

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
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
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. C. Vrijman

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 > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen auteurs.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2019 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 240,- per jaar.
Studenten (NL) € 115,- per jaar.
Buitenland € 360,- per jaar.
Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

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

INHOUD

3 Voorwoord

WETENSCHAP

- 4 Lareb-meldingen fotosensitieve reacties
- 6 Lichen planus pigmentosus inversus
- 8 Een fibreus hamartoom van de kinderleeftijd
- 11 Kennisquiz: dermatoscopie
- 13 Van oraal naar subcutaan methotrexaat bij psoriasis
- 17 Erythema annulare centrifugum bij pityrosporuminfectie
- 18 Belangrijke nieuwe parfumallergenen: linalool
- 23 Kennisquiz: dermatopathologie
- 24 Een ulcus is geen diagnose
- 29 Let op de kleine lettertjes ...
- 31 De stagnerende niet-genezende wond
- 33 Uit de academie: hidradenitis suppurativa
- 36 Coilmigratie na endovasculaire embolisatie
- 39 Een man met jeukende papels veroorzaakt door alcohol
- 40 Huid in de bellettrie: huidjager en vogelman
- 43 Oproep
- 44 Uit de academie: evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms
- 46 Antwoorden kennisquiz dermatoscopie
- 48 Antwoorden kennisquiz dermatopathologie

VERENIGING

- 50 Erelidmaatschap: Bernd Arents, "Respect is de basis"
- 52 Standpuntbepaling nieuwe geneesmiddelen
- 54 Vervangende geneesmiddelen: "Dokter ... uw voorschrift is niet leverbaar"
- 58 Maak kennis met ... het secretariaat van de NVDV
- 60 LACUNE/onderzoeksconsortium: "Heeft u interesse in zinnige zorg?"

COVERFOTO

Meer over *Luchtjes met een luchtje* kunt u lezen op pagina 18.

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.



Pleidooi voor onthouding

Fotografie: vierdrie.nl - Jean Scheijen

Aan de Engelse filosoof Francis Bacon (1561-1626) wordt de uitspraak "kennis is macht" toegeschreven. Hoewel populist in het huidige tijdperk het gezegde vaak omdraaien tot "macht is kennis" en de term macht veelal vereenzelvigen met de betekenis van overheersing en krachtdadig leiderschap, bedoelde Bacon heel wat anders. Hij duidde uiteraard op geestelijke macht, te verkrijgen door scholing en het vergaren van wetenschappelijke ontwikkeling.

Wetenschappelijk onderzoek leidt tot vooruitgang, onafhankelijk in welke beroepsgroep. In het verlengde hiervan zou wetenschappelijk onderzoek ons uiteindelijk tot betere dokters moeten maken. De verkregen kennis en inzichten resulteren dan in beter medisch handelen, bijvoorbeeld via de ontwikkeling van richtlijnen. Dit klinkt als een mooie boodschap, maar er zijn altijd valkuilen. De recente aanpassingen aan de richtlijn cardiovasculair risicomanagement (CVRM) is daar een voorbeeld van. Op basis van enkele recente studies is onlangs de streefwaarde van het LDL-cholesterol in de richtlijn veranderd van 2,5 naar 1,8. Maar hard bewijs is er niet. Gevolg is dat een miljoen extra Nederlanders aan de cholesterolverlagende medicatie zal moeten om dit verlaagde streefgetal te kunnen halen. Ongeacht de onderliggende reden van deze extreme aanpassing gerelateerd is aan belangen van in de werkgroep zitting hebbende cardiologen of te maken heeft met de invloed van de farmaceut Amtech: de richtlijn lijkt zijn doel voorbij te schieten. Terecht dat verontruste huisartsen hun zorgen hebben geuit over de disbalans tussen te verwachten bijwerkingen en gebrek aan interventie via lifestyle enerzijds, afgezet tegen het effect van medicalisering. Werking versus bijwerking. "Onthoud u van elke onnodige behandeling", schreef Hippocrates. Een uitspraak die het NHG omsmeedde in het uitgangspunt: in dubio abstinence (bij twijfel over een interventie, kies er dan voor om niets te doen en af te wachten). Met andere woorden: een interventie propageren vereist sterkere argumenten dan het afzien van een interventie.

Maar het kan ook anders. Goed gedegen wetenschappelijk onderzoek kan ons ook vooruit helpen in het streven naar 'evidence based' handelen. Ter voorbeeld het recente onderzoek uit Maastricht op het gebied van actinische keratosen. In de laatste *Richtlijn actinische keratosen* bleek het niet mogelijk om een logisch algoritme te maken voor de behandelopties dat leidt tot de hoogste effectiviteit. De voorhanden zijnde cochrane review (2012) over dit onderwerp schrijft "the different treatments are generally comparable effective." Tijdens de bijeenkomst van de NVDV op 6 februari 2018 zijn de belangrijkste omissies in onze richtlijnen vastgesteld als kennishiaten en is tot doel gesteld deze hiaten binnen afzienbaar termijn in te vullen. Een van de genoemde hiaten betrof de behandeling van actinische keratosen.

Op 10 mei 2019 promoveerde Maud Jansen cum laude in Maastricht, onder andere op basis van een in *NEJM* gepubliceerd onderzoek naar de meest effectieve behandeling van actinische



Maud Jansen geflankeerd door haar paranimfen en de corona.

Onderste rij v.l.n.r.: prof. dr. F. Ramaekers, prof. dr. P. Steijlen, dr. K. Mosterd, dr. J. Kessels, de promovendus dr. M. Jansen, dr. N. Kelleners-Smeets, drs. J. Havens, drs. P. van Kempen.

Bovenste rij v.l.n.r.: dr. R. Beljaards, prof. dr. C. Dirksen, prof. dr. T. Nijsten, dr. M. Lacko, prof. dr. R. v.d. Hulst, prof. dr. J. Cals, dr. V. Winnepenninckx.

keratosen (zie bladzijde 44 van dit tijdschrift). Daarmee gaf zij aan/het antwoord op het kennishiaat 'Wat is de meest effectieve behandeling voor actinische keratosen?'. Aansluitend zal nog dit jaar de *Richtlijn actinische keratosen* een update krijgen waarbij haar onderzoek een prominente plek krijgt in het hoofdstuk over behandelingen. SKMS-gelden voor deze exercitie zijn aangevraagd. Daarmee is Nederland het eerste land met een richtlijn actinische keratosen voor dermatologen die wel een evidence based antwoord geeft op het algoritme van behandelingen. Aldus leidt kennis en onderzoek uiteindelijk tot vooruitgang.

Overigens loopt het niet met elk wetenschappelijk onderzoek goed af. De gememoreerde Francis Bacon stierf op een weliswaar voor dat tijdperk respectabele leeftijd van 65 jaar. De oorzaak? Een eigen experiment naar de houdbaarheid van vlees dat hij met sneeuw had ingewreven. Een schrale troost: mogelijk legde hij daarmee de grondslag voor onze moderne koelkast.

Rob C. Beljaards,
hoofdredacteur



Lareb-meldingen fotosensitieve reacties

.... en de onbekendheid hiermee bij de patiënt

M. Haaksman¹, F. van Hunsel² | *Fotografie: 123rf.com*

Regelmatig krijgt Bijwerkingencentrum Lareb meldingen van geneesmiddelgeïnduceerde fotosensitiviteit. Zonlicht, zonnebankgebruik en lichttherapieën worden als oorzaken genoemd. Uit de meldingen blijkt dat patiënten niet altijd weten dat fotosensitiviteit ook kan ontstaan in de schaduw, achter glas, door lichttherapie en de zonnebank. Hierdoor nemen zij geen adequate voorzorgsmaatregelen.

Bij geneesmiddelgeïnduceerde fotosensitiviteit zorgt de gecombineerde werking van een chemische stof en (zon)licht voor de ontwikkeling van een fotoreactie op de huid. [1] Deze reactie kan aanzienlijk variëren in presentatie en ernst. [2] Er zijn twee verschillende vormen van fotoreacties: fototoxische reacties (niet-allergisch) en fotoallergische reacties (allergisch). Het is in de praktijk soms erg lastig deze twee vormen van elkaar te onderscheiden. [1]

Een fototoxische reactie is het gevolg van directe weefsel- en celschade zonder immunologisch mechanisme, die minuten tot uren na blootstelling aan licht kan ontstaan. De reactie manifesteert zich in een brandende en jeukende zonnebrand waarbij fel erytheem, oedeem, vesikels en bullae kunnen ontstaan. [2] De huidreactie is scherp begrensd en verschijnt alleen op de delen van de huid die zijn blootgesteld aan de zon. [1] Andere manifestaties van fototoxische reacties zijn hyperpigmentatie, foto-onycholyse, pseudoporfyrie en teleangiëctasieën. [2-4] Een fototoxische reactie is dosisafhankelijk en er is geen voorafgaande sensibilisatie nodig. [1]

Bij een fotoallergische reactie gaat het om een type IV-allergische reactie, die 24 uur tot 14 dagen na blootstelling aan zonlicht kan ontstaan. [1,5] De huidreactie ontstaat meestal op de aan licht blootgestelde huid, maar kan zich ook manifesteren op andere plekken. Het huidbeeld lijkt op een eczema-teuze dermatitis [1] met papels, vesikels en pruritus. [5] Voorafgaande sensibilisatie is nodig en kruisovergevoeligheid tussen vergelijkbare geneesmiddelen is mogelijk. [1] Fotosensitiviteit werd tot 8 mei 2018 in totaal 624 keer gemeld bij Bijwerkingencentrum Lareb. Van slechts een klein deel van de meldingen is bekend of het om een fototoxische reactie ging (8,8%) of een fotoallergische reactie (8,5%). De geneesmiddelen waarbij fotosensitiviteit veelvuldig is gemeld, zijn onder andere hydrochloorthiazide, doxycycline en metho-

trexaat (zie tabel 1). [6] In de officiële productinformatie van deze producten wordt fotosensitiviteit ook als bekende bijwerking genoemd. [7]

DOXYCYCLINE

Naast de meldingen van fotosensitiviteit ontving Lareb ook nog vijftien meldingen van onycholyse bij gebruik van doxycycline (anno mei 2018). Een melding kwam van een huisarts en betrof een 8-jarig kind dat doxycycline kreeg voor erythema migrans bij de ziekte van Lyme. Tijdens deze kuur ging de patiënt op vakantie naar de zon, waar hij na twee dagen last kreeg van rode, jeukende blaasjes op de huid. Het gebruik van doxycycline werd gestaakt en de patiënt werd behandeld met koelzalf en een antihistaminicum. Twee weken na staken van doxycycline kreeg de patiënt last van verkleurde en loslatende nagels. Alle vingernagels en enkele teennagels waren aange-tast. De huisarts meldde deze opvallende gebeurtenis een week nadat de laatste klachten waren opgetreden. Op dat moment was de patiënt herstellende van de klachten (zonder verdere behandeling).

Tabel 1. Hydrochloorthiazide aan kop.

	geneesmiddel (atc7)	aantal keren gemeld
1	hydrochloorthiazide	35
2	doxycycline	29
3	methotrexaat	23
4	azathioprine	20
5	amiodaron	19
6	voriconazol	18
7	terbinafine	17
8	simvastatine	13
9	paroxetine	12
10	hydroxychloroquine	12

Top 10 van geneesmiddelen waarbij fotosensitiviteit het meest is gemeld.

Dit artikel is eerder geplaatst in het *Pharmaceutisch Weekblad*, nr. 26, 29-06-2018.

¹ Farmakundige, Bijwerkingencentrum Lareb, Den Bosch

² Apotheker, Bijwerkingencentrum Lareb, Den Bosch

Lareb ontving vijftien meldingen van onycholyse bij gebruik van doxycycline.

Foto-onycholyse kan weken na gebruik optreden en wordt daarom niet altijd herkend als bijwerking. Hoewel fotosensitiviteit een redelijk bekende bijwerking is bij doxycycline, is foto-onycholyse een stuk minder bekend. Gelukkig staat deze bijwerking sinds enkele jaren in de officiële productinformatie van doxycycline beschreven. [7]

UVA- EN UVB-STRALINGEN

Geneesmiddelgeïnduceerde fotosensitiviteit ontstaat meestal na blootstelling aan UVA-straling, die door bewolking, venster-glas en dunne kleding heen kan gaan. Ook UVB-straling of een combinatie van UV-stralingen kan fotosensitieve huidreacties veroorzaken, zoals de stralingen van zonnebanken, sterke halogeenlampen en felle lampen in (tandarts)praktijken. [8]

In de meldingen die Lareb krijgt, wordt voornamelijk zonlicht genoemd als oorzaak van fotosensitiviteit, naast zonnebanken en lichttherapieën. Een voorbeeld; een patiënt met hydrochloorthiazide voor hypertensie onderging een zonlichtkuur in het buitenland ter behandeling van psoriasis. Drie weken na de zonlichtkuur kreeg hij last van ernstige uitslag en jeuk. De behandeling met hydrochloorthiazide werd meteen gestaakt en de patiënt herstelde met ongespecificeerde restverschijnselen. Daarnaast meldden enkele patiënten met verbazing dat ze een zonnebrand hebben opgelopen in de schaduw of binnenshuis. [6]

De belangrijkste maatregel na het ontstaan van fotosensitiviteit is het staken van het geneesmiddel. Dit gebeurde in bijna de helft van de gemelde gevallen. [6] Het is echter niet altijd mogelijk om het verdachte geneesmiddel te staken; het is bij deze patiënten van belang maatregelen te nemen om fotosensitieve reacties te voorkomen. Deze maatregelen bestaan uit het vermijden van (zon)licht, het smeren van een zonnebrandcrème met zowel UVB- als UVA-bescherming en het dragen van beschermende kleding, hoeden en zonnebrillen met de juiste UV-filter. [1,2,5]

HERSTELPERIODE

Indien het middel wordt gestaakt of (zon)licht wordt vermeden, verdwijnt een fototoxische reactie na enkele dagen. De klachten kunnen eventueel verlicht worden met een verzachtende gel. [5] Een fotoallergische reactie kan een langere tijd aanhouden doordat kleine hoeveelheden van het geneesmiddel een tijd in de huid aanwezig blijven. [9] Behandeling met antihistaminica en topicale of systemische corticosteroïden is soms nodig bij deze reactie. [5] In zeldzame gevallen kan chronische actinische dermatitis ontstaan. [1]

Belangrijk is dat patiënten beseffen dat fotosensitiviteit niet alleen ontstaat na directe blootstelling aan zonlicht, maar ook

kan ontstaan in de schaduw, achter glas, door gebruik te maken van zonnebanken en door lichttherapieën. Alleen met deze kennis kunnen patiënten adequate voorzorgsmaatregelen nemen om deze vervelende bijwerking te voorkomen.

Hydrokinine + zonnebank: uitslag

Een vrouw kreeg drie dagen nadat ze gestart was met hydrokinine voor beenkrampen last van huiduitslag. Haar klachten ontstonden nadat zij onder de zonnebank was geweest. Twee dagen later verdween de huiduitslag. Bij opnieuw gebruik van de zonnebank, terwijl zij nog steeds hydrokinine gebruikte, kwam de huiduitslag terug. Zij had voor het gebruik van hydrokinine nog niet eerder last gehad van huiduitslag na gebruik van de zonnebank.

Bij hydrokinine staat fotosensitiviteit nog niet in de officiële productinformatie. Bijwerkingencentrum Lareb deelde een signaal hierover met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. [10]



LITERATUUR

1. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* 2016;34(5):571-81.
2. Khandpur S, Porter RM, Boulton SJ, Anstey A. Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science. *Br J Dermatol* 2017;176(4):902-9.
3. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34(10):821-37.
4. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18(5):262-9.
5. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002;25(5):345-72.
6. Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb. Lareb Databank. 8-5-2018. Ref Type: Online Source.
7. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. 8-5-2018. Ref Type: Online Source.
8. Drug-induced photosensitivity. *Prescrire Int* 2009;18(103):208-11.
9. Joost van T, Bruynzeel DP. Huidafwijkingen door geneesmiddelen, 1e editie ed. Zeist: Glaxo B.V., 1995.
10. Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb. Signal 'Hydroquinine and photosensitivity reaction'. 9-4-2018. 1-6-2018. Ref Type: Online Source.

CORRESPONDENTIEADRES

Michelle Haaksman

E-mail: m.haaksman@lareb.nl



Lichen planus pigmentosus inversus

M.M.H. van Dijk¹, W. Touwslager², C.M. Ferrier³, S.R.P. Dodemont²

Een 22-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis bezoekt onze polikliniek wegens sinds enkele maanden groter wordende, donkerbruine verkleuring in de linkeroksel. Elders op het lichaam had zij geen plekken opgemerkt.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in de linkeroksel een tweetal onscherp begrensde donkerbruine, in de huidlijnen verlopende, plaques bij een huidtype III (figuur 1). Dermatoscopisch zagen we een gelijkmatig verdeelde grijsbruine kleur zonder aanwijzingen voor pigmentcelletsel. In de mond en aan de nagels werden geen afwijkingen gezien. Histologisch onderzoek toonde een typisch zaagtandvormig aspect van de epidermis met pigmentincontinentie, *Civatte bodies* en een uitgesproken lymfocytair infiltraat (figuur 2). Klinisch en histologisch paste het beeld bij een lichen planus pigmentosus inversus (LPPI). Er werd behandeld met clobetasolcrème eenmaal daags, vier dagen per week, gedurende zes weken.

LPPI is een zeldzame vorm van lichen planus. Klinisch presenteert LPPI zich meestal als gepigmenteerde maculae in de flexuurregio's. De laesies zijn vaak asymptomatisch of jeuken licht.

De etiologie van LPPI is tot op heden onduidelijk. De meest waarschijnlijke verklaring voor het ontstaan is op basis van het köbnerfenomeen bij frictie, scheren of zweten. De behandelopties zijn vergelijkbaar met die van gewone lichen planus.

DIAGNOSE

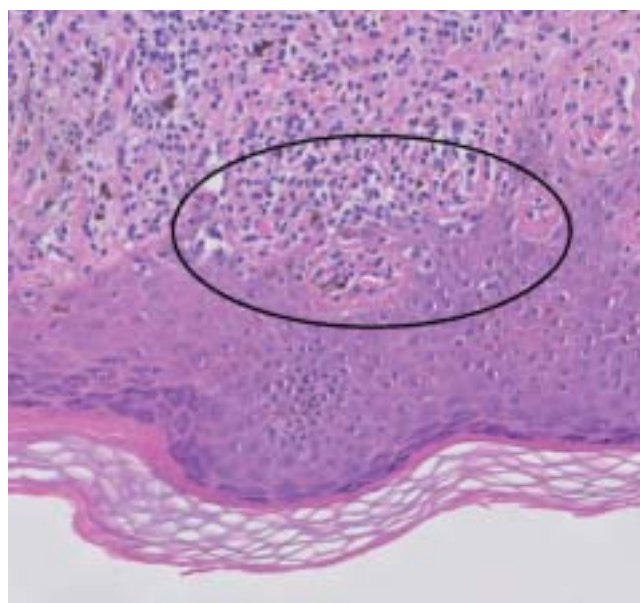
Lichen planus pigmentosus inversus.

SUMMARY

A 22-year-old female was seen at our outpatient clinic with two brown linear patches in the left axilla. Additional histological examination confirmed the diagnosis of lichen planus pigmentosus inversus.



Figuur 1. Klinische presentatie: in de linkeroksel een tweetal onscherp begrensde donkerbruine, in de richting van de huidlijnen verlopende, verheven plaques.



Figuur 2. (HE, 10x). Omcirkeld het zaagtandvormige aspect van de epidermis met pigmentincontinentie. Het lymfocytair infiltraat is in de gehele dermis aanwezig met overgang in de epidermis.

CORRESPONDENTIEADRES

Merel van Dijk

E-mail: merel.vandijk@hotmail.com

¹ Semi-arts dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en MUMC, Maastricht

³ Patholoog, PAMM (Laboratorium voor Pathologie en Medische Microbiologie), Eindhoven



Een fibreus hamartoom van de kinderleeftijd

R. Bozoglan¹, R.W.A. Janssens², E. Eijken³, W. ten Cate⁴



Figuur 1. Op de linkerkant van de rug een vast-elastische nodus van 1 cm, waarbij de huidlijnen doorlopen. Centraal rondom de nodus is erytheem zichtbaar.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een peuter van 1 jaar en twee maanden is naar ons spreekuur verwezen met een bultje op de rug dat niet wil verdwijnen. De zwelling is zes maanden geleden ontstaan en is in de tussentijd niet gegroeid. Hij heeft er geen klachten van.

Lichamelijk onderzoek

Op de linkerkant van de rug is een roodbruine vast-elastische nodus van 1 cm palpabel, waarbij de huidlijnen doorlopen. De nodus ligt los van de onderlaag. De dimpling en het teken van Darier zijn beide negatief. Centraal rondom de nodus is enig erytheem zichtbaar (figuur 1).

Histologisch onderzoek

Bij histologisch onderzoek van het huidbiopt wordt in de dermis een wekedelenafwijking gezien waarin toename van collageen stroma reikend tot in de subcutis aanwezig is. Scherp omschreven spoelvormige myofibroblastaire celbundels worden gezien naast pleksgewijs minder scherp omschreven en minder mature spoelvormige cellen. Dit wordt omsloten door vetcellen. De myofibroblastaire celbundels zijn bij immunohistochemisch onderzoek positief voor alfa-SMA, zwak-positief voor SMA-HHF maar negatief voor desmine. S100 is negatief.

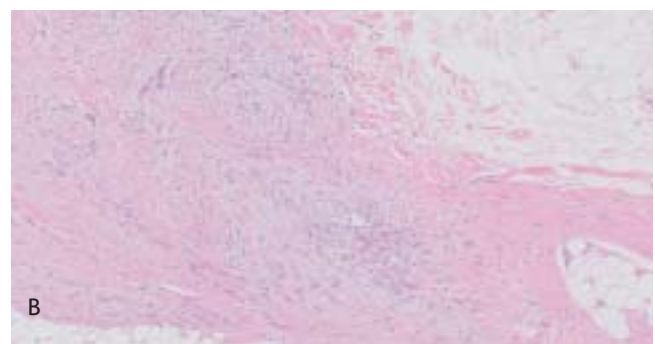
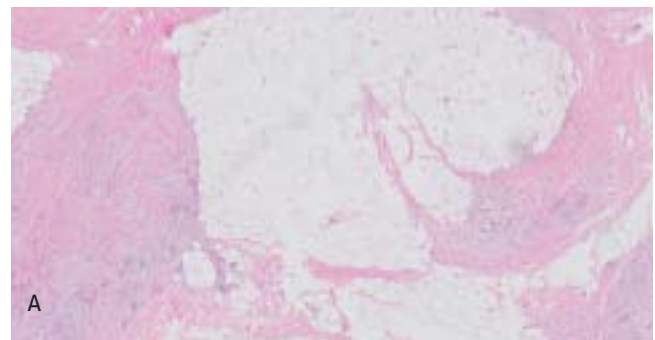
Deze casus werd nog bij de regionale wekedelenwerkgroep besproken (figuur 2A,B).

Diagnose

Fibreus hamartoom van de kinderleeftijd.

Therapie en beloop

Na het stellen van de diagnose is op basis van literatuuronderzoek en advies van een kinderdermatoloog besloten tot excisie. De zwelling is door de chirurg onder narcose geëxcideerd met een marge van 1 cm. De snijvlakken waren vrij. Er is geen locoregionaal recidief opgetreden na drie maanden follow-up.



Figuur 2A,B. Haematoxyline-eosine kleuring van de dermis, overzicht en detail (10x en 20x vergroting) toont de afwijking met drie componenten: scherp omschreven spoelvormige myofibroblastaire celbundels naast pleksgewijs minder scherp omschreven en minder mature spoelvormige cellen, en de omsluiting van vetcellen.

¹ Anios psychiatrie, Mediant GGZ, Enschede

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

³ Patholoog, Laboratorium Pathologie Oost-Nederland, Hengelo

⁴ Chirurg, afdeling Chirurgie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

BESPREKING

Het fibreus hamartoom van de kinderleeftijd (*fibrous hamartoma of infancy* [FHI]) is een zeldzame tumor gelokaliseerd in het subdermale weefsel. Subdermale fibreuze tumoren in de kinderleeftijd zijn als eerste beschreven door Reye in 1956. [1] De term FHI is een aantal jaren later beschreven door Enzinger. FHI komt met name voor onder de leeftijd van twee jaar, echter kan het ook later in de kinderleeftijd voorkomen. In de meeste gevallen wordt het ontdekt in het eerste levensjaar en in sommige gevallen is het gezwel al bij de geboorte aanwezig. FHI wordt meer gezien bij jongens dan bij meisjes. Het is niet bekend waardoor deze predominantie wordt veroorzaakt. Voorkeursplekken zijn de schouders, oksels en bovenarmen, maar FHI kan zich ook presenteren op andere plaatsen in het lichaam zoals het scrotum en de liezen. [2] Ook zijn er ongewone locaties beschreven, zoals recentelijk een fibreus hamartoom in het ooglid. [3] Kinderen met FHI zijn doorgaans gezond, zonder lichamelijke klachten.

Kenmerkend is de snelle groei van FHI. Vanaf een leeftijd van vijf jaar groeit FHI niet meer zo hard, maar blijft het wel doorgroeien, echter zonder dat vitale structuren als de zenuwen of bloedvaten bedreigd worden. [4] Klinisch is FHI moeilijk te onderscheiden van andere tumoren. Het presenteert zich vaak als een solide vast-elastische, matig scherp begrensde massa. Er zijn echter ook gevallen bekend waarbij multiple gezwellen op hetzelfde moment zijn geconstateerd. Ondanks dat FHI een benigne aandoening betreft, heeft lokale excisie de voorkeur. Als de tumor niet wordt behandeld, zal deze blijven groeien om halverwege de kinderleeftijd in groei te stabiliseren. Incidenteel is er een diepere verspreiding en kunnen er in de nabijheid van de tumor andere tumoren worden gevonden. Een marge van 1 cm wordt daarom geadviseerd. [5] Voor de differentiële diagnose is er een groot aantal benigne en maligne tumoren waaraan gedacht kan worden zoals een epidermale cyste, neurofibroom, fibrolipoom, dermatofibroom, dermatofibrosarcoma protuberans, dermatomyofi-

broom, angiolipoom of infantiel fibrosarcoom. FHI is een zeldzame entiteit en valt onder de benigne (myo)fibroblastische tumoren. Binnen deze groep zijn er vier subgroepen te onderscheiden: benigne, intermediate-lokaal agressieve, intermediate-zelden metastaserende en maligne tumoren (tabel). [6]

Voor een classificerende diagnose is histologisch onderzoek aangewezen. In het weefsel van FHI (figuur 2A,B) ziet men een abnormaal ontwikkelde mengeling van drie componenten, namelijk myofibroblastaire celbundels, een populatie van minder matuur imponerende spoelvormige cellen en matuur vetweefsel. Bij dit histologisch beeld zou voor de differentiële diagnose een dermatofibroom overwogen kunnen worden, dit toont echter een ander patroon van stroma-elementen. Naast het bevestigen van de (benigne) diagnose FHI is het met name van belang dat via histologisch onderzoek een maligniteit wordt uitgesloten.

Het is belangrijk dat er aan FHI wordt gedacht bij het opstellen van een differentiële diagnose van tumoren bij kinderen. FHI is een benigne tumor van de kinderleeftijd. Ondanks de snelle groei zijn er geen aanwijzingen voor maligne ontaarding. FHI wordt in zijn geheel geëxideerd. In 12-15% van de gevallen treedt een recidief op, maar dit betreft vaak de tumoren die niet in zijn totaliteit zijn geëxideerd. [1,5,7] FHI is goed te behandelen en een correcte diagnose voorkomt overbehandeling van een goedaardig gezwel.

LITERATUUR

1. Reye RDK. A consideration of certain subdermal 'fibromatous tumors' of infancy. *J Pathol Bacteriol* 1956;72:149-54.
2. Enzinger FM. Fibrous hamartoma of infancy. *Cancer* 1965;18:241-8.
3. Zloto O, Aviel S, Rosner M. An unusual location of fibrous hamartoma of infancy in the eyelid. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3:8-10.
4. Efem SE, Ekpo MD. Clinicopathological features of untreated fibrous hamartoma of infancy. *J Clin Pathol* 1993;46:522-4.

Tabel. Classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie voor fibroblastische en myofibroblastische tumoren. [6]

FIBROBLASTISCHE EN MYOFIBROBLASTISCHE TUMOREN	
BENIGNE Nodulaire fasciitis Proliferatieve fasciitis en myositis Myositis ossificans Fibro-osseuze pseudotumor van de digiti Ischemische fasciitis Elastofibroom Fibreus hamartoom van de kinderleeftijd Myofibroom/Myofibromatose Fibromatosis colli Juvenile hyaline fibromatosis Fibroom van de peesschede Desmoplastisch fibroblastoom Calcificerend aponeurotisch fibroom Angiomyofibroblastoom Cellulair angiofibroom Gardnerfibroom Calcificerende fibreuze tumor Giant cell angiofibroom Nuchal type fibroom Mammary type myofibroblastoom	INTERMEDIATE-LOKAAL AGRESSIEF Palmair en plantair superficiële fibromatosen Desmoïdtype fibromatosen Lipofibromatosis
	INTERMEDIATE-ZELDEN METASTASEREND Solitaire fibreuze tumoren en hemangiopericytoom Inflammatoire myofibroblastische tumor Laaggradig myofibroblastisch sarcoom Myxo-inflammatoir fibroblastisch sarcoom Infantiel fibrosarcoom
	MALIGNE Volwassen fibrosarcoom Myxofibrosarcoom Laaggradig fibromyxoid sarcoom Scleroserend epithelioïd fibrosarcoom

5. Dickey GE, Sotelo-Avila C. Fibrous hamartoma of infancy: current review. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:236.
6. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F (Eds). *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. IARC, 2002:10.
7. Saab ST, McClain CM, Coffin CM. Fibrous hamartoma of infancy: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:394-401.

SAMENVATTING

Bij een 1-jaar oude peuter werd een zwelling op de rug gediagnosticeerd als fibreus hamartoom van de kinderleeftijd. Fibreus hamartoom van de kinderleeftijd is een goedaardige aandoening die met name bij kinderen onder de twee jaar wordt gezien. De aandoening wordt in zijn geheel geëxci-deerd. In enkele gevallen treedt er een recidief op. Deze aandoening moet niet verward worden met kwaadaardige gezwellen. Histopathologisch onderzoek is van groot belang voor het stellen van de diagnose.

TREFWOORDEN

fibreus – hamartoom – kinderleeftijd – kind

SUMMARY

A 1-year-old toddler with a tumor on the back was diagnosed as fibrous hamartoma of infancy. Fibrous hamartoma of infancy is a benign soft tissue tumor which usually appears during the first 2 years of life. Total excision is performed to remove the tumor. Recurrence is seen in a few cases. This tumor should not be confused with malignant tumors. Histopathological evaluation is required for diagnosis.

KEYWORDS

fibrous – hamartoma – infancy – childhood

CORRESPONDENTIEADRES

René Janssens

E-mail: r.janssens@zgt.nl



Dermatoscopie

M.A. el Sharouni¹, M.R. van Dijk², N.A. Kukutsch³

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



Figuur 1. Overzichtopname.

Een 29-jarige vrouw komt tijdens de Huidkankerdag op controle. Patiënte heeft multipale atypische naevi en in de voorgeschiedenis een geëxcideerde spitznaevus en een dysplastische naevus. Bij onderzoek viel een laesie op haar rechterslaap op. Zij weet niet hoe lang de plek aanwezig is en of deze veranderd is.



Figuur 2. Macroscopisch beeld.



Figuur 3. Dermatoscopisch beeld.

CASUS 20 (FIGUUR 1, 2 EN 3)

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

De antwoorden vindt u op pagina 46.

CORRESPONDENTIEADRES

Mary-Ann el Sharouni

E-mail: m.a.elsharouni-2@umcutrecht.nl

¹ Aios, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden



Van oraal naar subcutaan methotrexaat bij psoriasis

J.F.J. Rovers¹, H.J. Bovenschen²

Methotrexaat (MTX) wordt al decennia met succes gebruikt als conventionele systemische behandeling van chronische plaque psoriasis, arthritis psoriatica en psoriasis unguium. [1] MTX wordt meestal oraal toegediend. Indien niet werkzaam, wordt vaak overgestapt op een andere conventionele behandeling, ofwel naar een biologic. Echter, de stap naar subcutane toediening van MTX wordt vaak overgeslagen of vergeten, terwijl dat mogelijk voordelen kan bieden in vergelijking met orale toediening.

Op de poli werd een 70-jarige patiënte gezien met sinds dertig jaar bestaande psoriasis op armen, benen, scalp, submammair, in de bilnaad en van de nagels; *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 15. Voorheen werd patiënte topicaal behandeld en kreeg zij multiële UVB-lichtkuren, echter met maar kortstondig resultaat. Tot nu toe had zij zelf systemische behandelingen al jaren afgehouden wegens potentiële bijwerkingen.

Haar voorgeschiedenis vermeldde fibromyalgie en diverse onbegrepen maag-darmklachten waaronder misselijkheid en dyspepsie. Zij gebruikte geen medicatie. Gezien haar ziektelast werd in samenspraak met patiënte uiteindelijk toch gestart met MTX 10 mg/week oraal. Hierop verbeterde haar psoriasis aanzienlijk; patiënte bereikte PASI 50 in week 8. Vanwege de al enigszins verwachte misselijkheidsklachten was dosisophoging niet mogelijk. Bij dosisverlaging zou MTX onvoldoende werkzaam zijn voor patiënte.

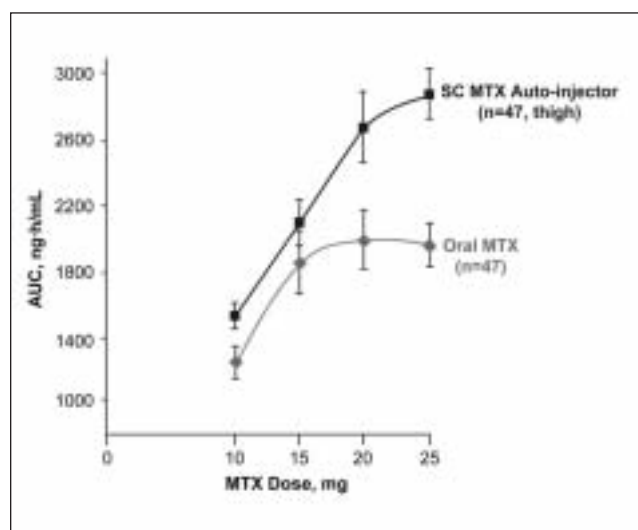
Gezien de ernst van haar psoriasis was patiënte een potentiële kandidaat voor biologics, maar gezien het positieve resultaat van methotrexaatbehandeling werd ervoor gekozen te switchen naar subcutaan 10 mg en later 15 mg MTX (Metoject®). Hierbij behaalde patiënte PASI 100 op week 16 en had zij geen enkele last meer van bijwerkingen.

BESPREKING

Schiff et al. onderzochten de biologische beschikbaarheid van oraal MTX vergeleken met subcutaan MTX bij patiënten met reumatoïde artritis (RA). [2] De biologische beschikbaarheid werd uitgedrukt in plasmaconcentratie gemeten door *area under the curve* (AUC).

De AUC was bij elke dosis hoger voor de subcutane toediening ten opzichte van de orale toediening. Hieruit blijkt dat er een grotere biologische beschikbaarheid was voor de subcutane toediening. Bij orale toediening bereikte de biologische beschik-

baarheid een plateau bij doses hoger dan 15 mg, in tegenstelling tot de subcutane toediening waarbij de biologische beschikbaarheid proportioneel steeg met de dosis (figuur 1).



Figuur 1. AUC van orale versus subcutane toediening van verschillende doses MTX. [2]

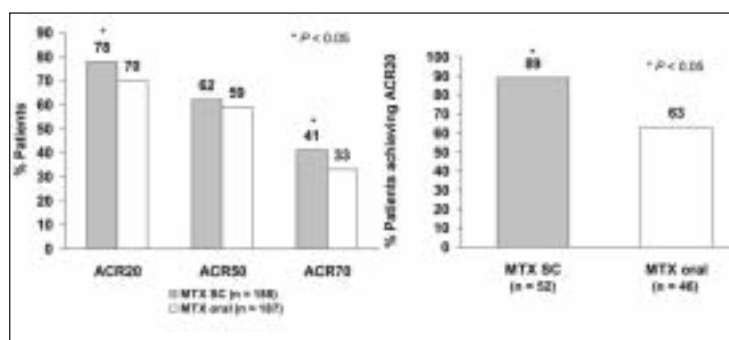
Van belang is of de betere biologische beschikbaarheid van subcutaan MTX ook voordeel heeft voor de patiënt. Er zijn echter geen studies die orale versus subcutane toediening van MTX bij patiënten met psoriasis vergeleken. Er zijn wel verschillende studies (zowel met observationeel als met RCT-design) die subcutane versus orale toediening van MTX bij patiënten met RA vergeleken. [2-5] Zij concludeerden allemaal min of meer hetzelfde: subcutane toediening van MTX is qua effectiviteit een bruikbare stap in de behandeling van patiënten met RA. Hieronder zullen wij één van deze studies bespreken. Dit is de eerste – en enige – studie die alleen oraal versus subcutaan MTX bij actieve RA onderzocht.

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven

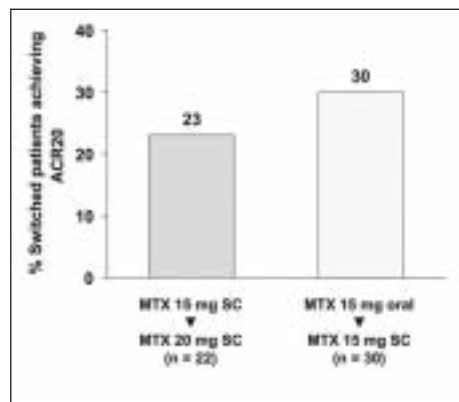
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven

Braun et al. vergeleken de effectiviteit van subcutane versus orale toediening van MTX bij patiënten met RA. [5] De primaire uitkomstmaat was ACR20 (*American College of Rheumatology criteria for 20% improvement*)-respons.

Er waren significant meer patiënten met subcutaan MTX die ACR20 en ACR70 bereikten dan met oraal MTX. Patiënten met een ziekte duur van meer dan twaalf maanden hadden zelfs een hogere respons op subcutaan MTX (figuur 2). Het wisselen van behandeling van orale naar subcutane toediening of het verhogen van de subcutane doses resulteerde ook in hogere ACR20-responsen (figuur 3).



Figuur 2. Links: % bereikte ACR-respons bij patiënten met subcutaan MTX versus oraal MTX. Rechts: % bereikte ACR20-respons bij patiënten met een ziekte duur > 12 maanden. [5]



Figuur 3. ACR20-respons bij ophogen van de dosering subcutaan en het wisselen van oraal naar subcutaan MTX. [5]

Er is slechts één studie beschikbaar die subcutane toediening van MTX bij psoriasis onderzocht. Warren et al. lieten het effect van een subcutaan doseringsschema van MTX bij psoriasis zien. [6] Patiënten werden ingedeeld in de volgende groepen: 1) MTX-MTX (beide subcutaan), met MTX in een startdosering van 17,5 mg/week opgehoogd bij niet bereiken van PASI 50 na 8 weken tot maximaal 22,5 mg/week, en 2) placebo-MTX (subcutaan), eerste 16 weken geen MTX, waarna na 16 weken MTX in hetzelfde schema als de andere groep. De primaire uitkomstmaat was het behalen van PASI 75 op week 16.

De resultaten zijn weergegeven in figuur 4. Uit de figuur blijkt dat het percentage patiënten dat PASI 50, 75 en 90 bereikt groter is bij de MTX-MTX-groep dan bij de placebo-MTX-groep.

Hieruit kan geconcludeerd worden dat het subcutaan toedienen van MTX bij psoriasis effectief is. Opvallend is echter wel dat er ook een groot placebo-effect is, gezien de respons in de placebo-MTX-groep vóór de 16 weken.

Kanttekening bij bovenstaande studie is dat patiënten bij wie MTX 22,5 mg/week op week 24 onvoldoende effect had niet werden meegenomen in de *intention-to-treat*-analyse.

Er is een tweetal kleine retrospectieve studies gedaan naar de bijwerkingen van subcutane versus orale toediening van MTX bij RA. [7,8] De conclusie van beide studies was dat er minder gastro-intestinale bijwerkingen zijn bij subcutaan gebruik. In een recente meta-analyse van Donghai et al. [9] – waarin onder andere bovengenoemde studie van Braun et al. [5] is opgenomen – werden tevens bijwerkingen van subcutaan MTX met MTX per os vergeleken. Zij concludeerden dat er bij subcutaan gebruik van MTX minder misselijkheidsklachten en diarree optraden. Zij vonden echter geen verschil in het optreden van hoofdpijn, braken of dyspepsie. Opvallend is dat er in geen enkele studie injectieplaatsreacties werden gerapporteerd.

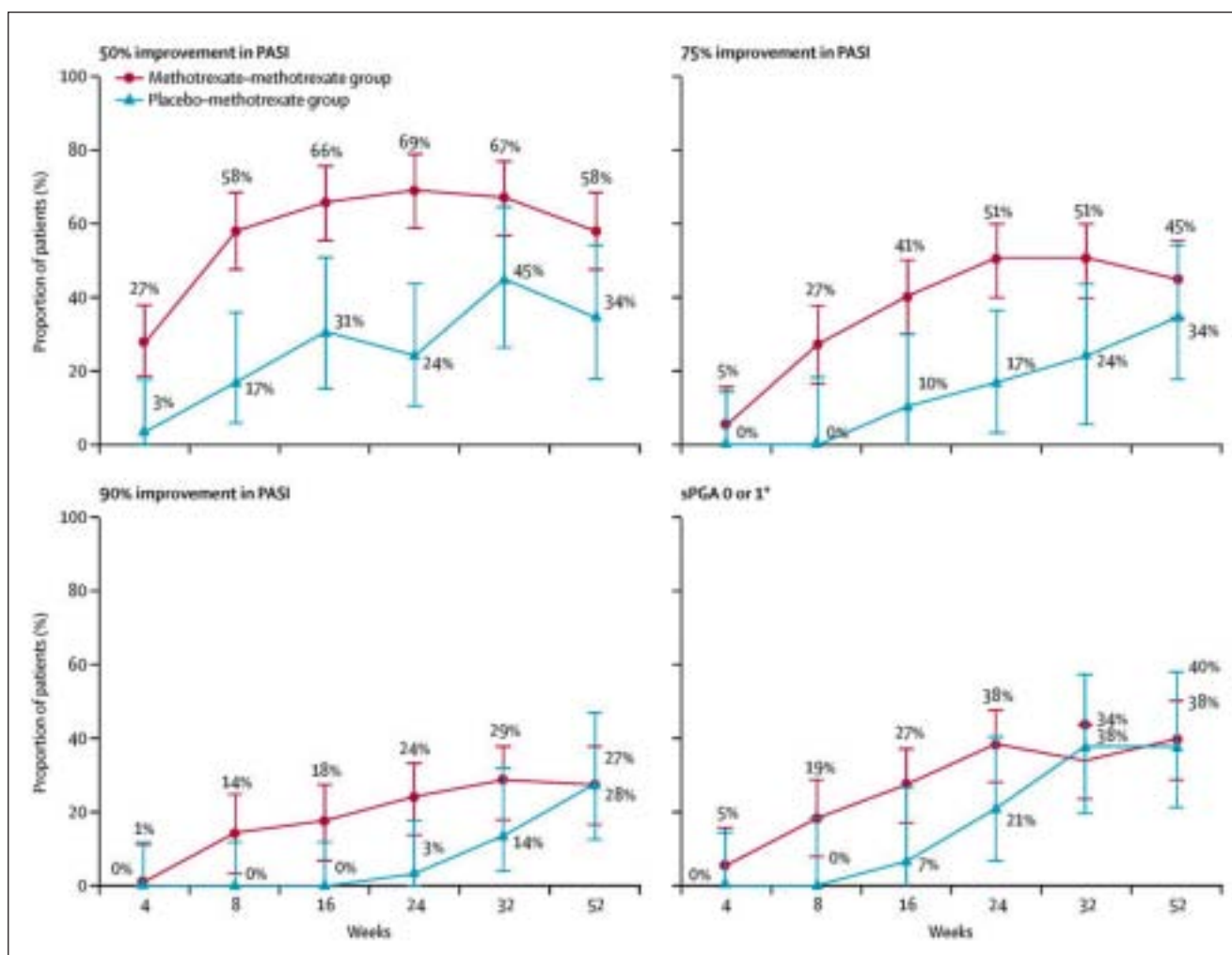
De kosten van oraal MTX ten opzichte van subcutaan MTX en biologics worden weergegeven in de tabel. [10,11] Zoals weergegeven, is MTX per os aanzienlijk goedkoper dan MTX subcutaan. Fitzpatrick et al. onderzochten de kosteneffectiviteit van subcutaan MTX versus de biologics adalimumab en etanercept bij patiënten met RA in de Britse populatie. [12] Hier concludeerde men dat het overstappen van oraal naar subcutaan MTX (in plaats van switchen naar een biologic) ongeveer 7197 pond per patiënt in het eerste jaar zou kunnen schelen.

CONCLUSIE

De switch van orale naar subcutane toediening van MTX bij patiënten met psoriasis, voor de eventuele stap naar behandeling met een biologic, is een strategie die door behandelaars vaak wordt overgeslagen of vergeten. Literatuur suggereert echter dat bij zowel therapiefalen als intolerantie voor oraal MTX de switch naar subcutane toediening een goede vervolgstap kan zijn. Dit zou – vergeleken met de stap naar een biologic – ook kosteneffectief zijn.

Tabel. Kosten van oraal MTX ten opzichte van subcutaan MTX en biologics. [9,10]

MTX (mg/week)	Kosten/jaar MTX po (€)	Kosten/jaar MTX sc (€)
7,5	26,52	520,52
10	36,36	694,20
15	53,04	1041,04
20	72,72	1388,40
25	88,40	1734,72
Biologic	Kosten/jaar (€)	
Etanercept (Enbrel®)	14.711	
Secukinumab (Cosentyx®)	18.714	
Adalimumab (Humira®)	14.883	
Infliximab (Inflectra®)	18.374	
Ustekinumab (Stelara®)	17.442	



Figuur 4. Percentage patiënten dat PASI 50, 70, 90 en sPGA 1 ('almost clear of disease') behaalt in de MTX-MTX-groep versus de placebo-MTX-groep. [6]

De data zijn voornamelijk afkomstig uit de reumatologische literatuur, dus vergelijkend onderzoek binnen de populatie van cutane psoriasispatiënten is nodig.

LITERATUUR

1. Richtlijn Psoriasis. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2011.
2. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.
3. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1003-8.
4. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1849-52.
5. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):73-81.
6. Warren RB, Mrowietz U, Von kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10068):528-37.
7. Kromann CB, Lage-hansen PR, Koefoed M, Jemec GB. Does switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate influence on patient reported gastro-intestinal adverse effects? *J Dermatolog Treat* 2015;26(2):188-90.
8. Borman P, Demir G, Kaygısız F, Okumuş M. Letter to the editor: Subcutaneous (SC) methotrexate (MTX) is better and well-tolerable than oral MTX in rheumatoid arthritis patients, switched from oral to sc administration due to gastrointestinal side effects. *Open Rheumatol J* 2014;8:18-9.
9. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(6):656-62.
10. Farmacotherapeutisch Kompas. Methotrexaat. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methotrexaat>

11. Mekkes JR. Biologicals. <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/btxt/biologicals-in-de-dermatologie.htm>
12. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of

patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol* 2013;32 (11):1605-12.

SAMENVATTING

Door het toenemende aanbod van biologics is een switch van orale naar subcutane toediening van methotrexaat bij patiënten met psoriasis een stap die door behandelaars vaak overgeslagen of vergeten wordt. Literatuur suggereert echter dat bij zowel therapiefalen als intolerantie voor oraal methotrexaat de switch naar subcutane toediening een goede en kosteneffectieve behandelstrategie kan zijn.

TREFWOORDEN

psoriasis – methotrexaat

SUMMARY

Due to the increasing biologic treatment options a switch from oral to subcutaneous administration of methotrexate in patients with psoriasis is often skipped or forgotten by dermatologists. However, literature suggests that in both therapy failure and intolerance of oral methotrexate the switch to subcutaneous administration may be a good and cost effective treatment strategy.

KEYWORDS

psoriasis – methotrexate

CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Rovers

E-mail: jessicarovers@live.nl



Erythema annulare centrifugum bij pityrosporuminfectie

T. Su¹, T. van Meurs²

Een 33-jarige man presenteerde zich met een sinds jaren bestaande recidiverende ringvormige erythemateuze huidafwijking op de scalp (figuur 1). Hij had een blanco voorgeschiedenis.

Op de scalp was annulair erytheem met schilferende rand direct mediaal van het erytheem (*trailing scale*) zichtbaar (figuur 2). Biopsie toonde een beeld passend bij erythema annulare centrifugum (EAC) met opvallend uitgebreide infestatie van *Pityrosporum*.

Aanvullend mycologisch onderzoek leverde geen aanwijzingen voor dermatomycose. Behandeling van de pityrosporum-infectie met itraconazol eenmaal daags 100 milligram gedurende vier weken liet de huidafwijkingen volledig verdwijnen (figuur 3). Twee weken na staken ervoer hij echter recidief klachten. Patiënt werd nogmaals behandeld met itraconazol en kreeg ketoconazolshampoo tweemaal per week als onderhoudsbehandeling waardoor patiënt langdurig klachtenvrij bleef. Na staken van ketoconazolshampoo recidiveerden de klachten echter.

BESPREKING

Annulaire erythemateuze dermatosen kennen een uitgebreide differentiële diagnose zoals dermatomycose, erythema migrans chronicum, cutane lupus erythematosus, granuloma annulare of EAC. EAC is een chronische reactieve huidaandoening die zich kan presenteren als een oppervlakkige vorm met *trailing scale* of een diepe vorm met een geïndureerde rand zonder squamae. EAC komt frequent voor op de romp of benen en maar zelden op de scalp.

EAC is geassocieerd met verscheidene triggers zoals infecties, medicatie, voeding, auto-immuunziekten, maligniteit, maar vaak wordt er geen oorzaak gevonden. Therapie bestaat uit het opsporen en behandelen van de onderliggende oorzaak, maar vaak is er sprake van spontane genezing. Een pityrosporuminfectie als onderliggende oorzaak is slechts eenmaal eerder beschreven bij een neonaat in 1987.

DIAGNOSE

Erythema annulare centrifugum op de scalp op basis van pityrosporuminfectie.



Figuur 1. Erythema annulare centrifugum.



Figuur 2. Trailing scale.



Figuur 3. Na behandeling met itraconazol eenmaal daags 100 milligram gedurende vier weken.

CORRESPONDENTIEADRES

Tanly Su

E-mail: sutanly@gmail.com

¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam



Belangrijke nieuwe parfumallergenen

Deel 1: linalool

A.C. de Groot | Fotografie: Dreamstime.com

Parfumallergie komt vaak voor, zowel in de algemene populatie als bij patiënten bij wie de dermatoloog plakproeven verricht vanwege verdenking op contacteczeem. Volgens schattingen is 3,5-4,5% van de volwassen bevolking allergisch voor een of meer parfumgrondstoffen. [1,2] Dat houdt overigens niet in dat al deze mensen ook last hebben van parfum, in die zin dat ze allergisch contacteczeem hebben of hebben gehad.

In de afgelopen tien jaar is veel gepubliceerd over contactallergie voor linalool en limoneen, twee parfumgrondstoffen die op grote schaal gebruikt worden in cosmetica en huishoudelijke producten. Tot voor kort werd aangenomen dat allergie voor deze stoffen zeldzaam is. Sinds men echter is gaan testen met hun hydroperoxiden is duidelijk geworden dat beide momenteel tot de meest frequente parfumallergenen behoren.

In dit eerste deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt linalool besproken; limoneen komt in deel 2 aan bod.

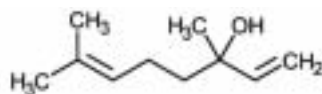
WAT IS LINALOOL?

Linalool is een natuurlijk voorkomende terpeen die in grote hoeveelheden aanwezig is in diverse planten zoals lavendel, ylang-ylang, bergamot, geranium en jasmijn. Het wordt op grote schaal gebruikt als geur- en smaakstof. Er zijn twee vormen van linalool: (*R*)-linalool (synoniemen: licareol, (-)-linalool, L-linalool) en (*S*)-linalool (synoniemen: coriandrol, (+)-linalool, D-linalool). Het racemisch mengsel hiervan wordt linalool genoemd. Linalool is een kleurloze heldere vloeistof met een bloemig geurtype. Enkele kerngegevens van deze terpeen zijn samengevat in de figuur.

Linalool is aanwezig in een groot aantal etherische oliën die contactallergie of allergisch contacteczeem hebben veroorzaakt. [3] In dertig daarvan behoort het tot de 'Top-10', de tien bestanddelen met de hoogste concentraties in de betreffende etherische oliën. In vijftien oliën kan linalool aanwezig zijn in een concentratie van 10% of meer (tabel) en zes daarvan kunnen zelfs voor meer dan de helft uit linalool bestaan: *rosewood oil* (rozenhoutolie), *coriander fruit oil* (korianderolie), *thyme oil* (tijmolie), *neroli oil* (oranjebloesemolie), *lavandin oil* (lavandinolie) en *basil oil* (basilicumolie). Linalool wordt toegepast in voedingsmiddelen, dranken, parfums en andere cosmetica en in huishoudelijke producten. Het kan ook voorkomen in diergeneesmiddelen als pesticide en in diervoeders. [1]

Net als limoneen behoort linalool tot de meest gebruikte parfumgrondstoffen in consumentenproducten. In 1992 bleek uit onderzoek van de Keuringsdienst van Waren dat 91% van 300 onderzochte cosmetica linalool bevatte. [1] In 2007 werd in Nederlands onderzoek linalool aangetroffen in 70% van 23 cosmetica voor kinderen. [1] In een recente studie uit Denemarken was linalool aanwezig in de helft van 5588 geparfumeerde cosmetica, zoals bleek uit de etikettering. [4] Daarbij

Beschrijving : Linalool is de terpeen met de volgende structuurformule:



Chemische klasse	: Alkoholen
IUPAC-naam ^a	: 3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-ol
Synoniem	: Linalyl alcohol
CAS-nummer ^b	: 78-70-6
EC-nummer ^c	: 201-134-4
Merck Index monografie ^d	: 6820
Functie in cosmetica in EU	: Verminderen of maskeren van onaangename lichaamsgeuren (<i>deodorant</i>); gebruik voor parfum en aromatische grondstoffen (<i>perfuming</i>)
EU cosmeticarestricties	: Linalool moet vermeld worden in de lijst van bestanddelen op cosmetica en schoonmaakproducten wanneer het daarin aanwezig is in een concentratie van meer dan 10 p.p.m. ^e (0,001%) in <i>leave-on</i> -producten en meer dan 100 p.p.m. (0,01%) in <i>rinse-off</i> -producten
Molecuulformule	: C ₁₀ H ₁₈ O

Figuur. Kerngegevens van linalool. [1]

^a IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry (www.iupac.org)

^b CAS: Chemical Abstract Service (www.cas.org)

^c EC: Het EC-nummer (d.w.z. EINECS, ELINCS of NLP) is het officiële nummer van de stof binnen de Europese Unie

^d Merck Index online (www.rsc.org/merck-index)

^e parts per million, delen per miljoen

Dermatoloog np, Wapserveen

Tabel. Etherische oliën waarin linalool in concentraties van 10% of hoger kan voorkomen. [5]

Engelse naam	Nederlandse naam	INCI-naam	Concentratie (min.-max.)
Rosewood oil	Rozenhoutolie	Aniba rosaeodora wood oil	73,0-88,4%
Coriander fruit oil	Korianderolie	Coriandrum sativum fruit oil	55,0-81,2%
Thyme oil	Tijmolie	Thymus vulgaris flower/leaf oil	0,03-68,5%
Neroli oil	Oranjbloesemolie	Citrus aurantium amara flower oil	31,9-57,7%
Lavandin oil	Lavandinolie	Lavandula hybrida (herb) oil	26,0-56,2%
Basil oil	Basilicumolie	Ocimum basilicum herb oil	0,6-55,8%
Lavender oil	Lavendelolie	Lavandula angustifolia oil	26,0-44,8%
Spike lavender oil	Spijklavendelolie	Lavandula latifolia herb oil	0,6-42,3%
Petitgrain bigarade oil	Petitgrainolie	Citrus aurantium amara leaf/twig oil	19,8-34,0%
Clary sage oil	Scharleiolie	Salvia sclarea flower oil	18,6-31,0%
Ylang-ylang oil	Ylang ylangolie	Cananga odorata flower oil	0,1-24,0%
Marjoram oil	Marjoleinolie	Origanum majorana flower oil	0,2-23,5%
Bergamot oil	Bergamotolie	Citrus aurantium bergamia fruit / peel oil	4,7-16,7%
Ravensara oil	Ravensaraolie	Ravensara aromatica leaf oil	0,05-12,4%
Geranium oil	Geraniumolie	Pelargonium graveolens oil	1,4-11,1%

moet bedacht worden dat linalool alleen op de labels vermeld hoeft te worden wanneer het aanwezig is in een concentratie van hoger dan 10 p.p.m. (0,001%) in *leave-on*-producten en hoger dan 100 p.p.m. (0,01%) in *rinse-off*-producten, zodat het werkelijke percentage hoger dan 50 zal zijn. Het percentage huishoudelijke producten zoals afwas- en schoonmaakmiddelen dat linalool bevat, ligt wat lager, in verschillende studies variërend tussen 10 en 40%. [1]

CONTACTALLERGIE

Sensibiliserend vermogen

Het sensibiliserend vermogen van linalool is zeer zwak en als pure stof geeft het zelden positieve plakproefreacties. Bij blootstelling aan lucht oxideert de stof echter spontaan (auto-oxidatie), waarbij verschillende oxidatieproducten gevormd worden, vooral hydroperoxiden, furanoxiden en pyranoxiden. De allergeniciteit van linalool neemt hierdoor drastisch toe, omdat met name linaloolhydroperoxiden sterk sensibiliserende eigenschappen blijken te hebben in dierexperimenteel onderzoek bij muizen (LLNA, *murine Local Lymph Node Assay*). [5]

Plakproeven met linalool

De auteur heeft 5 studies gevonden waarin in diverse Europese landen (Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Zweden, Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland) tussen 1968 en 2012 bij groepen patiënten verdacht van contacteczeem routinematig plakproeven werden gedaan met niet-geoxideerd linalool 10% in vaseline. Het aantal patiënten per studie varieerde van 792 tot 4741. De frequentie van positieve reacties was zeer laag: range 0,1%-0,5%, mediaan 0,3%, gemiddelde 0,3%. Over de relevantie van de positieve reacties werd in 3 van de onderzoeken niets vermeld en in de andere 2 werden geen voor linalool specifieke gegevens verstrekt. [1]

Plakproeven met geoxideerd linalool en linaloolhydroperoxiden

Al in 2002 is begonnen met het gebruik van geoxideerd linalool en linaloolhydroperoxiden voor plakproeven en de auteur vond zestien onderzoeken, gepubliceerd tussen 2002 en december 2018, waarin met deze materialen routinematig getest werd. [1]

Zowel bij geoxideerd linalool (2%, 3%, 4%, 6% en 11%) als bij linaloolhydroperoxiden (0,25%, 0,5% en 1%) zijn verschillende concentraties gebruikt, alle materialen in vaseline.

Tussen 2002 en 2011 is vooral getest met geoxideerd linalool. In een *dose-finding*-studie bleek de frequentie van positieve reacties toe te nemen met stijgende concentraties van geoxideerd linalool (LinOx) en wel van 0,8% (met 2% LinOx) via 3,2% (met 4% LinOx) en 5,3% (met 6% LinOx) tot 7,2% (met LinOx 11%). [6] Er waren wel veel dubieus-positieve (?) reacties, in aantal toenemend bij hogere concentraties. Geoxideerd linalool 6% (dat ongeveer 1% linaloolhydroperoxiden bevat) werd gekozen als testmateriaal voor routinematig testen in toekomstig onderzoek. [6] In zes studies waarin dit materiaal werd gebruikt voor routinetesten varieerden de prevalenties van positieve reacties tussen de 3,3% en 7,4%, met een gemiddelde (niet gecorrigeerd voor grootte van de studiepopulatie) van 5% en een mediaan van 4,7%. [1]

In bijna alle onderzoeken die zijn verricht na 2010 zijn linaloolhydroperoxiden gebruikt voor plakproeven. In twee *dose-finding*-studies uitgevoerd in Spanje [7] en in het Verenigd Koninkrijk [8] werden patiënten getest met 1%, 0,5% en 0,25% linaloolhydroperoxiden. Met hoger wordende concentraties nam ook het percentage positieve reacties toe en de auteurs van beide studies adviseerden om het 1% testmateriaal te gebruiken voor routinematig testen. [7,8] Er zijn inmiddels zeven van dergelijke studies gepubliceerd; de prevalentie van positieve reacties op linaloolhydroperoxiden 1% in vaseline varieerde daarin van 3,9% tot 11,7%, met een gemiddelde (niet gecorrigeerd voor grootte van de studiepopulatie) van 6,9% en een mediaan van 5,9%. [1] De hoogste scores van positieve reacties werden geobserveerd in Groningen (11,7% [9]), gevolgd door twee studies uit het Verenigd Koninkrijk: 9,8% [10] en 7,7%. [8]

In minder dan de helft van alle onderzoeken is gekeken naar de relevantie van de positieve plakproefreacties. Het percentage dat als relevant werd beschouwd, varieerde tussen de 20 en 66. Oorzakelijke producten werden slechts door twee onderzoeksgroepen genoemd en het betrof vooral parfums, andere cosmetica, detergentia, etherische oliën en vochtige doekjes. [1,7] Ongeveer 70% van de allergische reacties op linalool ging

niet gepaard met positieve plakproeven op de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie (parfummix I, parfummix II, Myroxylon pereirae hars [perubalsem], colofonium). [1]

Belangrijk om te weten is dat in verschillende studies met linaloolhydroperoxiden 1% in vaseline, naast de hoge percentages positieve reacties, ook nog veel dubieus-positieve (?+) (tot 22%) en toxische reacties (*irritant reactions*) (tot 14%) zijn gezien. [1,9-11] Het is vaak heel moeilijk, zo niet onmogelijk, om bij de ?+-reacties onderscheid te maken tussen een zwak-positieve allergische en een fout-positieve, toxische (irritatie) reactie. Ook gelet op de toch al extreem hoge percentages reacties die als positief (allergisch) gescoord worden (waarvoor linalool momenteel verreweg het meest frequente parfumallergeen is), is de auteur van mening dat het nagenoeg zeker is dat een deel van de ?+-reacties, maar mogelijk ook van de 'positieve' reacties (vooral de zwakkere +-reacties), feitelijk fout-positief is.

Het grote aantal dubieus-positieve en irritatiereacties zal ook de reden zijn geweest dat de European Society of Contact Dermatitis (ESCD), na in 2017 de toevoeging van (alleen)

1% linaloolhydroperoxiden aan de Europese basisserie te hebben voorgesteld [12], zeer korte tijd later adviseerde om gelijktijdig 0,5% en 1% linaloolhydroperoxiden te testen in aanvulling op de Europese basisserie "om de interpretatie van plakproefreacties te vergemakkelijken". [13]

ADVIES VOOR DE PRAKTIJK

Linaloolhydroperoxiden lijken een belangrijke oorzaak van contactallergie en waarschijnlijk ook van allergisch contact-eczeem te zijn. Veel sensibilisaties worden niet 'opgepikt' door de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie. De auteur beveelt alle dermatologen in Nederland dan ook aan om, conform het advies van de ESCD, linaloolhydroperoxiden 0,5% en 1% in aanvulling op hun routineserie te testen bij alle patiënten met verdenking op contacteczeem (meteen ook limoneenhydroperoxiden 0,2% en 0,3% bestellen). De interpretatie van 'positieve' reacties kan moeilijk zijn. Met name wanneer er een ?+ (dubieus-positieve) of + (zwak-positieve) reactie is op het 1% testmateriaal bij een negatieve reactie op 0,5%, mag niet zonder meer van een contactallergie voor linalool worden uitgegaan, zeker wanneer de anamnese van de patiënt niet duidt op parfumallergie. De kans dat het een 'echte' allergische reactie betreft, neemt toe bij een positieve anamnese op parfumintolerantie, bij het gelijktijdig positief zijn van andere parfumgrondstoffen zoals hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (LyrallTM, aanwezig in de basisserie en in de parfummix II) en limoneenhydroperoxiden, bij positieve reacties op een van de indicatoren voor parfumallergie (parfummix I, parfummix II en Myroxylon pereirae hars [perubalsem]) en wanneer de patiënt producten gebruikt op de plaats van eczeem die volgens de etikettering linalool bevatten. In het laatste geval kan eerst het resultaat van het stoppen van het gebruik van deze producten afgewacht worden.

Wanneer er twijfel is over de aard van de reactie kan de patiënt het beste na verloop van een aantal weken opnieuw getest worden met beide linalool-testmaterialen. Omdat allergie beter reproduceerbaar is dan (zwak) toxische reacties, pleit een hernieuwde ?+-of +-reactie meer voor allergie, zeker wanneer nu ook 0,5% een reactie laat zien. Een *Repeated Open Application Test* (ROAT, het materiaal 2dd aanbrengen in de elleboogplooï gedurende maximaal vier weken) kan zeer verhelderend werken, maar zal in de praktijk op (begrijpelijke) bezwaren stuiten.

Ten slotte is het van belang om te weten dat in ongeveer 4% van de gevallen van allergie voor linalool de positieve reactie pas wordt ontdekt bij aflezing na een week, en dus pas ontstaat na de tweede aflezing op dag 3 of 4. [9] Aflezen van de reacties na een week is dan ook aan te bevelen, hetgeen overigens ook voor diverse andere allergenen geldt. Als dit niet mogelijk is, dient in ieder geval de patiënt goed geïnstrueerd te worden met betrekking tot eventueel laat optredende reacties.

LITERATUUR

1. De Groot AC. *Monographs. In: Contact allergy, Volume II – Fragrances and essential oils.* Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2019. ISBN 9780367149802.
2. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review



and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019;80:77-85.

3. De Groot AC, Schmidt E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016.
4. Bennike NH, Oturai NB, Müller S, et al. *Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:79-85.
5. Sköld M, Börje A, Harambasic E, Karlberg AT. *Contact allergens formed on air exposure of linalool. Identification and quantification of primary and secondary oxidation products and the effect on skin sensitization*. *Chem Res Toxicol* 2004;17:1697-705.
6. Christensson JB, Matura M, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg AT. *Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure*. *Contact Dermatitis* 2010;62:32-41.
7. Deza G, García Bravo B, Silvestre JF, et al. *Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC prospective study*. *Contact Dermatitis* 2017;76:74-80.
8. Wlodek C, Penfold CM, Bourke JF, et al. *Recommendation to test limonene hydroperoxides 0.3% and linalool hydroperoxides 1.0% in the British baseline patch test series*. *Br J Dermatol* 2017;177:1708-15.
9. Dittmar D, Schuttelaar MLA. *Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance*. *Contact Dermatitis* 2019;80:101-9.
10. Sabroe RA, Holden CR, Gawkrödger DJ. *Contact allergy to essential oils cannot always be predicted from allergy to fragrance markers in the baseline series*. *Contact Dermatitis* 2016;74:236-41.
11. Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. *Non-mix fragrances are top sensitizers in consecutive dermatitis patients - a cross-sectional study of the 26 EU-labelled fragrance allergens*. *Contact Dermatitis* 2017;77:270-9.
12. Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, et al. *A proposal to create an extension to the European baseline series*. *Contact Dermatitis* 2018;78:101-8.
13. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. *The European baseline series and recommended additions: 2019*. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.

SAMENVATTING

Linalool en limonene zijn parfumgrondstoffen die op grote schaal worden toegepast in cosmetica en huishoudelijke producten. Tot voor kort werd contactallergie voor deze chemicaliën als zeldzaam beschouwd, omdat plakproeven ermee zelden positief zijn. De afgelopen tijd is echter aangetoond dat blootstelling van linalool en limonene aan zuurstof aanleiding geeft tot vorming van een aantal oxidatieproducten, waarvan de hydroperoxiden veel sterker sensibiliserend zijn dan de pure stoffen. Bij het routinematig testen van patiënten verdacht van contacteczeem met hydroperoxiden van linalool en van limonene zijn hoge percentages positieve reacties gevonden, zodat deze twee stoffen belangrijke parfumallergenen blijken te zijn. Om deze reden heeft de European Society of Contact Dermatitis onlangs geadviseerd om linalool- en limonenehydroperoxiden te testen samen met de Europese basisserie die bij iedereen met verdenking op contacteczeem getest wordt. Men moet wel rekening houden met het feit dat een aantal van de 'positieve' reacties zeer waarschijnlijk berusten op irritatie, dus fout-positief zijn. Praktijkadviezen hierover worden in dit artikel gegeven.

In dit eerste deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt linalool besproken; limonene komt in deel 2 aan bod.

TREFWOORDEN

linalool – linaloolhydroperoxiden – parfum – parfumgrondstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – epicutaan allergologisch onderzoek – plakproeven – Europese basisreeks – cosmetica – huishoudelijke producten

SUMMARY

Linalool and limonene are fragrances that are widely used in cosmetics and household products. Until recently contact allergy to these chemicals was considered to be rare, as positive patch tests to them were observed very infrequently. In recent years, however, it has been demonstrated that exposure of linalool and limonene to oxygen (air) results in the formation of a number of oxidation products, of which the hydroperoxides have a far stronger sensitizing potency than the pure compounds. By routine testing of patients suspected of contact dermatitis with hydroperoxides of linalool and limonene, high frequencies of positive reactions have been found, indicating that these two terpenes are in fact important fragrance allergens. Therefore, the European Society of Contact Dermatitis has recently advised to test linalool and limonene hydroperoxides as an addition to the European baseline series. It should be realized, however, that a number of 'positive' reactions are very likely false-positive, irritant responses. Some practical advice on this issue is provided in this article.

In this first part of *Important new fragrance allergens* linalool is discussed; limonene will be presented in part 2.

KEYWORDS

linalool – linalool hydroperoxides – perfume – fragrance – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch testing – European baseline series – cosmetics – household products

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

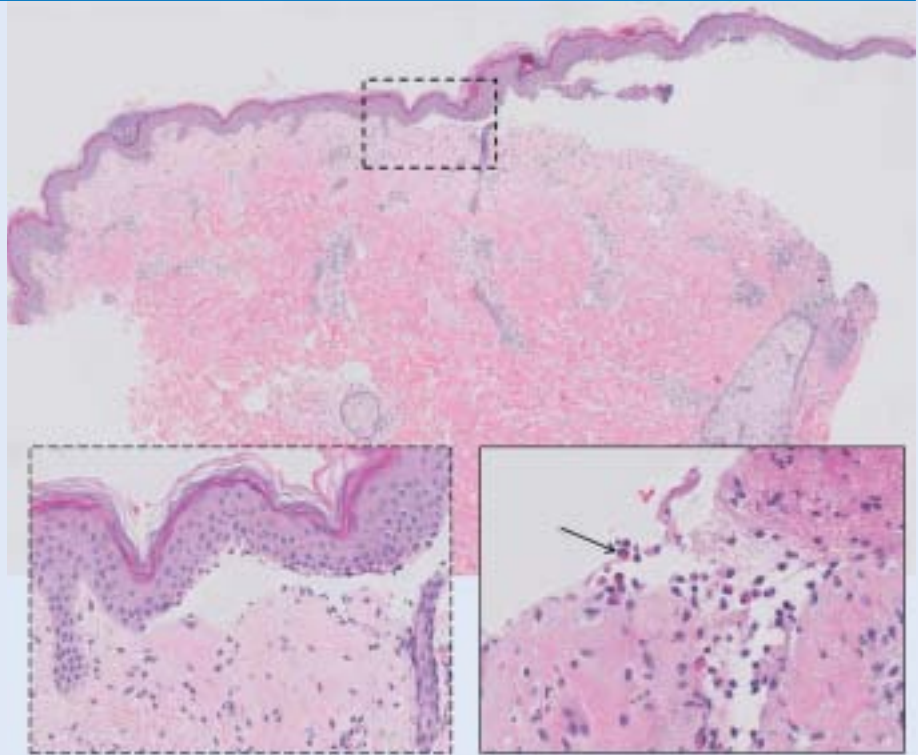
E-mail: antondegroot@planet.nl



Dermatopathologie

J. Damman¹, T. Middelburg², A.M.R. Schrader³, P.K. Dikrama⁴

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren, huiddeposities en melanocytaire proliferaties aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over **vesiculobulleuze dermatosen**, oftewel blaarziekten. De histopathologie van deze groep van aandoeningen dient op een systematische wijze te worden beoordeeld om tot een adequate differentiële diagnose te komen (zie hiervoor ons overzichtsartikel in *NTVDV* nummer 5, 2018). Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.



Figuur 1.

CASUS 5

1. Waar ligt het splijtingsniveau?

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

2. Stelling: bij deze ziekte zijn zogenoemde *tombstones* aanwezig.

- a) waar
- b) niet waar

3. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

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

4. Stelling: de epidermis toont tekenen van necrose.

- a) waar
- b) niet waar

5. Het direct immunofluorescentieonderzoek toont een n-geserreerd patroon. Waar passen dan zowel de histologische als immunofluorescentiebevindingen het best bij?

- a) pemphigus vulgaris
- b) toxische epidermale necrolyse
- c) bulleus pemfigoïd
- d) dermatitis herpetiformis
- e) porfyria cutanea tarda

6. Gezien het n-geserreerde patroon bij direct immunofluorescentie-onderzoek, wat voor aankleuringspatroon verwacht u bij indirect immunofluorescentie-onderzoek op zout-gespleten huid?

- a) negatief
- b) dak- en bodemaankleuring
- c) dakaankleuring
- d) bodemaankleuring

De antwoorden vindt u op pagina 48.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

¹ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

³ Aios pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



Een ulcus is geen diagnose

N.E. Sieben¹, E.B.M. Kroft², F.W. Visser³

Een 73-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis reumatoïde artritis (RA) (waarvoor zij methotrexaat en foliumzuur gebruikt) presenteerde zich op de poli Dermatologie met een sinds twee maanden bestaand ulcus op haar linkeronderbeen. Binnen een week ontstonden er meerdere nieuwe ulcera op beide onderbenen. Patiënte werd opgenomen onder verdenking van vasculitis bij RA met algeheel ziek zijn, vermoeidheid en forse pijnklachten. Het huidbeeld was progressief waarbij er tijdens de opname necrotische vingertoppen ontstonden. Er ontstonden meer tekenen van progressieve vasculitis met daarbij een ernstige nierinsufficiëntie, mononeuritis en myositis. Tevens waren er tekenen van een secundaire infectie van het huidbeeld.

DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

Gedissemineerd op beide onderbenen werden nummulaire en lenticulaire ronde en ovale matig scherp afgrensbare livide gekleurde plaques en papels gezien, waarbij meerdere plaques centraal ulcereerden (figuur 1). Op de toppen van digiti II en III van beide handen ontstonden scherp afgrensbare zwarte maculae met een rode rand. Verder ontstonden er gedurende de opname op beide bovenbenen gedissemineerd miliaire rode niet-wegdrukbare papels en maculae (figuur 2).

AANVULLEND ONDERZOEK

Wondkweek

Uit de diepe wond van de calcaneus werd een *Staphylococcus aureus* en een hemolytische streptokok (groep G) gekweekt en oppervlakkig werd een *S. aureus* en *Streptococcus pyogenes* (groep A) gekweekt.

Huidbiopt (HE en IF) rand ulcus

Leucocytoclastische vasculitis.

Op de rand van digitus II rechts tonen de dermale vaten uitgebreide trombi (figuur 3). Vrijwel alle bloedvaten in dit biopt zijn opgevuld door fibrinetrombi. Er is een ischemische epidermis zichtbaar. Er zijn enige kenmerken van leukocytoclastische vasculitis te zien, voornamelijk door neutrofiële granulocyten in de omgeving van de dermale vaten met leukocytoclasie. Er is sprake van een hierbij passende vaatwandaantasting; deels zal dit zijn veroorzaakt door de trombi, maar ook een component van leukocytoclastische vasculitis speelt hierbij een rol.

Op het huidbiopt van het bovenbeen rechts werd een meer uitgesproken leukocytoclastische vasculitis gezien met in de bovenste dermis een aantal capillaire vaten waarvan de vaatwanden werden aangetast door infiltraat met neutrofiële granulocyten waarbij leukocytoclasie, fibrinedeposities en enige extravasatie van erythrocyten werden gezien (figuur 4). Hierbij werden geen uitgebreide trombi gezien, zoals in het biopt van de vinger.



Figuur 1. Huidbeeld rechteronderbeen lateraal.

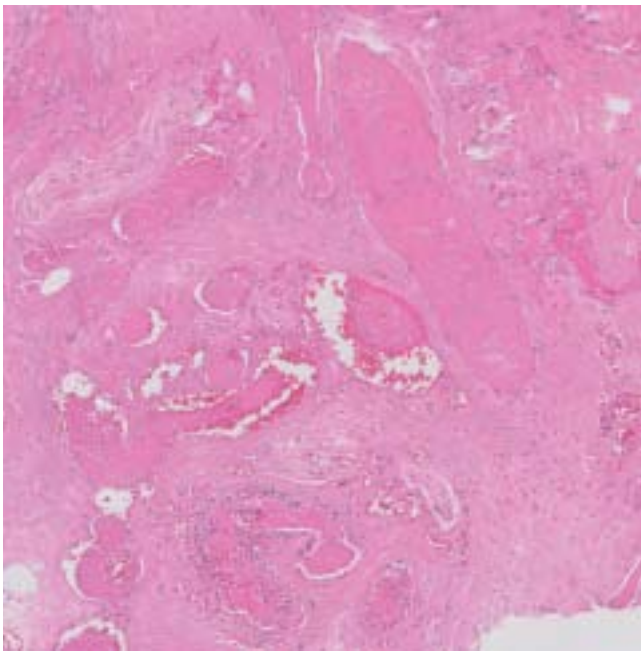


Figuur 2. Huidbeeld digitus II van de rechterhand.

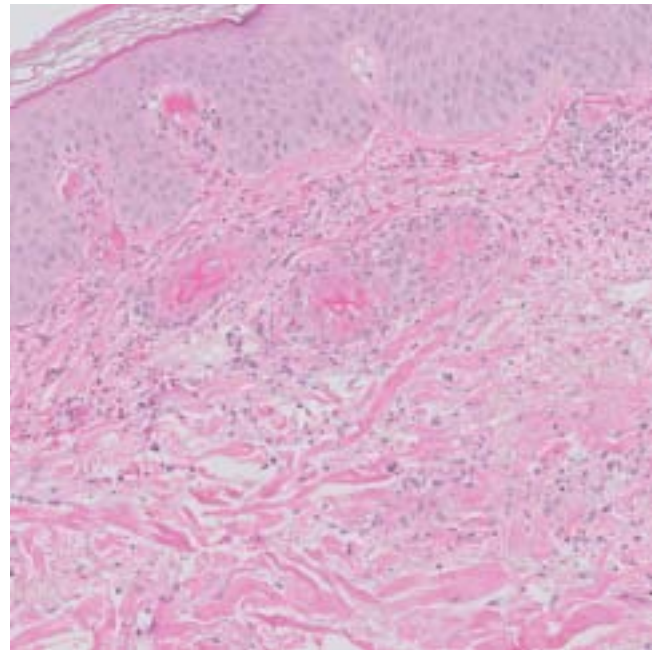
¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, ZGT, Almelo; thans afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

² Dermatoloog, DermaTwente, Oldenzaal

³ Internist-nefroloog, ZGT, Almelo



Figuur 3. Histologisch huidbiopt digitus IV rechterhand (zoom 10x).



Figuur 4. Histologisch huidbiopt rechterbovenbeen (zoom 20x).

Oriënterend laboratoriumonderzoek

Dit liet een verhoogd CRP van 136 mg/l zien met een leukocytenaantal van $18,9 \times 10^9/l$. De nierfunctie was passend bij een acute nierfunctiestoornis met een creatinine van 292 $\mu\text{mol/l}$ met een eGFR van 13 ml/min/1,73m². Het overige bloedbeeld en de leverwaardes waren zonder evidente afwijkingen. In de urine werd een verhoogd erythrocytenaantal van $>150/\mu\text{l}$ gezien met 50-150 leukocyten/ μl en eiwit van 0,83 g/l.

Immunologisch bloedonderzoek

Verhoogd cryoglobuline van 6,80 g/l van het type I-monoclonaal met een normale reumafactor van 14 kIU/l en een M-proteïne van 9 g/l van het type IgG-lambda.

Nierbiopt bij acute nierinsufficiëntie

Membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN)-beeld, hetgeen beschreven is als gevolg van cryoglobulinemische vasculitis. [1]

Beenmergpunctie

Geen tekenen voor een multipel myeloom (5-10% plasmacellen polyclonaal) of andere pathologie.

CT-skeletstatus

Geen tekenen van kahlerhaarden of een plasmacytoma.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Cryoglobulinemie als gevolg van een *Monoclonale Gammopathie of Undetermined Significance* (MGUS) is een welomschreven entiteit. [2,3]

- Andere oorzaken van cryoglobulinemische vasculitis zijn: auto-immuunziekten, secundair aan RA, sjögrensyndroom of systemische lupus erythematosus.
- Hematologische maligniteit: B-cellymfoom, multipel myeloom,

ziekte van Waldenström, chronische lymfatische leukemie, non-hodgkinlymfoom, chronische myeloïde leukemie of *hairy cell*-leukemie.

- Infectieus: virale hepatitis (met name hepatitis C), hiv en andere chronische ontstekingen.
- Overig: alcoholische cirrose, medicamenteus, cocaïnegebruik.

THERAPIE EN BELOOP

Gezien er in deze casus sprake was van een rustige RA en er geen aanwijzingen waren voor de andere ziektebeelden werd de diagnose cryoglobulinemische vasculitis type I bij MGUS gesteld.

Er werd gestart met cyclofosfamide 100 mg 1dd 1. Daarnaast kreeg patiënte prednison 20 mg 1dd 2, clindamycine 3dd 600 mg voor twee weken. Lokale wondzorg vond plaats. Het pijn-team werd ingeschakeld.

Na initieel dalen van de cryoglobuline vond een nieuwe stijging plaats met toename van het klinisch huidbeeld. Er is vervolgens gekozen om de onderliggende plasmaceldyscrasie MGUS te behandelen met bortezomib, een oncolyticum. Deze behandeling had een onderdrukkend effect op de cryoglobulinemie en ook het huidbeeld verbeterde zonder volledig herstel. Vanwege herhaaldelijke infectieuze complicaties en dientengevolge algehele achteruitgang is verdere behandeling gestaakt en is patiënte tien maanden na initiële presentatie na een euthanasieprocedure overleden.

BESPREKING

We beschreven een casus waarbij multipale ulcera een uiting blijken te zijn van een systeemziekte waardoor patiënte binnen korte termijn ernstig bedreigd raakte.

Cryoglobulinemie is het neerslaan van cryoglobulines in het serum bij een temperatuur onder de lichaamstemperatuur.

[4,5] Bij een cryoglobulinemische vasculitis vindt neerslag van deze cryoglobulines plaats in de vaatwand; deze vorm van vasculitis wordt gerekend tot de kleinevatenvasculitis. Koorts, zwakte, gewrichtspijn en algehele malaise zijn vaak bijkomende symptomen van cryoglobulinemische vasculitis. Deze algemene symptomen in combinatie met die van vasculitis doen denken aan cryoglobulinemische vasculitis. [5,7] Karakteristiek voor cryoglobulinemische vasculitis zijn de cutane purpura die meestal bestaan uit veel kleine petechiën. [7,8] Andere minder vaak voorkomende uitingvormen zijn bulleuze of vesiculaire laesies. Wanneer er sprake is van confluërende cutane ulcera of van ischemie verslechtert dit de prognose. De confluërende cutane ulcera worden het vaakst gezien rond de malleoli. De ischemie vindt met name plaats in de distale regio's als de voeten, handen, lippen, oren en neus. Wanneer de middelgrote bloedvaten onderdeel zijn van het ziektebeeld, bijvoorbeeld de arteriën of arteriolen, wordt er vaak livedo reticularis in combinatie met cutane ulcera gezien. [5]

De cryoglobulines worden onderverdeeld in verschillende types die dan afzonderlijk gelinkt zijn aan verschillende onderliggende aandoeningen. Deze onderverdeling volgens de brouetclassificatie verdeelt de cryoglobulines in drie typen, namelijk: [4,5,9]

- Type I-cryoglobuline: een monoclonale immunoglobuline, meestal IgG. Het komt voor in combinatie met hematologische maligniteiten zoals multipel myeloom. Wanneer het symptomatisch is, presenteert het zich met een niet-inflammatoire, occlusieve vasculopathie.
- Type II-cryoglobulines: bestaan uit een monoclonale component, meestal IgM met een bijkomende polyclonale immunoglobuline, meestal IgG.
- Type III-cryoglobulines: bestaan uit polyclonale immunoglobulines met meer dan één isotype.

Type II en III worden ook wel gemixte cryoglobulinemieën genoemd. In het grootste gedeelte van de gevallen wordt dit veroorzaakt door het hepatitis C-virus. [5] De presentatie is een cryoglobulinemisch vasculitisyndroom met een immuuncomplex vasculitis betreffende de huid, neurologisch en nierweefsel. [4] In het algemeen is betrokkenheid van de huid, perifere zenuwen, nieren en de lever klinisch het meest relevant bij cryoglobulinemie.

Het huidbeeld is vaak het eerste teken van cryoglobulinemie. In een studie van Cohen, gepubliceerd in het *American Journal of Dermatology*, worden 72 casussen met cutane manifestaties van cryoglobulinemie geanalyseerd. [8]

In 92% van de gevallen was er sprake van erythemateuze purpura-achtige macula of papels. Infarcten, hemorragische crusta en ulcera waren aanwezig in 10% tot 25% van de gevallen en met name aanwezig bij type I-cryoglobulinemie. Post-inflammatoire hyperpigmentatie was in 40% van de gevallen aanwezig. Bij alle typen cryoglobulines waren er met name laesies van de benen. Laesies op het hoofd of op mucosa werden vooral gezien bij cryoglobulinemie type I. Histopathologisch onderzoek toont in 50% van de gevallen een vasculitisbeeld, inflammatoire of niet-inflammatoire purpura bij 15%, niet-inflammatoire hyaline trombose in 10% en post-

inflammatoire sequelae in 10%, waarbij de niet-inflammatoire hyaline trombose vaker bij type I voorkwam. Type I-cryoglobulinemie moet overwogen worden bij niet-inflammatoire hyaline trombose, cutane infarcten, hemorragische crusta, ulceraties van de huid en laesies van het hoofd, nek en/of op de orale of nasale mucosa. [8] Ziet u als dermatoloog cutane infarctering, hemorragische crusta, ulceraties van de huid en andere delen van het lichaam, denk dan ook aan een cryoglobulinemische vasculitis.

Cryoglobulinemische vasculitis is een moeilijke diagnose om te stellen aangezien er geen standaard diagnostische criteria zijn. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld met bijpassende laboratorium- en histologische data. In het laboratorium wordt gekeken naar de aanwezigheid van cryoglobulines in het serum. Bij cryoglobulinemie type I is de concentratie vaak boven de 5g/l; bij de andere typen is dit meestal lager. [4,5] Wanneer de cryoglobulines in het serum zijn verhoogd, moet er gekeken worden naar de nier- en leverwaarden, zowel de nier als lever zijn vaak betrokken. Bij gemixte cryoglobulinemie wordt er vaak een verlaagde complementwaarde (voornamelijk C4) gevonden en kan de reumafactor in het serum verhoogd zijn. Histopathologisch onderzoek van de aangedane organen kan de diagnose bevestigen. [5]

De huid, de nieren en de perifere zenuwen zijn de organen die het vaakst zijn aangedaan. Met behulp van histopathologisch onderzoek kan de diagnose in het betreffende orgaan worden aangetoond. In de huidbiopten van de purpura worden leukocytoclastische vasculitis van de capillaire en postcapillaire venen gezien. Ongeveer 20% van de patiënten met cryoglobulinemie heeft nefropathie bij de diagnose en 30% heeft renale complicaties gedurende de ziekteperiode. In cryoglobulinemische glomerulonefritis worden proliferatieve glomerulaire infiltraten gezien. Bij cryoglobulinemie type I is er in 14% van de gevallen sprake van glomerulonefritis. Net als in de hierboven beschreven casus wordt in het nierbiopt vaak type I-membrano-proliferatieve glomerulonefritis gezien. [2,5,8]

Behandeling van een cryoglobulinemie vindt veelal plaats door middel van het achterhalen van de etiologie en deze te behandelen. Veelal wordt er gestart met immunosuppressiva in combinatie met cyclofosfamide. [5,10]

TOT SLOT

Bij bovenstaande casus was er sprake van een cryoglobulinemische vasculitis bij een type I bij MGUS. Er was een verhoogd M-proteïne aangetoond. Een verhoogde M-proteïne zonder multipel myeloom of plasmacytoom heeft een wisselende en vaak onbekende klinische significantie (MGUS). MGUS komt vaak voor, meestal als benigne aandoening met een kleine kans op progressie naar multipel myeloom. Echter, ook zonder progressie naar multipel myeloom kan deze aandoening ernstige verschijnselen geven. Een zeldzaam maar welomschreven entiteit van MGUS is een cryoglobulinemie. [2,3] Met name type I-cryoglobulinemie wordt gezien in combinatie met een hematologische maligniteit. Er is in deze casus een monoclonale cryoglobulinemie met

M-proteïne van het type IgG-lambda aangetoond, hierdoor is er sprake van type I-cryoglobulinemie. De combinatie van cryoglobulinemische vasculitis en een hematologische maligniteit verslechtert de prognose. [4,10] Bij MGUS is er sprake van een premaligne afwijking die bij 3% van de bevolking ouder dan vijftig jaar voorkomt. [11] M-proteïne kan op meerdere manieren huidafwijkingen geven. Bij cryoglobulinemische vasculitis type 1 is er sprake van afzetting van de M-proteïne-deposities wat de huidafwijkingen kan geven. [11] Het huidbeeld, met de cutane ulcera in combinatie met distale necrose, verslechtert de prognose gezien het hoge risico op infectie, sepsis en de dood. [5]

In de casus was er bovendien sprake van een ernstige nierinsufficiëntie, passend bij de histologisch aangetoonde MPGN, dit is beschreven als gevolg van cryoglobulinemie. [1]

De diagnose cryoglobulinemische vasculitis kan een lastig te stellen diagnose zijn, met grote gevolgen. Het tijdig stellen van de diagnose, het achterhalen en behandelen van de oorzaak kan dreigende orgaanschade voorkomen. Net als in deze casus is het eerste klinische verschijnsel vaak een huidafwijking.

LITERATUUR

1. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(3):600-8.
2. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2017;92(7):668-73.
3. Terrier B, Karras A, Kahn J-E, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine* 2013;92(2):61-8.
4. Schmid H, Braun GS. Chapter 169. Cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill, 2012. Beschikbaar via: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138894>. Geraadpleegd September 2018.
5. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-60.
6. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933;52:156-65.
7. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966;40(6):837-56.
8. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1):21-7.
9. Dispenzieri A. Symptomatic cryoglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(2):105-18.
10. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, et al. Cryoglobulinemic vasculitis and skin ulcers. Our therapeutic strategy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):518-26.
11. Houtman CJ, Genders RE, von dem Borne PA, Vermeer MH. Skin disorders associated with monoclonal gammopathies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A6717.

SAMENVATTING

We beschrijven een 73-jarige vrouw met algehele malaise, pijn en later een snel progressief huidbeeld met een ernstig acute nierinsufficiëntie. Het huidbeeld bestond uit gedissemineerde livide gekleurde plaques met necrose en papels op beide onderbenen. Daarnaast waren er necrotiserende plekken op de vingers. De diagnose cryoglobulinemische vasculitis type I bij MGUS werd gesteld.

Een diagnose zonder standaard diagnostische criteria, met multiële orgaanbetrokkenheid en mogelijk snelle en ernstige progressie. De kliniek, diagnostiek en behandelstrategieën worden besproken.

TREFWOORDEN

cryoglobulinemie – cryoglobulinemische vasculitis – cryoglobulinemie type 1 – cryoglobulinemie MGUS

SUMMARY

We describe a 73-year-old woman with malaise, pain and later a rapidly progressive skin signs and acute kidney failure. The skin showed disseminated livedo coloured papules and plaques with necrosis on both lower legs and necrotic papules on the fingers. The patient was diagnosed with cryoglobulinaemic vasculitis type I due to MGUS. A diagnosis with no standard diagnostic criteria with multiple organ involvement and potentially a rapidly progressive course. The clinical manifestations, diagnosis and treatment strategies will be discussed.

KEYWORDS

cryoglobulinaemias – cryoglobulinaemic vasculitis – cryoglobulinemia type 1 – cryoglobulinemia MGUS

CORRESPONDENTIEADRES

Nini Sieben

E-mail: n.e.sieben@student.rug.nl



Let op de kleine lettertjes ...

F.A.J. Lijten¹, S.R.P. Dodemont²

Op verzoek van de plastisch chirurg zagen wij een 51-jarige patiënte op de polikliniek Dermatologie nadat zij op de afdeling Plastische Chirurgie twee weken eerder een solide basaalcelcarcinoom rechts frontaal had laten excideren. Patiënte had sinds een week last van erytheem, jeuk en fijne schilfering rondom het litteken. In verband met verdenking op een wondinfectie was de plastisch chirurg behandeling gestart met amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg driemaal daags; echter, zonder verbetering van het beeld.

Klinisch zagen wij rechts frontaal een slank litteken met centraal een miliaire dehiscentie met een kleine hemorragische crust (figuur 1 en 2). Rondom het litteken was er een kinderhandpalmgrote matig scherp begrensde erythemateuze plaque met fijne squamae en zeer milde hyperpigmentatie. Patiënte was niet bekend met een atopische constitutie, voelde zich niet ziek en had geen koorts. Zij had nooit uitvloed uit het litteken bemerkt.

Bij navraag gebruikte zij reeds tien dagen een littekencrème rondom het litteken om dit soepel te houden. Bij inspectie van

de tube bleek zij echter driemaal daags een littekenwasgel te gebruiken in plaats van een littekencrème. Zij had het middel dan ook nooit afgespoeld.

DIAGNOSE

Irritatief contacteczeem ten gevolge van littekenwasgel.

De wasgel werd gestaakt en de huid genas restloos binnen enkele dagen met triamcinolonacetonidezalf 1 mg/g eenmaal daags.



Figuur 1. Rechts frontaal een litteken met miliaire dehiscentie en rondom matig scherp begrensde erytheem met fijne squamae.



Figuur 2. Detailopname van het irritatief contacteczeem rechts frontaal.

CORRESPONDENTIEADRES

Floor Lijten

E-mail: Floorlijten@gmail.com

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



De stagnerende niet-genezende wond

H.J. Bovenschen

Scenario: Patiënt die u al meer dan twee jaar kent met een niet-genezend veneus ulcus cruris, stabiel van aard, waarbij ambulante compressietherapie en de reguliere lokale wondzorg tekortschiet. Ook een reverdinplastiek en behandeling van een insufficiënte vena saphena magna-stam hebben niet het gewenste effect gehad. Vanwege de stagnatie van de wondgenezing zoekt u (uiteraard na uitsluiting van een maligniteit door middel van een huidbiopt) naar overige opties om de wondgenezing op gang te brengen.

Tips

Deze patiënt zou aanvullend behandeld kunnen worden met Granulox® hemoglobinespray (Biologiq, Apeldoorn, Nederland). Granulox bevat hemoglobine van zoogdierlijke oorsprong en fungeert als 'zuurstofcarrier'. De hemoglobine bindt in het wondbed zuurstof uit de omgeving en vermengt zich met het exsudaat en fibrine. Hierdoor komt een proces op gang van continue zuurstofdiffusie in het wondbed die tot 72 uur na aanbrenging aanhoudt. De verbeterde zuurstoftoevoer op celniveau stimuleert en accelereert de wondheling vanaf de proliferatiefase en activeert leukocyten tot het aanzetten van autolytisch debridement. [1]

Er is vanuit de medische literatuur evidence dat deze therapie een meerwaarde kan zijn voor verbeterde en versnelde wondgenezing. Er zijn vier clinical trials en gecontroleerde cohort-studies, die laten zien dat Granulox effectief is voor een variëteit aan chronische wonden, waaronder diabetische voet ulcera (de meeste evidence), chirurgische wonden en veneuze ulcera cruris. Er worden met deze therapie de volgende resultaatparameters gerapporteerd: hoger aantal genezen ulcera, hoger aantal wonden met wondreductie, snellere genezingsduur, minder pijn en minder beslag/exsudaat gedurende wondgenezing. [2-5] Verder zijn er twaalf casereports en



Figuur 1. Granulox hemoglobinespray.

Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven

Casus: diabetische voetulcus

Man, 85 jaar, wond van 7 maanden tussen tenen linkervoet.



Na behandeling met Granulox complete wondheling in 74 dagen. NB. Het rood in foto 2 is geen bloed, maar afkomstig van de opgebrachte Granulox.

Figuur 2. Voor, tijdens en na behandeling met granulox hemoglobinespray voor een diabetisch voetulcus. (Verkregen via: <http://docplayer.nl/11530987-Stimuleert-en-verkort-de-natuurlijke-wondheling-tegen-lagere-behandelkosten-bestrijdt-hypoxie-door-verhoging-van-het-zuurstofgehalte-in-het-wondbed.html>)

pilotstudies beschikbaar die nagenoeg dezelfde conclusies trekken. [6-17] In drie beschikbare reviews worden deze bevindingen nog eens samengevat uiteengezet. [18-20]

In de laatst gepubliceerde meta-analyse uit 2018 werden de volgende genezingskansen gemeten (hemoglobinespray + standaardzorg versus alleen standaardzorg): traumatisch ulcus: 1,55 (1,23-1,96, $n = 110$, $p < 0,001$), diabetische voetulcera: 2,39 (1,52-3,75, $n = 60$, $p = 0,01$), veneuze ulcera cruris: 4,98 (1,69-14,7, $n = 33$, $p = 0,04$), brandwonden: 1,82 (1,11-2,99, $n = 30$, $p = 0,02$) en chirurgische wonden: 2,75 (1,53-4,96, $n = 24$, $p = 0,001$). [21]

Ook mijn eigen ervaring ($n = 10$) is dat Granulox hemoglobinespray in de meeste gevallen een meerwaarde heeft in het op gang brengen van gestagneerde wondgenezing en genezing van ulcera cruris op basis van veneuze en microangiopathische origine ($n = 7$). Ook een diabetisch ulcus aan de teen reageerde goed ($n = 1$). Een pyoderma gangrenosum ($n = 1$) en een decubitusulcus ($n = 1$) vertoonden daarentegen geen respons na twee maanden behandeling.

Wel is mijn tip om van bijvoorbeeld karton een malletje uit te knippen ter grootte van de wond, om zo bij het inspraken de rode vloeistof makkelijker in de wond te krijgen zonder verspillen rondom de wond. Patiënten zijn er erg tevreden over. Ook in de literatuur wordt een goede patiënttevredenheid en kwaliteit-van-levenverbetering gemeten. [9,10]

Granulox wordt initieel dagelijks (in ieder geval ten minste 1x/3 dagen) gedurende minimaal een maand plaatselijk op de wond aangebracht met behulp van een meermaals te gebruiken sprayflacon die aangeboden wordt voor 67 euro (20 behandelingen). De meeste zorgverzekeraars vergoeden de behandeling. Veelal is er wel een machtiging nodig van de behandelend dermatoloog. In meerdere studies is aangetoond dat het kosten-effectieve therapie is (verminderde duur tot genezing, tijdsbesparing bij wondverzorging, hoger aantal genezen wonden, etc). [22,23]

Concluderend kan Granulox hemoglobinespray in combinatie met reguliere wondbehandeling een meerwaarde zijn voor ulcera met stagnerende wondgenezing.

LITERATUUR

1. <https://www.biologiq.nl/wondgenezing/granulox-hemoglobinespray/productinformatie/>
2. Hunt S, Elg F. The clinical effectiveness of haemoglobin spray as

adjunctive therapy in the treatment of chronic wounds. *J Wound Care* 2017 Sep 2;26(9):558-68.

3. Hunt SD, Elg F. Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot & Ankle* 2016;7:33101 - <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v7i33101>.
4. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakiotis S, et al. Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers. *Hautarzt* 2013;64(3):180-6.
5. Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M, et al. Clinical results of the application of a hemoglobinspray to promote healing of chronic wounds. *GMS Krankenhhyg Interdiszip* 2011;6(1):Doco5.
6. Hunt SD, Haycocks S, McCardle J, Guttormsen K. Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs: clinical outcomes at 12 weeks. *Br J Nurs* 2016;25(12):S59-64.
7. Mustafi N, Engels P. Post-surgical wound management of pilonidal cysts with a haemoglobin spray: a case series. *J Wound Care* 2016;25(4):191-8.
8. Haycocks S, McCardle J, Findlow AH, Guttormsen K. Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs. *Br J Nurs* 2016;25(6 Suppl):S54-62.
9. Bateman SD. Use of topical haemoglobin on sloughy wounds in the community setting. *Br J Community Nurs* 2015;20 Suppl 9:S32-9.
10. Bateman SD. Topical haemoglobin spray for diabetic foot ulceration. *Br J Nurs* 2015;24(12):S24-9.
11. Tickle J, Bateman SD. Use of a topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: healing outcomes. *Br J Community Nurs* 2015;20 Suppl 12:S14-21.
12. Tickle J. A topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: a pilot study. *Br J Community Nurs* 2015;Suppl Wound Care:S12, S14-8.
13. Norris R. A topical haemoglobin spray for oxygenating chronic venous leg ulcers: a pilot study. *Br J Nurs* 2014;23 Suppl 20:S48-53.
14. Babadagi-Hardt Z, Engels P, Kanya S. Wound management with compression therapy and topical hemoglobin solution in a patient with Budd-Chiari Syndrome. *J Dermatol Case Rep* 2014 Mar 31;8(1):20-3.

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

Gemelde (financiële) belangenverstengeling:
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Jorn Bovenschen

E-mail: j.bovenschen@mmc.nl

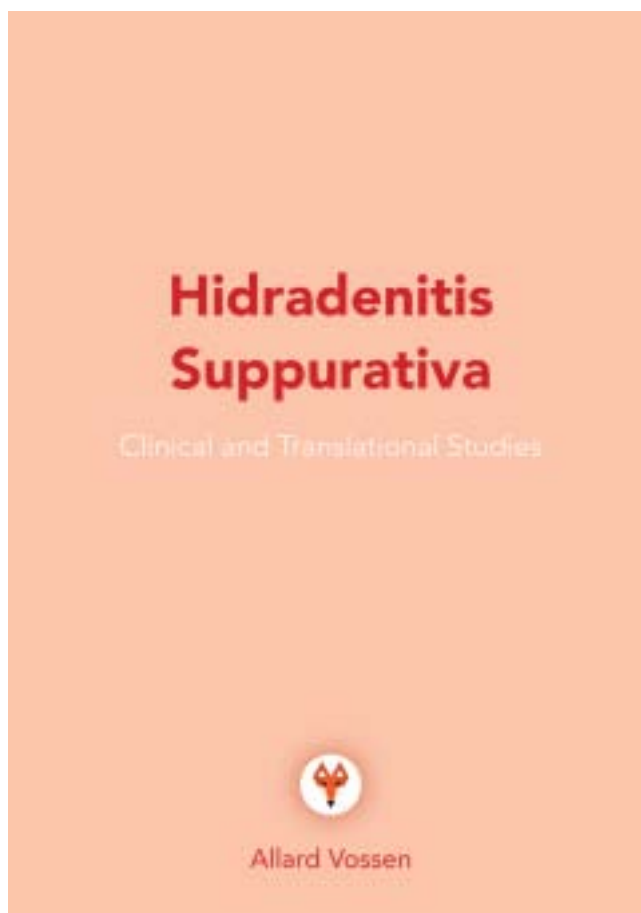


Hidradenitis suppurativa:

clinical and translational studies

A.R.J.V. Vossen

Op 7 december 2018 promoveerde Allard Vossen aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Hidradenitis suppurativa: clinical and translational studies*. Zijn promotor was prof. dr. E.P. Prens en zijn copromotor dr. H.H van der Zee.



Hidradenitis suppurativa (HS), in het verleden ook wel *fox den disease* genoemd, is een chronische, invaliderende, auto-inflammatoire huidziekte met een prevalentie van ongeveer 1% in Europa. HS openbaart zich meestal in de adolescentie met inflammatoire nodi en abscessen, gevolgd door sinusvorming en littekens in voornamelijk de lichaamspleoien, zoals oksels en liezen. De belangrijkste symptomen van HS zijn pijn, ongemak en een etterige, riekende afscheiding. De fysieke en psychologische gevolgen van de ziekte kunnen verschillende

facetten van de kwaliteit van leven van de patiënt ingrijpend verminderen.

Hoewel de pathofysiologie van HS niet volledig bekend is, wordt verondersteld dat folliculaire occlusie een belangrijke activerende gebeurtenis in de pathogenese is. Na occlusie volgt dilatatie met daaropvolgend ruptuur van de haarfollikel die een intense immuunrespons veroorzaakt. Exogene factoren zoals roken, obesitas en mechanische wrijving kunnen naast genetische aanleg en veranderingen in het microbiom bijdragen aan het ontstaan en de progressie van de ziekte. Toenemend inzicht in pathogene mechanismen en klinische inzichten zijn nodig om het ziektebewustzijn, therapieën en uiteindelijk de behandelresultaten van patiënten met HS te verbeteren. Omdat meerdere aspecten van HS nog niet bekend zijn, is de hoofdlijn van dit proefschrift niet beperkt tot slechts een aspect van de ziekte. We hebben ons gericht op klinische kenmerken en (immuno)pathogene mechanismen als basis voor de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën.

PRURITUS

In **hoofdstuk 2** hebben we de prevalentie van pruritus met bijbehorende kenmerken onderzocht in een goed gedefinieerd cohort HS-patiënten. De prevalentie van HS-gerelateerde jeuk (NRS-score ≥ 3) bij 211 patiënten was 57,3%. Patiënten met een pruritus-NRS-score ≥ 3 hadden meer aangedane anatomische regionen ($p < 0,001$), vaker Hurley stadium III-ziekte-ernst ($p < 0,001$) en hogere niveaus van HS-gerelateerde pijn ($p < 0,001$) vergeleken met patiënten die een NRS-score < 3 rapporteerden. In een subpopulatie ($n = 51$) was de meest gerapporteerde typering van pruritus: matig (54%) tot ernstig (27%) jeukende sensaties gedurende minder dan 6 uur per dag (56%), wat niet veranderd was in de afgelopen 2 weken (48%).

Histologisch onderzoek van 24 willekeurige HS-huidbiopsen toonde aan dat eosinofiele granulocyten aanwezig waren in 25% (2/8) van de perilaesionale huid en 63% (10/16) van de laesionale huid, terwijl een perineuraal infiltraat werd aangetroffen in respectievelijk 25% (2/8) en 69% (11/16) van de perilaesionale en laesionale huid. Onze resultaten suggereren dat pruritus een vaak voorkomend symptoom van HS is.

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

De matige tot ernstige intensiteit van pruritus en de bijkomende invloed op slaap en dagelijkse activiteiten kunnen de kwaliteit van leven van patiënten met HS verminderen. Het gestandaardiseerd uitvragen van jeuk (bijvoorbeeld met een NRS of VAS) kan naast de DLQI en EQ-5D een nuttige aanvullende patiëntgerapporteerde uitkomstmaat zijn om de ziekte-ernst/activiteit te evalueren in de dagelijkse praktijk en in studieverband.

IN-VIVO-EIWITNIVEAUS

In **hoofdstuk 3** hebben we de in-vivo-eiwitniveaus gemeten van dertig belangrijke inflammatoire markers, waaronder Th1- en Th17-cytokines en chemokines, in het plasma en de (laesionale) huid van twintig HS-patiënten en tien gezonde controles. Hiervoor maakten wij gebruik van een multiplex elektrochemiluminescent immunoassay-platform (*Meso Scale Discovery*). In het plasma van HS-patiënten was CCL-26 (eotaxine-3) significant verhoogd en CXCL-10 significant lager dan in gezonde controles. In de HS-laesionale huid waren de eiwitniveaus van IL-16, IL-17A, CXCL-8, IL-12/23p40, CCL-4 en CXCL-10 significant hoger dan in de controlehuid. Bovendien was er sterke immunohistochemische aankleuring voor CCL-4, CXCL-10 en CCL-26 in het HS-infiltraat.

Interessant genoeg was er geen significante correlatie tussen eiwitniveaus in het plasma en de laesionale huid van HS-patiënten, waarbij de correlatiecoëfficiënten varieerden tussen -0,53 en +0,42. Samenvattend concluderen wij dat het geïdentificeerde cytokine- en chemokineprofiel, waaronder de nieuwe markers IL-16, CCL-4, CXCL-10 en CCL-26, de aanhoudende

inflammatie in HS-patiënten weerspiegelt.

Bovendien kan de lokale en systemische verhoging van CCL-26 in patiënten met HS verklaard worden door de hoge pruritus-score in HS. Ten slotte tonen onze resultaten aan dat cytokinen en chemokinewaarden in plasma een beperkte reflectie geven van het geactiveerde lokale inflammatoire milieu.

DE EX-VIVOPOTENTIE VAN BIOLOGICS

In **hoofdstuk 4** hebben we getracht de anti-inflammatoire potentie van de momenteel beschikbare biologics gericht tegen TNF- α , IL-17A, IL-12/23p40 of CD20 te kwantificeren in een ex-vivoziektemodel. Real-time kwantitatieve PCR en cytokine *bead-arrays* werden gebruikt voor het meten van het remmende effect van adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, rituximab en prednison (positieve controle) op cytokines en antimicrobiële peptiden (AMP's) in laesionale HS-huid in vergelijking met gezonde controlehuid. De relatieve mRNA-expressie van alle geteste cytokinen en AMP's werd significant verlaagd door alle anti-inflammatoire middelen ($p < 0,0001$). De afgifte van de belangrijke pro-inflammatoire cytokinen TNF- α , IFN- γ , IL-1s, IL-6, IL-17A werd significant geremd door adalimumab, infliximab, ustekinumab, prednison (alle $p < 0,0001$) en rituximab ($p = 0,0071$), maar niet door secukinumab ($p = 0,0663$). Daarnaast verminderden adalimumab, infliximab en prednison een bredere mix van individuele cytokines dan secukinumab, ustekinumab en rituximab. Onze resultaten suggereren dat anti-TNF- α biologics en prednison de krachtigste remmers zijn van pro-inflammatoire cytokines en AMP's in laesionale HS-huid. Verder vormt ons ex-vivo



Allard Vossen tijdens zijn verdediging met zijn paranimfen Roelant Vossen (links) en Ewout Vossen.

kweekstelsel een adequaat model voor studies naar nieuwe kandidaat-geneesmiddelen voor HS en voor het personaliseren van een behandeling bij specifieke HS-patiënten.

APREMILAST

In hoofdstuk 5.1 zijn de effectiviteit en kortetermijnveiligheid van apremilast bij patiënten met matige HS onderzocht. Apremilast is een *small molecule* geneesmiddel dat specifiek fosfodiësterase 4 remt, waardoor de expressie van een verscheidenheid aan pro-inflammatoire en ontstekingsremmende mediators wordt gemoduleerd. In totaal werden twintig patiënten met matig HS gerandomiseerd in een 3:1 ratio voor een geblindeerde behandeling met apremilast 30 mg tweemaal daags of placebo gedurende zestien weken. De *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) op week 16 werd bereikt bij acht van de vijftien (53,3%) patiënten in de apremilastgroep en geen van de vijf (0%) patiënten in de placebogroep ($p = 0,055$). Daarnaast verbeterden andere klinische scores significant gedurende zestien weken in de patiënten met apremilast ten opzichte van patiënten met placebo: abcessen en inflammatoire nodi (gemiddeld verschil, -2,6; 95% BI, -6,0 tot -0,9; $p = 0,011$), NRS voor pijn (gemiddeld verschil, -2,7; 95% BI, -4,5 tot -0,9; $p = 0,009$) en jeuk (gemiddeld verschil, -2,8; 95% BI, -5,0 tot -0,6; $p = 0,015$). Er was geen significant verschil in de DLQI tussen de twee behandelgroepen (gemiddeld verschil, -3,4; 95% BI, -9,0 tot 2,3; $p = 0,230$). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren lichte tot matige hoofdpijn en gastro-intestinale symptomen die niet tot drop-outs hebben geleid. Concluderend is apremilast een veelbelovende nieuwe behandeloptie voor HS. Studies met grotere populaties en met een langere follow-up zijn nodig om de effectiviteit en het veiligheidsprofiel van apremilast in HS verder te onderzoeken.

In hoofdstuk 5.2 beoordeelden we de verandering in de expressie van inflammatoire markers in de laesionale huid van HS-patiënten die behandeld werden met tweemaal daags apremilast 30 mg of placebo. Op baseline werden 5 mm stansbiopten verkregen van een indexlaesie (HSL) en de niet-laesionale huid (HSN) in hetzelfde anatomische gebied. Daaropvolgende HSL-biopten in week 4 en week 16 werden zo dicht mogelijk bij de eerder gebiopteerde locatie genomen. Elk huidbiopt werd gesplitst; de ene helft werd verwerkt voor in-vivo-mRNA-analyse met behulp van realtime kwantitatieve PCR en de andere helft werd gekweekt voor ex-vivo-eiwitanalyse met behulp van een *proximity extension assay* (Olink). Op baseline werden zeventien eiwitten geïdentificeerd met een *fold change* > 2 in HSL- versus HSN-huid bij twintig patiënten. De top 5 bestond uit IL-17A (5), S100A12, CST5, IL-12/23p40, CD6 (1) met een *fold change* variërend van respectievelijk 6,6 tot 1638 (FDR $< 0,044$). Het eiwitgehalte van S100A12 nam af in de apremilastgroep in vergelijking met de placebogroep ($p = 0,014$, FDR = 0,186). Geen van de veertien genen vertoonde significante veranderingen in de tijd, hoewel een duidelijke neerwaartse trend in relatieve mRNA-expressie van IL-17A en IL-17F werd aangetoond bij patiënten die apremilast ontvingen. Onze bevindingen benadrukken de uitdaging om de farmacodynamiek te beoordelen in de huid van een ontstekingsziekte met een sterk fluctuerend natuurlijk beloop.

LASERONTHARING EN MICROGOLFFABLATIE

In hoofdstuk 6.1 evalueerden we het effect van ontharing met behulp van een *long-pulsed* 1064-nm Nd:YAG-laser op het beloop van de ziekte in een caseserie van vijftien patiënten met milde HS. Een vragenlijst werd gebruikt om verscheidene patiëntgerapporteerde uitkomsten te beoordelen. Nd:YAG-ontharing resulteerde in een afname van het aantal maandelijks opvlammingsen ($p = 0,019$). Daarnaast was de gemiddelde ($\pm$ SD) HS-ziekte-ernst na ontharing significant lager dan voor de behandeling, respectievelijk NRS $6,4 \pm 2,8$ versus NRS $3,6 \pm 3,5$ ($p = 0,010$). De meerderheid van de patiënten rapporteerde een 51-75% afname van de haargroei na behandeling. De algehele tevredenheid over de behandeling werd beoordeeld met een NRS-score van $6,7 \pm 2,4$ en twee derde van de patiënten zou Nd:YAG-ontharing aanbevelen aan andere HS-patiënten. Onze resultaten suggereren dat laserontharing een nieuwe therapeutische benadering kan zijn om progressie van de ziekte te voorkomen of de symptomen te verminderen, vooral bij HS-patiënten met het folliculaire subfenotype. De gevonden resultaten kunnen echter vertekend zijn door natuurlijke fluctuaties in het ziektebeloop. Gerandomiseerde onderzoeken zijn gerechtvaardigd om het werkingsmechanisme en de langetermijneffectiviteit van laserontharing in milde HS te bevestigen.

In hoofdstuk 6.2 onderzochten we de werkzaamheid en veiligheid van ablatieve therapie met *microwaves*, gebruikmakend van het miraDry-apparaat, voor milde axillaire HS in een *randomised intrapatient-controlled trial*. Slechts acht van de twintig HS-patiënten werden (volledig) behandeld met de miraDry omdat negatieve klinische uitkomsten tijdens de wervingsperiode resulteerden in de beslissing om het onderzoek voortijdig te beëindigen. Twee patiënten bereikten de HiSCR in de miraDry-behandelde axilla en twee patiënten bereikten de HiSCR in de contralaterale axilla ($p = 1,00$). In totaal vertoonden vijf van de acht patiënten verslechtering van hun ziekte na behandeling met miraDry. Bovendien was de mediane (IQR) NRS-score voor pijn in de met miraDry behandelde axilla 7,0 (2,0-8,0) versus 0 (0-5,0) in de onbehandelde axilla na drie maanden ($p = 0,07$). Het aantal haarfollikels na drie maanden was numeriek lager in de met miraDry behandelde axilla, mediaan 4,0 (3,0-5,0)/cm², een daling van 50,9% ten opzichte van baseline, vergeleken met de onbehandelde axilla, mediaan 8,5 (6,0-10,0)/cm², een daling van 2,0% ten opzichte van baseline ($p = 0,07$). Omdat de *microwave*-energie bestaande en subklinische of microscopische HS-voorloperlaesies (cysten) kan activeren, is het de vraag of er in de dagelijkse praktijk een toegevoegde waarde is voor het gebruik van deze techniek bij patiënten met HS.

CORRESPONDENTIEADRES

Allard Vossen

E-mail: a.vossen@erasmusmc.nl



Coilmigratie na endovasculaire embolisatie

A.H. Nguyen¹, I.C. Asselbergs², N.C. van Walree³, A. Erceg⁴

Bij varices in de bekkenregio kunnen patiënten klachten hebben van chronische pijn in onderbuik of kleine bekken, dyspareunie, dysmenorroe of recidiverende varices aan de onderste extremiteiten. Er wordt dan gesproken van het *pelvic congestion syndrome*. [1] Behandelopties zijn onder andere therapeutisch-elastische kousen, sclero-compressietherapie, ambulante flebectomie, endoveneuze laserbehandeling, radiofrequente ablatie, echogeleide sclero-compressietherapie, crossectomie en endovasculaire embolisatie. Endovasculaire embolisatie door coils is een minimaal invasieve en veilige procedure. Migratie van coils naar de pulmonale circulatie is een zeldzame en ernstige complicatie. Wij beschrijven een casus waarbij een geluxeerde coil vanuit de vena iliaca interna sinistra migreerde naar de arteria pulmonalis dextra.

Patiënte H, een 54-jarige vrouw, werd gezien op de polikliniek Dermatologie met klachten van onrust aan haar linkerbeen, menorrhagie en metrorragie. De voorgeschiedenis vermeldde een embolisatie van de vena ovarica dextra et sinistra twee jaar geleden en licht obstructief longlijden. Patiënte gebruikte geen medicatie. Duplexonderzoek van het linkerbeen liet een insufficiënte vena saphena magna zien, waarbij de insufficiëntie vanuit het kleine bekken afkomstig leek te zijn. Aanvullend werd een flebogram verricht, waarop een insufficiënte vena iliaca interna sinistra zichtbaar was. Patiënte koos in de eerste instantie voor een niet-invasieve behandeling met therapeutisch-elastische kousen. Ondanks de kousen verergerden haar klachten, waarna na enkele maanden in overleg met patiënt werd besloten tot embolisatie met multiple coils.

Twee weken na embolisatie werd patiënte gezien op de huisartsenpost met thoracale pijnklachten, dyspneu, productief hoesten, algehele malaise en koorts tot 38,5°C. De huisarts was met antibiotica gestart onder de werkdiaagnose pneumonie.

Wegens aanhoudende pijnklachten presenteerde patiënt zich twee dagen later op de spoedeisende Eerste Hulp. Bij lichamelijk onderzoek had patiënte drukpijn ter hoogte van de rechterhemithorax en rechts basaal crepiteren. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd CRP van 146 mg/L (referentiewaarde 0-10 mg/L) en een verhoogd troponine T van 0,039 µg/L (referentiewaarde 0,000-0,014 µg/L). Bloedbeeld, lever- en nierfuncties waren normaal. Een arterieel bloedgas liet geen afwijkingen zien. Het ECG toonde aanwijzingen voor linkerventrikelhypertrofie met secundaire repolarisatiestoornissen. Op de X-thorax werden, behoudens een infiltratieve

verdichting rechts laterobasaal, geen andere afwijkingen gezien door de radioloog (figuur 1). Patiënte werd opgenomen bij verdenking op pneumonie. Bloed-, sputum-, keelkweken en urineonderzoek waren alle negatief.



Figuur 1. De initiële X-thoraxfoto werd op de Spoedeisende Eerste Hulp verricht. Er werd een infiltratieve verdichting rechts laterobasaal beschreven, passend bij een pneumonie. Zowel de radioloog als de longarts hadden de duidelijk zichtbare coil niet opgemerkt als een afwijkende bevinding.

¹ Destijds coassistent dermatologie, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

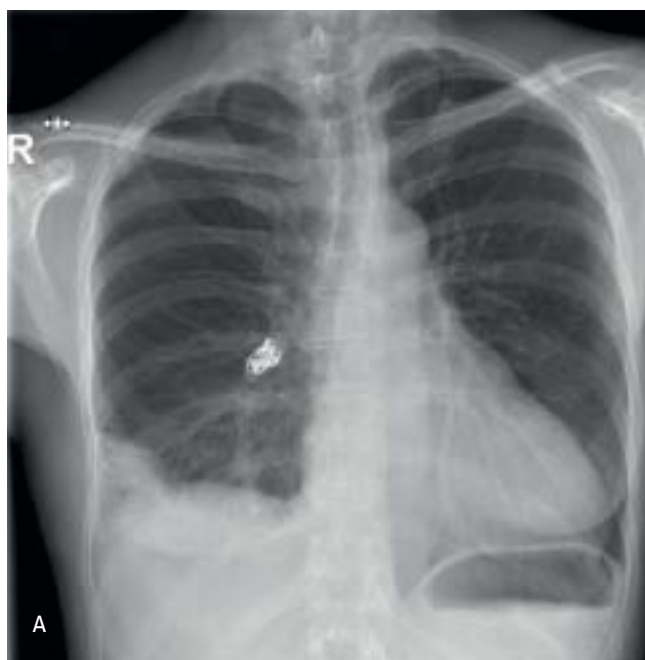
² Arts-assistent longgeneeskunde, afdeling Longgeneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda

³ Longarts, afdeling Longgeneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

De X-thorax werd de volgende dag herhaald, waarbij een coilconglomeraat ter hoogte van de rechterhilus werd opgemerkt die retrospectief op de initiële X-thorax ook evident was. Verder toonde de X-thorax nu rechts een wigvormige verdichting, suspect voor een longinfarct (figuur 2) waarvoor heparinisatie werd gestart.

Er bleek sprake te zijn van een gemigreerde coil in de hoofdstam van de arteria pulmonalis dextra. Bij status na recente embolisatie van de vena iliaca interna sinistra is deze coil geluxeed en via de vena cava en truncus pulmonalis in de hoofdstam van de arteria pulmonalis dextra beland.



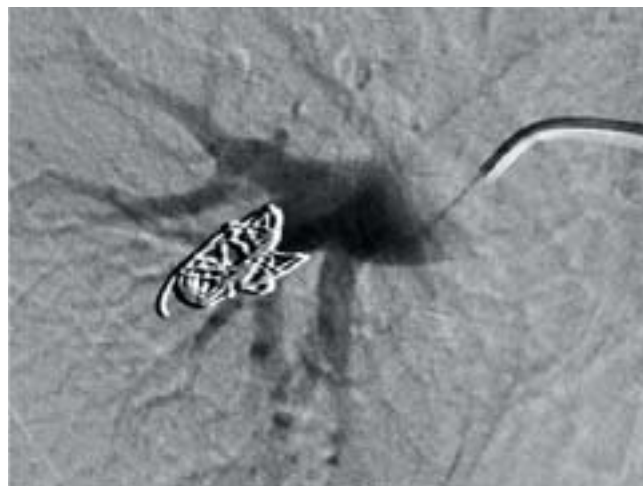
Figuur 2. Eén dag later werd de X-thorax herhaald, waarop de coil ter hoogte van de rechterhilus nu wel werd opgemerkt als mogelijke oorzaak voor de klachten van de patiënt. 2A. PA-opname. 2B. Laterale opname.

Radiologische interventie (figuur 3) om de gemigreerde coil endovasculair te evacueren, was niet succesvol, omdat de coil bij retractie ontplooide en het coilconglomeraat met stolsel zich inmiddels aan de vaatwand had gehecht. Vanwege haar klachten werd besloten om via sternotomie en aan extra corporele circulatie de coil chirurgisch te verwijderen. Postoperatieve Intensive Care-opname werd gekenmerkt door een episode van atriumfibrilleren, waarvoor kortdurend metoprolol werd gegeven. Ontstolling vond plaats met acenocoumarol. Tevens was er sprake van een toppneumothorax ten gevolge van de operatie, waarvoor expectatief beleid. Patiënte knapte klinisch goed op, de thoracale pijnklachten waren verminderd. Ze kon zes dagen postoperatief het ziekenhuis verlaten. Cardiale markers waren dalende ten tijde van ontslag. Een maand na ontslag kwam patiënte ter controle op de polikliniek Longgeneeskunde, waarbij zowel kliniek, bloedwaarden en haar pneumothorax geheel waren hersteld.

BESCHOUWING

In 15% tot 20% van de gevallen zijn varices aan de onderste extremiteiten te wijten aan insufficiënte bekkenvenen. [1] Met een flebogram of duplexechografie kan insufficiëntie van bekkenvenen worden aangetoond. [1] Deze kunnen worden behandeld door bekkenvenenembolisatie die door een interventieradioloog wordt uitgevoerd. Hierbij wordt onder lokale verdoving een katheter in de vena femoralis communis of vena jugularis gebracht die onder röntgendoorlichting naar de bekkenvenen wordt gevoerd. Via de katheter en na inspuiting met contrastvloeistof worden vervolgens coils ingebracht in de insufficiënte vene(n). Coils zorgen voor permanente occlusie van insufficiënte venen, waardoor de bloedflow via het anastomoserende netwerk omgeleid wordt naar de overige venen. [2]

Complicaties die bij deze procedure worden beschreven, zijn onder andere contrastmiddelreacties, (na)bloedingen en perforatie van venen. [1,3,4] Migratie van coils in de systemische circulatie is een zeer zeldzame complicatie en wordt slechts in enkele casereports beschreven. [5-7] Een gemigreerde coil kan leiden tot pijn op de borst, ventrikelwandruptuur, aritmieën en syncope, maar blijft in de meeste gevallen asymptomatisch. [3,5]



Figuur 3. Endovasculaire benadering van het coilconglomeraat met angiografie.

Gemigreerde coils worden bij voorkeur direct na luxatie via de endovasculaire route verwijderd. [1] Bij langer bestaande dislocatie van coils vindt stolselvorming plaats met aanhechting aan de vaatwand, waardoor endovasculaire verwijdering niet mogelijk is. In deze gevallen dient thoracotomie of mediane sternotomie te worden overwogen. [5]

Factoren die kunnen bijdragen aan migratie van coils zijn een snelle bloedflow en discrepantie tussen de grootte van de coil en het bloedvat. [5] De wrijvingsweerstand in venen is kleiner dan in arteriën, omdat er minder elastine vezels en gladde spiercellen aanwezig zijn. Bovendien zijn de kaliberwisselingen in venen juist groter. [8] In de literatuur wordt beschreven dat coils 20% tot 100% groter dienen te zijn dan de diameter van het vat waarin de coil geplaatst wordt. [5] Duidelijke preventieve maatregelen ten aanzien van migratie van coils worden echter niet beschreven.

Achteraf vertelde patiënte enkele dagen na de ingreep soms steken op de borst te hebben. Vanwege het intermitterende en milde karakter van deze klachten had patiënte dit echter niet aangegeven bij haar behandelend arts. Mogelijk heeft dit voor een vertraging in het diagnostisch proces gezorgd. Opvallend aan deze casus is dat de gemigreerde coil op de initiële X-thorax duidelijk zichtbaar was, maar aanvankelijk niet werd beschreven door de radioloog en tevens niet werd opgemerkt door de behandelend arts. Wellicht is er gemakshalve van uitgegaan dat de afwijking een overprojectie, artefact of pre-existent was. Oplettendheid is dus geboden bij het beoordelen van afwijkingen op röntgenfoto's.

CONCLUSIE

Endovasculaire embolisatie met coils is een minimaal invasieve en veilige procedure. Zeldzame en potentieel levensbedreigende complicaties zoals migratie van een coil kunnen ontstaan door discrepantie tussen de coilgrootte en de diameter van de behandelde vene. Bij patiënten met thoracale pijnklachten na recente embolisatie met coiling moet er voor de differentiële diagnose een geluxeerde coil worden overwogen. Endovasculaire coilverwijdering dient bij voorkeur direct na luxatie te gebeuren.

LITERATUUR

1. Lopez AJ. Female pelvic vein embolization: indications, techniques, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(4):806-20.
2. Siqueira FM, Monsignore LM, Rosa ESJC, et al. Evaluation of embolization for periuterine varices involving chronic pelvic pain secondary to pelvic congestion syndrome. *Clinics* 2016;71(12):703-8.
3. Rastogi N, Kabutay NK, Kim D. Unintended coil migration into the right ventricle during the right ovarian vein coil embolization. *Vasc endovascular surg* 2011;45(7):660-4.
4. Ratnam LA, Marsh P, Holdstock JM, et al. Pelvic vein embolisation in the management of varicose veins. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(6):1159-64.
5. Gulati AKSS. Coil migration to pulmonary vasculature: case report and review. *SM Radiol J* 2015;1(1):1001.
6. Moriel EZ, Mehninger CM, Schwartz M, Rajfer J. Pulmonary migration of coils inserted for treatment of erectile dysfunction caused by venous leakage. *J Urol* 1993;149(5 Pt 2):1316-8.
7. Su L, Wang D, Han Y, Fan X. Coil migration to the pulmonary artery during endovascular embolization treatment in a patient with arteriovenous malformation in the right ear. *Intern Med* 2015;54(22):2873-5.
8. Yamasaki W, Kakizawa H, Ishikawa M, et al. Migration to the pulmonary artery of nine metallic coils placed in the internal iliac vein for treatment of giant rectal varices. *Acta Radiol Short Rep* 2012;1(6).

SAMENVATTING

Achtergrond: Endovasculaire embolisatie van insufficiënte venen met coils is een minimaal invasieve en veilige procedure. Migratie van een coil na embolisatie van varices is een zeldzame en potentieel fatale complicatie.

Casus: Een 54-jarige vrouw presenteerde zich met thoracale pijnklachten na recente embolisatie van de vena iliaca interna sinistra. Een aanvullende X-thorax toonde coils ter hoogte van de arteria pulmonalis dextra. De behandeling bestond uit een sternotomie om de gemigreerde coil te verwijderen.

Conclusie: Hoewel migratie van een coil zeldzaam is, kan dit fatale gevolgen hebben zoals ventrikelwandruptuur en aritmieën. Bij patiënten met thoracale pijnklachten na embolisatie met coiling moet voor de differentiële diagnose een gemigreerde coil worden overwogen.

TREFWOORDEN

embolisatie – coilmigratie – varices – complicatie – angiografie

SUMMARY

Background: Coil embolization is a minimally invasive and safe procedure. Distal migration of coils is known but rare complication and can be potentially fatal.

Case: We describe a case of symptomatic coil migration in a 54-year old female after recent embolization of the left internal iliac vein. X-ray showed migration of the coils in the right pulmonary artery. Median sternotomy was performed to remove the coils.

Conclusion: Although rare, coil migration can have fatal consequences such as ventricular wall rupture and arrhythmias. In patients with chest pain after recent coil embolization, coil migration should be considered.

KEYWORDS

embolization – coil migration – varices – complication – angiography

CORRESPONDENTIEADRES

Anh Nguyen

E-mail: a.h.nguyen@erasmusmc.nl



Een man met jeukende papels veroorzaakt door alcohol

J. Verbist¹, M.J. Koldijk², J.M. Oldhoff³

Een 34-jarige man bezocht de polikliniek Dermatologie met sinds drie maanden bestaande sterk jeukende huidafwijkingen op de romp en extremiteiten. Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikt geen medicijnen. Patiënt werd eerder zonder effect behandeld met lokale corticosteroïden en antihistaminica onder de diagnose papuleus eczeem.

ONDERZOEK

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een monomorf beeld van erythemateuze papels op de rug en extremiteiten die bij dermatocopie geel doorschijnend waren (figuur 1). Er was geen sprake van een epidermale component, derhalve werd de diagnose eczeem verworpen. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan miliaire sarcoïdose of gedissemineerde granuloma annulare. Een huidbiopt werd afgenomen.

Histologisch onderzoek toonde collecties van schuimcellige histiocyten (figuur 2), karakteristiek voor de diagnose eruptieve xanthomen. Achteraf bleek patiënt tot vijftien eenheden alcohol per dag te drinken, wat de oorzaak kan zijn van eruptieve xanthomen. Laboratoriumonderzoek liet een forse hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie zien: cholesterol 14,5 mmol/L (< 5,0) en triglyceriden 16,17 mmol/L (< 2,0).

BEHANDELING

De behandeling van eruptieve xanthomen bestaat uit het aanpakken van de onderliggende hypertriglyceridemie: hier de alcoholintake. Patiënt slaagde om dit volledig te staken en twee maanden later waren zijn jeukklachten verdwenen met

klinisch enkel nog postinflammatoire hyperpigmentatie zichtbaar. Het laboratoriumonderzoek was vrijwel genormaliseerd.

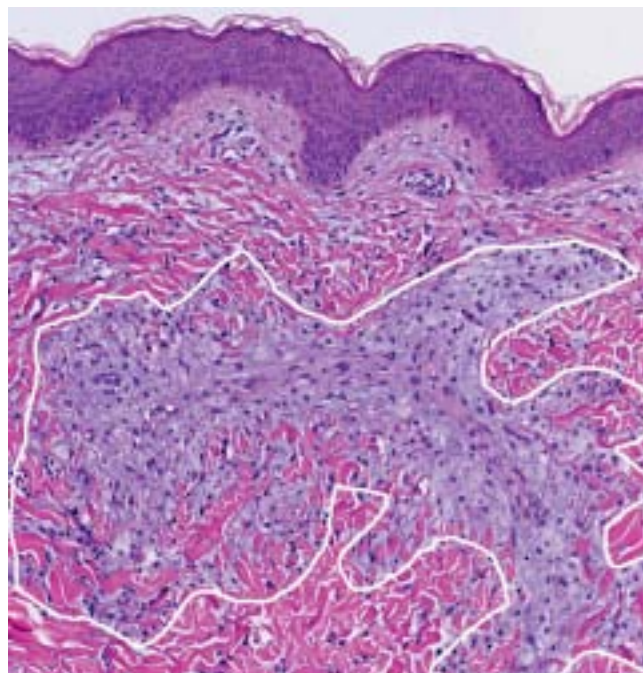
DIAGNOSE

Eruptieve xanthomen.

Met dank aan dr. Gilles F.H. Diercks, Patholoog, UMCG.



Figuur 1. Dermatoscopisch beeld van een geel doorschijnende papel op de rug.



Figuur 2. Histologisch biopt met een collectie schuimcellige histiocyten.

CORRESPONDENTIEADRES

Julia Verbist

E-mail: juliaverbist@gmail.com

¹ Destijds stagiair semi-arts, afdeling Dermatologie en Venereologie, UMCG, Groningen; thans onderzoeker, A*STAR/SRIS (Skin research institute of Singapore), Singapore

² Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, UMCG, Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, UMCG, Groningen



Huidjager en vogelman

F. Meulenberg | Fotografie: Natascha Kwee, anios neurologie, Alrijne Ziekenhuis en fotograaf

"Huid onthult. Huid verhaalt. Rimpels vertellen over leeftijd en baren, eelt over roeping en hobby's, kleur over gezondheid," zo heet het in *The Skin Collector* van Jeffery Deaver, een boek dat vanwege vermoedelijke marketingoverwegingen in de Nederlandse vertaling de gemakzuchtige titel *Met huid en haar* meekreeg. [1]

Hoofdpersoon Billy Haven is gefascineerd door de veelzijdigheid van de menselijke huid:

"Huid is de verst geëvolueerde buitenbekleding van het lichaam in het dierenrijk, veel geavanceerder dan hoeven, nagels, schubben, veren en het griezige exoskelet van geleedpotigen. (...) De huid kan nog veel meer, zoals bescherming bieden tegen infecties en als eerste waarschuwen bij, maar ook beschutting bieden tegen, buitensporige kou of hitte, ziekte of indringers, van teken tot tanden tot knuppels en zelfs speren of kogels, onder bepaalde omstandigheden. Huid houdt ook het kostelijke vocht vast dat van levensbelang is: water. Het absorbeert het licht dat we nodig hebben en maakt zelfs vitamine D aan."

De beschrijving doet vermoeden dat hier een zorgprofessional aan het woord is. Dat is juist, al is Billy Haven geen dermatoloog, huidverpleegkundige of huidtherapeut, maar een tatoeëerder en, in zijn eigen ogen, zelfs een tattoo kunstenaar annex ... seriemoordenaar. In het ondergrondse gangenstelsel van New York zoekt hij, met de blik van een kunstkenner, zijn slachtoffers uit om ze te verdoven:

"Hij keek naar de gladde, witte huid van haar buik zoals iemand anders naar een schilderij in een museum zou kijken: met het hoofd schuin om de spatten van Jackson Pollock of de groene appel van Margritte vanuit de juiste hoek te beoordelen.

Toen stak hij langzaam zijn hand uit en streelde haar huid met zijn wijsvinger. Zijn gele vinger. Hij spreidde zijn vingers en liet ze op en neer glijden. Hij kneep hier en daar in haar vlees en trok het omhoog. Hij liet het los en keek hoe de bergjes zakten."

GODS SCHILDERSLINNEN

Als professional heeft hij oog voor de elasticiteit, de textuur en de veerkracht van de huid. Voor zijn beroep is dat noodzaak, omdat de kwaliteit en de levensduur van een tattoo mede hiervan afhangen:

"De huid is een meester in regeneratie, wat betekent dat ook de mooiste tatoeage van de wereld zal verdwijnen als de naalden niet diep genoeg gaan – het zou zijn als de Mona Lisa op zand schilderen."

Bescheiden is hij niet, want Billy noemt de huid "Gods eigen schilderslinnen". De moorden voltrekt hij door op zijn slachtoffers een dodelijke tatoeage aan te brengen, niet met inkt, maar met het extract van giftige planten die hij zelf kweekt in zijn schuilplek in Belvedere, Manhattan. Denk aan giftige planten als vingerhoedskruid, waterscheerling, leverkruid en engelentrompet. Het is een gruwelijke dood.

In Deavers thriller neemt Billy het op tegen Lincoln Rhyme, adviserend forensisch wetenschapper, in een rolstoel zittend na een dwarslaesie. Spannend? Sommige passages zijn dat zeker, maar Deaver kan als het slot nadert het niet nalaten een reeks van ongeloofwaardige en drieste plotwendingen in te bouwen. Billy's favoriete boek – hij verwijst er gretig naar – is *The island of dr. Moreau*, een sciencefictionverhaal van H.G. Wells uit 1896. Dr. Moreau experimenteert op mensen en dieren en creëert zo via vivisectie en chirurgische technieken zogenaamde 'humanimals', schepsels die half dier, half mens zijn. Billy noemt expliciet de 'vogelman'. Dat klopt niet helemaal, want deze mutant treedt niet op in die dystopische roman, maar wel in de verfilming ervan. Wat Billy vermoedelijk aantrekt in dr. Moreau ligt besloten in diens antwoord op de vraag waarom hij juist met mensen experimenteert: "De menselijke gestalte heeft toch waarschijnlijk iets in zich wat sterker aan de artistieke inslag appelleert dan enige dierlijke gedaante." [2] Dat die experimenteerdrijf ontspoort, mag geen verrassing heten.

SLAGERSETALAGE

Er zijn meer thrillers met een huidverslaafde moordenaar. Als veellezers ben ik mij daarbij bewust van de schamperende typering van Willem Frederik Hermans die een lettervreter als ik ten deel valt als "sukkelachtige citatenpikker". [3]



In Greenwich, Zuidoost-Londen, vindt de politie vijf jonge vrouwen, allen ritueel vermoord en gedumpt op een braakliggend terrein vlakbij de Millennium Dome. Het postmortale onderzoek wijst uit dat een vreemd en weerzinwekkend detail de slachtoffers verbindt: meteen na hun dood implanteerde de seriemoordenaar een levend zebrevinkje onder de huid van zijn slachtoffers: "Het vogeltje verzette zich toen hij het erin stopte. Even dacht hij dat het diertje zich zou bevrijden en rond zou vliegen langs het plafond om viezigheid over hem heen te sproeien, maar hij boog zich voorover, drukte de huid dicht en naaide de wond haastig dicht." [4]

Daarnaast heeft de dader seksuele motieven. In politiekringen krijgt hij de bijnaam 'de vogelman' en auteur Mo Hayder nam die term als titel voor haar debuut als thrillerauteur.

De toon is daarmee gezet voor een luguber en duister boek met een beschrijving van de sectieruimte: "vijf aluminium snijtafels, vijf lijken, opengesneden van schaamhaar tot schouders, met de huid los gepeld zodat je rauwe ribben met vet en spiermassa zag. Lichaamssappen dropen in bakken eronder." De huid van de slachtoffers is "dik en blubberig als het vel op een pudding". Het doet rechercheur Caffery overpeinzen hoeveel een gestroopt dood lichaam lijkt op iets uit een "slagersetalage".

En de vogels? Tot hun dood vechten ze tegen hun lot en gaan daarbij zo heftig tekeer dat ze het weefsel van het bot rukken.

VERSHOUDFOLIE

Dan schuift Hayder de seriemoordenaar behoedzaam in beeld. Het is een man met een "glimmend rode huid" met een neiging tot vetzucht, die zich al zijn leven lang schaamt voor zijn uiterlijk en op een afwijzing stuit van alle vrouwen die hij benadert. Via allerlei baantjes komt hij als hulpje terecht bij het anatomielaboratorium van een medische faculteit. Die werkomgeving inspireert hem tot zijn gruweldaden. Als opwarmertje pleegt hij vijf verkrachtingen, maar ziet af van de zesde. Dat zesde slachtoffer is Joni die hij heelhuids naar huis brengt. Zij groeit uit tot zijn fetisj, hij richt zijn huis in met foto's van haar, als een altaar, trakteert haar op drank in het plaatselijk café. Zij – onwetend dat ze de muze is van een moordenaar – wimpelt hem categorisch af, net zoals de andere cafébezoekers hem links laten liggen. Hij is een nobody, een loser, zo onopvallend dat het een ernstige vorm van aanwezigheidszwakte mag heten. In hem brandt echter "zijn levenslange overtuiging dat woede een geboorterecht is." Die woede zwelt aan als Joni een plastisch chirurg bezoekt, trots paradeert met vergrote borsten en voortdurend flirt met andere mannen.

Hij besluit dat Joni alsnog zijn volgende slachtoffer zal zijn. De lezer weet dan al welk lot haar te wachten staat: eerst een gruwelijke dood om daarna seksueel misbruikt worden, want de moordenaar weet dat "doden niet kunnen protesteren tegen prikken, porren, beledigingen en geneukt worden. Hij kan klaarkomen in haar gezicht, haar mond en haar haar." Een necrofiel dus. Vervolgens legt hij het lichaam, gewikkeld in vershoudfolie, in een vrieskist. Om het dode lijf later wederom te kunnen misbruiken. Maar uit ervaring weet hij dat ondanks het herhaalde invriezen het lijf toch snel gaat ontbinden. Zodra dat gebeurt, dumpst hij het lijf. De moordenaar

neemt Joni mee naar zijn huis, ze poeiert hem weer af: lacherig, uitdagend en minachtend. Hij slaat haar neer. Dan zet hij het mes op haar borst, opent die en woelt met zijn vinger erin om het siliconenzakje te verwijderen dat hij behoedzaam op haar buik legt. Dan volgt de andere borst.

VILLEN

Met *Vogelman* vestigde Mo Hayder haar reputatie als auteur van snoeiharde en gewelddadige thrillers. Het niveau van haar debuut haalde ze sindsdien niet meer, ook niet met *Huid*, eveneens een roman over een seriemoordenaar. Iemand die zijn slachtoffers vilt (en eerst oefent op dieren): "Een dier villen is minder moeilijk dan een mens villen. Dat heeft te maken met het feit dat er zo weinig vet in de onderhuidse laag van het dier zit. (...) Het is niet de huid zelf, maar het proces dat hem boeit. Het scheurende gevoel als de onderlaag loskomt van de onderliggende spieren." [5]

Veel mensen benoemen het lezen van thrillers of het bekijken van Netflix-series over crime als hun guilty pleasure. Waarom een excuus zoeken voor lees- en kijkplezier? De wetenschap heeft zich inmiddels ook gebogen over dit leesgedrag. Literatuurwetenschapper Dolf Zillmann benadrukt dat het lezen van thrillers zorgt voor een gevoel van sensatie, het teweegbrengen van ontspanning en een manier om de lezer weg te nemen uit de realiteit. [6] Ik ben er echter allerminst van overtuigd dat het per se een literatuurwetenschapper vereist om deze – nogal voor de hand liggende – hypothese te formuleren. Thrillers kunnen de huidpijn bijna voelbaar maken. Daar wil ik een sardonische kanttekening bij plaatsen van de dichter Alexis de Roode over het gegeven dat vooral vrouwen graag thrillers lezen:

"De verkoop van literaire thrillers maakt duidelijk dat de huisvrouw veel geweld tekortkomt in haar leven." [7]

LITERATUUR

1. Deaver J. *Met huid en haar*. Van Holkema & Warendorf, Amsterdam 2014 [vertaling Mariëtte van Gelder].
2. Wells HG. *Het eiland van dr. Moreau*. Bruna, Utrecht 1980:87 [vertaling: Annemarie Kindt].
3. Hermans WF. *Het Evangelie van O. Dapper Dapper*. De Bezige Bij, Amsterdam 1973:170.
4. Hayder M. *Vogelman*. Luitingh-Sijthoff, Amsterdam 1999 [vertaling: Bob Snoijink].
5. Hayder M. *Huid*. Luitingh-Sijthoff, Amsterdam 2011 [vertaling: Yolande Ligterink].
6. Zillmann D. *The psychology of suspense in dramatic exposition*. In: Vorderer P, Wulff HJ, Friedrichsen M (Eds.). *Suspense: Conceptualizations, theoretical analyses, and empirical explorations*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah NJ 1996:199-231.
7. De Roode A. *Politeia*. In: *Een steen openvrouwen*. Podium, Amsterdam 2017:34-5.

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl

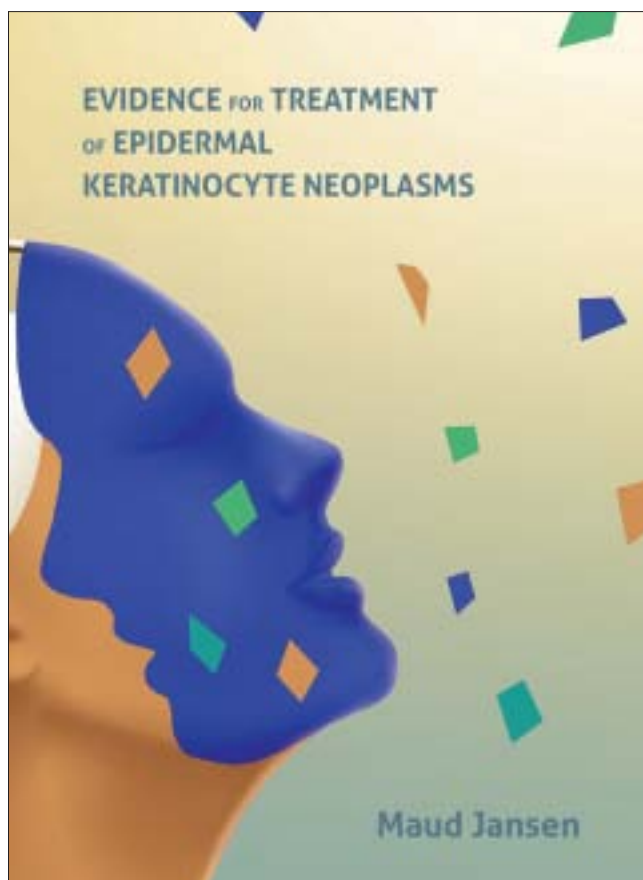


Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms

M. Jansen | Fotografie: vierdrie.nl - Jean scheijen

Op vrijdag 10 mei promoveerde Maud Jansen cum laude aan de Universiteit Maastricht. Zij verdedigde haar proefschrift *Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms* dat geschreven is onder begeleiding van haar promotor prof. dr. P. Steijlen en haar copromotoren dr. K. Mosterd en dr. N. Kelleners-Smeets. In het proefschrift werden diverse (non)-invasieve behandelingen voor epidermale neoplasmata met elkaar vergeleken. De belangrijkste bevindingen staan hieronder beschreven.

In de afgelopen jaren is er een toename in het aantal patiënten met huidkanker en voorlopers daarvan, zoals actinische keratose en morbus. Bowen. Deze toename heeft geleid tot meer onderzoek naar behandelingen van deze aandoeningen. De onderzoeken in het proefschrift zijn gericht op evaluatie van diverse behandelingen van drie veelvoorkomende huidaandoeningen: actinische keratose, m. Bowen en het superficieel basaalcelcarcinoom.



ACTINISCHE KERATOSEN

In **hoofdstuk 2** richten we ons op de behandeling van actinische keratose. In **hoofdstuk 2.1** presenteren we de resultaten van de AKTI-trial. Dit is een prospectieve gerandomiseerde multicenter studie waarbij de 4 meest voorkomende veldbehandelingen van actinische keratose met elkaar vergeleken werden. Tussen november 2014 en maart 2017 werden 624 patiënten geïncludeerd, verdeeld over 4 ziekenhuizen in Zuid-Nederland (Maastricht UMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum en VieCuri Medisch Centrum). Patiënten werden at random toegewezen aan één van de behandelingen: 5% 5-fluorouracilcrème (2 keer per dag gedurende 4 weken), 5% imiquimodcrème (3 dagen per week [ma-wo-vrij] gedurende 4 weken), methylaminolevulinaat (MAL-)fotodynamische therapie (PDT) (één sessie) of 0,015% ingenol mebutategel (3 achtereenvolgende dagen). De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal actinische keratose 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. We vonden dat 12 maanden na behandeling met 5-fluorouracilcrème de meest effectieve behandeling was met een behandelingsucces van 74,7% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 66,8-81,0). Het behandelingsucces van imiquimod, PDT en ingenol mebutate was significant lager met 53,9% (95% BI 45,4-61,6), 37,7% (95% BI 30,0-45,3), en 28,9% (95% BI 21,8-36,3), respectievelijk.

Daarnaast vonden we dat de bijwerkingen vergelijkbaar waren tussen de vier behandelgroepen. In de ingenol mebutategroep was de therapietrouw hoger (98,7%) dan in de 5-fluorouracilgroep (88,7%) en de imiquimodgroep (88,2%). De tevredenheid van de patiënt en de toename van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven waren het hoogst in de 5-fluorouracilgroep. Een goed en uitstekend cosmetisch resultaat werd het vaakst gevonden in de PDT- en ingenol mebutategroep (respectievelijk 96,6% en 95,1%) vergeleken met 90,3% en 89,7% in de 5-fluorouracil- en imiquimodgroep, respectievelijk.

Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

Door de toenemende incidentie resulteert de behandeling van actinische keratose in een aanzienlijke socio-economische belasting voor de (dermatologische) gezondheidszorg. Voor het gevolg op de kosten van de gezondheidszorg is het belangrijk om te weten welke behandeling van actinische keratose het meest kosteneffectief is. In **hoofdstuk 2.2** worden de resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse beschreven. Een economische evaluatie vanuit een gezondheidszorgperspectief werd uitgevoerd om te bepalen welke meest voorgeschreven veldbehandeling de meest kosteneffectieve therapie is. Hierbij werd het daadwerkelijke middelenverbruik gemeten gedurende de AKTI-trial. Alle kosten voorafgaand aan behandeling, behandelkosten en kosten voor nabehandeling werden verzameld. We vonden dat de totale gemiddelde kosten voor 5-fluorouracil aanzienlijk lager waren (€ 433), vergeleken met € 728, € 775 en € 1621 voor respectievelijk imiquimod, ingenol mebutate en MAL-PDT. De resultaten toonden aan dat 5-fluorouracil een dominante kosteneffectieve behandeling was in vergelijking met de andere behandelingen, 12 maanden na behandeling.

Concluderend, 5-fluorouracil was zowel effectiever als kostenbesparend.

MORBUS BOWEN

In **hoofdstuk 3** wordt een andere voorloper van huidkanker beschreven: m. Bowen. Tegenwoordig zijn er veel studies die zich richten op de incidentie van diverse vormen van huidkanker. Er is echter geen onderzoek naar de incidentie van m. Bowen. In **hoofdstuk 3.1** worden de resultaten beschreven van het onderzoek naar de stijging in incidentie van m. Bowen in het MaastrichtUMC+ tussen 2003 en 2013. De resultaten toonden een statistisch significante trend met een aanzienlijke toename van de histologisch bevestigde m. Bowen tussen 2003 en 2013, bij zowel mannen als vrouwen. In **hoofdstuk 3.2** werd met een retrospectieve studie de klinische effectiviteit van drie veelgebruikte behandelingen voor m. Bowen geanalyseerd. In totaal werden er bij 608 patiënten 841 tumoren van histologisch bewezen m. Bowen geïncludeerd die gediagnosticeerd waren tussen 1 januari 2008 en 31 december 2013. De resultaten van deze studie lieten zien dat 5 jaar na behandeling, patiënten behandeld met 5-fluorouracilcrème en PDT meer dan twee keer zoveel kans hadden op behandelfalen vergeleken met patiënten behandeld met conventionele chirurgische excisie. Er werd geen significant verschil gevonden tussen 5-fluorouracilcrème en PDT.

SUPERFICIEEL BASAALCELCARCINOOM

Hoofdstuk 4 is onderverdeeld in twee secties waarin de verschillende aspecten van behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom worden gepresenteerd. Een eerdere studie naar de effectiviteit van verschillende niet-invasieve behandelingen van het superficieel basaalcelcarcinoom liet zien dat na 1 en 3 jaar 5% imiquimodcrème en 5% 5-fluorouracilcrème superieur waren aan MAL-PDT. Er kon echter geen definitieve conclusie getrokken worden over de superioriteit van imiquimodcrème ten opzichte van 5-fluorouracilcrème. In **hoofdstuk 4.1** presenteren we de vijf jaar follow-upresultaten van deze studie waaruit blijkt dat behandeling



Maud Jansen en haar promotor prof. dr. Peter M. Steijlen.

met 5% imiquimodcrème superieur is ten opzichte van zowel MAL-PDT als 5-fluorouracilcrème met een kans op tumorvrije survival van 80,5% voor imiquimod (95% BI 74,0-85,6), 62,7% (95% BI 55,3-69,2) en 70,0% (95% BI 62,9-76,0) voor MAL-PDT en 5-fluorouracil, respectievelijk. Daarom beschouwen we 5% imiquimodcrème als eerste keus non-invasieve behandeling voor de meeste primaire superficieel basaalcelcarcinomen.

De incidentie van superficieel basaalcelcarcinoom stijgt, met name onder jongere patiënten. Bij deze patiënten is mogelijk het cosmetisch resultaat van de behandelingen belangrijker. In **hoofdstuk 4.2** beschrijven we het cosmetisch resultaat na behandeling van bovengenoemde studie uit hoofdstuk 4.1. Vijf jaar na behandeling werd het cosmetisch resultaat beoordeeld door een onafhankelijk onderzoeker op een vierpuntschaal (excellent, goed, matig en slecht). Een goed tot uitstekend cosmetisch resultaat werd gevonden in 89,5% (137/153) van de superficieel basaalcelcarcinomen in de MAL-PDT-groep, in 81,8% (121/148) in de imiquimodgroep en in 84,7% (133/157) in de 5-fluorouracilgroep.

De resultaten lieten zien dat MAL-PDT een statistisch significant beter cosmetisch resultaat had vergeleken met imiquimodcrème en 5-fluorouracilcrème. Echter, in het geval van behandelfalen leidde herbehandeling met chirurgie tot een lagere kans op een goed cosmetisch resultaat. Zoals in hoofdstuk 4.1 beschreven, was er significant vaker behandelfalen na PDT, waardoor er netto geen significante verschillen qua cosmetiek waren. Onze mening blijft dan ook dat gezien de hogere effectiviteit, 5% imiquimodcrème eerste keus non-invasieve behandeling bij de meeste primaire superficieel basaalcelcarcinomen is.

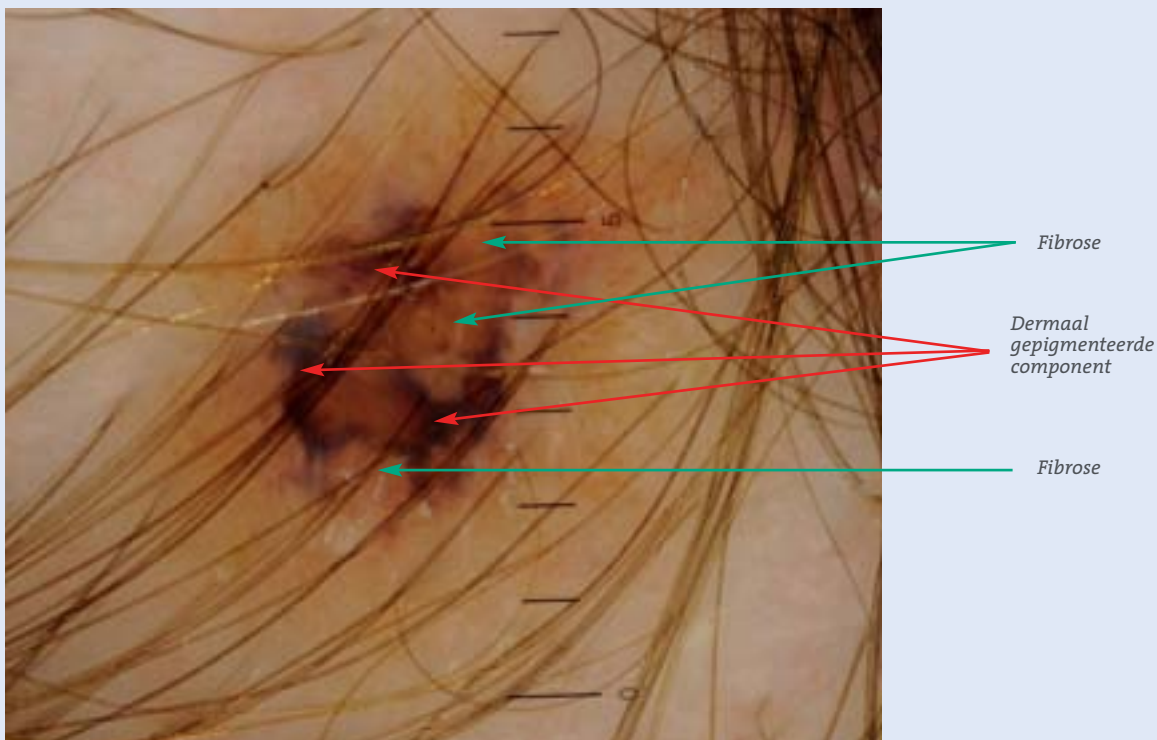
CORRESPONDENTIEADRES

Maud Jansen

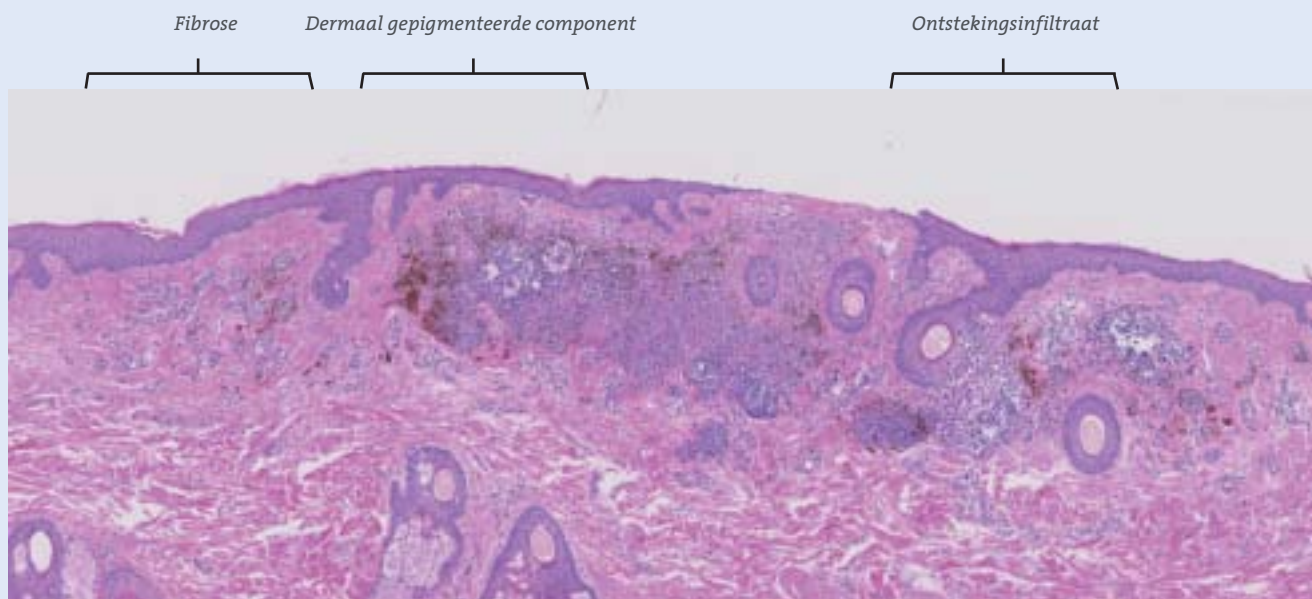
E-mail: maud.jansen@mumc.nl

Antwoorden

1. Figuur 4. We zien macroscopisch een 7 mm grote, symmetrische, matig scherp begrensde, licht- en donkerbruine, centraal licht verheven papel. Dermatoscopisch is het een lastig te interpreteren laesie. Er is geen evident pigmentnetwerk, mogelijk wat plumpe streaks. Wel zijn er enkele donkerbruine globules en dots aanwezig. Centraal valt verder een irregulaire, zwart-blauwe structuur op (rode pijlen) afgewisseld met witte, fibrotische gebieden en erytheem (groene pijlen). Er worden zowel licht- als donkerbruine, zwarte, blauwe en rode kleuren gezien.
2. Differentiaal diagnostisch werd klinisch gedacht aan een atypische naevus of een melanoom. Bij histopathologisch onderzoek werd de diagnose cellulaire blauwe naevus gesteld. Er werd een tweetal componenten van naevoïde cellen in de dermis gezien. Waar de ene component bestond uit nesten gerangschikte naevoïde cellen, was er temidden van deze proliferatie ook een meer dendritische en gepigmenteerde proliferatie van melanocyten. Deze zogenoemde bifasische component is typisch voor een cellulaire blauwe naevus. [1,2] Beide componenten waren positief in de Melan A-kleuring. Er werd geen opvallende mitotische activiteit gezien en er was voldoende involutie richting basaal. Ook de aanvullende MIB-kleuring toonde geen verontrustende delingsactiviteit. Wij denken dat de diepgelegen gepigmenteerde cellen corresponderen met de grillige zwartblauwe structuur die bij dermatoscopie werd gezien. Histopathologisch werden er gebieden met fibrose en ontstekingscellen gezien, die dermatoscopisch correspondeerden met de witte en erythemateuze gebieden (figuur 5). De aanwezigheid van de twee zeer verschillende componenten verklaart dat wij niet het klassieke beeld zien van de homogeen blauwe kleur zoals wij die kunnen verwachten bij een 'gewone' blauwe naevus. De cellulaire blauwe naevus is een variant van een blauwe naevus die vooral wordt gezien onder de leeftijd van 40 jaar. De voorkeurslocalisaties zijn - in tegenstelling tot de klassieke blauwe naevus - de billen en de sacraal regio, gevolgd door de scalp, het gezicht en de extremiteiten. [1] De cellulaire blauwe naevus kenmerkt zich door meer variatie in zowel het histologische als het klinische beeld dan de klassieke blauwe naevus.



Figuur 4. Dermatoscopisch beeld.



Figuur 5. HE-kleuring waarin duidelijk de verschillend gepigmenteerde gebieden kunnen worden herkend.

3. Om een melanoom uit te sluiten werd de laesie geëxcideerd met 2 mm marge. Vanwege de geruststellende uitslag werd er geen verder beleid ingesteld. Patiënte zal in verband met multiële atypische naevi wel onder jaarlijkse controle blijven.

LITERATUUR

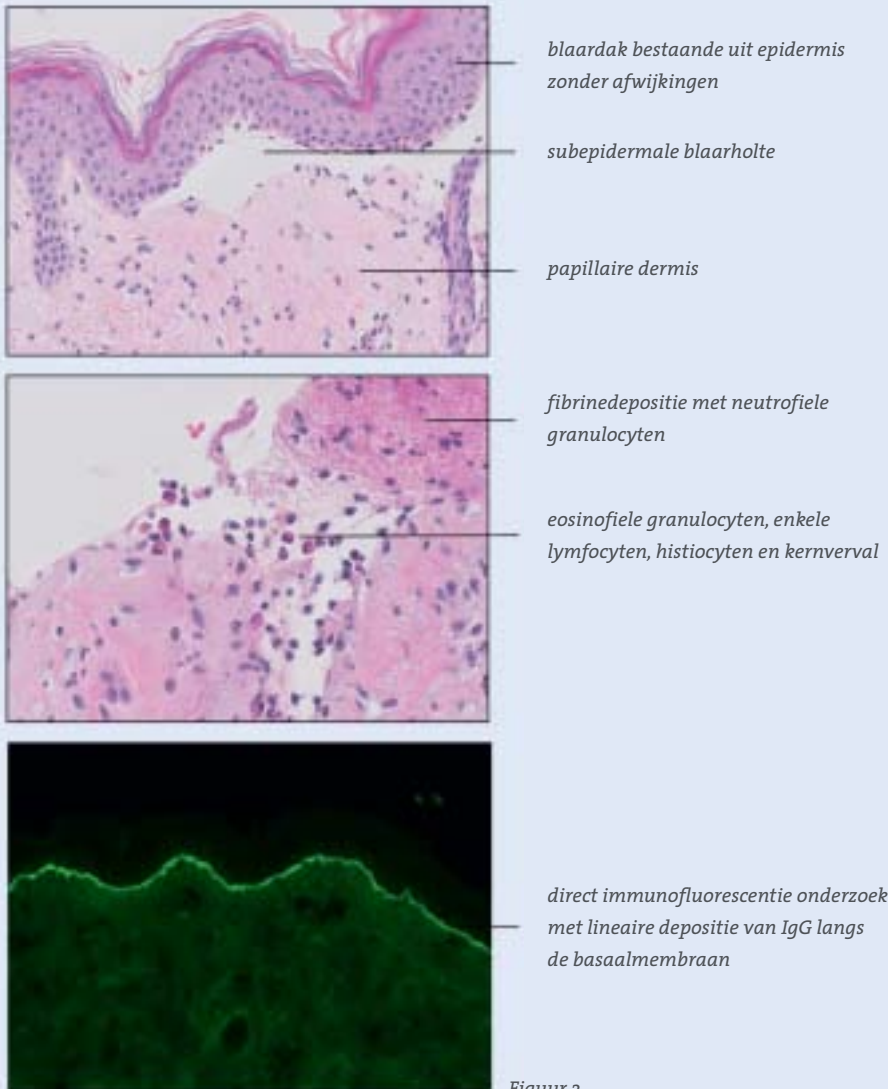
1. Mooi W, Krausz T. *Pathology of melanocytic disorders*, 2nd edition. Chapter 5: Blue naevus and related lesions. Florida: Taylor & Francis Group, 2007.
2. Zembowicz A, Phadke P. Blue nevi and variants: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(3):327-36.

Antwoorden

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

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt dat reikt tot in de diepe dermis met subepidermale splijting. Het blaardak toont overwegend vitale keratinocyten zonder verval of necrose. In de blaarholte is een infiltraat aanwezig van met name eosinofiele granulocyten, enkele neutrofiële granulocyten en lymfocyten. In de oppervlakkige dermis ligt een perivascuair rondkernig ontstekingsinfiltraat met bijmenging van enkele eosinofiele granulocyten. De overige dermis toont geen afwijkingen en de subcutis is niet afgebeeld. Direct immunofluorescentie (DIF)-onderzoek toont een specifiek lineair aankleuringspatroon langs de basaalmembraan voor IgG en C3c in een n-geserreerd patroon. Indirect immunofluorescentie (IIF)-onderzoek toont dakaankleuring op zout-gespleten huid.



Figuur 2.

DIAGNOSE

Bulleus pemfigoïd.

BESPREKING

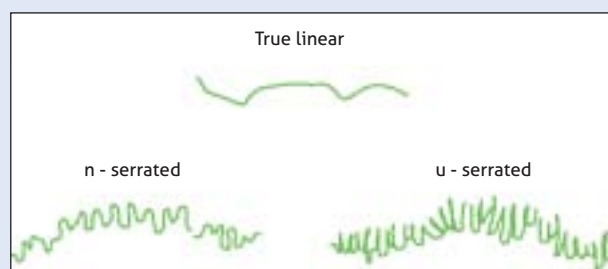
Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende auto-immuun bulleuze dermatose. Het is een ziekte die met name voorkomt bij ouderen boven de 70 jaar waarbij de buik, de elleboogplooien en de knieholtes het meest zijn aangedaan. De ziekte gaat vaak gepaard met hevige jeuk. BP presenteert zich met pral gespannen blaren, gevuld met helder sereus vocht, op een achtergrond van erytheem. Het beeld kan voorafgegaan worden door een prodromale non-bulleuze fase, ook wel non-bulleus cutaan pemfigoïd genoemd. Tijdens deze fase, die enkele weken, maanden of zelfs jaren kan aanhouden, ondervinden patiënten vooral jeuk al dan niet in combinatie met urticariële of eczemateuze huidafwijkingen. Binnen BP zijn verschillende vormen en varianten beschreven, maar in dit artikel beschrijven wij alleen het klassieke beeld.

Het onderliggend mechanisme van BP bestaat uit de vorming van autoantistoffen tegen eiwitten in de basaalmembraan. Deze autoantistoffen zijn gericht tegen verschillende componenten van de hemidesmosomen, namelijk BP180 (BPAG2) en dan met name tegen het extracellulaire domein NC16A, en/of BP230 (BPAG1). De depositie van deze antilichamen leidt tot een inflammatoire respons met complementactivatie, infiltratie van ontstekingscellen, waaronder eosinofiele en neutrofiële granulocyten en het vrijkomen van proteasen en zuurstofradicalen. Als gevolg hiervan treedt er splijting op in de basaalmembraan op het niveau van de lamina lucida.

Het histologisch beeld wordt gekenmerkt door subepidermale blaarvorming waarbij het blaardak overwegend nog intact is. In langer bestaande laesies toont het blaardak een wisselende mate van necrose. Zowel in de blaarholte als in de oppervlakkige dermis wordt een geringe hoeveelheid ontstekingsinfiltraat gezien dat vooral bestaat uit eosinofiele granulocyten met bijmenging van enkele neutrofiële granulocyten, histiocyten en lymfocyten.

DIF-onderzoek op een perilaesionaal huidbiopt toont specifieke lineaire deposities van met name IgG en/of C3c langs de basaalmembraan met soms ook depositie van IgA (maar nooit meer dan IgG). Met IIF-onderzoek met patiëntens serum op 1,0 M zoutgespleten huid, wordt dakaankleuring met autoantilichamen gezien. Tot slot kunnen circulerende autoantilichamen in het serum worden aangetoond met ELISA of immunoblot.

De belangrijkste differentiële diagnose van BP is epidermolysis bullosa acquisita (EBA). EBA is een zeldzame auto-immuun bulleuze dermatose met een variabel klinisch beeld. Zo bestaat er enerzijds de klassieke non-inflammatoire variant van EBA, die vooral voorkomt op de traumagevoelige strekzijden van de extremiteiten. Na trauma treedt genezing op met vorming van littekenweefsel en milia. Anderzijds bestaat er de meer inflammatoire, gegeneraliseerde vorm, met uitgebreide blaarvorming ook op niet-traumagerelateerde plaatsen. Met name deze laatste vorm kan klinisch erg lijken op BP. Net als bij BP is er bij EBA sprake van antilichaamvorming tegen onderdelen van de basaalmembraan. Bij EBA zijn deze autoantilichamen echter gericht tegen collageen VII. Niet alleen klinisch, maar ook histologisch komt EBA sterk overeen met BP. De klassieke non-inflammatoire variant van EBA kan sterk lijken op de celarme variant van BP, terwijl de inflammatoire variant van EBA kan lijken op de eosinofiele variant van BP. Zowel DIF-onderzoek, IIF-onderzoek, ELISA en de immunoblot zijn van belang om verschil te maken tussen BP en EBA. Gronings onderzoek heeft aangetoond dat het vaststellen van het serratiepatroon bij DIF-onderzoek van belang is om te discrimineren tussen BP en EBA. Bij BP wordt bij DIF-onderzoek een n-geserreerd patroon gezien en bij EBA een u-geserreerd ('grassprietten') patroon gezien (figuur 3). Dit verschil berust op het feit dat het antigeen waartegen de autoantistoffen zijn gericht in EBA (collageen VII) dieper in de basaalmembraan ligt dan in BP (BP180/BP230). Van dit feit wordt ook gebruikgemaakt bij IIF-onderzoek op zoutgespleten huid. Zoutgespleten huid splijt namelijk altijd in hetzelfde vlak in de basaalmembraan (op het niveau van de lamina lucida) waardoor BP180/BP230 in het blaardak en collageen VII in de blaarbodem komt te liggen. Hierdoor wordt bij IIF een dakaankleuring gezien bij BP terwijl een bodemaankleuring wordt gezien bij EBA.



Figuur 3. (adapted from 'Tyler WB. Application of direct immunofluorescence for skin and mucosal biopsies: a practical review. In: Lin F, Prichard J. (eds) Handbook of practical immunohistochemistry. New York, NY: Springer, 2011')

Tabel. Bulleus pemfigoïd, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Stevige blaren	Subepidermale blaarvorming
Positief Nikolsky II-fenomeen	Destructie van BP180 en/of BP230 in perilaesionale huid met beginnende blaarvorming
Erythemateuze achtergrond	Perivasculaire ontstekingsinfiltraat met overwegend eosinofiele granulocyten

LITERATUUR

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



Erelid Bernd Arents: "Respect is de basis"

F. Meulenberg | Fotografie: Lies Rijkse

In mei kreeg Bernd Arents het erelidmaatschap van de NVDV uitgereikt tijdens de Algemene Ledenvergadering in Utrecht. Voor het eerst in de geschiedenis ging die huldeblijk daarmee uit naar iemand afkomstig uit patiëntenkringen. Onmiskenbaar groot is zijn inhoudelijke inbreng in de richtlijnen rosacea, handeczeem, constitutioneel eczeem inclusief het addendum over ureum, alsook de leidraad corticosteroïden. Met de jaren ontwikkelde hij zich ook op wetenschappelijk gebied, zelfs in die mate dat hij lid is van de Autorisatiecommissie van de NVDV alsmede lid van de Toetsingscommissie Dupilumab. Een kennismaking met een man die voor veel dermatologen al een vertrouwd gezicht is.



Erelid Bernd Arents (links) met zijn begeleider/buddy Jan Schouten op het podium tijdens de ALV.

Wie is Bernd Arents?

"Wat een moeilijke vraag! Ik ben geboren in 1964, met vrijwel vanaf mijn geboorte ernstig eczeem, wat nooit is weggegaan. Qua gezondheid trof ik het niet want naast eczeem kreeg ik nog diverse, ernstige aandoeningen. Dat maakt het leven enorm ingewikkeld en beperkt. Dus de energie en mogelijkheden die ik heb, steek ik in mijn vrijwilligerswerk." Arents is een beminnelijk mens. Dat blijkt ook uit zijn levensvisie: "Ik probeer te leven volgens de zogenoemde *Four Agreements*: wees onberispelijk in je woorden, vat niets persoonlijk op, ga niet uit van vooronderstellingen en doe altijd je best. Verder leef ik heel geordend en gedisciplineerd. Dat maakt het me makkelijker om te gaan met mijn beperkingen." Met vederlichte knipoog: "Beetje zen."

ERKENNING

Heeft het erelidmaatschap voor u speciale betekenis?

"Ik vind het een waanzinnige eer. Kon mijn oren niet geloven toen ik het hoorde. In 2008 kreeg ik een lintje en dat was al heel bijzonder. Maar dit is toch anders. Om als patiënt deze eer te krijgen, is geweldig. Niet alleen voor mij als persoon, maar ook voor de patiënt in het algemeen. Die doet er blijkbaar toe. En ook voor mijn ouders: het is al zorgelijk als je kind ziek is, en zij genieten met mij mee in de dingen die ik doe, dus ook dit. Ze zijn zo trots!"

Als kind kreeg u last van constitutioneel eczeem. In hoeverre bleek die aandoening voor u bepalend voor uw verdere leven?

"Ik was vijf dagen oud toen het eczeem begon. Ernstig, en een hel voor mijn ouders. Ik kan me geen Bernd voorstellen zonder

eczeem, dus ik weet niet in hoeverre het bepalend was voor mijn vorming en mijn leven, want er was nooit een alternatief. In 1996 besloot ik bewust vrijwilliger te worden bij de VMCE om zo het ellendige van het hebben van eczeem om te zetten in iets positiefs, namelijk iets doen voor andere mensen met eczeem. Dat heeft me veel gebracht, meer dan ik voor mogelijk had gehouden.”

Wat heeft de aandoening u geleerd?

“De aandoening zelf heeft me niet zoveel geleerd”, daarover laat Arents geen misverstand bestaan. Er is echter wel een bijvangst: “Omdat ik ook met andere aandoeningen te maken kreeg, heb ik wel geleerd dat het niet zozeer gaat om de aandoening zelf, maar hoe jij er als persoon mee omgaat. Je kunt meegaan in het drama, maar ook benutten wat nog wel kan. Dat gaat niet zomaar, daarin heb ik veel geïnvesteerd. Dat lukt de ene dag overigens beter dan de andere.”

Op officiële ranglijstjes met ziektelast scoren huidaandoeningen in de regel laag. Hebt u mogelijk een verklaring hiervoor?

“Bij constitutioneel eczeem is de makkelijke verklaring dat de meeste een milde vorm hebben. Daardoor is de gemiddelde ziektelast redelijk laag. Terwijl die bij een selecte groep enorm hoog is en daardoor wordt onderschat.”

WEDERZIJD'S RESPECT

U was jarenlang bestuurslid van de VMCE. Patiëntenverenigingen hebben het, zoals bekend, lastig om voldoende leden te houden en te werven. Wat is het bestaansrecht van een patiëntenvereniging?

“Dat bestaansrecht is er nog steeds, maar is erg aan het veranderen. Voor de komst van internet was een patiëntenvereniging dé plek voor informatie en onderling contact. Die rol is overgenomen door websites en door fora en Facebookgroepen. De andere taak van de patiëntenvereniging, de belangenbehartiging, is ook enorm veranderd. En daar ligt, denk ik, het bestaansrecht voor nu en in de toekomst.” Hij heeft de tijdgeest zien veranderen: “Vroeger mocht je blij zijn als iemand je mening als patiënt vroeg, nu worden patiëntenvertegenwoordigers geacht deel te nemen in medicijnontwikkeling, richtlijnen, ziekenhuis-audits, vergoedingen en zoveel meer. Dat vereist meer kennis. Maar daar ligt tegenwoordig wel het bestaansrecht.”

Hoe zouden dermatologen daaraan een bijdrage kunnen leveren?

Ad rem en wervend: “Door in ieder geval hun patiënten met eczeem op zijn minst te wijzen op de VMCE. En dat heb ik niet bedacht, dat staat gewoon in de richtlijn constitutioneel eczeem, al sinds 2006.”

Wat hebt u van dermatologen geleerd?

“Dat het een ingewikkeld, divers en boeiend vak is. Dat het een visueel vak is, waarbij je ook visueel moet kunnen onthouden hoe de ziektegeschiedenis is verlopen, ongeacht het verhaal van de patiënt. Dat het tevens lastig is om inzicht te krijgen in hoeverre een huidziekte het leven van een patiënt beïnvloedt. Zeker als daarvoor weinig spreekuurtijd is gereserveerd.” Arents vat zijn boodschap samen: “Zoals bij alles geldt: als je een kijkje in de keuken kunt nemen, leer je ook de andere kant kennen.”

En andersom, wat hebben dermatologen van u geleerd?

Het is moeilijk om in andermans hoofd te kijken. Wat ik wel

merk, is dat de dermatologen die ik meemaak in de richtlijn-werkgroepen ontzettend respectvol zijn jegens mij en mijn inbreng. Ik vind dit ook een compliment voor de NVDV; ik hoor namelijk wel eens verhalen van andere wetenschappelijke verenigingen. Dat betekent dat zij mijn inbreng relevant vinden. Die inbreng verschilt enorm. Soms is dat een illustratieve anekdote uit mijn eigen patiëntervaring, of via de VMCE. Soms is dat puur methodologisch op basis van opgedane kennis.” Hij blijkt een meester in bescheidenheid: “Wat ik hoop dat ze van me leren, is dat wij patiënten ertoe doen, dat methodologie te leren is, dat *real-world experience* belangrijk is, en dat we volwaardige gesprekspartners kunnen zijn. Zoals iemand ooit zei: ‘We patients do not want to be on the menu, we want to sit at the table’. Of in professor Hywel Williams’ woorden: ‘Patients are our colleagues’. Maar dan moet je wel elkaars taal kunnen spreken, en dat is wat ik me eigen heb gemaakt.”

HELDEN EN VRIENDEN

Wat maakt in uw ervaring een dermatoloog tot een goede dermatoloog?

“Ik maak geen onderscheid tussen goed of minder goed, bij welke dermatoloog dan ook. Ook omdat dit vaak subjectief is. Niet elke patiënt is hetzelfde en heeft dezelfde interactie nodig. De ene patiënt vindt een rationele benadering fijn, de andere een meer coachende en ondersteunende rol. Dus de essentie is dat een dermatoloog een goede behandelrelatie kan aangaan met zijn patiënt. Dit was ook het motto van mijn persoonlijke held, professor Carla Bruijnzeel-Koomen. En niet zonder reden. Ze was visionair, ook op het gebied van patiëntenparticipatie.”

Wat maakt het werk van de autorisatiecommissie voor u zo boeiend?

“Een richtlijn is bedoeld voor artsen maar ook voor patiënten. Als een tool voor het ‘Samen Beslissen’. *Benefits and harms*. Vandaar het belang. Dus zo kijk ik er ook naar, en geef daar zo nodig commentaar op. Verder is het pure methodiek die ik beoordeel op zorgvuldigheid. Wat me soms raakt, is de ziektelast. Ik weet nog goed toen ik de richtlijn voor hidradenitis suppurativa las. ‘Arme mensen’, dacht ik, ‘wat een verschrikkelijke ziekte’. Wat mij evenzeer opviel, is de zorgvuldigheid van de dermatologen bij het maken van die richtlijn. De liefde voor hun vak, hun kennis en de betrokkenheid bij hun patiënten. Het heeft me zoveel geleerd. Ik zou nu niet zijn waar ik ben, zonder deze commissie. In die commissie heb ik ook Esther van Zuuren leren kennen. Zij is dermatoloog aan het LUMC en mijn mentor in het doen van systematische reviews en het maken van GRADE-compliant richtlijnen. Een enorme boost voor mijn kennis. We publiceren nu samen en ze is uitgegroeid tot een dierbare vriendin. Ik ben daar oprecht heel dankbaar voor. Ik ben een gelukkig mens.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Standpuntbepaling nieuwe geneesmiddelen

M.S. de Bruin-Weller¹, E.M.G.J. de Jong², K. Geelen-Korenberg³ | Fotografie: 123rf.com

Steeds vaker krijgen de NVDV en Domeingroepen het verzoek een standpunt in te nemen over een nieuw geneesmiddel. Het gaat met name om dure nieuwe geneesmiddelen. Een standpunt vanuit de NVDV wordt geformuleerd nadat de vergoedingsstatus is goedgekeurd, maar voordat het middel in de richtlijnen van de NVDV is opgenomen. Het standpunt is vooral van belang voor ziekenhuizen waar de apotheek of directie eerst vraagt om opname van het geneesmiddel in een richtlijn, of vraagt om een standpunt van de NVDV alvorens te willen inkopen. Het proces van richtlijnherziening duurt echter lang, wat innovaties en behandelingsmogelijkheden belemmert zolang de richtlijn uitblijft. De NVDV heeft er nu voor gekozen dit te ondervangen door het uitbrengen van een *Standpunt nieuwe geneesmiddelen* - niet te verwarren met de andere 'Standpunten' van de NVDV. Een *Standpunt nieuwe geneesmiddelen* is een document dat, breed gedragen binnen de NVDV, aangeeft dat het nieuwe geneesmiddel moet worden toegevoegd aan het behandelarsenaal voor patiënten en preludeert op de plek die het nieuwe geneesmiddel naar verwachting krijgt in de desbetreffende richtlijn(en). De NVDV is eigenaar van dit document. Door een procedure hiervoor op te stellen, kunnen we aanvragen hiervoor zorgvuldig en uniform oppakken, waar dit voorheen op uiteenlopende manieren kon gebeuren. Zo ontstaat nu voor alle partijen duidelijkheid.

De procedure is door het bestuur op 17 mei voorgelegd aan de Algemene Ledenvergadering. Voorafgaand aan het opstellen van de procedure is overleg gevoerd met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) die al ruimere tijd vergelijkbare standpunten uitbrengt.

Op basis van informatie vanuit de NVR ontwikkelde de NVDV een eigen procedure (zie tabel). Deze is tevens te vinden op de NVDV-website onder Kwaliteitsdocumenten: Standpunt nieuwe geneesmiddelen. Naast het opstellen van een procedure zijn er inhoudelijke criteria vastgelegd waaraan het Standpunt nieuwe geneesmiddelen moet voldoen, deze zijn als volgt:

1. Is er sprake van een nieuwe markt of vervangingsmarkt?
 - a. Bij vervangingsmarkt: aansluiten bij aanbeveling van richtlijn die betrekking heeft op deze groep medicijnen (bijvoorbeeld anti-IL17 middelen), verwijzen naar betreffend hoofdstuk.
 - b. Bij nieuwe markt: plaatsbepaling ten opzichte van andere medicatie, zie ook de tekstbox Horizonscan.
2. Indicatie versus label.
3. Eventuele beperkingen ten aanzien van het voorschrijven: expertisecentra of iedereen, toetsing etc.
4. Specifieke aanbevelingen voor veiligheid/subpopulaties zoals bijvoorbeeld ouderen, zwangerschap.

Tekstbox Horizonscan Geneesmiddelen

De Horizonscan Geneesmiddelen is een integraal, openbaar en zo objectief mogelijk overzicht met innovatieve geneesmiddelen die naar verwachting op de markt verschijnen en de mogelijke impact hiervan. Tevens monitort zij ook de indicatie-uitbreidingen van bestaande innovatieve geneesmiddelen en zorgt dat de belanghebbende partijen op de hoogte zijn van de ontwikkelingen. De Horizonscan richt zich op de intramurale en extramurale geneesmiddelen en kijkt twee jaar vooruit. De opsteller hiervan is het Zorginstituut Nederland in samenwerking met andere overheidsorganen en branchepartijen. Ook werkt men samen met tientallen experts (onder andere medisch specialisten) om een volledig beeld van de ontwikkelingen te krijgen. De Horizonscan bestaat uit verschillende werkgroepen. Namens de NVDV nemen de dermatologen Elke de Jong en Marjolein de Bruin deel aan de werkgroep Chronische Immunziekten.

¹ Dermatoloog, UMC Utrecht

² Dermatoloog, Radboudumc Nijmegen

³ Coördinator Kwaliteit en Beleid, NVDV



Tabel: Procedure.

Stap	Tijd
Het bureau van de NVDV checkt of de documentatie volledig is/voldoende is: - Zijn alle benodigde dossiers van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), European Medicines Agency (EMA) en Zorginstituut Nederland (ZiNL) toegevoegd? Zo niet: opvragen. - Indien gereed: het bestuur informeren.	1 week
Het Bestuur van de NVDV besluit het verzoek al dan niet uit te zetten en geeft via het bureau opdracht aan de desbetreffende domeingroep(en) om een Standpunt nieuwe geneesmiddelen voor te bereiden.	2 dagen
De domeingroep wijst 1 of 2 personen aan die de documentatie beoordelen en een concept opstellen van het Standpunt nieuwe geneesmiddelen. - Minimaal 1 persoon is vanuit de richtlijnwerkgroep daarbij betrokken. - Alle leden van de domeingroep en de betrokkenen vanuit de richtlijnwerkgroep vullen een belangenverklaring, voorafgaand aan de beoordeling te sturen naar NVDV-bureau. Het bestuur bekijkt die verklaringen binnen een week. - Het concept Standpunt nieuwe geneesmiddelen wordt afgestemd met de gehele domeingroep en de voorzitter van de desbetreffende richtlijnwerkgroep. De voorzitter of secretaris van de domeingroep verstuurt het concept Standpunt nieuwe geneesmiddelen naar het NVDV-bureau.	3 weken
Het NVDV-bureau legt conceptstandpunt ter becommentariëring voor aan de leden van de NVDV.	3 weken
Het NVDV-bureau verzamelt en verwerkt het commentaar, legt dit voor aan de Domeingroep die eventuele wijzigingen doorvoert.	1 week
Het Standpunt nieuwe geneesmiddelen wordt ter accordering voorgedragen aan het bestuur die dit beoordeelt en goedkeurt of afwijst. Het NVDV-bureau koppelt het Standpunt terug aan de aanvrager en plaatst dit op de website van de NVDV.	2 weken
Het Standpunt nieuwe geneesmiddelen wordt daarnaast ook zo spoedig mogelijk gepubliceerd in het NTvDV, op de verenigingspagina's. In het tijdschrift staat als auteur vermeld 'de domeingroep' met als correspondentieadres: secretariaat@nvdv.nl .	
Totaal aantal weken	10 - 12 weken

CORRESPONDENTIEADRES

Kim Geelen

E-mail: k.geelen@nvdv.nl



"Dokter ... uw voorschrift is niet leverbaar"

Handelspreparaten, apotheekbereidingen en doorgeleverde bereidingen uitgelegd

K. de Vries¹, M.E. van Renselaar², E.I. Plasmeijer^{3,4}, A. Galimont-Collen⁵ | Fotografie: 123rf.com

In de praktijk komt het dagelijks voor dat een patiënt of apotheek vraagt om een alternatief voor een geneesmiddel, omdat het voorgeschreven geneesmiddel niet leverbaar is. Met enige regelmaat is ook het alternatief niet leverbaar. Er moet dan worden gekozen voor een meer invasieve behandeling of voor uitstel van een behandeling. In oktober 2017 heeft de Domeingroep Dermatotherapie een enquête verstuurd om te inventariseren welke knelpunten er zijn in de aanpak van en omgang met dit probleem. In dit artikel presenteren wij de resultaten en hopen enkele handvatten en informatiebronnen te verschaffen voor gebruik in de praktijk.

RESULTATEN ENQUÊTE

De in 2017 verstuurde enquête bestond uit 4 vragen, waarbij na elke vraag ruimte aanwezig was voor op- en aanmerkingen. De enquête is verstuurd door de NVDV naar alle leden. In totaal 161 mensen hebben deze ingevuld (19% respons) (zie tabel 1).

Een aanzienlijk deel van de respondenten weet niet of onvoldoende waar informatie te vinden is over niet-leverbare geneesmiddelen, maar heeft die behoefte wel. Ook het verschil tussen een handelspreparaat en een doorgeleverde bereiding is niet iedereen duidelijk, evenals de vergoedingssystematiek hiervan.



Tabel 1: Resultaten enquête Dermatica.

Vraag	Aantal ja	Aantal nee	Geen antwoord
Weet u waar u informatie kan vinden over niet meer leverbare dermatologische geneesmiddelen?	37	122	2
Heeft u behoefte aan een maandelijks update via de nieuwsbrief over veranderingen in de leverbaarheid en vergoeding van dermatologische geneesmiddelen?	141	17	3
Weet u het verschil tussen een handelspreparaat en een doorgeleverde bereiding?	72	87	2
Weet u hoe de vergoedingssystematiek is van een handelspreparaat en een doorgeleverde bereiding?	16	144	1

HANDELSPREPARATEN

Handelspreparaten zijn geneesmiddelen die opgenomen zijn op een lijst met binnen de EU geregistreerde producten. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) toetst de werkzaamheid, kwaliteit en veiligheid van deze geneesmiddelen. Als een geneesmiddel goedgekeurd is, dan krijgt het een handelsvergunning en volgt toelating op de markt. Dit betekent niet altijd dat het middel dan ook vergoed wordt. De Zorgverzekeringswet regelt of een verzekerde aanspraak maakt op de verstrekking van een genees- of hulpmiddel. Informatie over de vergoeding van handelspreparaten en doorgeleverde bereidingen is te vinden via www.medicijnkosten.nl. Hier vindt men ook een indicatie van de kosten, waarbij afleverkosten die de apotheek berekent buiten beschouwing blijven.

BEREIDINGEN

Er zijn verschillende situaties in de dermatologie waarin een handelspreparaat niet voldoet.

1. Een handelspreparaat is niet beschikbaar en er is geen substitutie of import mogelijk.
2. Een handelspreparaat is niet in juiste sterkte beschikbaar. Deze situatie doet zich voor wanneer de zorg voor de patiënt een geneesmiddel met een sterkte vereist die afwijkt van de sterkte in de standaardtherapie of bij patiënten die in het kader van hun behandeling een opbouw- of afbouwschema moeten volgen.
3. Een handelspreparaat is niet in juiste farmaceutische vorm beschikbaar. Er is sprake van overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het geregistreerde geneesmiddel.
4. De huid is dusdanig aangedaan dat men niet kan uitkomen met een handelsproduct.

¹ Dermatoloog, Ommelander Ziekenhuis, Groningen

² Poliklinisch apotheker, Ommelander Ziekenhuis, Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Goes

⁵ Dermatoloog, Dermateam, Middelburg

Vergeleken met andere specialismen spelen apotheekbereidingen binnen de dermatologie een relatief grote rol. In 2006 en 2013 waren respectievelijk 3.4% en 2.4% van alle terhandstellingen in de apotheek een apotheekbereiding. Van de apotheekbereidingen is 62.1% een dermaticum. [1]

Apotheekbereiding

Onder voorwaarden mag een apotheker zelf geneesmiddelen bereiden: de apotheekbereiding.

Apotheekbereidingen voor de eigen patiënt, in de eigen apotheek, vallen niet onder de wet- en regelgeving van de handelspreparaten. Daarnaast is geen productie- en handelsvergunning nodig om op kleine schaal geneesmiddelen voor eigen patiënten te bereiden in de apotheek. Deze bereidingen moeten duidelijk meerwaarde hebben voor de patiënt en komen niet per definitie voor vergoeding in aanmerking.

Naar schatting beschikt ongeveer 1/6 van de openbare apotheken in Nederland nog over faciliteiten om geneesmiddelen te bereiden. Het is echter niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen apotheken die alleen aseptische bereidingen doen (medicatie voor parenterale toediening) en apotheken die dermatica bereiden. In werkelijkheid zal minder dan 1/6 deel van de openbare apotheken nog dermatica bereiden. Een apotheek die niet over bereidingsfaciliteiten beschikt, maar wel een recept ontvangt voor een geneesmiddel dat moet worden bereid, kan dit bestellen bij een bereidende apotheek die voldoet aan de wet- en regelgeving. In de praktijk zijn dit de bekende grootbereiders. Enkele voorbeelden van grootbereiders zijn Fagron, Spruyt-Hillen en Pharmaline.

Doorgeleverde bereiding

Het collegiaal doorleveren van bereidingen door apothekers is officieel in strijd met de Geneesmiddelenwet (Gnw) en Richtlijn 2001/83/EG. Naar de mening van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) voorziet collegiaal doorleveren echter in een behoefte en wordt daarom in Nederland onder strikte voorwaarden toegestaan [2]:

- Er is geen geregistreerd adequaat alternatief commercieel beschikbaar in Nederland.
- De doorgeleverde bereiding is op productniveau aangemeld bij de G-Standaard van Z-Index.
- Per doorgeleverde bereiding is een productdossier voorhanden.
- De productie vindt volgens Good Manufacturing Practices (GMP) plaats.
- Er is een functionerend farmacovigilantiesysteem en bijwerkingen worden bij Lareb gemeld.
- Reclame is niet toegestaan.

Een groot deel van de apotheekbereidingen zijn gestandaardiseerde voorschriften. De grootbereiders die aan bovenstaande voorwaarden voldoen, produceren deze geneesmiddelen op voorraad en mogen deze bereidingen doorleveren aan apotheken, die het op hun beurt ter handstellen aan de patiënt. Doorgeleverde bereidingen zijn opgenomen in de Z-index en hebben een vergoedingsstatus.

Stappenplan bij keuze voor bereidingen (figuur 1)

Bij het voorschrijven van een dermatologische apotheekbereiding heeft een landelijk gestandaardiseerd voorschrift [3] de voorkeur. Bij een gestandaardiseerd voorschrift maakt men een bereiding volgens een vaste samenstelling en bereidingswijze. Van een landelijk gestandaardiseerd voorschrift is de farmacotherapeutische rationaliteit als positief beoordeeld en zijn de samenstelling, stabiliteit en gebruikstermijn vooraf onderzocht. De kwaliteit van deze preparaten controleert het Laboratorium van Nederlandse Apothekers (LNA). Voor FNA-preparaten is altijd een bijsluiter beschikbaar.

In 2004 zijn de *Multidