 27 (19,6) |
| Bloed eosinofilie ( $\geq 0,45 \times 10^9/L$ )                                        |           |
| Screening                                                                              | 45 (32,6) |
| 4 weken                                                                                | 67 (48,6) |
| 8 weken                                                                                | 78 (56,5) |
| 12 weken                                                                               | 76 (55,1) |
| 16 weken                                                                               | 78 (56,5) |

Tabel 2. Klinische uitkomsten gedurende behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.

|                                                                                                 | Baseline (n = 138) | Week 4 (n = 138) | Week 8 (n = 138) | Week 12 (n = 138) | Week 16 (n = 136) | p-waarde |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Gebruik van orale corticosteroïden, n (%)                                                       | 37 (26,8)          | 23 (16,8)        | 14 (10,2)        | 11 (8,0)          | 9 (6,6)           | -        |
| EASI-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                                              | 21,8 (11,1)        | 10,0 (7,1)       | 6,9 (5,4)        | 6,1 (5,6)         | 5,9 (6,6)         | 0,000    |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 3 (2,2)            | 1 (0,7)          | 4 (2,9)          | 2 (1,4)           | 0 (0)             | -        |
| $\Delta$ EASI vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                            | -                  | -12,1 (9,9)      | -15,0 (10,6)     | -15,7 (10,7)      | -16,3 (10,9)      |          |
| $\Delta$ EASI % vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                          | -                  | -51,1 (31,4)     | -64,8 (32,2)     | -68,4 (35,5)      | -73,1 (26,5)      |          |
| EASI-50, n (%)                                                                                  | -                  | 84 (62,7)        | 107 (81,7)       | 110 (82,7)        | 114 (85,7)        |          |
| EASI-75, n (%)                                                                                  | -                  | 27 (20,1)        | 58 (44,3)        | 74 (55,6)         | 82 (61,7)         |          |
| EASI-90, n (%)                                                                                  | -                  | 4 (3,0)          | 17 (13,0)        | 31 (23,3)         | 32 (24,1)         |          |
| Gemiddelde wekelijkse NRS-jeuk, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                          | 6,9 (2,1)          | 3,9 (2,3)        | 3,4 (2,3)        | 3,2 (2,3)         | 3,1 (2,2)         | 0,000    |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 1 (0,7)            | 1 (0,7)          | 2 (1,4)          | 1 (0,7)           | 0 (0)             |          |
| $\Delta$ Gemiddelde wekelijkse NRS-jeuk % vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                | -                  | -38,3 (41,3)     | -45,3 (46,2)     | -48,8 (48,0)      | -53,5 (35,0)      | -        |
| Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in wekelijkse NRS-jeuk vanaf baseline, n(%) | -                  | 52 (37,7)        | 67 (48,6)        | 75 (54,3)         | 79 (57,2)         |          |
| DLQI-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                                              | 13,4 (7,2)         |                  |                  |                   | 4,3 (4,2)         | 0,000    |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 2 (1,4)            |                  |                  |                   | 1 (0,7)           |          |
| $\Delta$ DLQI vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                            | -                  | -                | -                | -                 | -9,2 (6,3)        | -        |
| Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in DLQI-score vanaf baseline, n(%)          |                    |                  |                  |                   | 102 (77,9)        |          |
| POEM-score, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                                              | 19,7 (5,5)         | 10,5 (6,2)       | 8,6 (5,8)        | 7,8 (6,0)         | 7,7 (5,9)         | 0,000    |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 3 (2,2)            | 9 (6,5)          | 4 (2,9)          | 5 (3,6)           | 0 (0)             |          |
| $\Delta$ POEM vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                                            | -                  | -8,9 (6,0)       | -11,0 (7,0)      | -11,6 (7,0)       | -12,0 (6,6)       | -        |
| Proportie patiënten met $\geq 4$ punten verbetering in POEM-score, n(%)                         | -                  | 102 (83,6)       | 117 (92,9)       | 116 (93,5)        | 119 (93,0)        |          |
| $\Delta$ POEM item 1 (jeuk) vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                              | -                  | -1,4 (1,4)       | -1,7 (1,5)       | -1,8 (1,5)        | -1,9 (1,5)        |          |
| $\Delta$ POEM item 2 (slaap) vanaf baseline, gemiddelde ( $\pm$ SD)                             | -                  | -1,5 (1,5)       | -1,7 (1,5)       | -1,8 (1,5)        | -1,8 (1,6)        |          |
| EQ-5D item 4 (pijn/ongemak): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)         | 20 (14,7)          | -                | -                | -                 | 63 (48,1)         | -        |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 2 (2,2)            |                  |                  |                   | 5 (3,7)           |          |
| EQ-5D item 5 (angst/depressie): proportie patiënten dat 'geen problemen' rapporteert, n(%)      | 58 (42,6)          | -                | -                | -                 | 92 (70,2)         | -        |
| Missende waarde, n (%)                                                                          | 2 (2,2)            |                  |                  |                   | 5 (3,7)           |          |



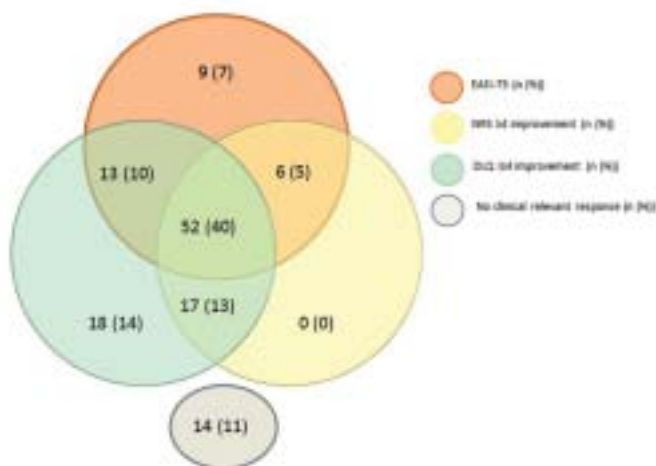
Figuur 2. Patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROs) gedurende behandeling met dupilumab in de dagelijkse praktijk.

hoofdpijn bij 14 (10%) patiënten, reactie ter plaatse van de injectieplaats bij 7 (5%) patiënten en gastro-intestinale klachten bij 7 (5%) patiënten.

## DISCUSSIE

Deze studie laat zien dat dupilumab effectief is in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar CE behandeld in de dagelijkse praktijk. Behandeling met dupilumab gaf significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem en leidde tot verbetering van patiëntgerapporteerde uitkomsten zoals jeuk en kwaliteit van leven.

De klinische effectiviteit van dupilumab in deze studie is vergelijkbaar met resultaten uit de fase 3-klinische studies. [1-3] De EASI-75, die als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt in de fase 3-klinische studies werd behaald door 62% van de patiënten in dit dagelijkse praktijkcohort vergeleken met 44-69% in de fase 3-studies. Data uit prospectieve dagelijkse praktijkregisters zoals het BioDay-register zijn belangrijk om resultaten verkregen uit klinische trials te vertalen naar de dagelijkse praktijk. In klinische trials worden patiënten vaak zorgvuldig gescreend



Figuur 3. Aantal patiënten met een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab (EASI-75 en/of  $\geq 4$  punten verbetering van NRS-jeuk en/of  $\geq 4$  punten verbetering van DLQI).

op basis van strikte in- en exclusiecriteria. Patiëntkarakteristieken zoals comorbiditeit en therapeutische voorgeschiedenis kunnen het behandelingsucces beïnvloeden en verschillen vaak tussen patiënten geïncludeerd in klinische trials en patiënten behandeld in de dagelijkse praktijk.

In de dagelijkse praktijk is het belangrijk criteria te hebben op basis waarvan besloten kan worden dupilumab te continueren of te staken. Bij deze beslissing zijn patiëntgerapporteerde uitkomsten erg belangrijk, zo niet doorslaggevend. Bij een beperkte daling van de EASI-score, maar een sterke verbetering van de jeuk en/of kwaliteit van leven is voortzetting van de behandeling vaak gewenst. Bovendien zien we soms bij patiënten bij een zeer chronisch, gelichenificeerd eczeem dat de daling van de EASI-score langer kan duren dan 16 weken. In deze studie hebben we een klinisch relevante respons gedefinieerd op basis van een klinisch relevante verbetering op één van de drie hoofddomeinen van eczeem (symptomen, verschijnselen en kwaliteit van leven). Op basis van deze criteria behaalde een grote meerderheid van de patiënten (89%) behandeld met dupilumab een klinisch relevante respons na 16 weken.

Conjunctivitis was de meest gerapporteerde bijwerking (34% van de patiënten) in dit dagelijkse praktijkcohort en dit lag hoger in vergelijking met de aantallen gerapporteerd in de fase 3-studies (5-28%) [1-3], wat mogelijk veroorzaakt kan worden door verhoogde aandacht voor deze bijwerking. Patiëntgerapporteerde voorgeschiedenis van conjunctivitis en ernst van het eczeem op baseline waren geen voorspellers voor het ontwikkelen van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab. Alle patiënten met matig-ernstige klachten werden onderzocht door een gespecialiseerd oogarts alvorens de diagnose matig-ernstige conjunctivitis werd bevestigd. In een recente studie van onze onderzoeksgroep werden opvallend lage aantallen slijmbekercellen (gobletcellen) gezien in conjunctivabiopsen van zes patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende behandeling met dupilumab. [4]

Mogelijk dat blokkade van IL-13 door dupilumab leidt tot een afname van het aantal gobletcellen en daarmee de productie van mucus, wat zou kunnen resulteren in een irritatieve conjunctivitis.

In deze studie werden verhoogde gehalten eosinofiele granulocyten geobserveerd gedurende behandeling met dupilumab. Eosinofilie werd tevens gezien in klinische trials bij patiënten behandeld met dupilumab voor allergisch astma, eczeem of chronische sinusitis en neuspoliepen. [5-7] De hypothese voor deze (voorbijgaande) eosinofilie gedurende behandeling met dupilumab is dat door blokkade van IL-4 en IL-13, betrokken bij de overleving, activatie en migratie van eosinofiele granulocyten naar de weefsels, deze migratie afneemt, maar dat de aanmaak van eosinofiele granulocyten in het beenmerg niet wordt beïnvloed. Mogelijk treedt hierdoor stapeling op van eosinofiele granulocyten in de perifere circulatie.

## CONCLUSIE

Concluderend liet deze studie zien dat behandeling met dupilumab leidde tot een significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem, in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar eczeem, behandeld in de dagelijkse praktijk. Een grote meerderheid van de patiënten behaalden een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab. De meest gerapporteerde bijwerking was conjunctivitis en op dit moment is verder onderzoek gaande naar deze klinisch relevante bijwerking van dupilumab. Toekomstige, langetermijn dagelijkse praktijkdata uit het BioDay-register zijn belangrijk om de langetermijneffectiviteit en -veiligheid van dupilumab verder te onderzoeken

## LITERATUUR

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
2. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083-101.
3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
4. Bakker DS, Ariëns LFM, van Luijk C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2018 dec 30.
5. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(5):469-79.
6. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2475-85.
7. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.

## SAMENVATTING

De effectiviteit en veiligheid van dupilumab ( $\pm$  lokale corticosteroïden) bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) werd aangetoond in fase 3-klinisch studies. Op dit moment zijn er weinig data beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van dupilumab-behandeling in de dagelijkse praktijk. Het doel van deze studie was om de klinische effectiviteit van 16 weken behandeling met dupilumab te evalueren in een cohort patiënten met matig tot ernstig CE behandeld in de dagelijkse praktijk. Data werden geëxtraheerd uit het BioDay-register, een prospectief multicenter register. De 16-wekeneffectiviteit van dupilumab-behandeling werd geëvalueerd met behulp van het aantal patiënten dat de EASI-50 en EASI-75 behaalden. Daarnaast werden ook patiëntgerapporteerde uitkomsten geëvalueerd zoals de POEM, DLQI en NRS-jeuk. Op basis van een combinatie van de 3 hoofddomeinen van CE (EASI, NRS-jeuk, DLQI) werd een klinisch relevante respons gedefinieerd. In totaal werden 138 patiënten behandeld met dupilumab in de dagelijkse praktijk geïnccludeerd. Het betrof een moeilijk behandelbare patiëntengroep waarvan 84 patiënten (61%) eerder zonder succes waren behandeld met  $\geq 2$  orale immunosuppressiva. Na 16 weken behandeling met dupilumab daalde de gemiddelde EASI-score met 73%. De EASI-50 werd gehaald door 114 (86%) en de EASI-75 door 82 (62%) patiënten na 16 weken behandeling met dupilumab. Ook patiëntgerapporteerde uitkomsten zoals jeuk, slaap en kwaliteit van leven verbeterden significant tijdens de behandeling met dupilumab. Een klinisch relevante respons werd behaald door 89% van de patiënten na 16 weken behandeling. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren conjunctivitis bij 47 (34%) en eosinoflie bij 78 (57%) patiënten.

Concluderend laat deze studie zien dat behandeling met dupilumab leidde tot een significante verbetering van symptomen en verschijnselen van eczeem in een groot cohort patiënten met een moeilijk behandelbaar eczeem behandeld in de dagelijkse praktijk. Een grote meerderheid van de patiënten behaalde een klinisch relevante respons na 16 weken behandeling met dupilumab.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – dupilumab – biologic – dagelijkse praktijk

## SUMMARY

The effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) has been demonstrated in phase III clinical trials. At this moment, daily practice data on dupilumab treatment with respect to clinical effectiveness and safety are scarce. The objective of this study was to study the clinical effectiveness of 16 weeks treatment with dupilumab in adult patients with moderate to severe AD in daily practice. Data were extracted from the BioDay registry, a prospective multicenter registry. Sixteen-weeks clinical effectiveness of dupilumab was expressed as number of patients achieving EASI-50, EASI-75 as well as patient reported outcome measures (POEM, DLQI, NRS-pruritus). A clinically relevant response was defined based on thresholds in one or more outcomes of the 3 major AD domains (EASI, NRS-pruritus, DLQI). In total, 138 patients treated with dupilumab in daily practice were included. This cohort included patients with very difficult-to-treat AD with 84 patients (61%) who failed treatment on  $\geq 2$  immunosuppressive drugs. At week 16, the mean percent change in EASI score was 73%. The EASI-50 and EASI-75 was achieved by 114 (86%) and 82 (62%) patients after 16 weeks of treatment. Also patient-reported outcomes including sleep, itch and quality of life significantly improved during dupilumab treatment. A clinically relevant response was achieved by 89% of the patients after 16 weeks of treatment. The most reported side effects were conjunctivitis in 47 (34%) and eosinophilia in 78 (57%) patients. In conclusion, treatment with dupilumab significantly improved signs and symptoms of AD in patients with very difficult-to-treat AD in a daily practice setting with the majority of patients achieving a clinically relevant response after 16 weeks of treatment.

## KEYWORDS

atopic dermatitis –, dupilumab – biologic – daily practice

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieneke Ariëns

E-mail: L.f.m.ariens@umcutrecht.nl





# Itraconazol bij 'red face' tijdens dupilumabbehandeling

F. de Beer<sup>1</sup>, I. Haeck<sup>2</sup>, D. Bakker<sup>1</sup>, L. Ariëns<sup>1</sup>, J. van der Schaft<sup>3</sup>, M. van Dijk<sup>4</sup>, M. de Bruin-Weller<sup>5</sup>

Dupilumab, een volledig humaan, monoclonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor alfasubunit, is de eerste biologic voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). Dupilumab is sinds januari 2018 geregistreerd en beschikbaar voor de Nederlandse markt. In de dagelijkse praktijk worden soms bijwerkingen gezien die niet gerapporteerd zijn in klinische studies. In drie casus beschrijven we het optreden van de zogeheten *red face* tijdens dupilumabbehandeling met een goede respons op behandeling met itraconazol oraal.



Figuur 1. Casus 1. A. Vóór behandeling met itraconazol.  
B. Tijdens behandeling met itraconazol.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Casus 1

Op ons eczeemspreekuur zagen wij een man van 39 jaar die sinds 3 maanden werd behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken in verband met zijn constitutioneel eczeem (CE). Initieel was er een significante verbetering van het eczeem zichtbaar over het gehele lichaam. Echter, na 11 weken ontstond er verergering van jeuk- en pijnklachten in het gelaat gepaard gaande met roodheid en forse schilfering. De huidafwijkingen reageerden onvoldoende op lokale corticosteroiden. Bij dermatologisch onderzoek zagen we in het gelaat doorlopend tot in de hals en nek diffuus geïndureerde erythemato-squameuze huidafwijkingen (figuur 1A). Klinisch paste dit beeld goed bij een zogenoemde head-and-neck dermatitis (HND). Wegens het pijnlijke aspect werd voor de differentiële diagnose nog gedacht aan een atypische rosacea. Gezien het ontstaan van nieuwe huidafwijkingen met slechte respons op lokale corticosteroiden tijdens behandeling met dupilumab werd er een biopsie afgenomen (figuur 2).

Het histologisch onderzoek liet een prominente parakeratose zien met daarin talrijke neutrofiële granulocyten, deels neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming. De epidermis was psoriasiform verbreed en vertoonde acanthose met verlengde retelijsen en spongiose. In de dermis was een dichte infiltraat van lymfocyten, neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten die alle deels overgrijpen op het aanwezige epitheel. Er werd geen *Malassezia* aangetroffen in het biopsaat. Samengevat was de histopathologie passend bij een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem. Er waren geen tekenen van een rosacea. In het bloed werd een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* (m227) aangetroffen, namelijk 48,50 kU/l (ref. waarden 0,0-0,34 kU/l).

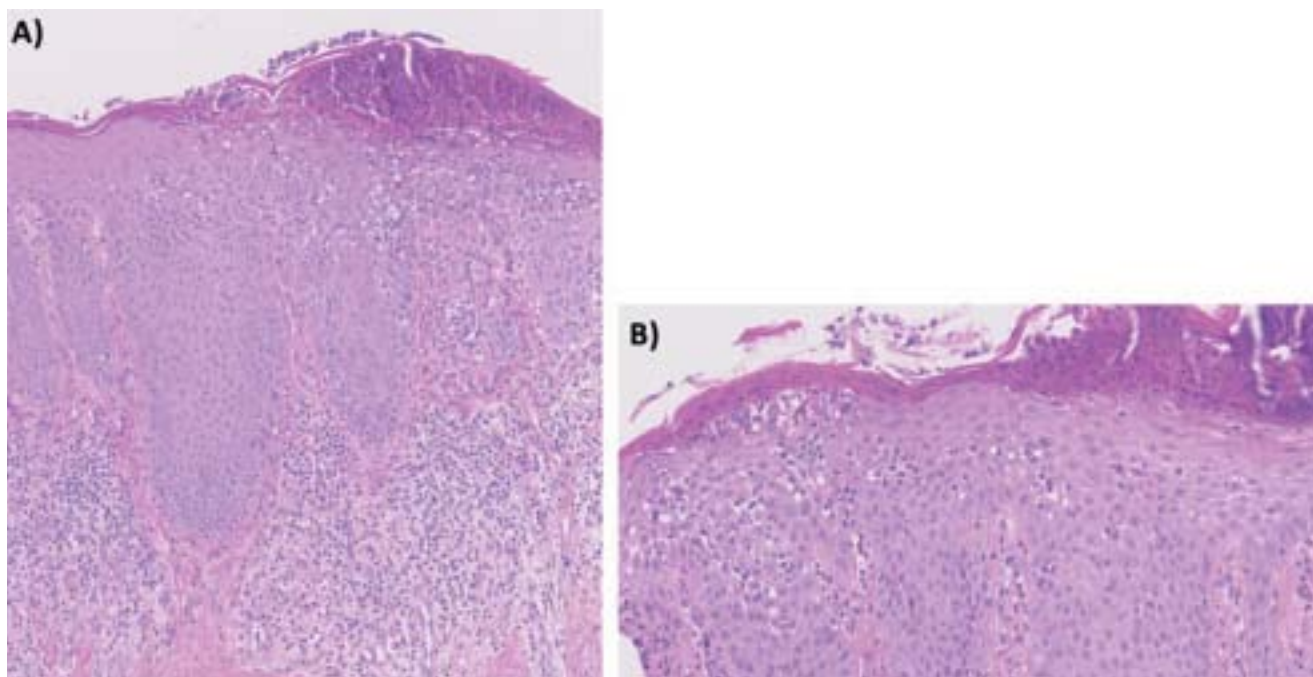
<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft

<sup>3</sup> Aios dermatologie en post-doc onderzoeker eczeem, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 2. Histopathologische bevindingen aangedane huid casus 1.

A. Parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming, verlengde retelijsten en spongiose in de epidermis. In de dermis een dens infiltraat met overwegend lymfocyten en neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten.

B. Neutrofiële granulocyten migratie door het epitheel met subcorneale pustelvorming.

Vanwege een sterke verdenking op de klinische diagnose HND werd er direct gestart met itraconazol 200 mg per dag gedurende veertien dagen. Na één week waren de klachten anamnestic significant afgenomen. Dit werd bij een controleconsult na een behandeling van in totaal twee weken ook geobjectiveerd (figuur 1B). Gezien de goede respons werd besloten de behandelduur met itraconazol 200 mg per dag te verlengen tot ten minste 8 weken. Behandeling met dupilumab werd voortgezet.

## Casus 2

Een man van 29 jaar werd op de polikliniek Dermatologie van het Reinier de Graaf ziekenhuis in Delft behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken vanwege CE. Aanvankelijk was de behandeling met dupilumab effectief, maar na circa 6 maanden ontstonden er rode, schilferende en branderige huidafwijkingen in het gelaat die niet goed reageerden op lokale corticosteroiden. De pijn stond op de voorgrond en de huid voelde strak aan. Onder de werkdiagnose rosacea werd hij een periode behandeld met ivermectinecrème, echter zonder resultaat. Wegens onduidelijkheid over de diagnose werd er een biopsie afgenomen. Daarnaast werden er plakproeven ingepland om een allergisch contacteczeem uit te sluiten. Na telefonisch overleg werd patiënt verwezen naar het multidisciplinaire eczeemspreekuur van het UMC Utrecht. Aldaar zagen we een fors erytheem in het gelaat met diffuus fijne squamæ rondom de ogen, op het voorhoofd en op het behaarde hoofd. Voor de differentiële diagnose werd er gedacht aan een HND, seborroïsch eczeem, een toxicodermie of een allergisch contacteczeem. Plakproeven verricht in Delft lieten behoudens een positieve reactie op cocamidopropylbetaine geen andere dan

eerder aangetoonde relevante contactallergieën zien.

Revisie van het huidbiopt uit het Reinier de Graaf ziekenhuis toonde een vergelijkbaar histologisch beeld als bij casus 1. Opvallend ook in dit biopsie was de prominente parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten in het epitheel met op de achtergrond een beeld van eczeem. Er werd geen *Malassezia* aangetroffen in het biopsie. Patiënt werd op basis van de klinische diagnose HND behandeld met itraconazol 200 mg per dag gedurende 2 weken. Tijdens een controleconsult vertelde patiënt dat het huidbeeld verbeterd was, waarop werd besloten de itraconazol 200 mg per dag te continueren tot ten minste 8 weken. Behandeling met dupilumab werd voortgezet.

## Casus 3

Een man van 46 jaar bekend met CE werd bij ons behandeld met dupilumab 300 mg per 2 weken. Bij een regulier controleconsult na ongeveer 5 maanden dupilumabbehandeling was er sprake van plots ontstane verergering van forse roodheid in het gelaat, met als voornaamste klacht jeuk. Behandeling met lokale corticosteroiden had geen effect. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een vurig erytheem in het gelaat doorlopend tot hals en nek met milde induratie en enkele teleangiëctasieën. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een HND of een atypische rosacea. Als proefbehandeling werd er gestart met itraconazol 200 mg per dag. Er werd geen biopsie afgenomen. Na 4 weken werd er een significante verbetering van het huidbeeld in de hoofd-halsregio geobserveerd. Ook de jeuk was aanzienlijk afgenomen. Gezien het goede effect van de behandeling werd besloten de itraconazol 200 mg per dag te continueren tot een behandelperiode van maximaal 3 maanden. De behandeling met dupilumab werd voortgezet.

## BESPREKING

HND is een klinische diagnose en kan voorkomen bij CE-patiënten vanaf de adolescentie. HND kenmerkt zich door erythematosquameuze patches en plaques hoofdzakelijk aanwezig in de hoofd-halsregio. De huidafwijkingen gaan gepaard met jeuk en reageren vaak onvoldoende op lokale corticosteroiden. De *Malassezia furfur* speelt mogelijk een rol bij HND. Deze behoort tot de normale huidflora en is met name aanwezig in gebieden met veel talgklieren. [1] Door een verstoorde huidbarrière bij CE-patiënten kan de *Malassezia furfur* makkelijker doordringen in de huid wat kan leiden tot activatie van keratinocyten. Antigenpresentatie van *Malassezia*-antigen aan T-cellen via dendritische cellen kan leiden tot IgE-productie door B-cellen. In een Nederlandse studie uit 2004 bleek dat alle patiënten met CE en HND een verhoogd specifiek serum IgE voor *Malassezia* hadden, terwijl dit maar in 13,6% van de CE-patiënten zonder HND gevonden werd. [1,2] Een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* is kenmerkend voor patiënten met CE en HND en wordt niet gevonden bij patiënten met seborroïsch eczeem of pityriasis versicolor waarbij de *Malassezia furfur* in de etiologie waarschijnlijk ook een rol speelt. [1,3] Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies tonen een significante verbetering van HND na behandeling met systemische antimycotica. [1,4-6] Zowel itraconazol als ketoconazol 200 mg per dag met een behandelduur van 1 tot 2 maanden kan gegeven worden. Zo nodig kan de behandeling met 200 mg tweewekelijks gecontinueerd worden. Itraconazol heeft de voorkeur omdat de kans op hepatotoxiciteit kleiner is. Vanwege de positieve resultaten na behandeling met systemische antimycotica en de verhoogde waarde van het specifiek IgE voor *Malassezia* in het bloed, is de gedachte ontstaan dat de *Malassezia furfur* mogelijk een rol speelt in de etiologie van HND.

De histopathologische kenmerken van HND zijn onbekend. Het histopathologisch beeld van de casuïstiek die wij beschrijven, toont een prominente aanwezigheid van parakeratose met talrijke neutrofiële granulocyten in het epitheel, neigend tot intra- en subcorneale pustelvorming. Naast de psoriasiforme verbrede epidermis en de verlengde retelijsen wordt er ook een beeld van eczeem gezien met spongiose en enkele eosinofiele granulocyten. Er zijn geen kenmerken van rosacea aanwezig. Vanwege de neutrofiële granulocyten is een seborroïsch eczeem minder waarschijnlijk. Histopathologisch lijkt er sprake te zijn van een reactief beeld, waarbij de *Malassezia furfur* mogelijk als trigger fungeert.

## CONCLUSIE

Op basis van de klinische verschijnselen, de goede respons op itraconazol en de verhoogde waarde van het specifiek IgE voor *Malassezia* in het serum wordt de klinische diagnose HND bij de beschreven patiënten gesteld. De histopathologie toont een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem. Het lijkt een reactief beeld met als mogelijke trigger de *Malassezia furfur*. Bij patiënten die zich presenteren met de zogenoemde *red face* tijdens behandeling met dupilumab wordt behandeling met itraconazol 200 mg per dag gedurende ten minste acht weken geadviseerd.

## LITERATUUR

1. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):125-36.
2. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000;55(11):1056-8.
3. Nordvall SL, Lindgren L, Johansson SG, Johansson S, Petrini B. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patients with very high serum total IgE. *Clin Exp Allergy* 1992;22(8):756-61.
4. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001;56(6):512-7.

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

## SAMENVATTING

Wij presenteren drie patiënten met een exacerbatie van erythematosquameuze huidafwijkingen in het hoofd-halsgebied met jeuk- en pijnklachten tijdens dupilumabbehandeling voor constitutioneel eczeem (CE). Het klinisch beeld past goed bij een *head-and-neck* dermatitis wat gezien wordt als een klinische variant van CE. De histopathologie toont een neutrofiële dermatose met op de achtergrond een beeld van eczeem en geen kenmerken van rosacea. In het serum wordt een verhoogd specifiek IgE voor *Malassezia* gevonden. Behandeling met itraconazol oraal heeft goed effect.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – dupilumab – red face – head-and-neck dermatitis

## SUMMARY

We present three patients who developed pronounced redness and scaling in the face, head and neck during treatment with dupilumab indicated for atopic dermatitis (AD). Clinically, these patients suffered from head-neck dermatitis, which is a subtype of AD. Histopathological results showed a remarkable neutrophilic dermatosis with an eczematous background and no characteristics of rosacea. We found an elevated serum level of specific IgE for *Malassezia*. Treatment with oral itraconazole showed a good clinical response.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – dupilumab – red face – head and neck dermatitis

## CORRESPONDENTIEADRES

Fleur de Beer

E-mail: [f.s.a.debeer-2@umcutrecht.nl](mailto:f.s.a.debeer-2@umcutrecht.nl)



# Smeer wijzer: de Zalfapp

F. Schussler-Raymakers<sup>1</sup>, J. de Groot<sup>1</sup>, B. Arents<sup>2</sup>, M. de Bruin-Weller<sup>3</sup>, M. de Graaf<sup>3</sup>

**Maak kennis met de nieuwe applicatie *Zalfapp, smeewijzer*. Deze gratis applicatie voor smartphones en tablets is speciaal ontwikkeld voor alle huidaandoeningen, die behandeld worden met dermatocorticosteroïden en/of emolliëns. De zalfapp geeft uitleg en informatie over het gebruik van dermatocorticosteroïden en emolliëns. De zalfapp is ontwikkeld door de afdeling Dermatologie en Allergologie van het UMC Utrecht, in samenwerking met patiënten en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE).**

Veel patiënten binnen de dermatologische praktijk hebben een chronische inflammatoire huidaandoening waarvoor behandeling met dermatocorticosteroïden wordt ingezet. [1] Hoewel deze behandeling vaak effectief is, bestaat er bij zowel patiënten als zorgverleners regelmatig een angst voor de mogelijke bijwerkingen van deze therapie, de welbekende corticofobie. [2] De minimale en met name inconsequente informatie die patiënten en verzorgers ontvangen van zorgverleners lijkt deze corticofobie te versterken. [2,3] Door aan patiënten adequate en consequente informatie te verstrekken over de effectiviteit en veiligheid van behandeling met derma-

tocorticosteroïden en hen inzicht te geven in hun eigen ziekteproces neemt de therapietrouw toe. [4,5] Digitale zorg, bijvoorbeeld in de vorm van *mobile Health*, kan de informatieverstrekking aan patiënten verbeteren en hun ziekte-inzicht vergroten. [6] Daarom heeft de afdeling Dermatologie en Allergologie van het UMC Utrecht, in samenwerking met de VMCE, de zalfapplicatie *Zalfapp, smeewijzer* ontwikkeld. Wij hopen hiermee een groot publiek (patiënten, apothekers en zorgverleners) te bereiken en een hulpmiddel te bieden bij de behandeling van chronische huidpatiënten in uw dagelijkse praktijk.



Figuur 1. Hoofdt thema's van de 'Zalfapp, smeewijzer'.

<sup>1</sup> Verpleegkundig specialist, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Patiëntvertegenwoordiger Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem, Nijkerk

<sup>3</sup> Dermatoloog, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht





Figuur 2. Afbeeldingen van de 'Zalfapp, smeewijzer'.

## ZALFAPP SMEERWIJZER

De Zalfapp, smeewijzer biedt uw patiënt:

- Vier hoofdthema's met informatie over: zalven, jeuk, mijn behandelplan, en tips en animatiefilmpjes. De vier hoofdthema's zijn uitgesplitst in deelthema's (figuur 1).
- Informatie over de manier van aanbrengen van de zalven, over de juiste hoeveelheid dermatocorticosteroiden volgens de vingertopmethode en over het afbouwen van dermatocorticosteroiden met behulp van afbouwschema's. Er wordt hierbij gebruikgemaakt van geschreven tekst en animatiefilmpjes met gesproken tekst.
- Een persoonlijk behandelplan van de patiënt kan worden ingevoerd en geëxporteerd worden naar de agenda van de telefoon of tablet. Zij kunnen instellen dat er een reminder wordt verstuurd als zij moeten smeren of hun medicatie moeten innemen.

## CONCLUSIE

De Zalfapp, smeewijzer wordt getest door patiënten en zorgverleners; daarna zal deze gratis beschikbaar zijn in de App Store en Google Play voor toepassing op Apple en Android smartphones en tablets. De zalfapp zal in de toekomst ook verkrijgbaar zijn in meerdere talen.

Mocht u vragen hebben over de zalfapp dan kunt u contact opnemen met de auteurs van dit artikel.

*Raad uw patiënten met een chronische inflammatoire huidaandoening, die worden behandeld met dermatocorticosteroiden en/of emolliëns, aan de zalfapp te downloaden! De zalfapp is gratis beschikbaar vanaf de lente/zomer van 2019.*

## LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Leidraad Dermatocorticosteroiden 2019.

2. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011;165(4):808-14.
3. Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, et al. Adherence with topical treatment is poor compared with adherence with oral agents: implications for effective clinical use of topical agents. *J Am Acad Dermatol* 2006 May;54(5 Suppl):S235-6.
4. Broeke A ten. Kennis vergroot therapietrouw. Internet site nemokenislink. Beschikbaar via: <https://www.nemokenislink.nl/publicaties/kennis-vergroot-therapietrouw>. Geraadpleegd op 21 oktober 2017.
5. Baardman J. Digitale zorg: de toekomst. Utrecht, Spectrum, 2005:43.
6. Whitehead L, Seaton P. The effectiveness of self-management mobile phone and tablet apps in long-term condition management: a systematic review. *J Med Internet Res* 2016;18(5):e97.

## TREFWOORDEN

app – topische therapie – eczeem – patiënteducatie

## KEYWORDS

app – topical treatments – eczema – patient education

Gemelde financiële belangenverstrengeling  
De Zalfapp, smeewijzer is financieel mogelijk gemaakt door Sanofi Genzyme, Dermacura, de VMCE en het UMC Utrecht.

## CORRESPONDENTIEADRES

Florine Schussler-Raymakers

E-mail: F.M.L.Raymakers@umcutrecht.nl



# Teledermatologie in lage- en middeninkomenlanden

B.D. van Rhijn<sup>1</sup>, E. Huizenga<sup>2</sup>, C. Timmers<sup>3</sup>, C.J.G. Sanders<sup>4</sup>

**Bij telegeneeskunde (telemedicine) wordt gebruikgemaakt van telecommunicatie en informatietechnologie om zorg te verlenen op afstand. Hierdoor kunnen zorgvragers en zorgverleners onafhankelijk van plaats en tijd met elkaar communiceren. Vanwege de visuele aard van dermatologisch onderzoek is telegeneeskunde waardevol voor de diagnostiek en behandeling van huidaandoeningen. Teledermatologie werd voor het eerst gebruikt in 1972, toen Amerikaanse dermatologen medewerkers van Logan Airport in Boston beoordeelden via een 'live' zwart-wit videoverbinding. [1]**

Teledermatologie kan op verschillende manieren worden ingezet. In Nederland gebruiken huisartsen teledermatologie voor laagdrempelig overleg met de dermatoloog, met als doel juiste triage en het beperken van onnodige verwijzingen. [2] Ook het toesturen van foto's door patiënten in e-consulten aan de dermatoloog is een vorm van teledermatologie. Daarnaast kan teledermatologie gebruikt worden om geografisch geïsoleerde patiënten toegang te bieden tot dermatologische zorg. [3] Meerdere studies tonen dat de accuratesse en betrouwbaarheid voor het stellen van de diagnose bij teledermatologie vergelijkbaar zijn met 'face-to-face'-poliklinische beoordeling. [4,5] Teledermatologie kent grofweg twee vormen. 'Live' interactieve teledermatologie gebruikt videotechnologie waarbij de betrokkenen gescheiden zijn in plaats maar niet in tijd. Bij 'store and forward' (SAF)-teledermatologie zijn betrokkenen gescheiden in plaats en tijd en wordt gebruikgemaakt van stilstaande digitale beelden voor communicatie, bijvoorbeeld met behulp van e-mail. SAF-teledermatologie kan worden gebruikt met simpele, goedkope en eenvoudig toepasbare apparatuur. [3] Dit maakt het aantrekkelijk voor toepassing in landen waar de financiële middelen en toegang tot gezondheidszorg beperkt zijn, en waar het aantal medisch specialisten per capita laag is. Een nadeel is dat het geen mogelijkheid biedt tot directe interactie met de patiënt of zorgverlener.

## LAGE- EN MIDDENINKOMENLANDEN

In sub-Sahara Afrika hebben de meeste mensen beperkte toegang tot zorg, vooral in afgelegen gebieden. In sommige gebieden zijn er slechts tien artsen per 100.000 inwoners, en geen dermatoloog, terwijl de prevalentie van huidziekten geschat wordt op 30% en huidziekten nummer 4 zijn op de lijst van redenen om een gezondheidscentrum te bezoeken. [6,7] Ter illustratie: in Mali waren er in 2015 slechts tien dermatologen op 17 miljoen inwoners, allen gevestigd in de hoofdstad. [7]

Veel huidziekten worden behandeld door medisch personeel dat niet in huidziekten is gespecialiseerd, binnen de context van andere belangrijke gezondheidsprogramma's gericht op inenting, malaria, tuberculose en hiv. Tegen deze achtergrond zijn er in diverse Afrikaanse landen teledermatologieprojecten opgestart. [6-9]

Het in 2007 opgerichte *Africa Teledermatology Project* (ATP) ondersteunt met behulp van SAF-teledermatologie het aanbieden van dermatologische zorg in 12 Afrikaanse landen. [6] Tussen 2007 en 2013 werden binnen het ATP 1229 consulten verricht. Aanvragers kregen gemiddeld na 1 week antwoord. Bij een vergelijkbaar project in Mali kreeg de aanvrager gemiddeld na 32 uur antwoord en werd een afname van 54% naar 12% gezien in het aantal casus met een onbekende diagnose. [7] Een beperking van het ATP was dat er vanwege de trage internetverbinding een zo eenvoudig mogelijk consultsysteem werd gebruikt, zonder gestandaardiseerd aanvraagformulier. [6] De acht zorgverleners die hun mobiele telefoon gebruikten, maakten vaker gebruik van teledermatologie dan zij die een computer nodig hadden, mogelijk vanwege het eenvoudigere gebruik en het toegankelijker en stabielere 3G-netwerk versus een onbetrouwbare internetverbinding.

## CONSULT ONLINE

Ook in Nederland is een teledermatologieplatform beschikbaar voor Artsen Internationale Gezondheidszorg en Tropengeneeskunde (AIGT): Consult Online. Consult Online is in 2008 opgericht door TROIE, de vereniging voor AIGT in opleiding. Het doel van Consult Online is het faciliteren van laagdrempelig en snel online advies van medisch specialisten aan AIGT werkzaam in het buitenland (kader 1). De aangesloten medisch specialisten geven belangeloos advies. Voor het insturen wordt gebruikgemaakt van een gestandaardiseerd aanvraagformulier (<http://troie.nl/consult-online>). De tropenarts kiest zelf

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Tropenarts, Sierra Leone

<sup>3</sup> Aios Arts Internationale Gezondheidszorg en Tropengeneeskunde, voorzitter Consult Online

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

| Kader 1. Kenmerken van teledermatologie in lage- en middeninkomenlanden. |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voordelen                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toegang tot (dermatologische) expertise in arme/afgelegen gebieden</li> <li>- Snel: binnen 1-2 dagen antwoord</li> </ul>                                                                                                                       |
| Nadelen                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niet geschikt voor acute problemen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| Uitdagingen                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beperkte mogelijkheden voor aanvullende diagnostiek en therapie</li> <li>- Trage, onbetrouwbare internetverbindingen</li> <li>- Beperkte follow-up: patiënten komen niet snel/vaak terug</li> </ul>                                            |
| Mogelijke verbeteringen                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestandaardiseerd format voor consultaanvragen met aandacht voor achtergrondinformatie over aanwezige diagnostische testen, mogelijkheden tot verwijzing en therapeutische interventies</li> <li>- Consult via mobiele telefoon app</li> </ul> |

naar welke specialismen het consult wordt gestuurd. Van belang is een goede casusbeschrijving, indien mogelijk met foto's en/of beeldvorming, een duidelijke consultvraag en toestemming van de patiënt. Er wordt gestreefd naar een antwoord binnen 48 uur.

In de periode 2008-2018 werden er via Consult Online 787 consulten verricht, waarvan 272 dermatologiecasus. Dermatologie was elk jaar het meest geconsulteerde specialisme. De consulten kwamen in 2018 uit Sierra Leone (53%), Papua Nieuw-Guinea (12%), Zimbabwe (9%), Tanzania (8%), Malawi (7%) en Oeganda, Zuid-Afrika, Suriname, Tajikistan, Burkina Faso, Griekenland, Ecuador, Guinee en Congo (allemaal 1%). De gemiddelde reactietijd was minder dan een dag en gemiddeld ontvingen consultvragers 2,4 reacties van specialisten. In 58% van de casus werd er advies gegeven over een differentiële diagnose (DD) en beleid, in 26% werd er alleen beleidsadvies gegeven en in 16% werd enkel meegedacht over de DD. Ingestuurde dermatologische casus betroffen een breed palet aan aandoeningen, waaronder cutane leishmaniasis, lepra, chromoblastomycosis, buruliulcus, kaposisarcoom, maar ook in Nederland bekendere aandoeningen als impetigo vulgaris, varicella en pityriasis alba.

## ILLUSTRATIEVE CONSULTEN UIT SIERRA LEONE

Een van de auteurs (EH), AIGT/tropenarts in een ruraal gelegen ziekenhuis in Sierra Leone, maakt geregeld gebruik van Consult Online (kader 2). De faciliteiten van het ziekenhuis zijn als volgt: vijftig opnamebedden, een polikliniek met laboratorium, echografie, een defect röntgenapparaat, en een eigen apotheek.

In het laboratorium kunnen basale testen worden verricht: hemoglobine, leukocyten, bezinking, malaria-, hiv- en syfilis-sneltest, ziehl-neelsenkleuring, urineonderzoek en faecesonderzoek op parasieten. Materiaal voor grampreparaten is aanwezig, maar de laborant is daarin nog onvoldoende ervaren. In Sierra Leone werkt geen dermatoloog. Er is één patholoog, maar die kan de vraag niet aan: op ingestuurde histologie komt geen antwoord. Wij presenteren twee consulten die zij tegen deze achtergrond diende.

### Casus 1

Een volwassen man, werkzaam als boer, presenteerde zich met jeukende uitslag aan zijn handen en voeten, met daarbij pijnlijke kloven (figuur 1). De behandelend tropenarts had in de DD excessief eelt en schimmelinfectie. De patiënt werd geadviseerd dagelijks zijn voeten te weken in water en daarna het eelt met een steen langzaam af te schuren. Ook werd griseovulvine per os voorgeschreven. Er werd een teleconsult ingediend voor de diagnose en behandeling, met antwoord van drie dermatologen binnen 24 uur. Zij beschreven de afwijkingen als volgt: bruine hyperkeratotische plaques met fissuren op beide voetzolen en handpalmen, scherp begrensd en symmetrisch, met als diagnose palmoplantaire keratoderma. Behandeladvies: verzachtende middelen en keratolytische zalven, en bij hevige jeuk tijdelijk een corticosteroidenzalf erbij. Een keratolytische zalf was niet aanwezig, een corticosteroidenzalf werd voorgeschreven. Een van de dermatologen wees erop dat salicylzuur ook in Whitfields zalf zit, dat een mogelijk alternatief kan bieden als keratolyticum.

### Kader 2. Persoonlijke ervaringen van Erdi Huizenga, tropenarts Sierra Leone.

"Als tropenarts kom je veel ziektebeelden tegen en soms is mijn kennis en ervaring niet genoeg om de patiënt te helpen. Verwijzen is vaak niet mogelijk, omdat er geen specialist is, of omdat de patiënt niet in staat is de verwijzing op te volgen. Soms is de oplossing niet eens erg ingewikkeld en ook goed mogelijk met de beperkte middelen die we hebben. Telemedicine geeft mij veel steun bij de behandeling van de meer specialistische aandoeningen. Zeker dermatologie laat zich hiervoor goed gebruiken, want een foto van de aandoening zegt al zeer veel voor een specialistisch oog. Dermatologie is bijna nooit zo acuut dat je niet op een antwoord kunt wachten.

De groep dermatologen die de consulten beantwoordt, is ervaren in de Afrikaanse setting waardoor hun adviezen vaak praktisch goed uitvoerbaar zijn. Doordat het een groep van dermatologen betreft, zijn er binnen twee dagen altijd al een of meer die geantwoord hebben."



Figuur 1. Palmoplantaire keratoderma bij een volwassen man.



Figuur 2 A. Acrolentigineus melanoom op de rechterhiel bij een 65-jarige vrouw. 2B. Excisiepreparaat.

## Casus 2

Een 65-jarige vrouw had sinds een jaar een wond op haar rechterschoonheid. Bij lichamelijk onderzoek werd op haar rechterhiel een grillige, erosieve plaque gezien met veel kleuren waaronder zwart, rood en blauwviolet (figuur 2A). In beide liezen waren enkele kleine lymfklieren palpabel. Een X-voet toonde geen aantasting van de calcaneus. De tropenarts vermoedde een melanoom, overwoog amputatie, en consulteerde Consult Online. Binnen een dag reageerden drie dermatologen. Na uitsluiten van hiv vanwege mogelijk kaposi-sarcoom, leek acrolentigineus melanoom het meest waarschijnlijk. Een ruime excisie met split-skin graft werd verricht (figuur 2B), waarna een biopsie naar Nederland werd gestuurd voor histologisch onderzoek. Het biopsie toonde een melanoom, met een breslowdikte van 5 mm, met verdenking op lymfekliermetastasen.

## CONCLUSIE

Teledermatologie biedt de mogelijkheid tot dermatologische expertise in arme landen en afgelegen gebieden waar geen dermatoloog beschikbaar is. In meerdere Afrikaanse landen zijn succesvolle projecten gestart, waarbij de ontwikkeling van mobiele teledermatologie veelbelovend is. En hoewel teledermatologie leidt tot betere diagnostiek, wordt de kwaliteit van de zorg ook bepaald door andere factoren zoals beperkte faciliteiten en behandelmogelijkheden. Een gestandaardiseerd format voor consultaanvragen met aandacht voor deze beperkingen zou kunnen leiden tot gerichtere adviezen aan de inzendend arts.

Dank aan de werkgroep Tropische Dermatologie van de NVDV met speciale dank aan Colette van Hees, Ben Naafs, Prof William Faber, Prof Gail Todd voor hun jarenlange bijdragen.

## LITERATUUR

1. Murphy RL Jr, Fitzpatrick TB, Haynes HA, et al. Accuracy of dermatologic diagnosis by television. *Arch Dermatol.* 1972;105:833-5.
2. Van der Heijden JP, de Keizer NF, Bos JD, Spuls PI, Witkamp L. Teledermatology applied following patient selection by general practitioners in daily practice improves efficiency and quality of care at lower cost. *Br J Dermatol.* 2011;165:1058-65.
4. Levin YS, Warshaw EM. Teledermatology: a review of reliability and accuracy of diagnosis and management. *Dermatol Clin.* 2009;27:163-76 Warshaw EM, Hillman YJ, Greer NL, et al. Teledermatology for diagnosis and management of skin conditions: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:759-72.
5. Van der Heijden JP, Thijssing L, Witkamp L, Spuls PI, de Keizer NF. Accuracy and reliability of teledermatoscopy with images taken by

general practitioners during everyday practice. *J Telemed Telecare.* 2013;19:320-5.

6. Lipoff JB, Cobos G, Kaddu S, Kovarik CL. The Africa Teledermatology Project: A retrospective case review of 1229 consultations from sub-Saharan Africa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:1084-5.
7. Faye O, Bagayoko CO, Dicko A, et al. A Teledermatology Pilot Programme for the Management of Skin Diseases in Primary Health Care Centres: Experiences from a Resource-Limited Country (Mali, West Africa). *Trop Med Infect Dis.* 2018;3:88-101.
8. Frühauf J, Hofman-Wellenhof R, Kovarik C, et al. Mobile teledermatology in sub-Saharan Africa: a useful tool in supporting health workers in low-resource centres. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:122-3.
9. Azfar RS, Lee RA, Castelo-Soccio L, et al. Reliability and validity of mobile teledermatology in human immunodeficiency virus-positive patients in Botswana: a pilot study. *JAMA Dermatol.* 2014;150:601-7.

## SAMENVATTING

Teledermatologie biedt toegang tot dermatologische expertise in lage- en middeninkomenlanden en afgelegen gebieden. Store and forward-teledermatologie wordt in meerdere Afrikaanse landen gebruikt, waarbij de ontwikkeling van mobiele teledermatologie veelbelovend is. Voor Nederlandse tropenartsen is het teledermatologieplatform Consult Online beschikbaar sinds 2008. In dit artikel bespreken wij de kenmerken, mogelijkheden en beperkingen van teledermatologie, ervaringen van een tropenarts en twee illustratieve casus uit Sierra Leone.

## TREFWOORDEN

Afrika – store and forward – teledermatologie – telegeneeskunde

## SUMMARY

Teledermatology offers access to dermatological expertise in low and middle income countries, and in rural areas. 'Store and forward' teledermatology is used in several African countries, where the development of mobile teledermatology is promising. For Dutch tropical physicians, the teledermatology platform 'Consult Online' is available since 2008. In this article we discuss the characteristics, potential and limitations of teledermatology, as well as experiences from a tropical physician, and two illustrative cases from Sierra Leone.

## KEYWORDS

Africa – store and forward – teledermatology – telemedicine

## CORRESPONDENTIEADRES

Koos Sanders

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl





# Een basaalcelcarcinoom

## met een verrassende histopathologische diagnose

M. van den Elzen<sup>1</sup>, E. van der Wall<sup>2</sup>, V. Sigurdsson<sup>3</sup>

**Basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van huidkanker in Nederland en het nodulaire BCC is het meest voorkomende histologische subtype BCC. Hoewel het klinische beeld erg suspect kan zijn, kan de diagnose na histopathologisch onderzoek iemand toch verrassen.**

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een 87-jarige vrouw bezocht de polikliniek Dermatologie van het UMC Utrecht voor controle van genitale lichen sclerosus. De overige voorgeschiedenis vermeldt onder meer een infiltrerend ductaal mammacarcinoom links in 1991 waarvoor lumpectomie en aanvullende radiotherapie, en een mammacarcinoom rechts in 2001 waarna een ablatie van beide mammae werd verricht en hormonale therapie volgde. Anamnestic had patiënte geen klachten meer van haar lichen sclerosus bij gebruik van lokale corticosteroïden en emolliërs, echter, zij had wel sinds enige tijd een plekje bemerkt onder haar linkerborst. Er zou daarnaast het afgelopen jaar een basaalcelcarcinoom (BCC) van de wang rechts op basis van het klinische beeld door de huisarts zijn behandeld met 5-fluorouracilcrème.

#### Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie (figuur 1) werd links op de thorax, bij status na ablatio mammae beiderzijds, een solitaire lenticulaire scherp begrensde glanzende nodulus met teleangiëctasieën gezien. Er waren geen bijzonderheden te zien aan de rest van de huid.

Het klinische beeld van de nodulus op de thorax was, beoordeeld door aios en dermatoloog, dusdanig suspect voor een nodulair BCC dat patiënte direct werd aangemeld voor excisie.

#### Histopathologisch onderzoek

In het excisiemateriaal werden typische histologische kenmerken van een BCC zoals nesten van atypische basaloïde cellen in de papillaire of reticulaire dermis, en perifere palliëring niet gezien. [1] In plaats daarvan werd de dermis grotendeels ingenomen door een grillige proliferatie met buisvorming en in rijtjes gelegen anisomorfe cellen, en er werden mitosefiguren gezien. Immuunhistochemische kleuringen toonden in de laesionale cellen 100% aankleuring voor oestrogeen- en progesteronreceptoren. Her2neu toonde zwakke en soms circumferentiële cytoplasmatische aankleuring (negatief). De snijranden waren vrij. Concluderend werd een metastase van een adenocarcinoom van de mamma gezien.

#### Beleid en beloop

Patiënte werd verwezen naar de afdeling Medische Oncologie van het UMC Utrecht. Bij navraag bleek er sprake van gewichtsverlies en thoracale pijn. Ook bleek de tweelingzus van patiënte



Figuur 1A. Overzichtsfoto van de laesie.



Figuur 1B. Detailopname.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Internist-oncoloog, Cancer Center, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

een mammacarcinoom op 50-jarige leeftijd te hebben gehad, waaraan zij was overleden. Vanwege haar leeftijd wenste patiënte geen intensieve diagnostiek of behandeling. Vanwege claustrofobie werd geen MRI-scan verricht. Wel werd aanvullende beeldvorming gedaan met PET-CT, waarop vergrote lymfeklieren werden gezien links axillair, mediastinaal en rechts hilair. Daarnaast werden meerdere ossale haarden gezien in de wervelkolom en het os sacrum, passend bij metastasen. Hierop werd recent behandeling gestart, zoals geïndiceerd bij een stadium IV-hormoongevoelig mammacarcinoom, met endocriene therapie bestaande uit een aromataseremmer en behandeling met bisfosfonaten. Na vier maanden lijken de klachten van thoracale pijn en gewichtsverlies afgenomen en is er bij aanvullende beeldvorming sprake van stabiele ziekte.

## BESPREKING

Het nodulaire BCC is het meest voorkomende histologische subtype BCC. Het hoofd-halsgebied zijn het vaakst aangedaan, zowel bij mannen als bij vrouwen. [2-4] Een BCC presenteert zich in het algemeen als een glanzende tumor met een erosie/ulceratie en teleangiëctastieën of als een erythemasquameuze laesie, afhankelijk van het subtype. [2] De betrouwbaarheid van de klinische diagnose BCC is 80% wanneer deze gesteld is door een dermatoloog die zeker was van zijn diagnose. [2,5] Wanneer daarnaast ook gebruik wordt gemaakt van dermatoscopie is de sensitiviteit voor het BCC 95,4% en de positief voorspellende waarde 85,9%. [2,6] De gouden standaard in de diagnostiek van het BCC is histopathologisch onderzoek. Histologisch onderzoek heeft niet alleen tot doel het bevestigen of uitsluiten van de diagnose, maar ook het bepalen van de groeiwijze. In de NVDV *Richtlijn Basaalcelcarcinoom* uit 2015 wordt in overweging genomen dat bij een sterke klinische verdenking op een BCC een directe excisie de ongemakken van een biopsie voor de patiënt kan voorkomen. De aanbeveling is dat de diagnose BCC bij klinische verdenking, voorafgaand aan de behandeling, in principe gesteld wordt door middel van een huidstansbiopsie. Hiervan kan worden afgeweken bij patiënten met een BCC op een laagrisicolocatie, dat chirurgisch wordt behandeld. [2] Daarnaast is bekend dat bijna 30% van de patiënten met een BCC meer dan twee BCC's ontwikkelt, waarvan bijna 40% binnen een half jaar na de eerste huidtumor. Tevens is een oudere leeftijd ten tijde van een eerste BCC geassocieerd met het ontwikkelen van meerdere BCC's. [7] Onze 87-jarige patiënte had korter dan een jaar geleden haar eerste BCC ontwikkeld, hoewel dit niet histologisch bevestigd is. Er was sprake van een glanzende tumor met teleangiëctastieën. Alles bij elkaar genomen was er een dusdanig sterke klinische verdenking voor een BCC en werd gekozen voor directe excisie van de volledige laesie.

Zoals beschreven bleek bij histopathologisch onderzoek echter geen sprake van een BCC, maar van een cutane metastase van een mammacarcinoom. Van alle tumoren die een cutane metastase blijken te zijn, betreft het bij vrouwen meestal een metastase van een mammacarcinoom (percentages variëren van 33-70%) [8,9], waarschijnlijk omdat de incidentie van mammacarcinoom hoog is. In geval van cutane metastasering van een mammacarcinoom in de regio van de mamma is

sprake van een T4b-classificatie, of stadium III-maligniteit in de AJCC-classificatie. [10] Hier was naast cutane metastasering ook sprake van ossale en lymfogene metastasering zodat er sprake is van een stadium IV-ziekte, gekenmerkt door metastasen op afstand. Bij patiënten met een mammacarcinoom met uitzaaiingen op afstand bedraagt de gemiddelde overleving 30 tot 42 maanden. [9,12,13]

Hoewel het klinische beeld van cutane metastasen van solide tumoren meestal een nodus of nodule betreft, worden verschillende presentaties gezien inclusief plaques, papels en bullae. [9,12,14] Het typische klinische beeld van een cutane metastase van een mammacarcinoom is echter een huidkleurige nodule op de voorste thoraxwand en kan daarom gelijkenis vertonen met een BCC. [9]

Bij onze patiënte werd deze metastase gevonden 27 jaar na het eerste en 17 jaar na het tweede mammacarcinoom. Cutane metastasen ontstaan vaak pas lang nadat de primaire maligniteit is gediagnosticeerd. [15] Saeed et al. beschreven in 77 patiënten met cutane metastasen van verschillende maligniteiten een gemiddeld interval van 2,9 jaar, met uitschieters tot 22 jaar (lobulair mammacarcinoom). [16] Dit betreft echter wel een andere variant dan het ductaal mammacarcinoom waarvan bij onze patiënte sprake was. Bij onze patiënte werd niet aangetoond of het een metastase van de eerste of de tweede maligniteit betreft, maar voor beide opties is sprake van een opvallend lange latentietijd.

## CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat op basis van het klinische beeld niet altijd juist kan worden geconcludeerd dat een tumor een BCC betreft. Ook blijkt uit deze casus dat het belangrijk is om goed op de hoogte te zijn van de volledige medische voorgeschiedenis en deze mee te nemen in de differentiële diagnose. Hoewel het klinische beeld van een BCC vaak duidelijk is, kan de uiteindelijke diagnose alsnog verrassend zijn. Desondanks is een uitkomst zoals in deze casus zeldzaam en wij ondersteunen het advies in de richtlijn om bij sterke verdenking op een BCC direct te excideren.

## LITERATUUR

1. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006;19 Suppl 2:S127-47.
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Evidence-based Richtlijn Basaalcelcarcinoom. 2015. Beschikbaar via <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/20160725-eindversie-richtlijn-BCC-2015.pdf>
3. Flohil SC, van Tiel S, Koljenović S, et al. Frequency of non-histologically diagnosed basal cell carcinomas in daily Dutch practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:907-11.
4. Arits AHMM, Schlangen MHJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:565-9.

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

## SAMENVATTING

Een 87-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een basaalcelcarcinoom (BCC) meldde zich met een nodulus op de linkerthorax, klinisch suspect voor een BCC. Na excisie blijkt er echter sprake te zijn van een metastase van een mammacarcinoom waarvoor zij eerder curatief behandeld is. Aanvullend onderzoek laat zien dat er niet alleen cutane, maar ook lymfogene en ossale metastasen aanwezig zijn, passend bij uitzaaiingen van het eerdere hormoongevoelig mammacarcinoom. Hierop wordt behandeling met eerste-lijns endocriene therapie ingezet. De casus illustreert de waarde van aanvullende diagnostiek, vooral in het geval van een complexe voorgeschiedenis.

## TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – epitheliale huidtumoren – huidkanker – cutane metastase

## SUMMARY

An 87-year-old woman with a history of basal cell carcinoma and two breast carcinomas reported a nodule on the left thorax, clinically suspect for basal cell carcinoma. However, it appeared to be a metastasis of breast carcinoma. Further imaging revealed additional lymphogenic and ossal metastases, most likely metastases of the previous hormone-sensitive breast carcinoma, and first line endocrine treatment was started. This case illustrates the value of diagnostic skin biopsies, especially in cases with a complex medical history.

## KEYWORDS

basal cell carcinoma – non-melanoma skin cancer – cutaneous neoplasm – cutaneous metastases

## CORRESPONDENTIEADRES

Mignon van den Elzen

E-mail: melzen3@umcutrecht.nl



# Recidiverende pijnlijke ulcera

R.J.B. Klemans<sup>1</sup>, H.L. Leavis<sup>2</sup>, J.M. van Montfrans<sup>3</sup>, M.R. van Dijk<sup>4</sup>, C. J.G. Sanders<sup>5</sup>

**ADA2-deficiëntie (DADA2) werd een aantal jaar geleden voor het eerst beschreven als een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door mutaties in het ADA2-gen. [1,2] Het is een ziektebeeld met een variabel fenotype, waarbij in 75% van de patiënten ook dermatologische afwijkingen worden gezien. [3] Daarnaast worden in ongeveer de helft van de patiënten neurologische en/of hematologische afwijkingen waargenomen. Wij beschrijven een casus van een man met DADA2.**

Een 29-jarige man presenteerde zich voor het eerst in 1993 met recidiverende huidafwijkingen sinds kinderleeftijd. Enerzijds werden er roodbruine plaques en vlakke papels gezien aan de armen, benen en romp, deels folliculair gerangschikt, met daarbij sporadisch jeukklachten (figuur 1). Anderzijds was er sprake van een beeld van livedo reticularis dat zich in de loop der jaren in progressieve mate ontwikkelde tot een beeld van livedo vasculopathie. Hierbij werden regelmatig pijnlijke ulceraties gezien, met name aan de distale extremiteiten. Later werden deze ulceraties ook gezien aan de proximale extremiteiten en de romp. Opvallend was dat de klachten leken te verergeren in de zomermaanden, terwijl er in de winter vaak sprake was van remissie van de klachten. De ulceraties genazen met achterlaten van atrofische littekens (figuur 2).

Herhaaldelijk histopathologisch onderzoek van eerstgenoemde afwijkingen liet meerdere keren atypische lymfocyten zien met wisselende mate van clonaliteit (figuur 3A). Op basis hiervan, in combinatie met de chronische recidieven en het

weefselverlies, werd uiteindelijk de werkdiagnose mycosis fungoides (MF) gesteld. Histopathologisch onderzoek van de overige afwijkingen toonde door de jaren heen steeds een vasculitis/vasculopathiebeeld zonder specifieke kenmerken; in de bipten van deze afwijkingen werden nooit aanwijzingen gevonden voor een cutaan T-cellymfoom (figuur 3B). Uitgebreid aanvullend onderzoek naar een mogelijke oorzaak voor de vasculitis of een vasculopathie toonde geen bijzonderheden.



*Figuur 1. Roodbruine plaques met vlakke papels, deels folliculair gerangschikt.*



*Figuur 2. Ulcera op de romp genazen met grote atrofische littekens.*

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

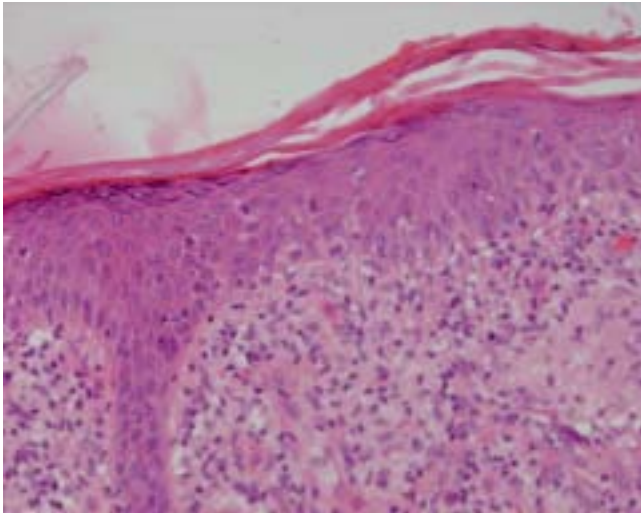
<sup>2</sup> Internist-klinisch immunoloog, afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Kinderarts-immunoloog, afdeling Pediatrische Immunologie en Infectieziekten, WKZ, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht





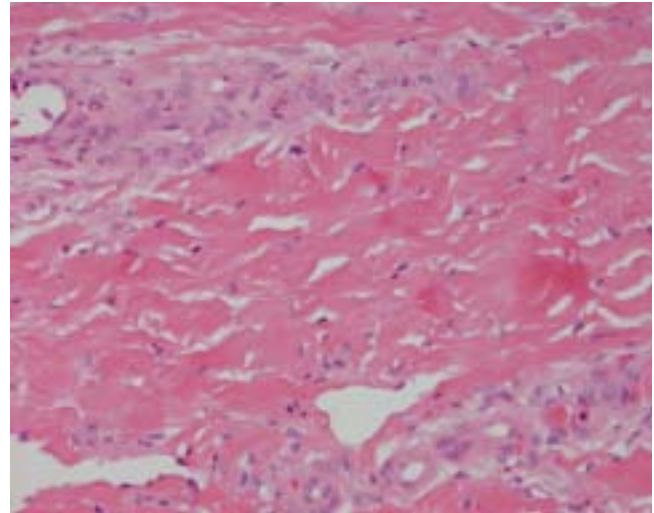
Figuur 3A. Atypische lymfocyten met daarbij enige mate van epidermotropisme.

Vanwege een herhaaldelijk diepe B-cellymfocytopenie zonder hypogammaglobulinemie, met tevens CD8-lymfopenie, werd de klinisch immunoloog geconsulteerd. Bij beenmergonderzoek werd een normocellulair beenmerg gevonden met twee lymfoïde haarden met CD3+-T-cellen en CD20+-B-cellen zonder blastaire kenmerken. Deze bevindingen, in combinatie met de recidiverende ulcera met vasculitisbeeld, consanguine ouders, en het feit dat patiënt op jonge leeftijd een hemolytische anemie en trombopenie met splenomegalie had waarvoor een splenectomie was verricht, wezen in de richting van een monogenetische aandoening. Hierop werd een genetische screening naar immuundeficiënties verricht (*next generation sequencing* panel voor primaire immuundeficiënties), waarbij de patiënt homozygoot bleek te zijn voor de Arg169Gln-mutatie in het adenosine deaminase 2 (ADA2)-gen (voorheen bekend als *Cat Eye Syndrome Chromosome Region 1* [CECR1]-gen). Hiermee kon de diagnose inflammatoire vasculopathie op basis van ADA2-deficiëntie (DADA2) worden gesteld. Bij vasculaire screening waren er geen aanwijzingen voor lacunaire infarcten of andere vasculaire afwijkingen.

Behandeling werd gestart met TNF-alfablokkade in de vorm van adalimumab, in combinatie met azathioprine ter preventie van antilichaamvorming tegen adalimumab (*anti drug antibodies*). Na aanvankelijke verbetering van de huidproblematiek stagneerde deze en werd de doseringsfrequentie van adalimumab verhoogd. Vanwege uitblijvende verdere verbetering werd adalimumab omgezet naar etanercept, waarbij de ulcera genazen en slechts sporadisch, mild recidiveren. Tevens zijn er tot op heden geen cerebrovasculaire accidenten (CVA's) opgetreden.

## BESPREKING

Deficiëntie van adenosine deaminase-2 (DADA2) is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het ADA2-gen (voorheen CECR1-gen). [1,2] De exacte rol van ADA2 is niet bekend. ADA2 is een eiwit dat net als ADA1 een rol heeft in de omzetting van adenosine naar inosine, en van 2'-deoxyadenosine naar 2'-deoxyinosine. Daarnaast heeft



Figuur 3B. Vaten met gezwollen endotheel, linksboven geringe leucocytoclasie.

ADA2 een belangrijke rol in de regulatie van de aangeboren afweer, met name in activatie en proliferatie van monocyten en macrofagen. DADA2 leidt tot een geactiveerde status van macrofagen en tot een overmaat van M1-type macrofagen. [3] Dit M1-subtype promoot inflammatie en kan leiden tot weefsel schade in diverse organen. Hiermee wordt ook de vasculopathie grotendeels verklaard.

DADA2 werd voor het eerst beschreven door twee verschillende onderzoeksgroepen in 2014. [1,2] De eerste publicatie beschreef een groep van negen patiënten met intermitterend koorts, livedo racemosa, een cutane vasculitis en CVA's op jonge leeftijd. De meeste patiënten hadden daarnaast splenomegalie en verlaagde immunoglobulines, met name IgM. De patiënten bleken verschillende mutaties in het ADA2-gen te dragen, aangetoond door middel van *whole-genome sequencing*. [2] Tegelijkertijd publiceerde een ander onderzoeksteam vergelijkbare bevindingen in een groep patiënten met een iets ander fenotype, namelijk dat van polyarteriitis nodosa (PAN). Deze patiënten hadden in mindere mate last van klachten van intermitterende koorts en slechts soms een CVA op jonge leeftijd. [1]

Sinds deze twee publicaties zijn er meer dan 150 patiënten met DADA2 beschreven en is duidelijk geworden dat het klinische fenotype enorm kan verschillen, zelfs in personen met dezelfde mutatie. [4] Het komt bij vrouwen net zo vaak voor als bij mannen. Een recente review liet zien dat (muco)cutane symptomen het vaakst voorkomen (75%), gevolgd door neurologische manifestaties (51%) en hematologische afwijkingen (50%). [3] Huidafwijkingen die het meest werden genoemd waren een livedo beeld, PAN en distale necrose, waarbij ook ulcera werden meegerekend (in respectievelijk 50, 34, en 22% van de gevallen). Een MF-achtig beeld zoals in onze casus is niet eerder beschreven. Een cerebraal infarct werd het vaakst genoemd als neurologische manifestatie (27%). Hematologische afwijkingen die het meest frequent voorkwamen, waren hypogammaglobulinemie (laag IgG en IgM) en lymfopenie (in respectievelijk 22, 18 en 16% van de patiënten). Er is ook een

fenotype met aplastische anemie gerapporteerd. Splenomegalie, waarvan in de patiënt uit onze casus op jonge leeftijd al sprake was, werd in 29% van de patiënten beschreven. Bij de meeste patiënten openbaarden de klachten zich op jonge leeftijd; bij 77% voor de leeftijd van tien jaar. Er zijn echter ook enkele patiënten beschreven waarbij de klachten zich pas op volwassen leeftijd presenteerden. De grote variëteit aan klachten en afwijkingen zorgt ervoor dat de diagnose vaak verlaet gesteld wordt en dat de prognose enorm kan verschillen. Ongeveer 10% van de patiënten was voor de leeftijd van dertig jaar overleden, met name als gevolg van een CVA of door infecties.

Als behandelopties worden verschillende immunosuppressieve medicijnen genoemd, waarvan de TNF-alfablokkers het meest veelbelovend lijken te zijn. In alle patiënten die hiermee werden behandeld had dit een positief effect op de koortspieken, de vasculopathie en de preventie van CVA's: bij geen van de patiënten die met een TNF-alfablocker behandeld werden, is sinds behandeling een nieuw CVA opgetreden. [3] Het effect van TNF-alfablokkade op dermatologische aandoeningen is vaak gunstig, zoals beschreven in de huidige casus. Het effect op de hematologische afwijkingen is echter minder duidelijk. Een andere therapeutische optie is hematopoëtische stamceltransplantatie. In een recente studie van veertien patiënten werd een complete genezing gezien van alle symptomen. [5] Gezien de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met stamceltherapie zou deze alleen toegepast moeten worden bij een ernstig fenotype en/of falen van behandeling met bijvoorbeeld TNF-alfablokkers.

## CONCLUSIE

Concluderend beschrijven we DADA2 als diagnose bij een man met onbegrepen ulcera. DADA2 is een monogenetische, auto-inflammatoire aandoening met een variabel fenotype en wisselende prognose. Livedo reticularis, vasculitis en recidiverende ulcera zijn de meest voorkomende dermatologische klachten. DADA2 kan zich daarnaast ook uiten met CVA's, gestoorde bloedaanmaak, splenomegalie, en infecties veroorzaakt door onder andere hypogammaglobulinemie. Het valt daarom te overwegen om ook bij deze groepen patiënten

laagdrempelig te testen op DADA2, zeker indien deze klachten op jonge leeftijd ontstaan en er meerdere verschijnselen tegelijk optreden.

## LITERATUUR

1. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370(10):921-31.
2. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370(10):911-20.
3. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol* 2018;38(5):569-78.
4. Van Montfrans JM, Hartman EA, Braun KP, et al. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(5):902-10.
5. Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. *Blood* 2017;130(24):2682-8.

## SAMENVATTING

Een man die zich door de jaren heen presenteerde met recidiverende, pijnlijke ulcera van zowel extremiteiten als de romp werd uiteindelijk gediagnosticeerd met ADA2-deficiëntie op basis van een mutatie in het ADA2-gen. ADA2-deficiëntie is een monogenetische, auto-inflammatoire aandoening met een variabel fenotype en wisselende prognose. Livedo reticularis, vasculitis en recidiverende ulcera zijn de meest voorkomende dermatologische klachten. Daarnaast worden er in de helft van de patiënten neurologische manifestaties (voornamelijk CVA's) en hematologische afwijkingen gezien.

## TREFWOORDEN

ulcus – livedo reticularis – DADA2 – ADA2-deficiëntie – CECR1

## SUMMARY

A man, known for many years with recurrent, painful ulcers on extremities and trunk, was diagnosed with ADA2 deficiency based on a mutation in the ADA2 gene. ADA2 deficiency is a monogenetic, auto-inflammatory disease with a variable phenotype and hence a variable prognosis. Livedo reticularis, vasculitis and repeated ulcers are the most frequently observed dermatologic clinical signs. In addition, in half of the patients neurologic manifestations (usually early onset stroke) and hematologic abnormalities can be seen.

## KEYWORDS

ulcer – livedo reticularis – DADA2 – ADA2 deficiency – CECR1

De grote variëteit aan klachten en afwijkingen zorgt ervoor dat de diagnose DADA2 vaak verlaet gesteld wordt.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rob Klemans

E-mail: r.j.b.klemans-3@umcutrecht.nl



# Ernstige urticaria solaris

## Licht op een nieuwe behandelmogelijkheid

W.O. van Seggelen<sup>1</sup>, A.C. Knulst<sup>2</sup>, V. Sigurdsson<sup>2</sup>, H. Röckmann<sup>2</sup>

Urticaria solaris is een zeldzame vorm van chronisch induceerbare urticaria met ernstige impact op kwaliteit van leven. De huidige behandeling bestaat uit verschillende niet-sederende antihistaminica tot de maximale dosering van viermaal daags, lichtgewinning en zonnebrandadviezen met SPF 50+. In dit artikel presenteren we een casus van een 37-jarige patiënte met zeer therapieresistente urticaria solaris die een goede respons had op een andere nieuwe behandeling.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 37-jarige vrouw werd verwezen naar de afdeling Dermatologie/Allergologie in het UMC Utrecht in verband met sinds vier maanden bestaand fors jeukende uitslag na blootstelling aan zonlicht. De uitslag ontstond binnen twee minuten vooral op de zomblootgestelde gebieden, echter ook in mindere mate onder kleding en hield ongeveer anderhalf uur aan. Als het aangedane huidoppervlak uitgebreid was, kreeg patiënte tevens ook last van griepachtige verschijnselen.

Bij lichamelijk onderzoek werden er geen bijzonderheden opgemerkt en het dermografisme was negatief. Op foto's van patiënte waren scherp begrensde urticaria op de zomblootgestelde gebieden te zien (figuur 1).



Figuur 1. Scherp begrensde urticaria op de zomblootgestelde gebieden, met duidelijk begrenzing op het coeur en bovenbenen.

Met de werkd Diagnose urticaria solaris werden lichttesten gedaan, die forse lichtovergevoeligheid lieten zien met urticariële huidreacties (tabel 1). Hierbij was sprake van zeer sterke overgevoeligheid voor UVA, en tevens voor de paarse en met name ook de blauwe golflengte. In het oriënterend bloedonderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

### Diagnose

De anamnese, huidafwijkingen en lichttesten bevestigden de diagnose ernstige urticaria solaris.

### Beloop

Er werd initieel gestart met verschillende niet-sederende antihistaminica tot de maximale dosering van viermaal daags, lichtgewinning en zonnebrandadviezen met SPF 50+. Dit was echter niet effectief. De huidklachten namen met de tijd toe waardoor patiënte zich toenemend ernstig beperkt voelde en niet meer naar buiten durfde te gaan, gepaard gaande met een sterk verslechterde kwaliteit van leven. Ook de Urticaria Controle Test (UCT) liet een zeer slechte ziektecontrole zien (UCT=0) en de Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q<sub>2</sub>OL) en Dermatology Life Quality Index (DLQI) waren slecht (tabel 2).

Hierop is er, met toestemming van de zorgverzekeraar, gestart met omalizumab 300 mg per vier weken waarop de urticaria-klachten goed verbeterden zonder noemenswaardige bijwerkingen.

Tabel 1. Lichttestresultaten.

|                      | Minimale urticariële dosis (MUD) in seconden |            |            |
|----------------------|----------------------------------------------|------------|------------|
|                      | UVA1 10R                                     | paars TL03 | blauw TL52 |
| Voor behandeling     | 280                                          | 100        | 17         |
| 12 weken behandeling | >1000                                        | >1000      | >1000      |

Lichttesten verricht in het UMC Utrecht. Er wordt gekeken na hoeveel seconden een urticariële reactie gezien wordt op verschillende lichtbronnen, uitgedrukt als de minimale urticariële dosis (MUD).

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Lichttesten werden herhaald na drie giften (twaalf weken behandeling) omalizumab en lieten sterke verbetering van de lichtovergevoeligheid zien met nu een normale reactiviteit (tabel 1).

Patiënte had in het dagelijks leven de duidelijke verbetering gemerkt met goede tolerantie van lichtexpositie, geen beperkingen bij het naar buiten gaan en uiteindelijk zeer sterke verbetering van kwaliteit van leven. Dit werd bevestigd met behulp van de UCT-, DLQI- en CU-Q2OL-scores (tabel 2).

## BESPREKING

Wij presenteren een casus van ernstige urticaria solaris niet reagerend op hoge dosis antihistaminica, zonnebrandadviezen en lichtgewinning, maar wel een zeer goede respons op omalizumab.

Deze casus sluit aan bij overige gepubliceerde casus en een RCT met een goed effect van omalizumab bij urticaria solaris. [1-4]

Urticaria solaris is een zeldzame fotodermatose die zich kenmerkt met urticaria, jeuk en roodheid enkele minuten na blootstelling van zonlicht op de zonblootgestelde gebieden. De pathogenese is niet volledig bekend, maar wordt mogelijk veroorzaakt te worden door een nog niet aangetoond, endogeen, fotogevoelig antigeen. [5]

Deze aandoening behoort tot het spectrum van chronisch induceerbare urticaria (CindU). Zoals de naam suggereert, is dit een vorm van chronische urticaria die veroorzaakt wordt door een externe fysische trigger zoals koude, druk, frictie, inspanning of zonlicht. Er zijn meerdere bekende types van CindU waar urticaria solaris er een van is.

Voor zowel chronische spontane urticaria (CSU) als CindU zijn tweedegeneratieantihistaminica de eerste behandelkeuze. Behandeling van CindU met de standaarddosering is effectief bij ca. 21%, duidelijk minder dan bij de behandeling van CSU (37,9%). Als de dosering opgehoogd wordt naar viermaal daags zien we een verbeterde effectiviteit, echter ligt dit voor CindU (59,7%) nog steeds lager dan bij CSU (68,2%). [6,7] Specifieke effectiviteitscijfers voor urticaria solaris zijn er helaas niet. Zonnebrandcrème in combinatie met antihistaminica zou effectief kunnen zijn in enkele gevallen. [8] Hiernaast is lichtgewinning een alternatieve behandeling. Patiënten moeten dit echter onderhouden met 2-4 keer per week belichting en

het effect houdt maar enkele dagen aan. [9,10] Zelfs met deze maatregelen zijn patiënten vaak nog gedwongen lichtexpositie te vermijden en binnen te blijven en/of drastische verandering aan te brengen in hun leven. Hierdoor gaat urticaria solaris vaak gepaard met een slechte kwaliteit van leven, daarom is de noodzaak tot een alternatieve effectieve behandeling hoog. [3,4]

Sinds maart 2014 is omalizumab geregistreerd als aanvullende therapie voor patiënten met CSU vanaf twaalf jaar die onvoldoende respons hebben op antihistaminica tot viermaal daags.

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan vrij IgE. Dit leidt tot verminderde binding van IgE aan de Fcε-receptor en verder tot downregulatie van deze receptor op de mestcel en basofiel. De effectiviteit en veiligheid van omalizumab is bevestigd bij CSU in meerdere grote RCT's. [11] Er zijn maar enkele kleine studies die de effectiviteit van omalizumab bij CindU [4] of specifiek voor urticaria solaris aantonen. [2,3]

In een recente systematische review van Maurer et al. [4] werd er gekeken naar 18 publicaties (een prospectieve multicenter studie en diverse casereports) met in totaal 36 patiënten met urticaria solaris behandeld met omalizumab, bij 29 (80,5%) was er een volledige respons en 4 patiënten hadden een gedeeltelijke respons. Er waren 3 patiënten zonder effect. Bij 4 patiënten was een dosisverhoging tot 450 mg nodig om volledige ziektecontrole te bereiken. 2 van de 3 patiënten zonder behandelingseffect waren behandeld met een lage dosis van 150 mg per 4 weken. De auteurs suggereren dat deze patiënten mogelijk gebaat zouden zijn bij een hogere dosering. Er was 1 casus beschreven waarbij de klachten verergerden na 3 behandelingen met omalizumab 150 mg per 4 weken. [4] Gezien dit toenemende bewijs van effectiviteit van omalizumab bij urticaria solaris, wordt een registratie voor deze indicatie wel verwacht.

## CONCLUSIE

Concluderend is omalizumab effectief bij een grote meerderheid van patiënten met therapieresistent urticaria solaris. Onze gepresenteerde casus bevestigt en illustreert dit.

## LITERATUUR

- Snast I, Kremer N, Lapidoth M, et al. Omalizumab for the treatment of solar urticaria: Case series and systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1198-204.e3. doi:10.1016/j.jaip.2018.02.032. Epub 2018 Mar 20. PubMed PMID: 29572192.
- Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, et al. Société Française de photodermatologie. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):574-5. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.021. PubMed PMID: 26892659.

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

Tabel 2. Uitslagen vragenlijsten.

|                  | DLQI | UCT | CU-Q2OL |
|------------------|------|-----|---------|
| Voor behandeling | 29   | 0   | 66      |
| 4 weken          | -    | 4   |         |
| 8 weken          | -    | 6   |         |
| 12 weken         | 10   | 9   | 38      |
| 55 weken         | 0    | 16  | 7       |

DLQI = Dermatology Life Quality Index: 0-30 waarbij 30 slechtste kwaliteit van leven is;

UCT = Urticaria Controle Test: <12 niet-gecontroleerde urticaria, ≥12 Goed gecontroleerde urticaria; CU-Q2OL = Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: 0-96 waarbij een hogere score een slechtere kwaliteit van leven is.



## **SAMENVATTING**

Een 37-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie in verband met sinds vier maanden bestaande fors jeukende uitslag na zonblootstelling. Op basis van het klinisch beeld en aanvullend onderzoek stelden wij de diagnose urticaria solaris. Urticaria solaris is een zeldzame fotodermatose en subtype van chronisch induceerbare urticaria met veel invloed op de kwaliteit van leven. De behandeling bestaat uit hoge dosering antihistaminica en lichtgewenning, echter was dit niet effectief bij onze casus. We zijn vervolgens gestart met omalizumab 300 mg per 4 weken met een goede klinische respons, die bevestigd werd met lichtdiagnostiek.

## **TREFWOORDEN**

urticaria solaris – omalizumab – fysische urticaria – CindU

## **SUMMARY**

A 37-year-old woman was referred to the dermatology outpatient clinic presenting with since 4 months severe pruritic wheals after sun exposure. Dermatological examination and light tests confirmed the diagnose of solar urticaria. Solar urticaria is a rare type of photo-dermatosis and subtype of chronic induced urticaria with high impact on quality of life. Treatment consists of high dose antihistamines in combination with photo-hardening, however this was insufficient in our case. Subsequent treatment with omalizumab showed a good clinical response which was confirmed by improved photo testing.

## **KEYWORDS**

solar urticarial – omalizumab – chronic inducible urticaria

---

## **CORRESPONDENTIEADRES**

Wouter van Seggelen

**E-mail:** W.O.vanSeggelen@umcutrecht.nl



# Behandeling van patiënten met chronische urticaria met omalizumab\*

L.S. Spekhorst<sup>1</sup>, J.M.P.A. van den Reek<sup>2</sup>, A. C. Knulst<sup>3</sup>, H. Röckmann<sup>3</sup>

**In verschillende studies, waaronder gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van omalizumab in de behandeling van chronische urticaria (CU) aangetoond. [1] Echter, data over de behandeling met omalizumab in de dagelijkse praktijk en in het bijzonder gegevens op de lange termijn ontbreken.**

De drug-survivalanalyse is een methode die een weerspiegeling geeft van de dagelijkse praktijk door de verwachte tijdsduur tot een gebeurtenis plaatsvindt te analyseren, in dit geval het staken van de behandeling met omalizumab. Tevens is het een analyse waarbij effectiviteit, veiligheid en voorkomen van patiënten en artsen wordt meegenomen. [2] We evalueerden de drug survival van omalizumab in een groot cohort van patiënten met CU behandeld in de dagelijkse praktijk. Tevens werden determinanten geïdentificeerd voor de drug survival in de totale populatie en gedifferentieerd voor reden van stoppen.

## METHODE

Gegevens werden geëxtraheerd uit de medische dossiers van alle patiënten met de diagnose CU, die behandeld zijn met omalizumab in het UMC Utrecht in de periode van februari 2012 tot februari 2018. Het behandelingsprotocol is gebaseerd op de internationale en Nederlandse richtlijnen voor CU. [3,4] Elke patiënt kreeg initieel 300 mg omalizumab elke vier weken toegediend. In het geval van een goed gecontroleerde ziekte ( $UCT \geq 12$ ), voor minstens drie maanden, werd het toedieningsinterval van omalizumab per gift verlengd met één week. De behandeling werd gestopt indien CU goed onder controle bleef met een toedieningsinterval van acht weken. Omalizumab werd herstart indien de patiënt een terugval had na stopzetting. Als patiënten onvoldoende reageerden op omalizumab (ten minste vijf opeenvolgende toedieningen met een  $UCT \leq 11$ ), werd de dosering verhoogd tot 450-600 mg. Wanneer de respons onvoldoende bleef, werd het interval verkort van vier naar twee weken. Patiënten die niet voldoende reageerden op het verhogen van de dosis en het verkorten van het interval werden beschouwd als non-responders en de behandeling met omalizumab werd gestaakt. Drug survival werd bepaald door middel van kaplan-meieroverlevingscurves

en afzonderlijk geanalyseerd voor (I) overall drug survival (stopzetting om welke reden dan ook) en op basis van verschillende redenen voor stopzetting; (II) goed gecontroleerde ziekteactiviteit, (III) bijwerkingen [met/zonder ineffectiviteit], (IV) ineffectiviteit [met/zonder bijwerkingen]. Patiënten die omalizumab gebruikten ten tijde van *data lock* of niet verder vervolgd werden, werden gecensureerd. Patiënten die omalizumab stopten om andere redenen (bijvoorbeeld zwangerschapswens), werden geclassificeerd als een gebeurtenis in de overall drug survival (I) maar werden gecensureerd in de subanalyses (II, III en IV). Het censureren van data zorgt ervoor dat data van patiënten met verschillende follow-upperiodes volledig in het model kunnen worden opgenomen. [2] Van elke patiënt werden gegevens verzameld betreffende patiëntkarakteristieken, behandelingsduur, effectiviteit en reden van stoppen. De volgende variabelen werden geselecteerd als mogelijke determinanten voor de omalizumab drug survival: geslacht, leeftijd, ziekteduur, voorgaande therapieën, auto-immuunziekte, presentatie van spontane en/of induceerbare urticaria, aanwezigheid van angio-oedeem en/of kwaddels, vroege en late response. Potentiële drug-survivaldeterminanten werd geanalyseerd middels een univariaat Cox-regressiemodel waarbij determinanten die verschilden tussen de twee groepen met een p-waarde  $\leq 0,2$  werden meegenomen in een multivariaat Cox-regressiemodel. Het onderzoek werd voorgelegd aan de Medisch Ethische Commissie, die verklaarde geen bezwaar te hebben tegen deze studie (WAG/mb/17/034482).

## RESULTATEN

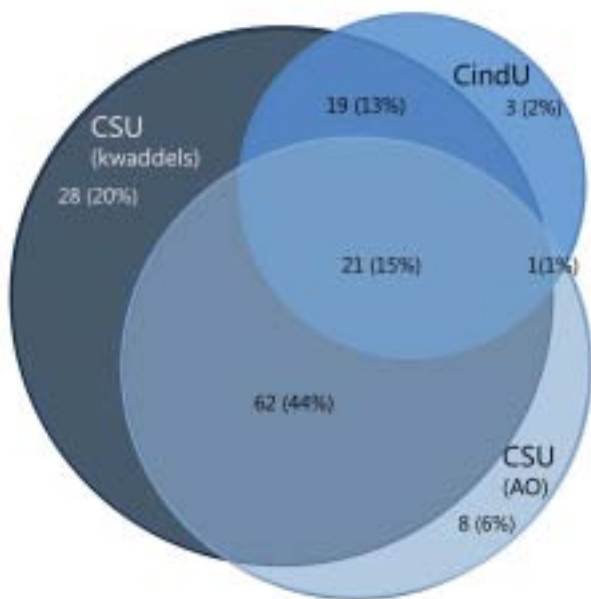
Van de 148 gescreende patiënten werden 142 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (SD 14,8), 71% was vrouw. In de totale populatie presenteerde 91% van de patiënten zich met spontane kwaddels (CSU), tevens had 31% van de patiënten ook induceerbare urticaria als hoofd-

\* De resultaten van deze studie zijn recent in Allergy gepubliceerd. [5] Dit artikel is een samenvatting van de meest belangrijke data voor Nederlandse collega's.

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud UMC

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



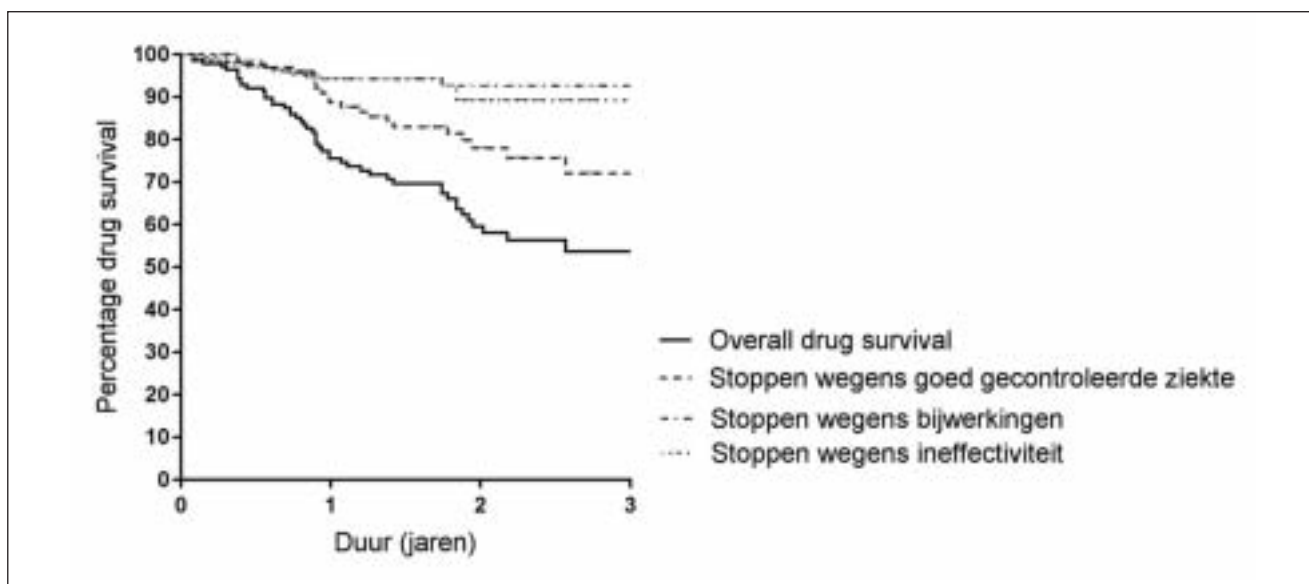
Figuur 1. Verdeling van CU-subtypes.

Legenda: Verdeling CU-subtypes, aanwezigheid van kwaddels (CSU), angio oedeem (CSU) en CindU-type als hoofddiagnose of bijkomende diagnose.

of bijkomende diagnose. Bovendien had 66% van de patiënten klachten van angio-oedeem (CSU) (figuur 1). Patiënten met de hoofddiagnose CSU en bijkomend CindU hadden een significant langere ziekteduur (mediaan 3,0 jaar) vóór aanvang van omalizumabbehandeling in vergelijking met patiënten met CSU zonder CindU (mediaan 2,0 jaar,  $p = 0,027$ ). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen patiënten met een diagnose van CSU of CindU in effectiviteit van omalizumab.

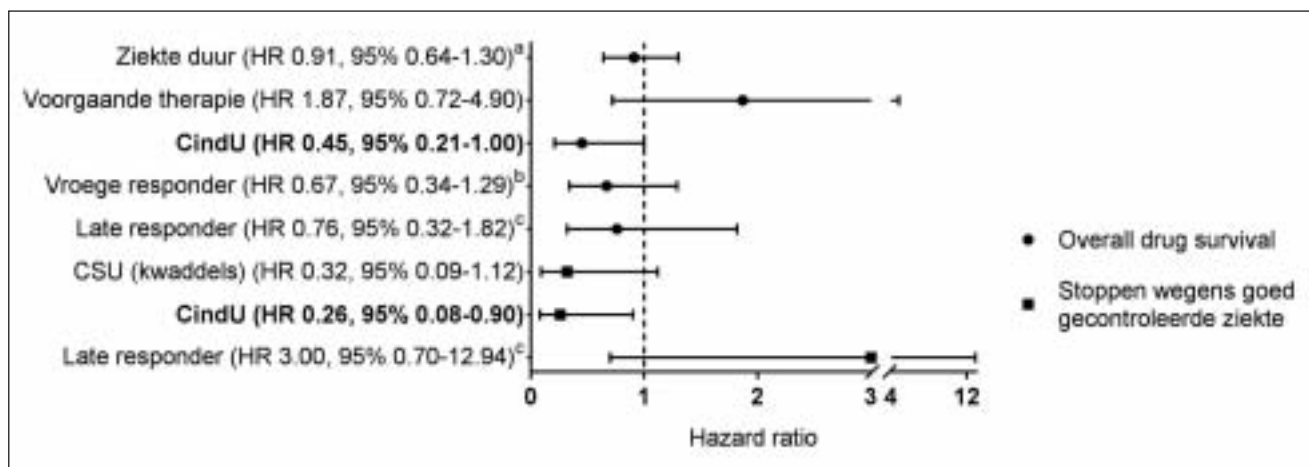
Op het moment van de *data lock* gebruikten 90 patiënten (63%) omalizumab, 45 patiënten (32%) hadden de behandeling met omalizumab gestaakt en 7 patiënten (5%) waren niet verder vervolgd. De meest voorkomende reden voor stoppen van omalizumab was goed gecontroleerde ziekte; 22 van de 142 patiënten (16%) stopten vanwege deze reden. 7 patiënten (4,9%) staakten de behandeling vanwege ineffectiviteit, 5 patiënten (3,5%) vanwege bijwerkingen en 3 patiënten (2,1%) vanwege een combinatie van zowel bijwerkingen als ineffectiviteit.

De drug-survivalpercentages voor omalizumab waren 77%, 61% en 55% na respectievelijk één, twee en drie jaar en werden voornamelijk bepaald door goed gecontroleerde ziekte (figuur 2). Drug survival gerelateerd aan bijwerkingen en ineffectiviteit was constant na twee jaar, dit betekent dat na twee jaar omalizumabbehandeling geen van de patiënten de behandeling stopte vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen. De relatief lange drug survival van omalizumab bij ineffectiviteit/bijwerkingen, ofwel de lange tijdsduur tot het moment van staken kan worden verklaard door *partial*-responders en afwezigheid van andere effectieve behandelingsopties. Ook leidt intervalverlenging en recidivering van de ziekte met daaropvolgende herstart van de behandeling tot langere drug survival. [7] Na selectie van voorspellers in een univariaat Cox-regressiemodel, identificeerde multivariate Cox-regressieanalyse de aanwezigheid van CindU (als hoofd- of bijkomende diagnose) als een onafhankelijke determinant van langere overall drug survival en langere drug survival (verlaagde kans op stoppen) wegens goed gecontroleerde ziekteactiviteit (figuur 3). Slechts een klein aantal patiënten ( $n = 15$ , 11%) staakte de behandeling vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit waardoor voor deze redenen van stoppen geen multivariate Cox-regressieanalyses werden verricht.



Figuur 2. Omalizumab drug survival in CU.

Legenda: Omalizumab drug survival middels kaplan-overlevingscurves; overall drug survival en de drug survival gedifferentieerd voor reden van stoppen. Een verticale streep in de drug-survivalcurve geeft een patiënt weer op het moment van censureren. De mediane drug survival kon niet worden vastgesteld, aangezien > 50% van de patiënten aan het einde van de studie nog werd behandeld met omalizumab.



Figuur 3. Determinanten geassocieerd met omalizumab drug survival in CU.

Legenda: Multivariate Cox-regressie voor overall drug survival (stip) en gedifferentieerd voor stoppen vanwege goed gecontroleerde ziekte (vierkant). Data worden gepresenteerd als hazardratio (95% betrouwbaarheidsinterval). Vetgedrukte cijfers geven hazardratio's aan met een  $p < 0,05$ .

Vroege responder; T<sub>2</sub>, UCT-score  $\geq 12$  binnen 4 weken na de eerste toediening.

Late responder; T<sub>4</sub>, UCT-score  $\geq 12$  na T<sub>2</sub> maar op het tijdstip van de vierde dosis.

<sup>a</sup>ziekteduur voor start omalizumab in vijfjaarsinterval;

<sup>b</sup>vroege responder vergeleken met cohort;

<sup>c</sup>vroege en late responder vergeleken met cohort.

(UCT = Urticaria Control Test)

## DISCUSSIE

In deze studie betreffende de dagelijkse praktijk waren de overall drug-survivalpercentages voor omalizumab respectievelijk 77%, 61% en 55% na één, twee en drie jaar. Tot op heden is slechts één drug-survivalanalyse ( $n = 298$ ) voor omalizumab bij patiënten met CU verricht in de VS. Hierbij gebruikte ten minste 70% van de patiënten na één behandelingsjaar nog omalizumab, met vergelijkbare cijfers als in ons onderzoek. De redenen voor stoppen en determinanten geassocieerd met drug survival werden niet onderzocht. [6] Een Deense dagelijkse praktijk cohortstudie ( $n = 154$ ) toonde aan dat 56% van de CSU-patiënten na één jaar nog steeds werd behandeld met omalizumab. Voornaamste redenen voor stoppen waren goed gecontroleerde ziekte (16%) en ineffectiviteit (13%). [7] In onze studie werd voor de eerste keer een onderscheid gemaakt tussen CU-types en de associatie met de drug survival van omalizumab. CindU, als hoofd- en bijkomende diagnose, werd geïdentificeerd als determinant voor een langere overall drug survival en langere drug survival gerelateerd aan goed gecontroleerde ziekte. Dit suggereert dat patiënten met CindU minder snel met omalizumab stoppen vanwege een goed gecontroleerde ziekte. CindU was echter niet geassocieerd met een lagere effectiviteit van omalizumab. Voorgaande studies hebben aangetoond dat de aanwezigheid van de bijkomende diagnose CindU bij patiënten met de hoofddiagnose CSU geassocieerd was met langere ziekteduur en een lagere kans op spontane remissie in vergelijking met patiënten met alleen CSU zonder aanwezigheid van CindU. [8-10] In onze studie was de ziekteduur voor de start van de behandeling ook significant langer bij patiënten met de hoofddiagnose CSU en bijkomende diagnose CindU vergeleken met het solitair voorkomen van CSU. Het is mogelijk dat patiënten met de aanwezigheid van

CindU een lagere kans hebben op spontane remissie waardoor een langere behoefte aan behandeling met omalizumab bestaat. Dit kan de langere drug survival gerelateerd aan goed gecontroleerde ziekteactiviteit verklaren. De behandelingsrespons tussen CU-subtypen verschilde echter niet significant. Wellicht zijn patiënten met CindU minder snel geneigd om de behandeling te staken vanwege langere ziekteduur of recidiveren ze sneller na een poging tot stoppen. Ook kunnen verschillen in het pathomechanisme tussen CU-subtypen een rol spelen, aangezien de pathofysiologie van CU nog niet volledig wordt begrepen.

Een limitatie van deze studie is dat de drug survival wordt beïnvloed door het gedrag van artsen en/of patiënten met betrekking tot het voorschrijven en stoppen van omalizumab [11], dit wordt gedeeltelijk tenietgedaan door protocollen. De generalisatie van onze resultaten kan beperkt zijn door verschillen in lokale/nationale behandelingsprotocollen tussen ziekenhuizen/landen. Verdere multicenterstudies zijn nodig uit verschillende ziekenhuizen/landen om inzicht te krijgen in deze mogelijke verschillen.

## CONCLUSIE

In deze studie over de dagelijkse praktijk met een observatieperiode tot zes jaar, waren de overall drug-survivalpercentages voor omalizumab 77%, 61% en 55% na respectievelijk één, twee en drie jaar. Dit betekent dat de meerderheid van de patiënten gedurende meerdere jaren wordt behandeld met omalizumab. De voornaamste reden voor het stoppen van omalizumab was goed gecontroleerde ziekte, 49% van de gestopte patiënten stopte vanwege deze reden. De aanwezigheid van CindU, zowel als hoofd- en als bijkomende diagnose, leidde tot een langer gebruik van omalizumab.



## LITERATUUR

1. Kaplan A, Ledford D, Ashby N, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101-9.
2. van den Reek JMPA, Kievit J, Gniadecki R, et al. Drug survival studies in dermatology: Principles, purposes, and pitfalls. *J Invest Dermatol* 2015;135(7):1-5.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
4. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Multidisciplinaire evidence based richtlijn Chronische spontane urticaria, 2015.
5. Spekhorst LS, van den Reek JMPA, Knulst AC, Röckmann H. Determinants of omalizumab drug survival in a long-term daily practice cohort of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2018 Dec 28.
6. Ke X, Kavati A, Wertz D, et al. Real-world characteristics and treatment patterns in patients with urticaria initiating omalizumab in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2017 dec 19:1-11.
7. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016;175(2):404-6.
8. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, et al. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(6):964-71.
9. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):387-91.
10. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol* 2018;98(7):641-7.
11. Kolkhir P, Pogorelov D, Darlenski R, et al. Management of chronic spontaneous urticaria: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2018;11(1):14.

## SAMENVATTING

Verscheidene studies hebben aangetoond dat omalizumab effectief is voor het behandelen van chronische urticaria (CU). Echter, langetermijndata, specifiek drug-survival-studies, voor effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij patiënten met CU in de dagelijkse praktijk ontbreken. Het doel van deze studie was het evalueren van de drug survival van omalizumab in een groot CU-cohort in de dagelijkse praktijk. Tevens werd getracht determinanten te identificeren voor de overall drug survival en drug survival per reden van stoppen.

Data werden geëxtraheerd uit een prospectief cohort (februari 2012 tot februari 2018) van CU-patiënten die behandeld werden met omalizumab in het UMC Utrecht. Drug survival werd geanalyseerd met behulp van de Kaplan-overlevingscurve. Determinanten voor drug survival werden geïdentificeerd door univariate en multivariate Cox-regressieanalyse. In totaal werden 142 patiënten (71% vrouw, gemiddelde leeftijd 42 jaar) met een maximale behandelingsduur van 4,7 jaar (209 actieve behandelingsjaren) geïncordeerd. De drug-survivalpercentages voor omalizumab waren 77%, 61% en 55% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar, en werden voornamelijk bepaald door goed gecontroleerde ziekte. Weinig patiënten stopten de behandeling vanwege ineffectiviteit en/of bijwerkingen. Chronische induceerbare urticaria (CindU), zowel als hoofd- en als bijkomende diagnose, was geassocieerd met langere overall drug survival en langere drug survival gerelateerd aan goed gecontroleerde ziekte.

## TREFWOORDEN

drug survival – chronische urticaria – dagelijkse praktijk – determinanten – omalizumab

## SUMMARY

Omalizumab has demonstrated high efficacy for treatment of Chronic Urticaria (CU) in trials. Long-term data, especially drug survival studies, of omalizumab in patients with CU in daily practice are lacking. The aim of this study was to evaluate drug survival of omalizumab in a daily practice CU cohort and to identify determinants of drug survival in the overall population, differentiated by reason of discontinuation. Data were extracted from a prospective daily practice cohort (February 2012–February 2018) of patients diagnosed with CU and treated with omalizumab in the University Medical Centre Utrecht. Drug survival was analysed by Kaplan-Meier survival curves. Determinants of drug survival were analysed using univariate and multivariate Cox regression analysis. The study comprised of 142 patients (71% female, mean age 42 year) with a maximum treatment duration of 4.7 years (209 active treatment years). The overall drug survival rates for omalizumab were 77%, 61% and 55% after 1, 2 and 3 years, respectively and were mostly determined by well-controlled disease activity. A limited number of patients discontinued treatment due to ineffectiveness and/or side effects. Chronic inducible urticaria (CindU), as major diagnose as well as minor diagnose, was associated with longer overall drug survival and longer drug survival related to well-controlled disease activity.

## KEYWORDS

drug survival – chronic urticaria – daily practice – determinants – omalizumab

## CORRESPONDENTIEADRES

Lotte Spekhorst

E-mail: L.s.spekhorst-2@umcutrecht.nl



# Specifieke allergenen bij de diagnostiek van pinda-allergie

F.C. van Erp<sup>1</sup>, T.M. Le<sup>2</sup>, H.M. Kansen<sup>3</sup>, Y. Meijer<sup>4</sup>, C.K. van der Ent<sup>5</sup>, E.F. Knol<sup>6</sup>, A.C. Knulst<sup>2</sup>

Voedselallergie heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en hun naasten. [1] De angst voor een ernstige allergische reactie, het moeten vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en bijvoorbeeld het op zak dragen van noodmedicatie zorgen voor een psychische belasting en sociale beperkingen. [2] Pinda is een van de meest beruchte allergenen die kunnen zorgen voor een ernstige allergische reactie. [3,4] Ongeveer 0,22% van de kinderen tussen 1-18 jaar in Europa heeft een pinda-allergie en zelfgerapporteerde aantallen lopen zelfs op tot 1,67%. [5] In dit artikel presenteren wij drie kinderen met een verdenking op pinda-allergie. Aan de hand van deze casus illustreren wij de meerwaarde van specifieke allergenen bij diagnostiek van pinda-allergie in de dagelijkse praktijk.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Hieronder presenteren wij drie kinderen met een mogelijke pinda-allergie.

### Casus 1

Een 15-jarig meisje met eczeem en hooikoorts presenteert zich met een strikt eliminatiedieet voor pinda. Op de leeftijd van 1,5 jaar werd zij direct na een hapje van een boterham met pinda-kaas misselijk en moest zij braken. Enkele jaren later kreeg zij na een koekje met pinda bultjes rondom haar mond. Zij wil graag weten of ze pinda nog steeds moet blijven vermijden.

### Casus 2

Een jongen van vijf jaar met mild eczeem en astma presenteert zich met een reactie na een boterham pindakaas met direct zwelling van het gezicht, lippen en ogen op de leeftijd van een jaar. Pinda wordt sindsdien min of meer vermeden. Het is voor ouders onduidelijk hoe ernstig de pinda-allergie is. Ouders vermijden kinderfeestjes en laten hem niet bij andere kinderen thuis spelen.

### Casus 3

Een jongen van zes jaar presenteert zich met een verdenking op pinda-allergie op basis van een eerdere reactie en een positieve huidpriktest in het verleden. Ongeveer drie jaar geleden at hij voor het eerst nasi met satésaus waarop hij binnen vijftien minuten moest hoesten en huiduitslag kreeg. Sindsdien mijdt hij pinda strikt inclusief voedingsmiddelen waarop staat

vermeld 'kan sporen van pinda bevatten'. Ouders vragen zich af of ze school moeten instrueren over de adrenalinepen.

## BELANG VAN EEN GOEDE DIAGNOSE

Gezien de grote impact op kwaliteit van leven en hoge zelfgerapporteerde prevalentie is het van belang dat bij alle kinderen (en ook volwassenen) een pinda-allergie goed wordt gediagnosticeerd, dan wel uitgesloten. Een verdenking op pinda-allergie begint bij een nauwkeurige anamnese. Een allergische reactie is zeer suspect wanneer deze optreedt binnen korte tijd na duidelijke ingestie van pinda en de klachten kenmerkend zijn voor een IgE-gemedieerde allergische reactie, zoals orale allergie, urticaria, angio-oedeem en/of benauwdheid en bloeddrukdaling in combinatie met een positieve sensibilisatietest. [6] Sensibilisatie kan worden aangetoond met het bepalen van specifieke IgE-antistoffen (sIgE) tegen pinda in het serum en/of een huidpriktest. De specificiteit en met name de sensitiviteit van deze testen zijn echter beperkt. De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP) geldt als gouden standaard voor de diagnose van pinda-allergie. [7,8] Hierbij krijgen patiënten op twee verschillende dagen een opklimmende hoeveelheid van het allergeen (of placebo) toegediend onder gecontroleerde omstandigheden en onder bewaking van ervaren personeel in een dagbehandelingssetting. DBPCVP's zijn echter duur, belastend en ernstige reacties kunnen voorkomen. Daarnaast is ook de interpretatie van de klachten niet altijd makkelijk, met name bij subjectieve klachten zoals jeuk in de mond en buikpijn. [9,10]

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie en Afdeling Kinderlongziekten- en Allergie, UMC Utrecht

<sup>4</sup> Kinderarts-allergoloog, Afdeling Kinderlongziekten- en allergologie, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Kinderlongarts, afdeling Kinderlongziekten- en Allergologie, UMC Utrecht

<sup>6</sup> Immunoloog, afdeling Dermatologie en Laboratorium van Translationele Immunologie, UMC Utrecht

## COMPONENTDIAGNOSTIEK

Bij alle drie de casus werd sensibilisatieonderzoek gedaan. De resultaten hiervan staan in tabel 1. Concluderend zou er bij de drie kinderen sprake kunnen zijn van een pinda-allergie. Om de hulpvraag van deze kinderen en ouders te beantwoorden was het tot voor kort daarom nodig om bij al deze kinderen een provocatietest te verrichten.

Er is echter sterk bewijs dat het diagnostisch traject voor kinderen met pinda-allergie verbeterd kan worden. De huidige sensibilisatietesten maken gebruik van het extract van de hele pinda. Inmiddels kan ook sIgE worden bepaald tegen specifieke (gezuiverde of recombinante) allergene eiwitten. Deze eiwitten worden componenten genoemd en de diagnostische methode: *component-resolved diagnostics*. Inmiddels zijn er voor pinda ten minste zeventien componenten geïdentificeerd (Ara h 1 t/m 17). [11] Deze componenten zijn in te delen in verschillende eiwitfamilies waaronder de zogenaamde opslageiwitten. De 2S- en 11S-globulines zijn opslageiwitten die door hun samenstelling en structuur stabiel zijn en bestendig tegen hitte en vertering. Hierbij zijn ze meer allergeen. [12] sIgE tegen Ara h 2 en Ara h 6 (2S-globulines in pinda) is dan ook geassocieerd met de aanwezigheid van een klinisch relevante allergie. Er is dan sprake van een primaire allergie, dat wil zeggen allergische klachten en sensibilisatie die rechtstreeks geassocieerd zijn met pinda. Aan de andere kant kan sensibilisatie voor PR-10-eiwitten (zoals pinda Ara h 8) een aanwijzing zijn voor pinda-allergie als gevolg van een kruisreactie met berkenpollen. Deze pinda-allergie is meestal mild van aard, zich uitend in orale allergiesymptomen. Serologisch wordt deze bevestigd door een verhoogd sIgE tegen Ara h 8 in afwezigheid van een verhoogd sIgE tegen Ara h 2.

Tabel 1. Het aanvullend onderzoek van de drie casus.

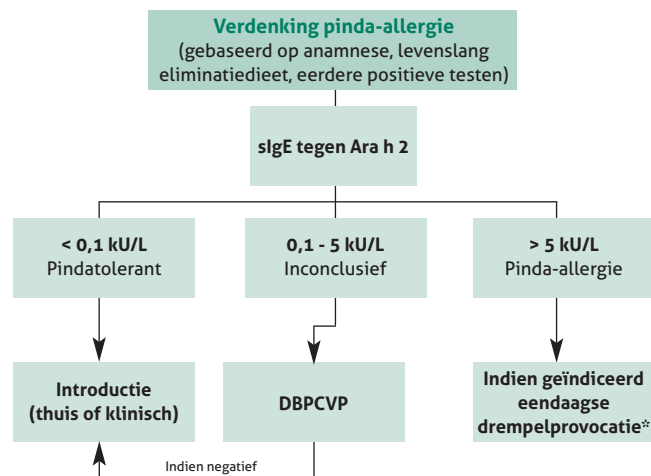
SPT = skin prick test; sIgE = specifieke IgE.

| Casus | SPT      | sIgE pinda (kU/L) |
|-------|----------|-------------------|
| 1     | Negatief | 10                |
| 2     | Positief | 2,8               |
| 3     | Positief | 25                |

Tabel 2. De componentdiagnostiek van de drie casus.

DBPCVP = dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie.

| Casus | sIgE Ara h 2 (kU/L) | sIgE Ara h 8 (kU/L) | sIgE Berk (kU/L) | Beleid                                                                                                                                                                                                                |
|-------|---------------------|---------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | 0,01                | 5                   | 50,6             | Succesvolle thuisintroductie.                                                                                                                                                                                         |
| 2     | 1,5                 | < 0,01              | < 0,01           | DBPCVP pinda waarop een reactie met benauwdheid en urticaria.                                                                                                                                                         |
| 3     | 17,2                | 2,3                 | 1,2              | Drempelprovocatie gedurende 1 dag met milde reactie: orale allergie en enkele urticaria na 5 hele pinda's. De adrenaline bleef gehandhaafd maar producten met het label 'kan sporen bevatten' mochten gegeven worden. |



Figuur 1. Diagnostische flowchart op basis van Ara h 2.

DBPCVP = dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie.

\* Indicaties:

- 1) Meer informatie over ernst, drempelwaarde, onduidelijke klachten in anamneses.
- 2) Afname van angst, uitleg over ernst van allergie aan kind/ouders.

## DE MEERWAARDE VAN ARA H 2 IN DE PRAKTIJK

Meerdere studies laten zien dat het sIgE tegen Ara h 2 een hogere diagnostische waarde heeft dan sIgE tegen pinda of een huidpriktest met pinda. [13] In een prospectieve studie onderzochten wij bij kinderen met een verdenking op pinda-allergie de meerwaarde van sIgE tegen Ara h 2 in de praktijk. Alle kinderen ondergingen bloedonderzoek en de uitslag van de provocatie (en eventueel follow-up) werd vastgesteld door een expertpanel. De resultaten laten zien dat alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 < 0,1 kU/L tolerant waren voor pinda, daarentegen waren alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 > 5 kU/L allergisch voor pinda (figuur 1). Met behulp van deze afkappunten met een 100% NPV en 100% PPV kon met sIgE tegen Ara h 2 bij 62% van de kinderen de aan- of afwezigheid van pinda-allergie goed voorspeld worden. [14]

Bij onze drie casus werd Ara h 2 bepaald, in tabel 2 zijn de resultaten te zien. Er was uiteindelijk maar bij één van de drie kinderen een DBPCVP nodig om de diagnose vast te stellen.

## TOEKOMST

Ook bij andere voedselallergieën kan componentdiagnostiek een belangrijke rol gaan spelen. Cor a 9 en Cor a 14 zijn de meest relevante allergenen voor een primaire hazelnootallergie. [15] En ook bij andere noten zoals walnoot en cashewnoot zijn relevante componenten geïdentificeerd. [16] De diagnostische waarde van deze componenten in de dagelijkse praktijk moet nog verder worden onderzocht. Bovendien is er een gebrek aan validatiestudies en variëren de studies erg in patiëntenpopulatie, gebruikte gouden standaard en afkappunten. Ook het toepassen van andere diagnostische testen die gebruikmaken van componenten kan het diagnostisch proces verder verbeteren. Eerder is onderzocht dat de basofiel acti-

tatietest met Ara h 2 een toegevoegde waarde heeft naast sIgE tegen Ara h 2. [14] Voor pinda doen wij op dit moment een implementatiestudie waarin de flowchart uit figuur 1 wordt geïmplementeerd in meerdere tweedelijscentra en in een derdelijscentrum. Zo zal de diagnostische waarde in de tweede lijn maar ook de kosteneffectiviteit van deze werkwijze worden geëvalueerd. Daarnaast onderzoeken wij of ook bij volwassenen een dergelijke flowchart ontwikkeld kan worden die de diagnostische work-up voor patiënten met een verdenking pinda-allergie kan verbeteren.

## CONCLUSIE

De drie casus van kinderen met een verdenking op pinda-allergie illustreren het nut van *component-resolved diagnostics* in de praktijk. Het toepassen van specifiek IgE tegen Ara h 2 op basis van de gepresenteerde flowchart zorgt voor efficiënte diagnostiek en voorkomt onnodige dubbelblinde provocatietesten.

## LITERATUUR

1. Kansen HM, Le T-M, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:527-37.
2. Morou Z, Tatsioni A, Dimoliatis IDK, Papadopoulos NG. Health-related quality of life in children with food allergy and their parents: A systematic review of the literature. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:382-95.
3. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
4. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257-66.e2.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
6. Boyce JA, Jones SM, Rock L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
7. Hourihane JO, Grimshaw KEC, Lewis SA, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35:1227-33.
8. Sampson H, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American academy of allergy, asthma & immunology-European academy of allergy and clinical immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
9. Simons FER, Arduzzo LRF, Dimov V, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
10. van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, van der Ent CK. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
11. WHO/IUIS allergen nomenclature sub-committee [Internet]. Available from: <http://www.allergen.org/index.php>
12. Mondoulet L, Paty E, Drumare MF, et al. Influence of thermal processing on the allergenicity of peanut proteins. *J Agric Food Chem* 2005; 53:4547-53.

13. Klemans RJB, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2015;45:720-30.
14. van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, et al. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;139:358-60.e8.
15. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jonghean L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
16. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy* 2018;73: 1609-21.

## SAMENVATTING

Gezien de grote impact op kwaliteit van leven en hoge zelfgerapporteerde prevalentie is het van belang dat een pinda-allergie nauwkeurig wordt gediagnosticeerd, dan wel uitgesloten. Recent wetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat het bepalen van het IgE tegen een specifiek component in pinda (Ara h 2) de diagnostiek naar pinda-allergie kan verbeteren. In dit artikel bespreken wij de meerwaarde van deze *component-resolved diagnostics* aan de hand van drie kinderen met een verdenking pinda-allergie. De door ons toegepaste flowchart op basis van specifiek IgE tegen Ara h 2 zorgt voor efficiënte diagnostiek en voorkomt onnodige dubbelblinde provocatietesten.

## TREFWOORDEN

pinda – componentdiagnostiek – sIgE

## SUMMARY

Self-reported peanut allergy is common and has a major impact on quality of life. It is therefore important to accurately diagnose or exclude peanut allergy. Recent publications have shown that using specific IgE to a peanut component (Ara h 2) can optimize the diagnostic work-up in patients with suspected peanut allergy. In this article, we describe the use of these component-resolved diagnostics in daily practice based on three children with suspected peanut allergy. The presented flowchart based on Ara h 2 can improve the diagnostic flow of children with suspected peanut allergy and prevent unnecessary double blind placebo controlled food challenges.

## KEYWORDS

peanut – component-resolved diagnostics – sIgE

## CORRESPONDENTIEADRES

Francine van Erp

E-mail: F.C.vanErp@umcutrecht.nl





# Allergene risico's van nieuwe eiwitten zoals meelworm en andere insecten

H. Broekman<sup>1</sup>, K. Verhoeckx<sup>2</sup>, T.M Le<sup>3</sup>, G. Houben<sup>2</sup>, A.C Knulst<sup>3</sup> | *Fotografie: prof. dr. A.C. Knulst*

Nieuwe duurzame eiwitbronnen zijn nodig om de groeiende wereldbevolking te voeden en te zorgen voor zo min mogelijke belasting van het milieu. [1] Insecten zijn potentiële nieuwe eiwitbronnen, die voedzaam zijn, minder belastend voor het milieu dan bijvoorbeeld vlees en daarnaast ook vrij eenvoudig te kweken. [2] Wanneer nieuwe voedingsmiddelen, zoals insecten, op de markt worden gebracht voor consumptie door de mens, moeten we rekening houden met potentiële allergeniciteit. Dit is een vereiste van de Europese voedsel- en warenautoriteit (EFSA). [3] Onderstaande casus is daarvan een illustratie.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op de polikliniek werd een patiënt gezien met een voedselallergie voor Noorse garnalen. Sinds jaren kweekte hij ook insecten voor reptielen die hij houdt. Hij vertelde dat hij in toenemende mate rhinitis en benauwdheid kreeg wanneer hij in de kweekruimte van de meelwormen kwam. Bij het zelf eten van de meelwormen 'als proteïnebron bij de maaltijd', had hij klachten van orale allergie en een gevoel van zwelling van de lippen. Daarnaast gaf de patiënt aan ook andere insecten te hebben gegeten, waarbij er soortgelijke klachten ontstonden, onder andere bij de consumptie van krekels. In de voorgeschiedenis had hij naast garnaalallergie, milde conjunctivitis en rhinitis veroorzaakt door huisstofmijt en berkenpollen.

## Aanvullend onderzoek

De huidpriktest en CAP-meelworm waren positief (2+ en 14,6 kU/L), evenals de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie met meelworm.

## Conclusie

Meelwormallergie, met klachten van zowel inhalatie- als voedselallergie.

## Beleid

Patiënt werd geadviseerd om geen meelworm meer te eten. Tevens werd geadviseerd maatregelen te nemen om de expositie aan meelworm te minimaliseren, bijvoorbeeld door het dragen van handschoenen en een stofmasker.

## BESPREKING

De wereldbevolking neemt de komende jaren toe en de belasting van de voedingsindustrie op het milieu zal voor de toekomst moeten worden teruggedrongen. Wanneer een volwaardig dieet wordt geadviseerd is het daarbij ook belangrijk in voldoende en duurzame eiwitbronnen te kunnen voorzien.

Insecten, zoals meelworm, zijn een van de potentiële kandidaten (figuur 1).

## Meelwormallergie bij garnaalallergische patiënten door kruisreactie

Meelworm en garnaal zijn fylogenetisch nauw verwant, waardoor de kans op kruisreactiviteit aanwezig is (figuur 2). [4] Er zijn inderdaad allergenen in meelworm aangetoond die lijken op bekende allergenen in garnaal (tropomyosine en arginine-kinase). In ons onderzoek hebben wij dan ook bestudeerd of garnaalallergische patiënten een risico hebben op een meelwormallergie. [5] In dit onderzoek werd gevonden dat bij de meeste garnaalallergische patiënten (88% van de 60 patiënten) IgE-antistoffen tegen meelworm werden aangetoond door middel van ImmunoCAP, ISAC, Immunoblot of de basofiel activitatietest. Om te onderzoeken of deze sensibilisatie klinisch relevant was, werd als volgende stap een dubbelblinde voedselprovocatie met meelworm uitgevoerd. Bij deze voedselprovocatietest vertoonde de meerderheid (87%, 13 van de 15) van de garnaalallergische patiënten met specifiek IgE tegen meelworm, allergische klachten bij het eten van meelworm. Deze klachten varieerden van orale allergieklachten tot gastro-intestinale klachten en benauwdheid en waren te classificeren als mild tot ernstig. Dit betekent dat een groot deel van de garnaalallergische patiënten een hoog risico loopt op een allergische reactie bij inname van meelworm. Door bestaande kruisreactiviteit van 50-100% tussen garnaal en andere schaaldieren (zoals krab, kreeft en langoustine) [6,7], betekenen deze resultaten dat waarschijnlijk alle schaaldierallergische patiënten een hoog risico lopen bij inname van meelworm.

Deze gevonden resultaten zijn een sterke indicatie dat meelworm allergene risico's met zich meebrengt voor de schaaldierallergische patiënt en daarmee door de meerderheid van deze patiënten niet veilig zal kunnen worden gegeten.

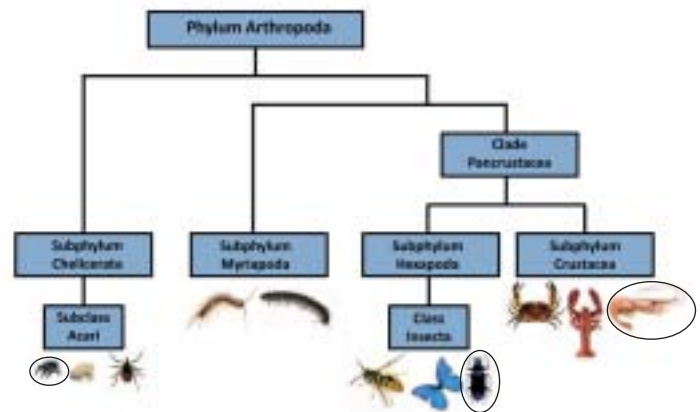
<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> TNO en Laboratory of Translational Immunology, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. Meelworm en meelworm kever ("Tenebrio molitor").



Figuur 2. Versimpelde versie van de fylogenetische boom. Met hierin omcirkeld de huisstofmijt, meelwormkever en garnaal. (Verhoeckx & van Broekhoven. Food and Chemical Toxicology, 2014)

### Andere insectenallergie bij garnaalallergische patiënten

Omdat naast meelworm andere insecten als mogelijke nieuwe eiwitbron gebruikt kunnen worden, is ook daarvan de allergeniciteit bestudeerd. [8] De garnaalallergische patiënten bleken naast sensibilisatie voor meelworm (*Tenebrio molitor*), voor het overgrote deel ook gesensibiliseerd te zijn voor andere insecten: de huiskrekel (*Acheta domesticus*), morio- of superworm (*Zophobas morio*), buffalo- of lessermeelworm (*Alphitobius diaperinus*), Afrikaanse treksprinkhaan (*Locusta migratoria*), grote wasmot (*Galleria mellonella*) en de zwarte soldatenvlieg (*Hermetia illucens*). Hoewel de klinische relevantie van deze resultaten niet onderzocht is door middel van een dubbelblinde provocatie, geven deze resultaten een indicatie dat ook deze insecten allergene risico's met zich meebrengen voor garnaal/schaaldierallergische patiënten.

### Meelwormallergie bij huisstofmijtallergische patiënten

Behalve garnaalallergische patiënten, lopen ook huisstofmijtallergische patiënten mogelijk een risico op meelwormallergie. Dit komt omdat huisstofmijt ook fylogenetische verwantschap vertoont met meelworm (figuur 2). In een huisstofmijtallergische patiëntengroep werd bij 22% meelwormsensibilisatie aangetoond. In een controlegroep van mensen zonder aanleg voor allergische ziekten werd geen sensibilisatie voor meelworm aangetoond. Of de sensibilisatie voor meelworm bij huisstofmijtallergische patiënten ook klinisch relevant is, zal nog verder onderzocht moeten worden in provocatiestudies. Indien een groot deel van deze sensibilisaties klinisch relevant is, zullen, gezien de hoge prevalentie van huisstofmijtallergie, veel mensen risico lopen op een meelwormallergie. [9]

### Primaire meelwormallergie

De hierboven beschreven allergie voor meelworm ontstaat op basis van een kruisallergie met garnaal. Een primaire allergie voor meelworm is ook mogelijk. Bij een primaire allergie voor meelworm worden de allergische klachten en sensibilisatie rechtstreeks veroorzaakt door meelwormeiwitten.

Om een indicatie te krijgen hoe vaak een primaire meelworm-

allergie voorkomt, hebben wij onderzocht hoe vaak meelwormallergie voorkomt bij personen die werken met meelwormen. Wij hebben van de twintig ondervraagden, vier mensen geïncubeerd met een suggestieve anamnese voor werkgerelateerde meelwormallergie en sensibilisatie ervoor. Twee van de vier (50%) hadden een positieve dubbelblinde placebocontro-leerde voedselprovocatie met meelworm. De mensen met een primaire meelwormallergie lieten wisselende patronen van sensibilisatie voor de verschillende andere insecten zien. Dit wijst erop dat het risico op allergie voor insecten bij de primair meelwormallergische personen anders is dan bij de garnaal- of schaaldierallergische personen. Andere allergenen lijken betrokken te zijn bij een primaire meelwormallergie ten opzichte van een secundaire meelwormallergie. [10]

## CONCLUSIE

Samengevat zal het op de markt brengen van insecten een duidelijk risico op allergie opleveren voor garnaalallergische patiënten en mogelijk ook voor alle schaaldierallergische patiënten. Een risico voor patiënten met andere allergieën, zoals huisstofmijtallergie, kan niet worden uitgesloten. Daarnaast kunnen insecten ook een primaire allergie veroorzaken. Nieuwe, duurzame eiwitbronnen zijn nodig om de groeiende wereldbevolking te voeden en te zorgen voor zo min mogelijk belasting van het milieu. Echter, in dit artikel is aangetoond dat introductie van nieuwe voedingsmiddelen ook gepaard kunnen gaan met allergene risico's. Om de veiligheid van een nieuw voedingsmiddel te kunnen waarborgen is, voordat het op de markt toegelaten wordt, onderzoek naar de allergeniciteit van het voedingsmiddel van belang. Dit is tevens een vereiste van de Europese voedsel- en warenautoriteit (EFSA).

## LITERATUUR

1. Tilman D, Balzer C, Hill J, Belfort B. Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108: 20260-4.
2. Oonincx D, van Itterbeeck J, Heetkamp M, et al. An exploration on greenhouse gas and ammonia production by insect species suitable for animal or human consumption. *PloS one* 2010;5(12):e14445. *Epub* 2011/01/06.
3. The European parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 2006/142 of the European Parliament and of the Council of 22 December 2006 amending Annex IIIa of Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council listing the ingredients which must under all circumstances appear on the labeling of foodstuffs. *Official Journal of the European Union*, 23/12/2006; L368:110-1.
4. Verhoeckx K, van Broekhoven S, den Hartog Jager C, et al. House dust mite (*Der p 10*) and crustacean allergic patients may react to food containing Yellow mealworm proteins. *Food Chem Toxicol* 2014;65:364-73.
5. Broekman H, Verhoeckx K, den Hartog Jager C, et al. Majority of shrimp-allergic patients are allergic to mealworm. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1261-3.
6. Thalayasingam M, Gerez I, Yap G, et al. Clinical and immunochemical profiles of food challenge proven or anaphylactic shrimp allergy in tropical Singapore. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):687-97.
7. Waring N, Daul C, deShazo R, et al. Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-

sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(3):440-5. *Epub* 1985/09/01.

8. Broekman H, Knulst A, de Jong G. Is mealworm or shrimp allergy indicative for food allergy to insects? *Mol Nutr Food Res* 2017;61:9
9. Broekman H. Allergenic risks of mealworm and other insects. *Proefschrift*, 2016; hoofdstuk 5;61-73.
10. Broekman H, Knulst A, den Hartog Jager C, et al. Primary respiratory and food allergy to mealworm. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2): 600-3.e7.

## SAMENVATING

In de zoektocht naar duurzame en voedzame voedingsbronnen om de toekomstige wereldbevolking van voldoende voeding te voorzien, is het bepalen van de allergeniciteit een vereiste. Bij nieuwe eiwitbronnen bestaat er een kans op allergeniciteit, enerzijds door kruisreactiviteit/-allergeniciteit, anderzijds doordat een eiwit zelf allergeen is en primaire sensibilisatie/voedselallergie kan veroorzaken. De allergeniciteit kan onderzocht worden door middel van uitgebreid laboratorium- en klinisch onderzoek. Een voorbeeld van een potentiële nieuwe eiwitbron waarvan de allergeniciteit is onderzocht, is meelworm. Uit het onderzoek blijkt dat garnaalallergische patiënten door kruisreactiviteit een groot risico hebben om een voedselallergische reactie te krijgen bij het consumeren van meelworm (kruisreactieve voedselallergie). Daarnaast is er aangetoond dat meelworm ook een nieuwe allergie kan veroorzaken (primaire allergie), bij mensen die met meelworm werken en consumeren. Deze mensen hadden geen garnaalallergie.

## TREFWOORDEN

voedselallergie – duurzame eiwitten – insecten – kruisreactie – meelworm – *Tenebrio molitor*

## SUMMARY

In the search for sustainable food sources to feed the ever-growing world population, allergenicity is one of the aspects that is considered. Allergenicity could come from cross reactivity, or from protein that act as allergen and cause primary sensitization/ allergy. This can be predicted with elaborate laboratory and clinical studies. A potential protein source which has been studied is mealworm. Results show a cross reactive/-allergenic risk of food allergy for shellfish allergic patients and a risk of primary allergy without pre-existent cross-reactive allergen sensitization.

## KEYWORDS

food allergy – sustainable protein – insects – cross reactivity – mealworm – *Tenebrio molitor*

## CORRESPONDENTIEADRES

Henrike Broekman

E-mail: H.C.H.Broekman-3@umcutrecht.nl





# Praktische adviezen bij pollen-gerelateerde voedselallergie

M.A. Blankestijn<sup>1</sup>, T.M. Le<sup>2</sup>, A.D. Michelsen-Huisman<sup>3</sup>, A.M. van Dijk<sup>3</sup>, A.C. Knulst<sup>2</sup>

Fotografie: Dreamstime.com

**Pollengerelateerde voedselallergie, zoals het paraberksyndroom, komt veel voor. In de dermatologische praktijk rapporteren patiënten met constitutioneel eczeem regelmatig voedselallergische klachten. De symptomen zijn over het algemeen mild van aard. In de praktijk is het echter niet altijd duidelijk of er sprake is van kruisreactiviteit of een primaire, veelal ernstigere allergie. Daarnaast kan er sprake zijn van een combinatie van beide en verschilt de mate waarin kruisreactiviteit optreedt per individu. In dit artikel bespreken wij praktische adviezen voor de (dermatologische) praktijk en recente ontwikkelingen in de literatuur.**

Voor het kunnen optreden van voedselallergische reacties dient eerst sensibilisatie voor een allergeen te hebben plaatsgevonden. In het geval van pollengerelateerde voedselallergie treedt er primair sensibilisatie op voor een inhalatieallergeen, waarna vervolgens ook klachten optreden bij ingestie van voedingsmiddelen, zoals bepaalde soorten fruit, groente, pinda en noten. Bij sensibilisatie worden specifieke IgE-antistoffen (sIgE) aangemaakt gericht tegen een onderdeel (epitop) van de allergeen eiwitten. Kruisreactiviteit treedt op als sIgE gericht tegen (een epitop van) een allergeen overeenkomstige epitopen herkent op andere soortgelijke allergenen. De meest bekende en meest voorkomende voedselallergie veroorzaakt door kruisreactiviteit is het paraberksyndroom en daarom zal de focus hierop liggen in dit artikel. In tabel 1 is tevens een overzicht te vinden van minder vaak voorkomende voedselallergieën door kruisreactiviteit met inhalatieallergenen, die alle ook in Nederland voorkomen.

## PARABERKSYNDROOM

Berkenpollengerelateerde voedselallergie is de meest voorkomende voedselallergie in Nederland en wordt ook wel het paraberksyndroom genoemd. Berkenpollen treden hierbij op als primaire sensibilisator, maar via kruisreactiviteit spelen ook pollen van andere bomen uit de berkenfamilie (*Betulaceae*) een rol, zoals de els en de hazelaar. De allergenen verantwoordelijk voor het paraberksyndroom behoren tot groep 10 van pathogenesegelerelateerde eiwitten (PR-10) die in de natuur een rol spelen in de afweer van planten tegen onder andere pathogene micro-organismen. PR-10-eiwitten komen voor in een groot aantal plantenfamilies, waarvan de belangrijkste genoemd staan in tabel 1 (bij boompollen).

De klachten die optreden bij het paraberksyndroom zijn veelal mild, en bestaan uit het orale allergiesyndroom (OAS). [1]

Tabel 1. Vaak en minder vaak voorkomende voedselallergieën door kruisreactie met inhalatieallergenen. Vrij naar Werfel et al. [1]

| Primaire (inhalatie)allergeen         | Voedselallergeen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Veelvoorkomend</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Boompollen (o.a. berk, els, hazelaar) | <i>Roosfruit</i> : o.a. appel, kers, perzik, nectarine, amandel, peer, pruim<br><i>Schermbloemigen</i> : o.a. wortel, selderij, koriander, peterselie<br><i>Nachtschade</i> : o.a. aardappel, tomaat, aubergine, paprika<br><i>Peulvruchten</i> : o.a. pinda, soja<br><i>Noten</i> : o.a. hazelnoot, walnoot, amandel<br><i>Tropisch fruit</i> : o.a. jackfruit, kakifruit, mispel, kiwi |
| <b>Weinig voorkomend</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bijvoetpollen                         | Kruiden (o.a. peterselie, koriander, venkel, anijs), wortel, selderij, lychee, mango, zonnebloempitten, druiven, perzik                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Natuurlijk latex                      | Ananas, avocado, banaan, aardappel, tomaat, kiwi, tamme kastanje, boekweit                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zelden voorkomend</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Waringin ( <i>Ficus benjamina</i> )   | Vijg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vogelallergenen                       | Pluimvee, ei, orgaanvlees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Huisstofmijt                          | Schaal- en weekdieren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Plataan / perzik *                    | Abrikoos, pruim, appel, sla                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dierlijke huidschilfers               | Koemelk, (rund)vlees, orgaanvlees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\* Deze kruisreactie is gelinkt aan sensibilisatie voor de niet-specifieke 'lipid transfer proteins' (nsLTPs). Hoe primaire sensibilisatie voor nsLTPs verloopt, is nog niet volledig opgehelderd. Allergieën gerelateerd aan nsLTPs komen vooral voor in het Middellandse Zeegebied en zeer zelden in Nederland.

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Diëtist, afdeling Diëtetiek, UMC Utrecht





Binnen enkele minuten na ingestie ervaren patiënten klachten van jeuk en tinteling van de orofarynx, soms gepaard gaande met (een gevoel van) zwelling of blaren. De klachten verdwijnen doorgaans binnen tien tot dertig minuten. In de literatuur zijn echter ook ernstige reacties gerapporteerd bij het eten van tropisch fruit, waaronder jackfruit, kakifruit en mispel, alle gelinkt aan het paraberksyndroom. [2] Karakteristiek voor het paraberksyndroom is dat de allergenen labiel zijn en voedingsmiddelen na verhitting meestal wel verdragen worden. Enkele bijzonderheden worden verderop besproken.

## DIAGNOSTIEK EN DE VALKUILEN

Het diagnosticeren van een paraberksyndroom begint, net als bij elke andere voedselallergie, met een nauwkeurige anamnese, gevolgd door het aantonen van sensibilisatie. Bij de anamnese is het van belang na te gaan of er sprake is van hooikoortsklachten. In geval van het paraberksyndroom gaat het om rinoconjunctivitis klachten die optreden in het bloeiseizoen van de berk, els en hazelaar, namelijk het voorjaar, waarbij de els en hazelaar al in december/januari kunnen beginnen met de bloei. Dit in tegenstelling tot de grassen die vooral in de zomermaanden klachten geven. Bij OAS-klachten op verdachte verse, onbewerkte voedingsmiddelen (bijvoorbeeld appel of kers), ondersteunt het de diagnose sterk als de bewerkte, verhitte variant wel verdragen wordt (bijvoorbeeld appeltaart, helder appelsap uit pak of kersen uit blik). De invloed van bewerking geldt vooral voor fruit, groente en soja. Noten en pinda's kunnen ook na bewerking nog (milde) klachten geven bij patiënten.

Het bevestigen van sensibilisatie voor pollen en het voedingsmiddel is wenselijk, door middel van een huidpriktest (*skin prick test*, SPT) of het bepalen van sIgE in het bloed. Hiervoor wordt veelal gebruikgemaakt van extracten. Extracten bestaan uit een verzameling van relevante, maar deels ook irrelevante eiwitten. Bij het testen op extracten bestaat er een kans op een vals-positieve en vals-negatieve uitslag. Vals-positieve uitslagen kunnen het resultaat zijn van klinisch irrelevante in-vitro kruisreactiviteit. Vals-negatieve uitslagen worden veroorzaakt doordat sommige allergenen vanwege technische aspecten van het extractieproces niet of in zeer geringe mate aanwezig zijn in extracten. Dit geldt in het bijzonder voor PR-10-eiwitten, die veelal ondervertegenwoordigd zijn. Een uitzondering hierop is het hazelnootextract van ImmunoCAP®, dat juist artificieel is verrijkt met recombinant PR-10-eiwit uit hazelnoot (rCor a 1.04). Dit heeft als gevolg dat patiënten met een berkenpollenallergie

(met hoge sIgE-titers) vrijwel altijd een sterk positieve uitslag hebben voor het hazelnootextract. De beperkingen van extracten zijn niet van toepassing bij het gebruik van de *prick-to-prick test* (PTP), waarbij direct met verse maar ook bewerkte voedingsmiddelen getest kan worden. Het verschil in herkomst van voedingsmiddelen, de mate van vers- en rijpheid, de locatie van allergenen in voedingsmiddelen (dat wil zeggen schil versus kern) en bewaarcondities maken het onmogelijk om PTP te standaardiseren. Desondanks is het in de dagelijkse praktijk een zeer belangrijk diagnostisch hulpmiddel.

De beperkingen van extracten kunnen grotendeels opgelost worden door gebruik te maken van *component-resolved diagnostics* (CRD), waarbij sIgE tegen individuele allergene eiwitten kan worden aangetoond. CRD zal in meer details worden besproken elders in dit tijdschrift (zie pagina 57). Voor veel paraberksyngelateerde voedingsmiddelen zijn op dit moment één of meer PR-10 eiwitten geïdentificeerd, maar slechts een beperkt aantal zijn verkrijgbaar voor de diagnostiek, als single allergeen of via testplatformen. Daarom zal het in de praktijk nodig zijn om de diagnose te stellen op basis van een passende anamnese met bewezen sensibilisatie voor berkenpollen. Bij twijfel kan altijd verwezen worden naar een gespecialiseerd centrum om eventueel aanvullende diagnostiek of een voedselprovoactie uit te voeren.

Ten slotte is het van belang om te realiseren dat de hoogte van de sIgE-titer niet correleert met de ernst van de allergische symptomen. Wel maakt een hoge sIgE-titer de kans op de aanwezigheid van een allergie groter. De precieze afkapwaarde verschilt echter per voedingsmiddel en populatie en dient te worden vastgesteld in wetenschappelijk onderzoek.

## DIEETADVIEZEN

De behandeling van het paraberksyndroom bestaat primair uit dieetadviezen. Er bestaat echter een risico dat patiënten uit angst voor allergische klachten het meeste fruit en groenten gaan vermijden, met een onvolwaardig dieet als gevolg. Daarnaast bestaat er voor atopische patiënten bij langdurig vermijden juist een risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Daarom is adequate voorlichting, eventueel onder begeleiding van een diëtist met kennis van voedselallergie, van belang. Zoals besproken is de mate van kruisreactie individueel bepaald. In principe hoeven alleen voedingsmiddelen die klachten geven vermeden te worden. In de praktijk gaat het veelal om een beperkt aantal verse, onbewerkte producten. Niet alle producten uit een familie hoeven klachten te geven. Daarnaast

kan er sprake zijn van klinisch irrelevante sensibilisatie. Sensibilisatie alleen is onvoldoende om tot vermijding over te gaan. Bovendien kunnen er verschillen zitten in de mate van klachten tussen rassen, zoals bij de verschillende appelrassen. Er zijn meerdere (niet-gerelateerde) fruitsoorten die in principe wel verdragen worden door patiënten met paraberksyndroom, namelijk citrusvruchten (sinaasappel, mandarijn, grapefruit), druiven, banaan, passievrucht en blauwe bessen.

Bij milde klachten op berkenpollengerelateerde producten kan een patiënt in principe proefondervindelijk nagaan welke producten vermeden dienen te worden. Frequentie ingestie van voedingsmiddelen die (redelijk) verdragen worden, kan uiteindelijk resulteren in tolerantie. Patiënten kunnen tijdens het ziektebeloop ook voor meer paraberksyndroom gerelateerde voedingsmiddelen allergisch worden. Daarnaast dient altijd rekening gehouden te worden met de mogelijke (simultane) aanwezigheid van een (niet-pollengerelateerde) ernstigere allergie voor noten en pinda.

Het is van belang om enkele waarschuwingen mee te geven aan patiënten:

- 1) De sterke afname van allergeniciteit bij bewerking geldt vooral voor fruit en groenten. Sojameel, verwerkt in bakkerijproducten zoals brood en koekjes, wordt vrijwel altijd verdragen. Zuivelproducten op basis van soja (sojamelk en -toetjes) zijn minder verhit en veelal geconcentreerd en kunnen daarom wel klachten geven. Er zijn ernstige klachten gerapporteerd in de literatuur bij ingestie van sojamelk bij patiënten met paraberksyndroom.
- 2) Zeer verse producten geven vaker klachten en soms ook ernstige klachten. Het gaat dan om bijvoorbeeld fruit of noten die zelf geplukt worden en snel erna worden geconsumeerd, waaronder kersen en walnoten.
- 3) Exotische vruchten die patiënten nog nooit hebben geconsumeerd, bijvoorbeeld in het buitenland, kunnen via kruisreactiviteit klachten geven. Deze klachten kunnen soms zelfs ernstig zijn. Bekende voorbeelden uit de literatuur zijn jackfruit, kakifruit en mispel.

Een recente systematische literatuurstudie verricht in ons centrum laat zien dat er beperkt onderzoek is gedaan naar dieetinterventies bij pollengerelateerde voedselallergie. [3] Beschikbaar onderzoek suggereert dat bij patiënten met een pollengerelateerde appelallergie frequente consumptie van appel de klachten op appel kan reduceren en dat hypoallergene appelsoorten zoals Santana of Elise vaak beter verdragen worden. Een recent pilotonderzoek naar orale immunotherapie (SLIT) met recombinant appel- en berkallergeen laat een afname van allergische klachten bij appel zien, al lijkt voor een effectieve behandeling dagelijkse blootstelling noodzakelijk. [4] Meer onderzoek is nodig voordat dit beschikbaar kan komen in de dagelijkse praktijk.

## CONCLUSIE

Het paraberksyndroom is een voedselallergie geassocieerd met veelal milde orale allergiesymptomen. Het is van belang om kennis te nemen van enkele valkuilen in de diagnostiek

ervan. Bovendien dienen patiënten enkele waarschuwingen mee te krijgen om enerzijds potentieel ernstige klachten en anderzijds een onvolwaardig dieet te voorkomen.

## LITERATUUR

1. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: Food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70:1079-90. doi:10.1111/all.12666.
2. Schregardus D, Knulst AC. Paraberksyndroom. *Ned Tijdschr Voor Allerg Astma* 2013;13:133-7.
3. Lyons SA, Dijk AM van, Knulst AC, Alquati E, Le T-M, Os-Medendorp H van. Dietary interventions in pollen-related food allergy. *Nutrients* 2018;10. doi:10.3390/nu10101520.
4. Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, et al. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1002-8. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.036.

## SAMENVATTING

Pollengerelateerde voedselallergie, zoals het paraberksyndroom, komt frequent voor bij eczeempatiënten. De diagnostiek begint met een zorgvuldige anamnese en het aantonen van sensibilisatie voor boompollen en indien mogelijk kruisreagerende voedingsmiddelen. Hierbij bestaan echter enkele potentiële valkuilen. Hoewel kruisreactiviteit tussen pollen en voedsel veelal resulteert in milde orale allergieklachten, is het van belang patiënten een aantal praktische adviezen mee te geven.

## TREFWOORDEN

paraberksyndroom – voedselallergie – specifiek IgE – component-resolved diagnostics

## SUMMARY

Pollen-related food allergies, such as birch pollen-related food allergy, are common in patients with atopic dermatitis. Diagnostics consist of a careful history, combined with assessing sensitization to tree pollen and, if possible, cross-reacting foods. However, several potential pitfalls exist. While cross-reactivity between pollen and food is associated with mild oral allergy symptoms, it is imperative to provide patients with some practical advice.

## KEYWORDS

birch pollen – food allergy – specific IgE – component-resolved diagnostics

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Mark Blankestijn

E-mail: m.a.blankestijn@umcutrecht.nl



# Perineale groeve

## Vroege herkenning leidt tot een juist beleid

L.B.E. Kienhorst<sup>1</sup>, A.M.T. van Lynden-van Nes<sup>2</sup>, M. de Graaf<sup>3</sup>

Een perineale groeve, ofwel perineale goot, is een congenitale malformatie die gekenmerkt wordt door een groeveachtige erythemateuze mucosale laesie lopend van de fourchette van de vulva tot de anterieure zijde van de anus met hypertrofie van beide randen. Hierbij is er geen sprake van afwijkingen aan de anus, urethra of genitaliën. [1] In dit artikel beschrijven we drie patiënten met een perineale groeve, die wij hebben gezien in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. De diagnose werd initieel gemist.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Casus 1

Een meisje van dertien maanden oud werd verwezen naar het Wilhelmina Kinderziekenhuis vanwege een erosieve rozerode afwijking op het perineum. Deze afwijking werd na de geboorte al opgemerkt en op de leeftijd van vijf maanden gaf het bloed in de luier. Patiënte had geen pijn aan de laesie en er waren geen mictie- of defecatieproblemen. Behandeling via de huisarts, dermatoloog en gynaecoloog met verschillende topicale middelen, zoals zinkzalf, synapausecrème, fusidinezuurcrème en triamcinoloncrème, hadden geen effect.

Bij lichamenlijk onderzoek werd van de fourchette van de vulva naar de anterieure zijde van de anus een natte, groeveachtige erythemateuze mucosale laesie gezien (figuur 1). Anus, urethra en vagina leken normaal en er werden geen andere huidafwijkingen gezien. Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose perineale groeve gesteld. Er werd een expectatief beleid gevoerd, omdat patiënte geen klachten had. Op de leeftijd van drie jaar werd patiënte voor follow-up gezien. De laesie was onveranderd aanwezig, nog altijd zonder klachten.

#### Casus 2

Een vijf maanden oud meisje presenteerde zich aan ons met een perineale laesie sinds de leeftijd van vier weken. Onder de diagnoses fissura ani met obstipatie als onderhoudende factor en constitutioneel eczeem werd zij door haar kinderarts en dermatoloog behandeld met verschillende topicale middelen, zoals lidocaïne, isosorbidedinitraat vaselinecrème, vaseline en zinkzalf. Deze therapieën gaven geen verbetering van de huidafwijking. De obstipatie werd succesvol behandeld met macrogol.

Bij lichamenlijk onderzoek werd van het midden van het perineum naar de anterieure zijde van de anus een scherpbegrensde



Figuur 1. Een meisje van dertien maanden met op het perineum een erosieve, rozerode laesie.

laesie met erythemateuze mucosa gezien (figuur 2). Anus, urethra en vagina waren niet afwijkend. De diagnose perineale groeve werd gesteld. Behandeling was op dat moment niet noodzakelijk, omdat door het gebruik van macrogol de defecatieklachten waren verdwenen en de laesie zelf geen pijn gaf. Op driejarige leeftijd kwam patiënte voor follow-up en was de laesie onveranderd aanwezig. Wel hield patiënte defecatieproblemen. Bij persisteren van de defecatieklachten zal worden overwogen om de perineale groeve chirurgisch te behandelen.

#### Casus 3

Een meisje van twintig maanden werd op onze polikliniek gezien vanwege een perineale laesie sinds de geboorte, die irritatieklachten gaf bij contact met urine en faeces. De verwijzend dermatoloog dacht aan intertrigineus eczeem en patiënte werd behandeld met zinkzalf en topicale corticosteroïden zonder verbetering. Een midline fusiedefect werd overwogen en met een echografie werden door de kinderarts onderliggende congenitale anomalieën uitgesloten.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum Amersfoort

<sup>3</sup> (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



*Figuur 2. Een meisje van vijf maanden met van het midden van het perineum tot de anterieure zijde van de anus een scherpbegrensde laesie met erythemateuze mucosa.*



*Figuur 3. Een meisje van twintig maanden met van het perineum tot de anus een oppervlakkige erosieve erythemateuze slijmvliesafwijking.*

Bij lichamelijk onderzoek werd vanaf de fourchette van de vulva tot de anterieure zijde van de anus een oppervlakkige erythemateuze mucosale laesie gezien (figuur 3). De differentiële diagnose was een lokale erosie, congenitale aplasia cutis en een midline fusiedefect van de huid. Omdat patiënte persisterende klachten van irritatie bij mictie en defecatie had, werd op de leeftijd van 24 maanden de huidafwijking geëxcideerd.

## BESPREKING

Een perineale groeve is één van de vele anorectale anomalieën die in de wetenschappelijke literatuur zijn beschreven. De eerste beschrijving van perineale groeve dateert uit 1968 door Stephens. [1] Hij beschreef het als een congenitale malformatie met drie kenmerken: 1. een natte groeveachtige erythemateuze mucosale laesie van de fourchette van de vulva tot de anterieure zijde van de anus, 2. zonder afwijkingen aan anus, urethra of genitaliën, 3. met hypertrofie van beide randen tot of rondom de anus. De pathogenese van perineale groeve is niet volledig opgehelderd, maar verschillende embryologische mechanismen worden genoemd. Het zou het resultaat kunnen zijn van het uitblijven van fusie in de middenlijn waardoor het perineum wordt gevormd. [2] Andere hypothesen zijn dat een perineale groeve een restant is van de open ductus cloaca [3] of een embryologisch overblijfsel evenals het septum urorectalis. [4]

In de wetenschappelijke literatuur zijn slechts 33 patiënten met een perineale groeve beschreven. Bij 2 patiënten was er ook sprake van andere anatomische afwijkingen dan alleen de perineale groeve: een ectopische perineale anus [2] en penoscrotale hypospadie [5]. Volgens de definitie van een perineale groeve zouden er geen afwijkingen aan anus, urethra of genitaliën aanwezig mogen zijn. Daarom is het de vraag of deze 2 patiënten daadwerkelijk een perineale groeve hadden. Wij hebben deze 2 patiënten uit ons overzicht gelaten (tabel 1).

Er worden alleen vrouwelijke patiënten in de literatuur beschreven. Het moment waarop de diagnose werd gesteld varieert van direct na de geboorte tot op de leeftijd van acht jaar. Vijf patiënten hadden klachten en achttien patiënten hadden geen klachten. Klachten waren recidiverende infecties aan de genitalia externa (n=3), urineweginfectie (n=1), brandend gevoel (n=1) en afscheiding op de plaats van de huidafwijking (n=1). In zes patiënten was er spontane re-epithelisatie van de perineale groeve, bij tien patiënten persisteerde de afwijking na de follow-upperiode of tot aan het moment van chirurgische behandeling en in vijftien patiënten was het beloop onduidelijk. Bij zeven patiënten werd uiteindelijk gekozen voor chirurgische behandeling.

De incidentie van perineale groeve is onbekend. De beschreven casus zijn waarschijnlijk een onderschatting van de prevalentie van de ziekte.

Vroege herkenning van de ziekte helpt een verkeerde diagnose en verkeerde behandeling voorkomen. Het voorkomt ook angst en onzekerheid bij ouders van de patiënt. Voordat men de diagnose perineale groeve stelt, worden vaak andere dermatologische ziekten overwogen, zoals infantiel hemangioom, fissura ani, ortho-ergisch eczeem, infectie, trauma en lichen sclerosus. Patiënten worden vaak behandeld met meerdere topische geneesmiddelen, zoals barrièrecremes, lokale antimycotica en dermatocorticosteroiden.

Het is belangrijk om perineale groeve te onderscheiden van andere anorectale anomalieën, zoals een perineaal kanaal. Ten slotte moet er onderscheid gemaakt worden met seksueel misbruik als oorzaak, omdat dit grote gevolgen heeft voor het beleid bij de patiënt. [6]

Perineale groeve is een klinische diagnose. Een huidbiopt is daarom niet noodzakelijk, maar als het gebeurt, wordt er niet-verhoornend plaveiselepitheel gezien. [5] Soms worden er ook gebieden met rectaal epitheel gezien. [4] Beeldvormend onderzoek, zoals een echo, kan zinvol zijn om andere anorectale anomalieën uit te sluiten.

In de diverse artikelen wordt genoemd dat een perineale groeve vaak spontaan re-epitheliseert op de leeftijd van 1 tot 2 jaar. Kadowaki et al. [7] beschrijven inderdaad een patiënt met een perineale groeve met spontaan herstel op de leeftijd van 1 jaar. Echter, onze tabel met een overzicht van de literatuur en onze eigen casus laten een ander beloop zien. Bij slechts 6 van de 31 patiënten (16 patiënten met onbekende follow-upduur) en bij geen van onze eigen 3 patiënten trad spontaan herstel op binnen de eerste levensjaren. Daarbij was bij ten minste 6 van de 7 patiënten die chirurgisch werden behandeld, sprake van een leeftijd tussen de 2 en 7 jaar. [8] Dit impliceert dat ook in deze patiënten geen spontaan herstel is opgetreden in de eerste twee levensjaren. Wij betwijfelen daarom of het klopt dat een perineale groeve vaak spontaan re-epitheliseert. Als een patiënt geen klachten heeft, is een afwachtend beleid gerechtvaardigd. Bij klachten van pijn, recidiverende infecties of inflammatie kan chirurgische behandeling geïndiceerd zijn. Als er geen spontaan herstel optreedt voor de leeftijd van 2 jaar, dan is spontaan herstel daarna zeldzaam en kan opnieuw chirurgische behandeling worden overwogen.



Tabel 1. Karakteristieken van de 34 patiënten (inclusief onze 3 casus) met een perineale groeve beschreven in de literatuur.

| Auteur                  | Casus | Sekse | Leeftijd van diagnose | Klachten | Spontaan herstel | Chirurgie |
|-------------------------|-------|-------|-----------------------|----------|------------------|-----------|
| Kadowaki 1983 [7]       | 1     | V     | 2 maanden             | Nee      | Ja               | Nee       |
| Abdel Aleem 1985 [2]*   | 2     | V     | Bijna 1 jaar          | -        | -                | -         |
| Wester 2004 [9]*        | 3     | V     | -                     | -        | -                | -         |
|                         | 4     | V     | -                     | -        | -                | -         |
|                         | 5     | V     | -                     | -        | -                | -         |
| Mullassery 2006 [4]     | 6     | V     | 6 maanden             | Nee      | Nee              | Ja        |
| Sekaran 2009 [10]       | 7     | V     | Direct na de geboorte | Nee      | Ja               | Nee       |
| Verma 2010 [11]         | 8     | V     | 2,5 jaar              | Nee      | -                | -         |
| Esposito 2011 [8]       | 9     | V     | Spreiding: 2-7 jaar   | Ja       | Nee              | Ja        |
|                         | 10    | V     |                       | Ja       | Nee              | Ja        |
|                         | 11    | V     |                       | Ja       | Nee              | Ja        |
|                         | 12    | V     |                       | Ja       | Nee              | Ja        |
|                         | 13    | V     |                       | Nee      | Nee              | Ja        |
|                         | 14    | V     |                       | Nee      | Nee              | Ja        |
| Wieringa 2011 [12]      | 15    | V     | Direct na de geboorte | -        | -                | -         |
| Siruguppa 2012 [13]     | 16    | V     | Direct na de geboorte | Nee      | Ja               | Nee       |
| Pastene 2014 [14]       | 17    | V     | 18 dagen              | Nee      | Ja               | Nee       |
|                         | 18    | V     | 8 jaar                | Ja       | Nee              | Nee       |
| Diaz 2014 [15]          | 19    | V     | 11 maanden            | Nee      | Nee              | Nee       |
|                         | 20    | V     | 6 maanden             | Nee      | Nee              | Nee       |
| Senanayake 2014 [16]    | 21    | V     | 26 maanden            | Nee      | -                | -         |
| Gonzalez Lopez 2014 [6] | 22    | V     | 2 maanden             | Nee      | -                | -         |
| Hunt 2016 [17]          | 23    | V     | Direct na de geboorte | -        | -                | -         |
| Harsono 2016 [18]       | 24    | V     | Direct na de geboorte | Nee      | -                | -         |
|                         | 25    | V     | Direct na de geboorte | Nee      | Ja               | Nee       |
| Barbosa 2016 [19]       | 26    | V     | 1 week                | Nee      | Ja               | Nee       |
| De la Monneraye [20]    | 27    | V     | 17 dagen              | Nee      | -                | -         |
| Cheng 2018 [21]         | 28    | V     | Direct na de geboorte | Nee      | -                | -         |
|                         | 29    | V     | Direct na de geboorte | Nee      | -                | -         |
| Fentross 2018 [22]*     | 30    | V     | Direct na de geboorte |          | -                | -         |
| Wojciechowski 2018 [23] | 31    | V     | 27 dagen              | -        | -                | -         |
| Casus 1                 | 32    | V     | 13 maanden            | Nee      | Nee              | Nee       |
| Casus 2                 | 33    | V     | 5 maanden             | Ja       | Nee              | Nee       |
| Casus 3                 | 34    | V     | 20 maanden            | Ja       | Nee              | Ja        |

- = niet bekend

\* Alleen het abstract van het artikel was beschikbaar.

## CONCLUSIE

Concluderend zal een betere herkenning van een perineale groeve leiden tot een vroege diagnose en een juist beleid bij deze aandoening. In de meeste gevallen geeft een perineale groeve geen klachten en is een afwachtend beleid gerechtvaardigd. Spontaan herstel lijkt echter niet vaak op te treden. Daarom kan, in het geval van klachten, vroege chirurgische interventie worden overwogen.

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

## SAMENVATTING

Een perineale groeve, ofwel perineale goot, is een congenitale malformatie die gekenmerkt wordt door een groeveachtige erythemateuze mucosale laesie in het genitale gebied. In dit artikel beschrijven we 3 patiënten met een perineale groeve, waarbij de diagnose initieel gemist werd. De patiënten werden verwezen naar het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Een overzicht wordt gegeven van de 34 casus (inclusief onze 3 casus), beschreven in de literatuur. Betere herkenning van een perineale groeve kan leiden tot een vroege diagnose en een juist beleid. In de meeste gevallen geeft een perineale groeve geen klachten en is een afwachtend beleid gerechtvaardigd. Spontaan herstel lijkt niet vaak op te treden. Daarom kan, in het geval van klachten, vroege chirurgische interventie worden overwogen.

## TREFWOORDEN

perineale groeve – perineale goot – diagnose – kinderen

## SUMMARY

A perineal groove is a congenital malformation characterized by a wet groove-like erythematous mucosal lesion in the genital area. This study describes 3 cases of perineal groove, who were referred to our tertiary pediatric dermatology outpatient clinic. The diagnosis was initially missed by several physicians. We show an overview of the 34 cases (including our 3 cases), described in the literature. Better recognition of perineal groove may lead to an early diagnosis and adequate management of the disease. Most patients are asymptomatic and therefore treatment is not necessary. Spontaneous resolution seems rare. Therefore if symptomatic early surgical intervention can be considered.

## KEYWORDS

perineal groove – midline defect – diagnosis – children

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Laura Kienhorst

E-mail: [l.b.e.kienhorst@umcutrecht.nl](mailto:l.b.e.kienhorst@umcutrecht.nl)



# Twee zuigelingen met een zwelling op het hoofd

F.C. van Erp<sup>1</sup>, M. de Graaf<sup>2</sup>

Lipoedeem van de scalp is een zeldzame, goedaardige en vaak symptoomloze aandoening, die gepaard kan gaan met alopecie. Er is sprake van toegenomen subcutaan vetweefsel en oedeem, de precieze pathogenese is onbekend. Er zijn slechts enkele kinderen in de wetenschappelijke literatuur beschreven. In dit artikel beschrijven wij twee zuigelingen met (congenitaal) lipoedeem van de scalp.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Casus 1

Een vijf maanden oud meisje met een blanco voorgeschiedenis werd naar ons verwezen in verband met een zwelling op het hoofd. Zij was à terme geboren na een spontane vaginale bevalling. Ouders zagen de zwelling voor het eerst op de leeftijd van twee maanden. De zwelling was pijnloos en sinds drie maanden stabiel aanwezig. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de vertex een matig scherpbegrensde subcutane, zacht aanvoelende zwelling van ongeveer 5 x 5 cm (figuur 1). Aan de



Figuur 1. Casus 1 met een zwelling ter plaatse van de vertex.

huid en haren werden geen afwijkingen gezien. Echografisch onderzoek liet focaal ter plaatse van de palpabele zwelling verdikking van het subcutaan vetweefsel zien.

### Casus 2

Een meisje van vier maanden oud met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich aan ons met twee zwellingen op het hoofd met alopecie. Zij was geboren via een geplande sectio bij 38 weken in verband met meerdere gecompliceerde partussen in de voorgeschiedenis van moeder. Al bij de geboorte viel het moeder op dat er twee kale plekje op haar hoofd zaten. In de loop van drie maanden ontstonden op deze plekken pijnloze zwellingen. Op de plek van de zwelling had geen schedelelektrode gezeten en er was geen sprake van ander geboortetrauma. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij pariëtaal links op de scalp een tweetal subcutane, pasteus aanvoelende zwellingen van ongeveer 3 cm in doorsnede met alopecie (figuur 2). De huid liet geen afwijkingen zien en bij dermatoscopie waren follikelopeningen zichtbaar. Bij echografisch onderzoek werd er ter plaatse van de zwellingen een toename van subcutaan vet waargenomen.

De differentiële diagnose bij zuigelingen met een zwelling op het hoofd is uitgebreid, zo kan er worden gedacht aan congenitale (bijvoorbeeld encefalocèle, dermoidcyste), neoplastische (bijvoorbeeld sarcoom, hamartoom), vasculaire (bijvoorbeeld hemangioom, veneuze malformatie) en traumatische (bijvoorbeeld caput succedaneum, cefaal hematoom) aandoeningen. [1] Bij beide meisjes werd, gezien de afwezigheid van klachten en het geruststellende echografisch onderzoek, geen aanvullend histopathologisch onderzoek verricht. Op basis van het klinisch beeld en het echografisch onderzoek stelden wij de diagnose lipoedeem van de scalp met of zonder alopecie.

## BESCHOUWING

In 1935 beschreef Cornbleet voor het eerst een patiënt met een verdikking van het subcutane vetweefsel van de scalp. [2]

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

In 1961 werd de term lipoedemateuze alopecia geïntroduceerd naar aanleiding van twee patiënten met verminderde haargroei en een verdikte scalp. [3] Inmiddels zijn er ongeveer tachtig



Figuur 2. Casus 2 met een tweetal zwellingen pariëtaal met alopecie.

individuele patiënten beschreven in de literatuur waaronder slechts enkele kinderen. [4] Vrouwen zijn vaker aangedaan en er zijn opvallend veel Afro-Amerikaanse en Aziatische casus beschreven. De acht casus die in de literatuur bij kinderen zijn beschreven zijn weergegeven in tabel 1. Er zijn slechts twee eerdere casus beschreven waarbij er sprake was van een congenitale zwelling van de scalp. [5]

De verdikking van het subcutane vetweefsel op de scalp bevindt zich meestal op de vertex of occipitaal, maar de scalp kan ook volledig aangedaan zijn. De zwelling voelt zacht, is meestal niet goed zichtbaar en beter palpabel. Aan de huid zijn opvallend weinig bijzonderheden te zien, behalve soms alopecie. Meestal zijn er weinig klachten, echter zijn pijn, branderigheid en jeuk beschreven. De zwelling kan geleidelijk progressief zijn. Er zijn ook casus met een zelflimiterend beloop beschreven. [4]

Lipoedeem van de scalp wordt bij histologisch onderzoek gekenmerkt door een verdikte subcutane vetlaag met oedeem, zonder duidelijke hypertrofie of hyperplasie van het vet. Epidermale afwijkingen staan niet op de voorgrond. Er kan sprake zijn van een aspecifiek lymfocytair perifolliculair en dermaal ontstekingsinfiltraat. Ook worden er vaak gedilateerde lymfevaatjes en een verminderd aantal haarfollikels gezien. Er wordt soms beschadigd collageen beschreven zonder duidelijke fibrosering. Bij ongeveer een derde van de casus is de mucinekleuring positief. [6]

Tabel 1. Kenmerken van acht casus met lipoedeem van de scalp op de kinderleeftijd, die in de wetenschappelijke literatuur beschreven zijn.

| Auteur                   | Casus | Patiëntkenmerken        | Duur        | Locatie                          | Haarafwijkingen | Klachten                     | Aanvullend onderzoek                                                                                                                            | Beloop                  |
|--------------------------|-------|-------------------------|-------------|----------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Rowan 2006 [12]          | 1     | V, 10 jaar, Maori       | 6 mnd       | Achter op hoofd                  | Geen            | Geen                         | PA: verdikte subcutane vetlaag met wat aangetaste vetstructuur, geen panniculitis of lipoom<br>CT: verdikking subcutaan vet, verdikking schedel | Geleidelijk progressief |
| Darouti 2007 [13]        | 2     | V, 17 jaar, Egyptisch   | 2 mnd       | Rechts pariëtaal                 | Geen            | Hoofdpijn, gevoelige schedel | PA: hyperplasie vetweefsel en oedeem.<br>MRI: verdikte scalp.                                                                                   | ?                       |
| Darouti 2007 [13]        | 3     | V, 11 jaar, Egyptisch   | 12 mnd      | Links pariëtaal / occipitaal     | Geen            | Hoofdpijn, gevoelige schedel | PA: hyperplasie vetweefsel en oedeem<br>MRI: verdikte scalp                                                                                     | ?                       |
| da Cunha Filho 2010 [14] | 4     | V, 13 jaar, Braziliaans | 12 mnd      | ?                                | Kortere haren   | Soms jeukend                 | PA: oedeem, weinig perifolliculair infiltraat, verwijde lymfevaten<br>Echo: verdikking subcutaan weefsel                                        | Zeer langzame groei     |
| Zeng 2011 [15]           | 5     | M, 11 jaar, Chinees     | 8 mnd       | Vertex, 4 cm, lichtere haarkleur | ?               | ?                            | PA: hyperplasie vetweefsel<br>MRI: diffuus verdikte scalp tpv vertex                                                                            | ?                       |
| Müller 2012 [16]         | 6     | M, 15 jaar, Turks       | 12 mnd      | Diffuus                          | Geen            | Geen                         | PA: hyperplasie vetweefsel                                                                                                                      | ?                       |
| Lee 2015 [5]             | 7     | V, 10 jaar, Koreaans    | Congenitaal | Links temporaal                  | Alopecia        | Geen                         | PA: hyperplasie vetweefsel en afname aantal haarfollikels                                                                                       | Zeer langzame groei     |
| Lee 2015 [5]             | 8     | V, 6 jaar, Koreaans     | Congenitaal | Occipitaal                       | Alopecia        | Geen                         | PA: hyperplasie vetweefsel en afname aantal haarfollikels                                                                                       | Stabiel                 |

CT = computertomografie; M = man; PA = histopathologisch onderzoek; MRI = Magnetic Resonance Imaging; Mnd = leeftijd in maanden; V = vrouw.

De precieze pathogenese van lipoedeem van de scalp is onbekend. Er worden bij volwassen patiënten associaties met andere systeemziekten zoals diabetes, hyperlipidemie en nierfalen beschreven. Dit gaat echter om casereports. [7,8] Leptine, hormonale factoren en genetische aanleg zouden ook een rol kunnen spelen. [6]

Lipoedeem van de scalp met alopecia gaat gepaard met een afname van het aantal haarfollikels en pleksgewijs haarverlies. Er zijn ook casus beschreven met breekbaar en slecht groeiend haar. Er wordt gesuggereerd dat de toename van het aantal adipocyten zorgt voor inadequate bloedtoevoer en een veranderde micro-omgeving. [6] Dit zou kunnen leiden tot atrofie en uiteindelijk destructie van haarfollikels. Het haarverlies is daardoor niet reversibel en kan ook toenemen in de loop van de tijd. Lipoedeem van de scalp met en zonder alopecie zijn dus meest waarschijnlijk verschillende stadia van dezelfde scalpandoening. Het is echter onbekend waarom bij sommige patiënten met relatief mild lipoedeem het haarverlies zo op de voorgrond staat en bij anderen er niet of nauwelijks haarverlies optreedt.

De diagnose lipoedeem van de scalp kan worden gesteld op basis van het klinisch beeld bij lichamelijk onderzoek. Bij onzekerheid over de diagnose of ter uitsluiting van ander onderliggend lijden kan aanvullend onderzoek bestaan uit beeldvorming middels echografie, MRI of CT. [6] Daarnaast kan histologisch onderzoek worden overwogen. Hierbij is het wel van belang dat bij het bioteren voldoende subcutaan weefsel wordt meegenomen.

Behandeling van lipoedeem van de scalp is bij uitblijven van klachten vaak niet nodig. Behandeling met topicale en intralesionale steroïden zijn beschreven maar eerder niet goed effectief gebleken. [9] Er is een casus van een volwassen patiënt waarbij goed effect van mycofenolaatmofetil werd gezien. [10] Ook chirurgische debulking is weleens toegepast. [11]

Bij beide casus kozen wij voor een expectatief beleid. Bij casus 1 was er na een jaar sprake van een volle bos haar en viel de zwelling bij ouders nauwelijks meer op. Bij casus 2 was er na zes maanden geen sprake van progressie en bleef het haarverlies stabiel.

## CONCLUSIE

Lipoedeem van de scalp is een zeldzame, goedaardige aandoening die gepaard kan gaan met alopecie. Ook bij zuigelingen en kinderen komt deze aandoening voor. De zwelling van de scalp kan geleidelijk progressief zijn, maar ook spontane verbetering is beschreven. Behandeloptyes zijn beperkt en omdat het vaak geen of slechts beperkte klachten geeft, is een expectatief beleid gerechtvaardigd.

## LITERATUUR

1. Morón FE, Morriss MC, Jones JJ, Hunter J V. Lumps and bumps on the head in children: use of CT and MR imaging in solving the clinical diagnostic dilemma. *Radiographics* 2004;24:1655-74.
2. Cornbleet T. Cutis verticis gyrata? Lipoma? *Arch Dermatol Syphilol*

1935;32:688.

3. Coskey RJ. Lipedematous Alopecia. *Arch Dermatol* 1961;84:619.
4. Kilinc E, Dogan S, Akinci H, Karaduman A. Lipedematous scalp and alopecia: Report of two cases with a brief review of literature. *Indian J Dermatol* 2018;63:349-53.
5. Lee H-E, Kim S-J, Im M, et al. Congenital lipedematous alopecia: adding to the differential diagnosis of congenital alopecia. *Ann Dermatol* 2015;27:87-9.
6. Yaşar S, Mansur AT, Göktay F, Sungurlu F, Vardar Aker F, Ozkara S. Lipedematous scalp and lipedematous alopecia: report of three cases in white adults. *J Dermatol* 2007;34:124-30.
7. Bridges AG, von Kuster LC, Estes SA. Lipedematous alopecia. *Cutis* 2000;65:199-202.
8. Bukhari I, Al Mulhim F, Al Hoqail R. Hyperlipidemia and lipedematous scalp. *Ann Saudi Med* 2004;24:484-5.

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

## SAMENVATTING

Twee zuigelingen werden verwezen naar de polikliniek Dermatologie in verband met een zwelling van de scalp. Op basis van het klinisch beeld en aanvullend echografisch onderzoek stelden wij de diagnose (congenitaal) lipoedeem van de scalp met of zonder alopecie. Lipoedeem van de scalp is een zeldzame, goedaardige aandoening die gepaard kan gaan met alopecie. Er is sprake van toegenomen subcutaan vetweefsel en oedeem, de precieze pathogenese is echter onbekend. De behandelopties zijn beperkt, maar behandeling is ook niet altijd nodig gezien het relatief milde beloop.

## TREFWOORDEN

lipoedeem – lipoedemateus – alopecia – scalp

## SUMMARY

Two infants were referred to the dermatology outpatient clinic with (congenital) thickening of the scalp. Dermatological examination and an ultrasound investigation showed lipedematous scalp with and without alopecia. Lipedematous scalp is a rare benign condition and presents often without symptoms. The exact etiology is unknown but hyperplasia and edema of the subcutaneous layer is often seen. Effective treatment is lacking, and as symptoms in children are usually absent, most patients do not need treatment.

## KEYWORDS

lipedema – lipedematous – alopecia – scalp

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Francine van Erp

E-mail: [F.C.vanErp@umcutrecht.nl](mailto:F.C.vanErp@umcutrecht.nl)





# Self-healing collodion baby: een nieuwe mutatie

C.J. de Jonge<sup>1</sup>, J.J. van der Smagt<sup>2</sup>, M.E. van Gijn<sup>3</sup>, M. de Graaf<sup>4</sup>

Een collodion membraan bij een neonaat is een alarmerend symptoom voor de dermatoloog. De meeste collodion baby's ontwikkelen één van de verschillende vormen van autosomaal recessieve congenitale ichthyoses (ARCI). Echter bij een deel van de collodion baby's blijkt de huid vrijwel normaal na loslaten van het membraan, de self-healing collodion baby (SHCB). In dit artikel beschrijven wij een casus van een SHCB met een homozygote mutatie in het TGM1-gen.

Wij zagen een à terme mannelijke neonaat, geboren na inleiding van de bevalling vanwege pre-eclampsie bij de moeder. Het jongetje had een goede start (apgarscores 9/10) en een geboortegewicht van 2845 gram. Bij lichamelijk onderzoek werd een collodion membraan gezien. Tevens was er sprake van een ectropion en eclabium (figuur 1A en 1B). De familieanamnese vermeldde consanguiniteit van beide ouders. Er kwamen geen chronische huidaandoeningen voor in de familie. De jongen

werd in een couveuse met een hoge luchtvochtigheid gelegd en er werd zesmaal daags vaseline-paraffine op de huid aangebracht. In de volgende 2,5 week liet het membraan langzaam los. Hij kon in goede conditie naar huis worden ontslagen met het advies om frequent te smeren met emolliëns. Op de leeftijd van zes weken zagen wij hem terug op onze polikliniek. Er bleek op dat moment slechts nog sprake van enkele squamæ op de scalp en de vingers. Het klinisch beeld bleef zich in de daarop volgende maanden verbeteren en op de leeftijd van zes maanden waren er geen squamæ meer zichtbaar (figuur 2). De diagnose SHCB werd gesteld.

Na de geboorte werd direct genetisch onderzoek ingezet volgens het *Landelijk protocol neonatale erythrodermie*. Dit onderzoek liet een homozygote mutatie zien in het transglutaminase 1-gen (TGM1 gen c.968G>A p.[Arg323Gln]), gelokaliseerd op chromosoom 14q12. Genetisch onderzoek van beide ouders toonde aan dat zij beide heterozygotedragers waren van deze mutatie.

## BESPREKING

Collodion baby's worden geboren in een strak, transparant membraan. Dit membraan laat los in de eerste 2-4 levensweken. [1] De meeste collodion baby's ontwikkelen daarna één van de verschillende vormen van autosomaal recessieve congenitale ichthyoses (ARCI), zoals lamellaire ichthyosis (tabel 1). [1,2] Echter bij 10% van de collodion baby's blijkt de huid vrijwel normaal na loslaten van het membraan. [2] Dit noemen we een self-healing collodion baby (SHCB) of een self-improving collodion ichthyosis (SICI). [2] SHCB en SICI zijn geassocieerd met mutaties in de genen TGM1, ALOXE3, ALOX12B en CYP4F22 (tabel 1). [3,4]

Onze patiënt werd gediagnosticeerd als een homozygotedragers van een mutatie in het TGM1-gen. Het TGM1-gen verschaft informatie over het maken van het enzym transglutaminase 1. Dit enzym is betrokken bij de formatie van het stratum corneum.



Figuur 1. Collodion baby, twee dagen oud. A. Mild ectropie en eclabium. B. Milde fissuren van het membraan ter plaatse van de gewrichten.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdeling Genoomdiagnostiek, UMC Utrecht

<sup>4</sup> (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht



Figuur 2. Jongetje op leeftijd van zes maanden met een volledig normale huid.

Een gebrek aan goed functionerend transglutaminase 1 leidt tot huidaandoeningen in het spectrum van ARCI.

De TGM1-mutatie, die homozygoot is bij onze patiënt, werd slechts éénmaal eerder beschreven in de literatuur. [5] In dit casereport beschrijven Huber et al. twee zussen met een lamellaire ichthyosis en een heterozygote p.(Arg323Gln)-mutatie, naast twee andere heterozygote mutaties in het TGM1-gen, namelijk een p.(Ser42Tyr)- en een p.(Arg142Cys)-variant. De p.(Arg323Gln) en de p.(Ser42Tyr) waren van vader geërfd en

lagen op hetzelfde allel. De p.(Arg142Cys)-variant kwam van moeder en lag op het tweede allel. Waarschijnlijk is de p.(Ser42Tyr) de belangrijkste pathogene variant op het vaderlijk TGM1-allel en niet de in onze patiënt gevonden p.(Arg323Gln)-mutatie. Voorspeld wordt dat de p.(Ser42Tyr)-variant een fosforylatieplaats creëert vlak naast het membraan verankerend domein. Het lijkt dan ook aannemelijk dat de p.(Ser42Tyr) leidt tot een ernstige verstoring van de TGM1-functie.

Tabel 1. Potentieel onderliggende ziektebeelden van een collodion baby.

| Categorie                 | Ziektebeeld                                  | Betrokken genen                                  |
|---------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Non-syndromale ichthyosis | Lamellaire ichthyosis                        | TGM1, ABCA12, ALOX12B, NIPAL4                    |
|                           | Congenitale ichthyosiforme erythrodermie     | ALOX12B, ALOXE3, TGM1, ABCA12, CYP4F22, NIPAL4   |
|                           | Ichthyosis vulgaris                          | FLG                                              |
|                           | Recessieve X-linked ichthyosis               | STS                                              |
|                           | Epidermolytische ichthyosis                  | KRT1, KRT10                                      |
|                           | Bathing suit ichthyosis                      | TGM1                                             |
|                           | Self-healing (self-improving) collodion baby | TGM1, ALOX12B, ALOXE3 en CYP4F22                 |
| Syndromale ichthyosis     | Neutral lipid storage disease                | ABHD5                                            |
|                           | Trichothiodystrofie                          | ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA, C7orf11/TTDN1 |
|                           | Conradi-hünernman-happlesyndroom             | EBP                                              |
|                           | KID-syndroom                                 | GJB2 (GJB6)                                      |
|                           | Loricrin keratoderma                         | LOR                                              |
|                           | ARC-syndroom                                 | VPS33B                                           |
|                           | KLICK-syndroom                               | POMP                                             |
| Metabole ziekten          | Holocarboxylase synthetasedeficiëntie        | HLCS                                             |
|                           | Ziekte van Gaucher type 2                    | GBA                                              |
| Anders                    | Hypohidrotische ectodermale dysplasie        | EDA, EDAR, EDARADD                               |
|                           | Congenitale hypothyroïdie                    | DUOX2, PAX8, SLC5A5, TG, TPO, TSHB, TSHR         |

Tabel gebaseerd op uitgebreidere versie Prado 2012. [1]

## Ten slotte illustreert deze casus de verwarring die kan ontstaan in het toeschrijven van pathogeniciteit wanneer in autosomaal recessieve aandoeningen meerdere varianten op hetzelfde allel liggen.

Onze hypothese luidt dat de bij onze patiënt gevonden homozygote c.968G>A p.(Arg323Gln)-variant een hypomorf allel is dat slechts leidt tot geringe reductie in de enzymatische activiteit van TGM1. Ten gevolge van deze gering verminderde transglutaminase 1-activiteit ontstaat in utero (onder hoge hydrostatische druk) een collodion membraan. [6] Echter postnataal is een homozygote p.(Arg323Gln)-mutatie niet in staat een lamellaire ichthyosis te veroorzaken. Hierdoor wordt een kind weliswaar geboren met een collodion membraan, maar heeft het geen huidaandoening gedurende de rest van het leven.

### CONCLUSIE

Wij vonden de p.(Arg323Gln)-mutatie in het TGM1-gen voor het eerst homozygoot bij een SHCB. Deze mutatie lijkt slechts in staat tot het veroorzaken van een collodion membraan in utero en vlak na de geboorte. Dit nieuwe inzicht helpt het genotypische spectrum van SHCB/SICI te verhelderen. Tevens kan hiermee betere informatie worden verschaft over de prognose van toekomstige collodion baby's met deze specifieke TGM1-mutatie.

Ten slotte illustreert deze casus de verwarring die kan ontstaan in het toeschrijven van pathogeniciteit wanneer in autosomaal recessieve aandoeningen meerdere varianten op hetzelfde allel liggen.

### LITERATUUR

1. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: An update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1362-74.
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification

of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.

3. Vahlquist A, Bygum A, Ganemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Derm* 2010;130:438-43.
4. Noguera-Morel L, Feito-Rodriguez M, Maldonado-Cid P, et al. Two cases of autosomal recessive congenital ichthyosis due to CYP4F22 Mutations: Expanding the genotype of self-healing collodion baby. *Pediatr Dermatol* 2016;33:48-51.
5. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995;267:525-8.
6. Raghunath M, Hennies HC, Ahvazi B, et al. Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation. *J Invest Dermatol* 2003;120:224-8.

### SAMENVATTING

We presenteren een casus van een collodion baby, geboren uit consanguiene ouders. Na enkele weken verdween het collodion membraan en bleek er slechts sprake van een milde xerosis cutis. Genetisch onderzoek toonde een homozygote mutatie in het TGM1-gen die in de literatuur nog niet eerder beschreven is als oorzaak van een self-healing collodion, maar wel in twee zusjes met een lamellaire ichthyosis. Dit inzicht verschaft nieuwe informatie over het genetische spectrum van self-healing/self-improving collodion baby's en draagt bij aan het verbeteren van de informatievoorziening over de prognose van toekomstige collodion baby's met deze mutatie.

### TREFWOORDEN

self-healing collodion baby – self-improving collodion baby – TGM1-gen

### SUMMARY

We present a case of a collodion baby, born from consanguineous parents. After a few weeks the collodion membrane peeled away and all that was left was a mild dry skin. Genetic testing revealed a homozygous mutation in the transglutaminase-1 gene. This mutation has never been associated with self healing collodion, but it has been reported as a cause of lamellar ichthyosis in two sisters. This new insight will help elucidating the genotypic spectrum of self healing/self improving collodion babies and provides new information on the prognosis of future collodion babies with this particular mutation.

### KEYWORDS

self-healing collodion baby – self-improving collodion baby – TGM1 gene

### CORRESPONDENTIEADRES

Els de Jonge

E-mail: c.j.dejonge-3@umcutrecht.nl



# Een infantiel hemangioom herken je zo

M. de Graaf

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende vasculaire tumoren op de kinderleeftijd. Ze komen in Nederland voor bij iets minder dan 10% van de algemene bevolking. [1] IH's hebben een karakteristiek beloop en de diagnose wordt veelal gesteld op basis van de kliniek. Desalniettemin is het soms lastig de diagnose te stellen. [2] Een verscheidenheid aan veelal goedaardige tumoren kan zich presenteren met kenmerken van een IH. Daarnaast wordt de terminologie voor vasculaire (huid)afwijkingen soms verkeerd gebruikt. Dit kan leiden tot de verkeerde diagnose, onjuiste uitleg aan ouders over de prognose en zelfs tot de start van de verkeerde behandeling. Met behulp van een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek, en zo nodig aanvullend onderzoek is het mogelijk om tot een adequate diagnose te komen. Aan de hand van vier casus, waarbij initieel werd gedacht aan een IH, wordt dit geïllustreerd.

## CLASSIFICATIE

IH en andere vasculaire afwijkingen kennen een geschiedenis van gebruik van verwarrende nomenclatuur in de medische leerboeken en wetenschappelijke literatuur. Hier draagt het gebrek aan kennis over de precieze etiologie van IH aan bij. [3] Virchow and Wagner (1863) publiceerden een vroege classificatie waarbij vasculaire afwijkingen geclassificeerd werden aan de hand van de pathologische kenmerken van de vaten. [4] Vasculaire tumoren werden onderverdeeld in angiomen (simplex, cavernosum, en racemosum) en lymfangiomen (simplex, cavernosum, en cystoïd). Er bestond de neiging om iedere vasculaire tumor te bestempelen als een hemangioom.

In 1982 probeerden Mulliken en Glowacki deze verwarring op te heffen en stelden een classificatie voor op basis van het biologische gedrag en het natuurlijk beloop van vasculaire afwijkingen. [5] Deze classificatie maakt onderscheid tussen vasculaire tumoren, zoals het IH, en vasculaire malformaties. Hiermee werd het mogelijk om vasculaire afwijkingen juist te classificeren in 96% van de patiënten. [5] Inmiddels is deze classificatie meermaals gerevisieerd waarbij ook andere vasculaire tumoren uit de differentiële diagnose van het IH zijn meegenomen.

De laatste revisie vond plaats in mei 2018 door de *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) en heeft geleid tot de *ISSVA classification for vascular anomalies 2018*.

[6] Een samenvatting met de belangrijkste benigne vasculaire afwijkingen uit deze classificatie staat in tabel 1.

## ANAMNESE

De anamnese is essentieel om onderscheid te maken tussen IH en andere vasculaire tumoren. IH's komen vaker voor bij meisjes en bij een lager geboortegewicht of een gecompliceerde

zwangerschap. Deze kenmerken helpen echter vaak niet bij het maken van dit onderscheid. Wat wel helpt, is het uitvragen van het groeipatroon van de vasculaire afwijking en de eventuele complicaties.

Tabel 1. Samenvatting met de belangrijkste benigne vasculaire afwijkingen uit de ISSVA-classificatie voor vasculaire anomalieën 2018.

| Vasculaire tumoren                | Vasculaire malformaties |                                                                    |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                   | Simpel                  | Gecombineerd                                                       |
| Infantiel hemangioom              | Capillair (CM)          | Capillaire-veneuze malformatie (CVM)                               |
| Congenitaal hemangioom            | Lymfatisch (LM)         | Capillaire-lymfatische malformatie (CLM)                           |
| Tufted angioom                    | Veneus (VM)             | Capillaire-arterioveneuze malformatie (CAVM)                       |
| Kaposiform hemangio-endotheliom   | Arterieel (AM)          | Lymfatische-veneuze malformatie (LVM)                              |
| Hemangiopericytoom                |                         | Capillaire-lymfatische-veneuze malformatie (CLVM)                  |
| Granuloma pyogenicum              |                         | Capillaire-lymfatische-arterioveneuze malformatie (CLAVM)          |
| Spindle-cell hemangio-endotheliom |                         | Capillaire-veneuze-arterioveneuze malformatie (CAVAM)              |
|                                   |                         | Capillaire-lymfatische-veneuze-arterioveneuze malformatie (CLVAVM) |

Zie voor de volledige classificatie: *ISSVA Classification of Vascular Anomalies* ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Beschikbaar op 'issva.org/classification'. [6]



## Ontstaan en groeipatroon

IH's zijn niet aanwezig bij de geboorte. Wel is er bij 65% van de patiënten sprake van een precursorlaesie: een bleke, anemische, livide of teleangiëctatische macula, waar binnen de eerste twee levensweken een IH groeit. [7] IH's manifesteren zich meestal binnen een tot vier weken na de geboorte, subcutane IH's vallen vaak pas later op, maar niet later dan de leeftijd van twaalf weken. [8,9] Als clinicus is het belangrijk goed door te vragen naar het moment van het ontstaan van het IH: was er bij de geboorte sprake van een vasculaire tumor of alleen verkleuring van de huid? Indien de tumor bij de geboorte aanwezig was, past dit niet bij de diagnose IH.

IH's kennen in de eerste levensweken een snelle groeifase, de proliferatieve fase, waarbij er sprake is van disproportionele groei. De meeste groei vindt plaats in de eerste acht weken. [7] En op de leeftijd van twaalf weken hebben IH's 80% van hun uiteindelijke grootte bereikt (figuur 1A). [10] De proliferatieve fase wordt gevolgd door een periode met langzame groei tot de leeftijd van zes tot negen maanden. Uiteindelijk komt er een periode van jaren waarin het IH geleidelijk in involutie gaat. Uiteraard zijn er uitzonderingen op deze regels en houdt niet ieder IH zich aan dit beloop. Het beloop van de vasculaire afwijking kan echter wel helpen bij het stellen van de juiste diagnose (tabel 2).

Vasculaire malformaties, zoals capillaire malformaties en veneuze malformaties (VM), zijn meestal aanwezig bij de geboorte en kennen geen proliferatieve en involutiefase, zij groeien mee met het kind. In de praktijk is echter niet iedere vasculaire malformatie direct zichtbaar bij de geboorte. Zij kunnen geleidelijk duidelijker zichtbaar worden waardoor het lijkt of er sprake is van groei (figuur 1B). Congenitale hemangiomen zijn aanwezig bij de geboorte, de proliferatiefase heeft al in utero plaatsgevonden. [11] Na de geboorte laten congenitale hemangiomen ofwel een snelle involutiefase (*rapidly involuting congenital hemangioma*, RICH) zien, of zij involueren niet (*non-involuting congenital hemangioma*, NICH), of slechts gedeeltelijk (*partially involuting congenital hemangioma*, PICH) (figuur 1C). Tufted angiomen kunnen zowel bij de geboorte aanwezig zijn, als daarna ontstaan (figuur 1D). [12] Het granuloma pyogenicum komt vaak voor op de kinderleeftijd, maar presenteert zich slechts zelden voor de leeftijd van drie maanden. (figuur 1E). [11,12]

## Complicaties: bloeding en ulceratie

Indien er sprake is van forse en/of frequente bloedingen moet getwijfeld worden aan de diagnose IH. Ouders maken zich vaak zorgen over bloeden van het IH. Een bloeding kan optreden bij ulceratie. Ulceratie vindt plaats bij ongeveer 40% van de IH's. Bloeding bij een ulceratief IH is vaak mild, bijvoorbeeld een streepje bloed in de luier, en zelden klinisch relevant. [13] Vasculaire tumoren, die wel frequent en ook soms zeer heftig kunnen bloeden, zijn het congenitale hemangioom (figuur 1C) en het granuloma pyogenicum (figuur 1E). Congenitale hemangiomen kunnen ulcereren en dit geeft een risico op een zeer ernstige, soms levensbedreigende bloeding. [9] Het granuloma pyogenicum bloedt vaak frequent, maar dit is meestal niet levensbedreigend. [12]

## LICHAMELIJK ONDERZOEK

IH's voelen bij palpatie vast-elastisch aan en zijn vaak wat warm. Oppervlakkige IH's hebben meestal een aardbeirode kleur, met soms ook teleangiëctastieën. Subcutane hemangiomen schijnen blauw of paars door of zijn meer huidkleurig, afhankelijk van hoe diep het IH ligt. IH's zijn meestal pijnloos, behalve in het geval van ulceratie. [14] Ze pulseren niet, in tegenstelling tot bijvoorbeeld arteriële vaatmalformaties (AVM's). VM's kunnen zich heel divers presenteren, afhankelijk van welke vaten zijn aangedaan. Meestal presenteren ze zich als een zachte comprimeerbare blauwe massa. Houdingsveranderingen of druk kunnen invloed hebben op de grootte en zichtbaarheid van een VM. IH's kunnen ook meer prominent worden bij huilen, maar zij veranderen niet bij een afhangelende positie en zijn vaak niet zo comprimeerbaar of leeg te drukken als een VM. [15] Ook geven VM's meestal geen toename van de temperatuur van de huid. VM's kunnen aanwezig zijn in de huid en subcutis, maar ook doorgroeien in onderliggend spierweefsel. Doorgroei in spierweefsel wordt slechts zelden gezien bij IH's. [15]

Congenitale hemangiomen kunnen klinisch erg lijken op IH, maar wat hen vaak kenmerkt en onderscheid van een IH is een bleke halo rondom de tumor (figuur 1C). [9] Tufted angiomen voelen veel vaster of rubberachtig aan en de kleur is vaak paars of roodbruin. [16] Het granuloma pyogenicum is een glanzend, bolvormig, rood tumortje, dat bestaat uit een proliferatie van capillaire bloedvaatjes (figuur 1D). Dit kan gemakkelijk bloeden bij aanraking.

## AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

De diagnose IH kan in de meeste gevallen gesteld worden op het klinische beeld. Bij een onduidelijke diagnose is aanvullende diagnostiek en follow-up in een gespecialiseerd expertisecentrum noodzakelijk om onnodige diagnostiek, ingrepen en eventuele vertraging in de behandeling te voorkomen. [17] In eerste instantie kan een echo overwogen worden. IH's laten

Tabel 2. Lijst van kenmerken van een vasculaire afwijking bij een jong kind waarbij getwijfeld moet worden aan de diagnose infantiel hemangioom.

| Wanneer moet getwijfeld worden aan de diagnose infantiel hemangioom? |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Anamnese                                                             | Aanwezigheid bij de geboorte (met uitzondering van een precursorlaesie) |
|                                                                      | Ontstaan op leeftijd > 12 weken                                         |
|                                                                      | Uitblijven van disproportionele groei                                   |
|                                                                      | Uitblijven van spontane involutie/regressie                             |
|                                                                      | Snelle involutie (binnen het eerste levensjaar)                         |
|                                                                      | Fors (recidiverend) bloeden                                             |
| Lichamelijk onderzoek                                                | Pulsaties voelbaar bij lichamelijk onderzoek                            |
|                                                                      | Comprimeerbare of leeg te drukken tumor                                 |
|                                                                      | Vast aanvoelende tumor                                                  |
|                                                                      | Houdingsafhankelijke verandering van de vaatafwijking                   |
|                                                                      | Bleke halo rondom de tumor                                              |
|                                                                      | Doorgroei in onderliggend spierweefsel                                  |
| Aanvullend onderzoek                                                 | Echo: slow flow                                                         |
|                                                                      | Huidbiop: GLUT1-kleuring negatief                                       |



Figuur 1. Vijf casus met een vasculaire afwijking, verwezen naar de afdeling Dermatologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, met de verdenking op een infantiel hemangioom (IH). Casus B, C, D en E bleken geen IH te zijn.

**A. Infantiel hemangioom.** Meisje van vier maanden oud. Eén week na de geboorte ontstond een tumor op de scalp, die disproportioneel groeide. Op basis van de kliniek werd de diagnose IH gesteld. **B. Veneuze malformatie.** Jongen van dertien maanden oud. Kort na de geboorte viel ouders een zwelling van dig 3 van de linkerhand op. Deze zwelling groeide langzaam met de jongen mee. Een aanvullende echo kon de diagnose veneuze malformatie bevestigen. **C. Congenitaal hemangioom.** Jongen van zes weken oud. Bij de geboorte was direct een zwelling zichtbaar op het hoofd. Op de foto is de bleke halo te zien. De diagnose congenitaal hemangioom werd gesteld en bevestigd middels een echo. Binnen de eerste zes levensmaanden ging het congenitaal hemangioom fors in regressie. Dit past goed bij de diagnose 'rapidly involuting congenital hemangioma' (RICH). **D. Tufted angioom.** Meisje van drie weken oud. Kort na de geboorte ontstond een roodpaarse progressieve zwelling op het linkerooglid. Het oog kon niet volledig meer worden geopend. Middels een echo en MRI was het niet mogelijk om tot een eenduidige diagnose te komen. Uiteindelijk liet aanvullend histopathologisch onderzoek het beeld zien van een tufted angioom. **E. Granuloma pyogenicum.** Jongen van zes maanden oud. Op de leeftijd van vier maanden ontstond een klein rood bultje op de rechterwang, dat langzaam groeide en regelmatig bloedde. Kortdurende behandeling met een bètablokker had geen effect gehad. Op basis van het klinisch beeld, de leeftijd van het ontstaan (> 12 weken) en de frequente bloedingen werd de diagnose granuloma pyogenicum gesteld. Deze werd verwijderd middels excisie (foto met dank aan dr. R.A. Tupker, dermatoloog St. Antonius Ziekenhuis Utrecht).

een *high flow*-patroon zien in tegenstelling tot VM's, die gekenmerkt worden door een *low flow*-patroon. Wanneer er onduidelijkheid over de diagnose blijft bestaan, kan onderzoek middels een MRI/MRA of een biopsie worden overwogen. Een biopsie kan verricht worden om atypische IH te onderscheiden van de andere tumoren uit de differentiële diagnose van IH. De GLUT 1-immunohistochemische kleuring is altijd positief bij IH, meestal niet bij andere vasculaire tumoren en nooit bij vasculaire malformaties. [17,18]

## CONCLUSIE

Ondanks dat IH's vaak voorkomen en de diagnose meestal is te stellen op het klinische beeld, blijkt het in de praktijk niet altijd gemakkelijk om een IH te onderscheiden van andere (zeldzamere) vasculaire afwijkingen. Veneuze vaatmalformaties, congenitale hemangiomen, tufted angiomen en het granuloma pyogenicum vereisen een ander beleid en reageren niet op behandeling met orale bètablokkers, de eerstekeusbehandeling voor IH. Voor de behandeling van IH verwijs ik naar

het Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen 2017 op de website van de HEVAS (ouder- en patiëntenvereniging voor Hemangiomen en Vasculaire malformaties). [17] Als dermatoloog is het belangrijk om kennis te hebben genomen van de meer zeldzame vasculaire tumoren en vasculaire malformaties bij jonge kinderen om deze te kunnen onderscheiden van IH. Een juiste diagnose kan zorgen voor een tijdig en juist beleid. Bij twijfel aan de diagnose kan verwezen worden naar één van de landelijke expertisecentra.

## LITERATUUR

1. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26(2):156-62.
2. Macfie CC, Jeffery SLA, et al. Diagnosis of vascular skin lesions in children: An audit and review. *Pediatr Dermatol* 2008;25(1):7-12.
3. Waner M, Suen JY. The natural history of hemangiomas. In: Waner M, Suen JY, eds. *Hemangiomas & vascular malformations of the head and neck*. New York: Wiley-Liss, 1999.
4. Virchow R, editor. *Die krankhaften Geschwülste*. Berlin: A. Hirschwald, 1863.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-20.
6. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Beschikbaar op 'issva.org/classification'. Geraadpleegd op 18 januari 2019.
7. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012;130(2):e314-20.
8. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170(4):907-13.
9. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(4):162-7.
10. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122(2):360-7.
11. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *Br J Dermatol* 2014;171(3):466-73.
12. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, Fritchie K, Gibson LE. Vascular tumors in infants: Case report and review of clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of infantile hemangioma, pyogenic granuloma, noninvoluting congenital hemangioma, tufted angioma, and kaposiform hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol* 2018;40(4):231-9.
13. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007;151:684-9, 9e1.
14. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(11):1245-53.
15. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol* 2009;50(2):77-97; quiz 98.
16. Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate malignancy [corrected] and malignant tumours. *Br J Dermatol* 2014;171(3):474-84.

17. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen 2017. Beschikbaar op "http://hevas.eu/wp-content/uploads/2017/11/HEVAS\_richtlijnen\_2017\_WEB.pdf". Geraadpleegd op 18 januari 2019.
18. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract* 2017;213(6):591-7.

## SAMENVATTING

Infantiele hemangiomen (IH) hebben een karakteristiek beloop en de diagnose wordt veelal gesteld op basis van de kliniek. Desalniettemin is het soms lastig de diagnose te stellen. Een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen helpen bij het differentiëren tussen een IH en andere vasculaire afwijkingen bij het jonge kind. Soms is verwijzing naar een expertisecentrum nodig. Aan de hand van vier casus, waarbij initieel werd gedacht aan een IH, wordt geïllustreerd hoe een vasculaire afwijking bij een jong kind kan worden onderscheiden van een IH.

## TREFWOORDEN

infantiel hemangioom – differentiële diagnose – vasculaire afwijking – vasculaire tumor – vasculaire malformatie – kind

## SUMMARY

Infantile hemangioma's (IH) have a characteristic growth pattern and in most cases the diagnosis of IH can be made by the clinical picture. Nevertheless, making an accurate first diagnosis can be challenging. A careful history and physical examination can help to differentiate infantile hemangioma from other vascular anomalies in infants. In some cases referral to an expertise center is necessary. Four cases, initially diagnosed as infantile hemangioma, will illustrate how to differentiate vascular anomalies in infants.

## KEYWORDS

infantile hemangioma – differential diagnosis – vascular anomaly – vascular tumor – vascular malformation – infant

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl





# Ernst Stolz: gedreven en onbevreesd

H.E. Menke

**Ernst Stolz (Soerabaja, 1939), voormalig hoogleraar dermatologie in Rotterdam, is op 7 maart 2019 overleden in Capelle aan den IJssel. In zijn overlijdensbericht noemt hij zijn leven "onstuimig, verbazingwekkend en verbijsterend". Het over jezelf postuum iets zeggen, is uitzonderlijk, maar het past bij deze man die origineel dacht en tegendraads handelde.**



Stolz werd in Rotterdam opgeleid tot dermatoloog (1968-1972). Zijn benoeming tot lector (1976) en hoogleraar (1980) in de dermatologie met als aandachtsgebied venereologie, kwam niet uit de lucht vallen. Tijdens zijn promotieonderzoek (over gonorrroe) toonde hij niet alleen aan een gedreven researcher te zijn, maar ook een man met een scherp opmerkingsvermogen die bovendien out of the box kon denken. Hij was een sterke debater, onbevreesd. Hij hield van het goede leven, was avontuurlijk en charmant, maar kon soms ondiplomatiek uit de hoek komen waardoor niet iedereen zijn vriend was. Hij was in ieder geval een leider.

Met zijn inaugurele rede *Rotterdam barst van het leven* (1977) nam zijn hoogleraarscarrière een vliegende start. Hij zette uiteen dat het voorkomen van soa en andere infectieziekten in Rotterdam samenhang met het karakter van deze bruisende stad als mainport en als thuishaven van nieuwkomers uit alle windstreken. Internationale samenwerking was zijn devies. Eveneens in 1977 organiseerde hij in Rotterdam het eerste congres van de International Society for Sexually Transmitted

Diseases Research (ISSTD), de prestigieuze organisatie waarvan hij medeoprichter was. De wereldtop van de venereologie was aanwezig. Over twee jaar, in 2021 congresseert deze organisatie opnieuw in Nederland en wel in Amsterdam, met Henry de Vries als gastheer.

De onderzoek- en publicatiemachine van de Rotterdamse venereologie draaide van 1974 tot 1996 op volle toeren. In die periode liepen 282 publicaties inclusief 14 proefschriften op soa-gebied van de wetenschappelijke 'band'. De Rotterdamse venereologieresearch betrof onder andere moderne laboratoriumdiagnostiek, bijvoorbeeld over de *polymerase chain reaction* (PCR) ter detectie van het humaan papillomavirus (HPV) en *Chlamydia* en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, zoals naar de structuur van de buitenmembraan van *Treponema pallidum*. De hegemonie van Rotterdam op het gebied van kwalitatief hoogwaardig onderzoek dat internationaal meetelde, was onbetwist.

Behalve onderzoeker was Stolz ook opleider. Zijn assistenten kregen veel vrijheid van handelen: "Regel het verder maar zelf", was een veel gebezigde uitspraak van hem. Zijn assistenten bewonderden hem vanwege zijn intelligentie en eruditie alsmede omwille van zijn vaardigheid om buiten de bestaande kaders te denken.

De voorheen zo soepel lopende afdeling begon in het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw te haperen. Stolz kampte met problemen in de privésfeer en met zijn gezondheid. Hij ging op advies van het bestuur van het Erasmus MC (toen nog Dijkzigt Ziekenhuis geheten) met ziekteverlof. Toen hij na een aantal maanden terugkeerde, kreeg hij te horen dat hij wel onderwijs mocht geven en onderzoek mocht doen, maar dat het management in handen bleef van een inmiddels aangestelde manager. Voor Stolz was dit onacceptabel, hij hield de eer aan zichzelf en schreef zijn ontslagbrief. Zijn vertrek, het dieptepunt van de Rotterdamse tragedie, deed de dermatologiewereld op haar grondvesten schudden. De schokken voelde men ook buiten Nederland. Het is niet uitgesloten dat behalve genoemde persoonlijke zaken ook andere factoren een rol speelden bij de neergang. Grondig historisch onderzoek zou hierop een antwoord kunnen geven.

Momenteel draait de geherstructureerde Rotterdamse Dermatologie op volle toeren, en krijgt hiervoor opnieuw nationaal en internationaal respect. De venereologie is door een andere

Dermatoloog (niet praktiserend) en lid van de Werkgroep Geschiedenis van de dermatologie



kijk op zaken vrijwel volledig verdwenen uit de academische dermatologische setting van Rotterdam. Maar we mogen niet vergeten dat Stolz mede de kiem legde van deze afdeling. Zo zijn twee van zijn leerlingen benoemd tot hoogleraar in de nieuwe setting: Arnold Oranje, inmiddels overleden, en Errol Prens.

Na zijn vertrek uit het Erasmus MC heeft Stolz een ZBC in Rotterdam opgericht. Ondanks beperkingen door een eenzijdige verlamming oefende hij tot op hoge leeftijd zijn vak uit.

Een bijzondere collega is heengegaan. Een man voor wie iedere dag een avontuur was, een man ook over wiens leven en werk het laatste woord nog niet is gezegd.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Henk Menke

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

---

#### VERENIGING



## Standpunt geregistreeerde en niet-geregistreeerde fumaraten

### Domeingroep Inflammatoire dermatosen

---

Advies voor keuze voor behandeling bij patiënten met psoriasis: de werkgroep is van mening dat bij patiënten die behandeld gaan worden met een fumaraat, gestart dient te worden met het geregistreeerde preparaat Skilarence®. Indien er ontolereerbare bijwerkingen optreden, kan worden overgegaan op een ander, niet-geregistreeerd preparaat, waaronder dimethylfumaraat MSR MVA (met vertraagde afgifte). Bij patiënten die reeds met een niet-geregistreeerd fumaraat behandeld werden op het moment van registratie van Skilarence®, verdient het de voorkeur om deze patiënten over te zetten naar Skilarence®. Voor patiënten die reeds naar tevredenheid behandeld werden met een niet-geregistreeerd fumaraat op het moment van registratie van Skilarence® en dit willen blijven gebruiken, moeten de niet-geregistreeerde fumaraten beschikbaar en vergoed blijven. Op dit moment is dimethylfumaraat MSR MVA (Psorinovo®) het enige beschikbare niet-geregistreeerde fumaraat in Nederland. Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van Psorinovo® of andere dimethylfumaraat MVA-preparaten in relatie tot andere fumaraten zonder vertraagde afgifte.

Er zijn slechts anekdotische data over dimethylfumaraat MVA gepubliceerd. [1-3] Het idee achter dimethylfumaraat MVA is dat dit minder gastro-intestinale bijwerkingen zou hebben. Hier is echter nooit vergelijkend onderzoek naar gedaan. Tegenwoordig wordt veel belang gehecht aan *shared decision-making*. Dat betekent dat er verschillende behandelopties zijn en dat arts en patiënt gezamenlijk kiezen voor de best passende behandeling. Daarom is het belangrijk dat alle effectieve behandelingen beschikbaar blijven en dat meer bewijs wordt gegenereerd over de effectiviteit en veiligheid van niet-geregistreeerde fumaraten.

#### WAT MOET MEN DOEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN PSORINOVO®

De behandelend dermatoloog moet expliciet op het recept vermelden dat

- het om dimethylfumaraat tablet MSR MVA 120 mg (Psorinovo®) gaat;
- hij/zij bekend is met Skilarence® als eerste keus, maar bewust daarvan afwijkt in overleg met de patiënt omdat hiervoor goede gronden zijn. Een goede reden is bijvoorbeeld een jarenlang gebruik van Psorinovo®, met goed effect, zonder bijwerkingen.

Daarna het recept opsturen naar GMP-Apotheek Mierlo-Hout (Steenovenweg 15, 5708 HN Helmond).

#### LITERATUUR

1. Van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Oostveen AM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat* 2016;27(3):214-20.
2. Balak DMW, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from the Netherlands. *Br J Dermatol* 2013;168(6):1343-7.
3. Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *J Dermatolog Treat* 2016;27(1):31-6.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Domeingroep Inflammatoire dermatosen

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



# Op weg naar een Consortium Dermatologie

M. Seyger<sup>1</sup>, C. van Hees<sup>2</sup>, A. van Enst<sup>3</sup>

**Het bestuur van de NVDV gaf in 2018 aan een Consortium Dermatologie te willen inrichten en installeerde daartoe een projectgroep, bestaande uit dermatologen van zowel universitaire als STZ-ziekenhuizen. De taakopdracht voor de projectgroep luidde: "Het inrichten geven aan een 'Consortium Dermatologie' waarmee zorgevaluatieonderzoek in gezamenlijkheid kan worden uitgevoerd."**

Met andere woorden: de projectgroep moest met een blauwdruk komen voor de inrichting en de governance voor een dergelijk consortium. In maart presenteerde de projectgroep de contouren van deze blauwdruk tijdens de Algemene Ledenvergadering van de NVDV. Over het definitieve voorstel zullen de leden zich tijdens de ALV op 17 mei in Utrecht besluitvormend uitspreken. Omdat lang niet alle leden aanwezig (kunnen) zijn op een ALV, willen we hier achtergronden en doelstellingen schetsen, alsmede de mogelijkheden voor dermatologen om aan het consortium een bijdrage te leveren.

## HISTORIE

Al in 1991 werd in het rapport *Medisch handelen op een tweesprong* van de Gezondheidsraad onder leiding van minister Els Borst, gesteld dat de groei van zorg en de omvang van praktijkvariatie tot een snelle stijging van de zorgkosten zou leiden. Dit resulteerde in een oproep aan zorgprofessionals om met richtlijnen te werken, zich meer te richten op effectiviteits- en kwaliteitsonderzoek, het eigen handelen te evalueren en doelmatige keuzes te maken. Dit heeft geleid tot het verschijnen van evidencebased richtlijnen, het maken van kennisagenda's en het inrichten van projecten zoals 'verstandig kiezen'. Deze ontwikkeling naar meer evidencebased geneeskunde zorgt ervoor dat men tegenwoordig strengere eisen stelt aan wat effectieve zorg mag heten. Een groot deel van de bestaande zorg dateert nog uit een (ver) verleden en is volgens de huidige standaard onvoldoende op effectiviteit onderzocht.

"Om de basiszorg voor eenieder betaalbaar te houden, is zorg-evaluatie van groot belang." Aldus het Zorginstituut Nederland (ZiN) in een brief aan de minister (van 18 december 2018) over het plan van aanpak *Zorgevaluatie en Gepast Gebruik*.

In 2016 verscheen het Adviesrapport *Zorgevaluatie* van de FMS: *Van Project naar Proces*. Het doel was om zorgevaluatie onderdeel te laten worden van de reguliere zorg. Aan die doelstelling houdt men nog steeds vast: over vijf jaar moet zorg-evaluatie een vast onderdeel zijn van reguliere zorgprocessen en zorgverlening.

Primaire doel van zorgevaluatie is om wetenschappelijk vast te stellen wat goede zorg is voor de patiënt. Het toepassen van

zorg die zinnig is, kan tevens leiden tot doelmatigheidswinst. Binnen de wetenschappelijke verenigingen zijn de gynaecologen de voorloper wat betreft zorgevaluatie (sinds 2003), en KNO-artsen met hun kennisagenda (in 2013).

Ook dermatologen willen hun handelen zo veel mogelijk baseren op wetenschappelijke kennis, terwijl deze soms onvoldoende voorhanden is. Eind 2016 ging een werkgroep van start met het opstellen van een eerste Kennisagenda Dermatologie, met als doel te komen tot een agenda met een beschrijving van de tien hoogst geprioriteerde kennishiaten binnen de dermatologie. Een belangrijke voorwaarde was dat het geen zorg-innovatie betrof maar zorgevaluatie, en dat het haalbaar is om het hiaat via onderzoek in te vullen. Deze projectgroep presenteerde haar eindverslag tijdens de ALV in maart 2019; alle leden ontvingen de samenvatting van die rapportage als bijlage bij nummer 3 van dit tijdschrift. De volledige versie is te raadplegen via de D-Page. Het kernpunt van die eindrapportage luidde, conform de opdracht van het bestuur: stimuleer zorgevaluatie.

Zorgevaluatie is, zoals gezegd, onderzoek naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van een behandeling (of behandelingen) die reeds onderdeel uitmaakt van de gebruikelijke zorg. Zorgevaluaties geven antwoord op de vraag of iemand inderdaad baat heeft bij een bepaalde behandeling, en welke behandeling de voorkeur verdient; niet alleen uit oogpunt van de individuele patiënt, maar ook als groep wanneer een behandeling gebudgetteerd is en keuzes noodzakelijk zijn (*Hoofdpijnenakkoord Medisch Specialistische Zorg 2019-2022*). De Kennisagenda is een eerste stap in het proces van Zorgevaluatie (zie figuur), waarna de projectgroep Consortium Dermatologie aan zet was voor het vervolg: een structuur inrichten binnen de Wetenschappelijke Vereniging om deze kennishiaten om te zetten in studies en deze uit te voeren.

## ERVARING BINNEN DE NVDV

Onderzoek wordt vaak geïnitieerd door de academische centra. Er zijn goede voorbeelden waarbij de academie samen met de perifere zorginstellingen multicentrische trials en registraties opzet, maar de laatste jaren groeide het besef dat evaluatieonderzoek ook een taak van de NVDV is, mede opgelegd door

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen, en voorzitter projectgroep Consortium

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

<sup>3</sup> Klinisch epidemioloog, onderzoekscoördinator Consortium Dermatologie

Figuur Zorgevaluatie.



het ministerie van VWS. Temeer omdat men in evaluatieonderzoek vaak grote groepen van patiënten met elkaar vergelijkt, waarbij het moeilijk is om de benodigde aantallen patiënten te kunnen includeren waardoor het geheel veel coördinatie vergt. Dit alles lukt vaak alleen als meerdere perifere klinieken en praktijken meedoen en patiënten aandragen. Daar horen twee kanttekeningen bij. Ten eerste: Juist in het vakgebied dermatologie is het door de aard van sommige 'oude' medicaties (koolteer, clioquinol, dithranol, etc.) lang niet altijd mogelijk via dubbelblind onderzoek tot bewijs te komen. Ten tweede: Het identificeren en hopelijk invullen van onze dermatologische hiaten zal ook helpen in de discussie over de vergoeding van vaak lang bestaande behandelingen. In het erkennen van zorg in het basispakket wordt de afweging 'stand van wetenschap en praktijk' gemaakt, maar is er de neiging om de wetenschap een steeds groter gewicht toe te kennen. Het is daarom van belang dat er meer wetenschappelijk bewijs beschikbaar komt voor behandelingen waar dermatologen in de praktijk waarde aan hechten.

## LACUNE ALS MERKNAAM

Nadat de projectgroep kennisnam van de scenario's van netwerken in een wetenschappelijke vereniging, en na overleg met verenigingen die ons voorgingen met de inrichting van een onderzoeksconsortium (orthopeden en gynaecologen) koos men als startpunt van het Consortium Dermatologie: 'een netwerk (met onderzoekscoördinator) van onderzoekers binnen de vereniging.' Eventueel kan dit over een aantal jaren worden uitgebouwd tot een geïntegreerd netwerk (met een trialbureau dermatologie) binnen de NVDV.

De Projectgroep stelt voor om het Consortium Dermatologie de naam: LACUNE te geven, een acroniem voor Landelijk Cutaan onderzoeksNetwerk, dat tevens verwijst naar de kennishiaten die we met ons netwerk willen oplossen. Alle dermatologen/dermatologische praktijken in Nederland kunnen deel uitmaken van LACUNE. Het is een netwerk van praktijken/dermatologen/personen die gezamenlijk onderzoek verrichten (in wisselende samenstelling) en dermatologische vraagstukken op het gebied van zorgevaluatie trachten op te lossen.

In eerste instantie zal LACUNE zich alleen richten op de zorgevaluatievraagstukken die uit de geprioriteerde top-10 van de Kennisagenda Dermatologie naar voren kwamen. Daarnaast pleit de projectgroep voor een open blik voor andere zorgevaluatieonderzoeken (die niet in de top-10 staan) en uiteindelijk ook voor zorginnovatievraagstukken in de toekomst. Dit impliceert ook een regelmatige herziening van de top-10 van de Kennisagenda. Hiervoor verwijzen we naar het eindrapport en het advies van de projectgroep Kennishiaten.

## ADVIESRAAD

De projectgroep adviseert om het consortium in te richten met een Adviesraad en een onderzoekscoördinator vanuit de NVDV. Als onderzoekscoördinator is aangetrokken mevrouw dr. Annefloo van Enst, klinisch epidemioloog. De projectgroep adviseert omwille van de communicatie gebruik te maken van een LACUNE-dag (de dag waarbij alle potentiële onderzoekers

bij elkaar komen en plannen maken) en ook een LACUNE-contactpersoon per praktijk in te stellen.

Om tot een beoordeling te komen van de ingediende onderzoeksvoorstellen maakt de Adviesraad gebruik van een transparant toetsingskader. Voor een uitgebreide taakomschrijving van de adviesraad en de coördinator verwijzen we naar de blauwdruk die door de projectgroep is opgesteld en op de D-page zal verschijnen.

De Adviesraad legt verantwoording af aan het bestuur van de NVDV en bestaat maximaal uit 10 personen met een zittings-termijn van 3 jaar. De leden van de Adviesraad komen uit verschillende groeperingen:

- 4 academische dermatologen (roulerend alle centra);
- 4 perifere dermatologen (roulerend alle centra, zolang er aanmeldingen uit nieuwe centra zijn);
- 1 afgevaardigde vanuit de NVED (roulerend alle centra, voor zover mogelijk binnen de leden van de NVED), hij/ zij wordt door het bestuur van de NVED voorgedragen;
- 1 coördinator vanuit de NVDV.

Het bestuur van de NVDV benoemt alle leden, te bekrachtigen door de ALV. Er mogen geen twee leden uit een zelfde centrum in de adviesraad zitten. Alleen bij gebrek aan voldoende nieuwe aanmeldingen is hierop wellicht een uitzondering mogelijk. Het bestuur van de NVDV benoemt ook de eerste voorzitter van de Adviesraad. Om zo goed mogelijk onafhankelijk te kunnen opereren, mag de voorzitter zelf geen onderzoeksvoorstel indienen tijdens zijn/haar zittingstermijn. Vanzelfsprekend zullen we de procedure de komende jaren blijven monitoren en na twee jaar evalueren, indachtig het klassieke adagium: 'al doende, leert men.'

### Wat kunt u bijdragen aan het consortium?

Dermatologen/maatschappen kunnen zich aanmelden als:

- Kandidaat voor de Adviesraad;
- Deelnemer aan de eerste LACUNE-dag (datum is nog niet bekend);
- U vragen of suggesties hebt voor het consortium.

Graag horen we uw mening over het consortium:

- Tijdens de ALV op 17 mei;
- En mocht u niet aanwezig kunnen zijn, breng dan schriftelijk uw stem uit.

### De projectgroep Consortium Dermatologie bestaat uit:

|                    |                                  |
|--------------------|----------------------------------|
| Marieke Seyger     | Radboudumc, voorzitter           |
| Monique Andriessen | Jeroen Bosch Ziekenhuis          |
| Christiaan Bakker  | Nij Smellinghe                   |
| Tjinta Brinkhuizen | Catharina Ziekenhuis             |
| Janneke Kessels    | Zuyderland                       |
| Laura Kienhorst    | VADV                             |
| Thuy-My Le         | UMC Utrecht                      |
| Miriam Loots       | Franciscus Gasthuis en Vlietland |
| Klara Mosterd      | Maastricht UMC                   |
| Bert Oosting       | Spaarne Ziekenhuis               |
| Koen Quint         | Leiden UMC                       |
| Emöke Rác          | UMC Groningen                    |
| Juul van den Reek  | UMC Nijmegen                     |
| Phyllis Spuls      | Amsterdam UMC                    |
| Marties Wakkee     | Erasmus MC                       |

Annefloo van Enst (coördinator) NVDV

## CORRESPONDENTIEADRES

Annefloo van Enst

E-mail: a.vanenst@nvdv.nl



# Eczeemzorg en eczeemonderzoek in het UMC Utrecht anno 2019



M.S. de Bruin-Weller<sup>1</sup>, F. van Wijk<sup>2</sup>

De afdeling Dermatologie/Allergologie heeft een traditie van ruim 25 jaar op het gebied van topreferente patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek gericht op volwassenen en kinderen met constitutioneel eczeem (CE). Sinds 2015/2016 is de afdeling Dermatologie/Allergologie van het UMC Utrecht NFU Expertise Centrum voor Constitutioneel Eczeem voor zowel volwassenen als kinderen. In 2018 is het eczeemcentrum ook gecertificeerd als GA<sup>2</sup>LEN Atopic Dermatitis Center of Reference and Excellence (GA<sup>2</sup>LEN ADCARE).

De basis van deze zorg- en onderzoekslijn werd gelegd door Carla Bruijnzeel-Koomen: in 1991 werd zij hoogleraar dermatologie, in het bijzonder de dermato-allergologie. Zij heeft zich gedurende haar hele carrière ingezet voor de patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek rondom CE. Zij was een van de eerste dermatologen die begin jaren negentig de patiënten met ernstig CE behandelde met ciclosporine A, dat toen een enorme doorbraak betekende. In daarop volgende jaren heeft de afdeling Dermatologie/Allergologie zich verder gespecialiseerd in het management van volwassenen en kinderen met ernstig en moeilijk behandelbaar CE; dit heeft tevens geresulteerd in internationale erkenning en veel publicaties.

## ECZEEMZORG ANNO 2019

In de afgelopen twintig jaar is de multidisciplinaire eczeemzorg in het UMCU sterk gegroeid. De nadruk ligt op behandelen en intensief begeleiden van moeilijk behandelbare eczeempatiënten, zowel volwassenen als kinderen. Uit het hele land worden patiënten met moeilijk behandelbaar CE verwezen naar Utrecht, zowel vanuit perifere centra als andere academische centra (figuur 1).

Er zijn momenteel drie stafleden intensief betrokken bij de eczeemzorg (Deepak Balak, Marlies de Graaf en Marjolein de Bruin). Tevens zijn er twee verpleegkundig specialisten eczeem die een belangrijke rol spelen in het team en zorgen voor continuïteit van zorg en zorgvernieuwing. Zij vormen tevens de brug tussen de eczeemzorg in het kinderziekenhuis en volwassen eczeemzorg (transitie) en tussen klinische zorg en poliklinische zorg. Daarnaast zijn er acht dermatologisch verpleegkundigen met specifieke expertise op het gebied van eczeem betrokken bij de zorg voor volwassenen en kinderen met eczeem (figuur 2).

Naast de dermatologen in opleiding nemen ook de arts-onderzoekers tijdens hun gehele promotieonderzoek actief deel aan de multidisciplinaire eczeemzorg, waardoor het Nationaal Expertise Centrum voor Eczeem voorziet in de opleiding van een groep dermatologen met veel ervaring en affiniteit met de begeleiding en behandeling van volwassenen en kinderen met CE.

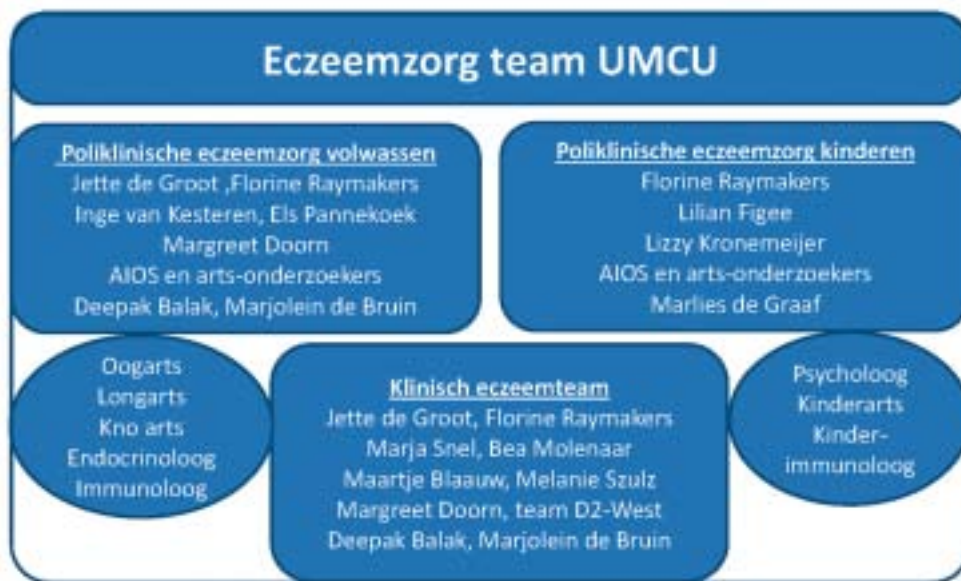


Figuur 1. Verwijzingen van patiënten met CE naar het UMCU.

<sup>1</sup> Dermatoloog, hoofd Nationaal Expertisecentrum Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Associate professor, Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI), UMC Utrecht





Figuur 2. Zorgteam eczeem anno 2019.

Momenteel zijn er per week veertien eczeemspreekuren voor volwassen patiënten en zeven voor kinderen met eczeem. Patiënten kunnen tevens opgenomen worden voor een intensief klinisch behandel- en trainingsprogramma. Er is wekelijks multidisciplinair overleg waarbij alle nieuwe poliklinische en klinische patiënten besproken worden en de patiënten die geïndiceerd zijn voor systemische therapie. Voor psychosociale problemen en werk-schoonrelaterende problemen is maatschappelijk werk beschikbaar en voor de kinderen een psycholoog. Alle patiënten krijgen toegang tot het patiëntenportaal en kunnen hiermee vragen en foto's sturen naar de verpleegkundigen, die indien nodig overleggen met de dermatologen. Het kernteam eczeem (dermatologen en verpleegkundig specialisten) vergadert 1x/2 weken over afstemmen van de zorg op de verschillende afdelingen, kwaliteitsaspecten en zorgvernieuwingen.

Binnen het eczeemteam wordt doorlopend aandacht besteed aan scholing en training, intervisie en het samen beoordelen van de huid (inclusief adequaat kunnen uitvoeren van klinische eczeemscores). Ook heeft het team een belangrijke landelijke functie in opleiding en bijscholing van artsen en verpleegkundigen in het kader van CE.

Aangezien een groot deel van de patiënten met CE ook lijdt aan andere atopische ziektes, wordt ook hier uitgebreid aandacht aan besteed. Wanneer er anamnestic sprake is van astma, rhinitis, voedselallergie of allergische (kerato) conjunctivitis en dit niet goed onder controle is, wordt patiënt tevens gezien door een specialist op deze gebieden. Soms wordt ook de klinisch immunoloog of endocrinoloog in consult gevraagd. Sinds 2018 worden patiënten die behandeld worden met dupilumab gezien op specifieke spreekuren. Deze patiënten worden allemaal geprotocolleerd vervolgd en alle gegevens worden tevens in het BioDay-register vastgelegd. BioDay is een multicenter register voor patiënten met CE die behandeld worden met (nieuwe) systemische middelen. De meeste patiënten die in Utrecht starten met dupilumab nemen tevens deel aan de biobank (zie ook eczeemonderzoek).

Om de zorg goed af te stemmen op de wens van de patiënten zijn er regelmatig klankbordgroepen met patiënten en ouders

van patiënten. Hierbij is ook de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel eczeem (VMCE) betrokken. Patiënten en VMCE worden tevens betrokken bij het BioDay-project, nieuwe zorginitiatieven en nieuwe onderzoeksvoorstellen.

Momenteel wordt in het UMCU in samenwerking met de VMCE de Zalfapp ontwikkeld om de therapie te bevorderen (zie artikel op pagina 38).

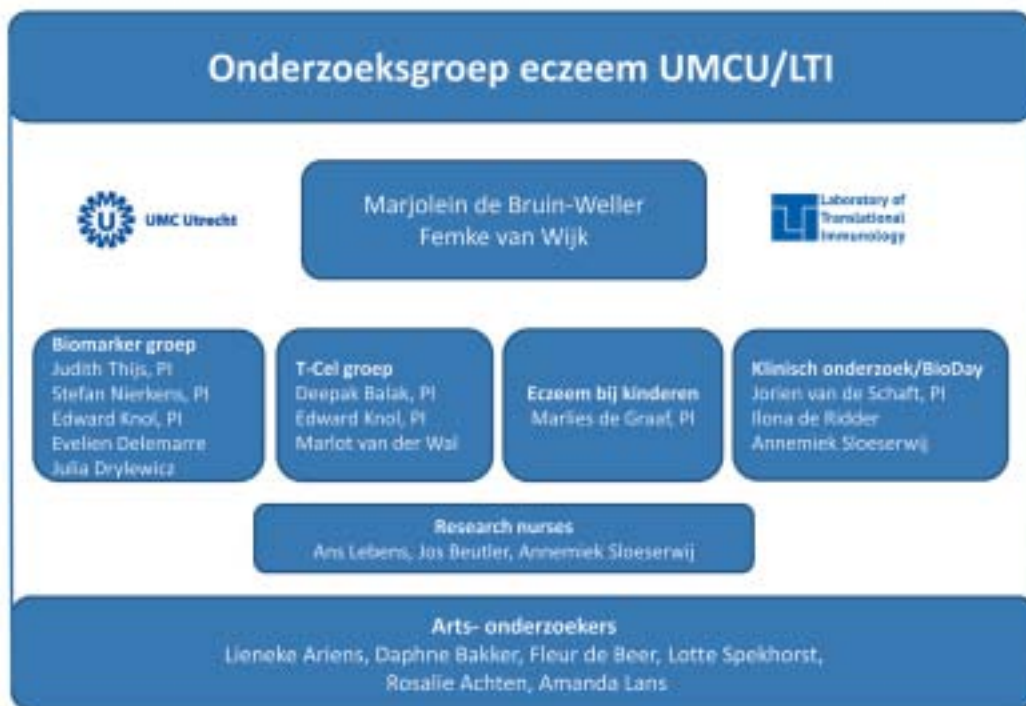
Leden van het eczeemteam zijn actief betrokken bij kwaliteitsprojecten zoals nationale en internationale richtlijnen, position papers over behandeling van CE en kwaliteitsindicatoren.

### ECZEEMONDERZOEK ANNO 2019

Het eczeemonderzoek is eind jaren tachtig gestart: tussen 1995 en 2018 zijn er 28 promoties geweest in Utrecht op het gebied van klinisch en translationeel eczeemonderzoek (promotor Carla Bruijnzeel). Dit heeft geresulteerd in een continue stroom van internationale CE-publicaties in de afgelopen decennia.

De laatste vijf jaar is de focus van het klinisch eczeemonderzoek met name gericht op moeilijk behandelbare eczeempatiënten en optimaliseren van de behandeling met systemische immunosuppressiva in de dagelijkse praktijk. Hiervoor is intensief samengewerkt met het UMCG (Marie-Louise Schutelaar) en Radboudumc (Elke de Jong, Marijke Kamsteek en Juul van den Reek). Er is een cohort opgebouwd van ruim 400 patiënten; data vanuit dit cohort zijn de basis voor verschillende proefschriften en internationale publicaties over drug survival, veiligheid en verbetering van performance van de orale immunosuppressiva.

Eind 2017 is vanuit de samenwerking met UMCG en Radboudumc het BioDay-register geïnitieerd. Vanaf het moment dat het eerste biologic voor CE op de markt kwam, zijn alle patiënten die hiermee behandeld worden binnen deze drie centra opgenomen in dit prospectieve register. In de loop van 2018 zijn zeven andere ziekenhuizen aangesloten bij BioDay. Het is de bedoeling om de komende jaren alle nieuwe (systemische) geneesmiddelen voor CE in dit register op te nemen. Het unieke van BioDay is dat de focus naast eczeem ook



Figuur 3. Onderzoeksgroep eczeem anno 2019.

gericht is op atopische comorbiditeiten. Er is inmiddels ook internationale belangstelling voor BioDay.

Het prospectief verzamelen van kwalitatief hoogwaardige data vanuit de dagelijkse praktijk levert belangrijke informatie op over effectiviteit en veiligheid van de nieuwe systemische middelen bij CE. Het BioDay-project wordt momenteel gecoördineerd vanuit het UMCU en UMCG met Jorien van der Schaft als hoofdonderzoeker (PI).

De afdeling Dermatologie/Allergologie heeft een lange traditie van translationeel eczeemonderzoek. De mogelijkheden tot hoogwaardig en vernieuwend translationeel onderzoek zijn sterk toegenomen sinds de introductie van het Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI) in Utrecht. Het samenvoegen van de verschillende researchgroepen op het gebied van immunologische ziekten is een fantastische basis voor multidisciplinaire translationele immunologische research. De afgelopen tien jaar is veel geïnvesteerd in het opzetten van een serumbank en biobank voor eczeempatiënten. Er is inmiddels een grote hoeveelheid biomateriaal (serum, plasma, cellen en biopten) verzameld van CE-patiënten in de dagelijkse praktijk. Jarenlange nauwkeurige registratie van klinische data tijdens eczeemspreekuren gecombineerd met zorgvuldig verzameld biomateriaal heeft in afgelopen jaren geleid tot internationaal toonaangevende publicaties over biomarkers bij eczeem, zowel met betrekking tot de ernst van het eczeem als het identificeren van CE-subtypes op basis van biomarkerprofielen (Judith Thijs, Julia Drylewicz, DirkJan Hijnen en Stefan Nierkens). Momenteel lopen er diverse biomarkerprojecten (bloed en traanvocht) bij zowel volwassenen als kinderen met CE. Deze projecten worden begeleid door Judith Thijs en Stefan Nierkens.

Naast het uitbreiden van het biomarkeronderzoek is in 2017 gestart met de samenwerking met de groep van Femke van Wijk (LTI). De grote expertise binnen deze groep op het gebied

van chronische ontsteking biedt ultieme mogelijkheden voor onderzoek naar T-celassays en andere immuuncelfuncties bij CE, zowel in bloed als huid, en hoe deze beïnvloed worden door verschillende (nieuwe) therapeutische interventies. Naast functionele T-celassays wordt binnen het eczeemonderzoek gebruikgemaakt van andere innovatieve technieken zoals (single cel) RNA-sequentiëring, epigenetica, (weefsel) CytTOF-technieken en organoïdkweken.

De korte lijnen tussen kliniek en researchlaboratorium maakt snel reageren op nieuwe ontwikkelingen mogelijk. Zo is onze afdeling momenteel internationaal leidend in het onderzoek naar conjunctivitis en andere bijwerkingen tijdens het gebruik van dupilumab bij CE-patiënten.

Er is een grote groep jonge enthousiaste onderzoekers betrokken bij het eczeemonderzoek. Getalenteerde, recent gepromoveerde eczeemonderzoekers spelen een belangrijke rol bij de begeleiding van de promovendi. Figuur 3 geeft een overzicht van de huidige eczeemresearchgroep.

## CONCLUSIE

Het Nationaal Expertise Centrum voor Eczeem is toonaangevend op gebied van topreferente patiëntenzorg en research voor volwassenen en kinderen met CE. Ondanks de recente introductie van de nieuwe systemische behandelmogelijkheden voor matig tot ernstig CE zal de grootste groep CE-patiënten afhankelijk blijven van lokale therapie. Het eczeemteam van het UMCU zal daarom blijven investeren in de begeleiding van kinderen en volwassenen met CE en in het optimaliseren van therapietrouw. Het wetenschappelijk onderzoek is met name gericht op effectiviteit en veiligheid van bestaande en nieuwe middelen in de dagelijkse praktijk en het personaliseren van de CE-behandeling. De unieke samenwerkingen met het LTI en de enthousiaste inzet van jonge gedreven eczeemonderzoekers maken deze onderzoekslijn toekomstbestendig.

## SAMENVATTING

De afdeling Dermatologie/Allergologie heeft een lange traditie op het gebied van topreferente patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek gericht op volwassenen en kinderen met constitutioneel eczeem (CE). Voor de complexe eczeemzorg is een groot dedicated team beschikbaar bestaande uit drie dermatologen, twee verpleegkundig specialisten en acht speciaal opgeleide dermatologisch verpleegkundigen. Door de training van dermatologen in opleiding en arts-onderzoekers op het gebied van CE ontstaat een groep dermatologen met ervaring en affiniteit met complexe eczeemzorg. Er wordt tevens veel aandacht besteed aan de atopische comorbiditeit en er is een intensieve samenwerking met de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). De eczeemresearchgroep is de laatste jaren sterk uitgebreid, mede door de intensieve samenwerking met het Laboratorium voor Translationele Immunologie (LTI). De korte lijnen tussen kliniek en research-laboratorium maken snel reageren op nieuwe ontwikkelingen mogelijk. Deze unieke samenwerking en de enthousiaste inzet van jonge gedreven onderzoekers maken de eczeem-research binnen met UMC Utrecht toekomstbestendig.

## TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – Nationaal Expertise Centrum voor Eczeem

## SUMMARY

The Department of Dermatology and Allergology has a longstanding tradition concerning top-referral patient care and research in atopic dermatitis (AD) in adults and children. For the complex AD patient care, a dedicated team of 3 dermatologists, 2 nurse specialists and 8 special AD trained dermatological nurses is available. By educating dermatologists in training and PhD students (MD) in multidisciplinary AD care, the National Expertise Center of Atopic Dermatitis delivers dermatologists with experience and affinity regarding complex AD care. There is a lot of attention for the atopic co-morbidities and there is an intensive collaboration with the Dutch Patient Society of Atopic Dermatitis (VMCE). The AD research group has grown the last years, partly due to the close collaboration with Laboratory for Translational Immunology (LTI). The very short lines between clinic and research laboratory make it possible to respond very quickly to new developments in the field of AD. This unique collaboration, together with the commitment of young dedicated investigators makes the AD research within the UMCU very sustainable.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – National Expertise Center for Atopic Dermatitis

## CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl



# Dermatologie als erfelijke aandoening in gesprek met Hanneke Muntendam

F. Meulenberg, J.J.E. van Everdingen | Fotografie: SLAZ.nl

**“Er zijn bij de NVDV veel goede maar tegelijkertijd ook zeer verschillende voorzitters geweest, voornamelijk mannen, maar rond de eeuwwisseling ook enkele vrouwen. Als je op zoek gaat naar wat die voorzitters gemeen hadden, dan denk ik dat je enthousiasme op de eerste plaats kunt zetten. Dat is eigenlijk ook wel een voorwaarde. Je moet in ieder geval enthousiast zijn voor de functie, en in staat zijn om van het bestuur een hechte groep te maken, maar je moet ook een visie uitdragen naar buiten en naar de leden,” aldus Johanna (Hanneke) Muntendam, voorzitter van 2000 tot 2001. Hoe kijkt zij terug op haar voorzitterschap?**

## **Hoe bent u voorzitter geworden van de NVDV?**

“Ik kwam in het bestuur in 1997, eerst als secretaris, daarna vicevoorzitter en vervolgens voorzitter tot 2001. Ik werd gevraagd door Carla Bruijnzeel. Ik voelde mij zeer vereerd dat ik voor het bestuur en later het voorzitterschap gevraagd werd. Het was een fantastische tijd. We vergaderden elke vrijdagmiddag in het gebouw van de VvAA. We waren een hechte groep, de sfeer was goed en constructief.”

## **Wat hebt u in uw bestuursperiode bereikt en wat niet?**

“Het was heel erg leerzaam om te ervaren wat er allemaal speelde in het land en bij (destijds nog) de Orde van Medisch Specialisten en in de politiek. Als secretaris ratelde bijna continu mijn fax thuis met alle post en vergaderstukken van Shirley Kwee, onze enige bureaumedewerker destijds. In die tijd begon net het e-mailen op te komen. Ik ontdekte al snel dat je mij kan inzetten als uitvoerder, maar dat het heel goed was dat er anderen waren, zoals Carla Bruijnzeel, die zich meer innovatief betoonden. Eerlijk gezegd was dat niet mijn sterkste kant. Ik was onder de indruk van de plannen waar anderen mee kwamen, zoals het opzetten van de kwaliteitsraad. Het was ook erg verrijkend om zoveel leden van de vereniging te leren kennen.”

## **ORDE EN TROTS**

“Wat ik daarentegen frustrerend vond, was de besluitvorming bij de Orde. Ofschoon lang niet alle specialisten lid waren van de Orde, was de Orde wel onze stem in Den Haag. Dus daar werden belangrijke besluiten genomen. Als je wilde meedenken dan moest je daarbij zijn. Jarenlang, ook toen ik niet meer in het bestuur zat, ben ik naar de vergaderingen gegaan. Er waren toen, als ik het mij goed herinner, ongeveer 13.000 medisch specialisten van wie ongeveer de helft lid was. Slechts een klein deel kwam op de ledenvergaderingen, meestal zo’n 100-200 personen. Als er belangrijke besluiten genomen moesten worden, zoals over het wel of niet doorgaan van de invoering van de DBC’s en de marktwerking in de zorg, dan kwamen er opeens veel meer mensen; bij de bewuste besluitvormende

vergadering volgens mij rond de 700. Er waren toen verenigingen die massaal hun leden hadden opgeroepen om voor te stemmen. Na de stemming vertrokken die allemaal meteen weer. Andere verenigingen hadden natuurlijk veel meer leden dan wij en dat frustreerde ons op zulke momenten.”

## **Waar kijkt u met gepaste trots op terug?**

“Een van de bijzondere momenten was het 8<sup>e</sup> EADV congres in Amsterdam in 1999, waarvan Carla Bruijnzeel president was. De NVDV organiseerde onder andere een diner in het Amstel-hotel met de voorzitters van alle Europese verenigingen. Daarbij trad het Chamber Orchestra of Europe op, met mijn schoonzus als concertmeester.”

## **DBC-DISCUSSIES**

### **Met welke tegenkrachten kreeg u te maken?**

Ze keert terug naar het onderwerp DBC. “Tijdens mijn bestuursperiode heb ik mij van het begin af aan verdiept in de visie over de marktwerking in de gezondheidszorg en de daaruit voortvloeiende DBC-systematiek. Met enkele andere leden, onder wie Guus Glastra, Onke Tjiam en Frits Blog, discussieerden wij daar veel over. In onze ogen zou de voorgestelde marktwerking, met selectief inkopen van zorgproducten, nooit gaan werken en wij voorzagen grote problemen met onder andere de privacy, gezien de koppeling van DBC’s, en dus diagnoses, aan patiënten. Het idee van de DBC’s kwam uit de koker van de chirurgen en elke keer als ik chirurgen later hoorde klaagden over de DBC – en later de DOTs – dan herinnerde ik hen graag aan hun eigen ‘voortrekkersrol’.”

“We hebben, toen we al uit het bestuur waren, met deze groep dermatologen getracht belangengroeperingen te doordringen van de onhaalbaarheid, maar ook de risico’s van de marktwerking en de DBC-structuur.

We schreven brieven aan het College Bescherming Persoonsgegevens en naar de NPCF als vertegenwoordiging van de patiënten en daar zijn we ook nog op gesprek geweest. Verder hebben we nog een brief geschreven naar de Vaste Commissie van VWS en naar Kamerlid Agnes Kant die zich in die tijd



duidelijk uitspraak tegen de voorgenomen besluiten. Van de griffier van de commissie van VWS kregen we bericht dat de minister een reactie zou geven. Kort daarna viel het kabinet. Die reactie is nooit meer gekomen.

Mijn opvolger als voorzitter van de NVDV, Jan Gerrit van der Schroeff, heeft begin 2002 ook nog schriftelijk de zorgen van de leden overgebracht aan het bestuur van OMS, over de kwaliteit en de betrouwbaarheid van de DBC-systematiek en de mogelijke nadelige effecten ten aanzien van de patiëntenzorg. Op de chaotisch verlopende ledenvergadering van OMS op 23 mei 2002 stemde de meerderheid van de leden in met de DBC's en ging het dus toch door."

***Wat heeft het voorzitterschap u gebracht, zowel in positieve als in negatieve zin?***

"De vereniging ligt mij nog altijd na aan het hart en het is mooi om te zien dat er altijd weer mensen zijn, nieuwe jonge mensen en ook ouderen, die zich voor ons allemaal inzetten. Heel fijn dat er nu weer een vrouwelijke voorzitter is, na al die mannen, want laten we wel wezen, we hebben meer vrouwelijke dan mannelijke dermatologen. Ik volg de vereniging nu meer van een afstand. Ik merk dat de patiëntenzorg veel energie vergt. Ons vak is in mijn ogen nog steeds het mooiste vak dat er bestaat. Geweldig om na 30 jaar nog steeds ervan te kunnen genieten. Het contact met de patiënten blijft heel waardevol, zeker in 'mijn' populatie in Amsterdam-West, waar mensen komen met een achtergrond uit de hele wereld."

***Wat was de kracht van de NVDV destijds?***

"We waren natuurlijk een kleine vereniging maar toch op alle fronten vertegenwoordigd en aanwezig bij alle gremia waar de ontwikkelingen in die tijd plaatsvonden. Het bestuur vormde een hechte hardwerkende groep die elkaar wekelijks zag."

***En het verschil met de huidige NVDV?***

"De NVDV is veel meer zichtbaar door goede PR. De organisatie is geprofessionaliseerd. Ik vind vooral de communicatie met de leden belangrijk, mensen betrokken houden bij wat er speelt. De Nieuwsbrief vind ik onder andere een heel goed initiatief."

## **FAMILIE EN BESTEMMING**

***U hebt een 'belaste familieanamnese' want uw grootvader was een beroemdheid. Hoe was uw verhouding met hem?***

"Inderdaad zit het medisch métier in mijn genen. Mijn overgrootvader was oogarts en was vooral van belang voor het NTVG, waar hij van 1899 tot zijn dood in 1927 hoofdredacteur was. Zijn zoon, Pieter Muntendam, was van origine huisarts. Hij was zeer sociaal bewogen en kwam na de oorlog via de Inspectie terecht op de afdeling Volksgezondheid van het ministerie van Sociale Zaken, waar hij eerst directeur-generaal was en later staatssecretaris. Hij eindigde zijn loopbaan als rector magnificus en later president-curator van de Rijksuniversiteit Leiden. Mijn grootmoeder was apotheker, een krachtige en bijzondere vrouw. Ik heb hen gelukkig vele jaren mogen meemaken. Ik sprak veel met mijn grootvader over de gezondheidszorg, ook over euthanasie. Hij was jarenlang voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Vrijwillige Euthanasie en zat tot zijn dood (op 85-jarige leeftijd) ook in een staatscommissie over euthanasie. Toen hij overleed, begon ik net aan mijn laatste jaar van de opleiding tot dermatoloog. Hij vond het prachtig dat mijn broer en ik ook weer in het vak gingen."



Mede door hem leerde ik met een bredere blik naar het medische vak te kijken. Vanuit zijn vakgebied - de sociale geneeskunde - was hij erg betrokken bij het belang van goede sociale voorzieningen, het belang van een ziektekostenverzekering, preventieve gezondheidszorg en een goede organisatie van de zorg in het algemeen, niet alleen in Nederland maar ook in andere (arme) landen."

## **PAPLEPELKEUZE**

***Was de studie geneeskunde een paplepelkeuze, of hebt u nog andere afwegingen gemaakt?***

"Mijn vader is altijd met hart en ziel internist geweest, een goede clinicus. Mijn moeder en stiefvader waren bevoegde dermatologen (Ank en Martien Woerdeman). Zij werkten in meerdere ziekenhuizen en wij hadden ook praktijk aan huis. Van jongs af aan waren wij daarbij betrokken, in de zin dat we de telefoon opnamen als er geen assistente was en klaarliggende recepten gaven als patiënten die kwamen ophalen. Al van jongs af aan waren wij doordrongen van het (afgeleide) beroepsgeheim, je sprak niet over wellicht bekenden die in de praktijk kwamen. Aan tafel werd er, soms tot verbazing van bezoek (en verlies van eetlust), veel over het vak gesproken. Mijn moeder en stiefvader waren ook actief betrokken bij de NVDV."

Al zolang als ik mij kan heugen was het voor mij duidelijk dat ik arts wilde worden. Overigens waren mijn moeder en ik de eerste moeder-dochter dermatologen in Nederland. Dat werd nog vermeld in het eeuwfeestboek van de NVDV uit 1996. Twee van mijn kinderen zijn ook weer arts, van wie de oudste ook in opleiding is tot dermatoloog. Hij geniet daarvan, wat geweldig is om te zien."

---

## **CORRESPONDENTIEADRES**

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl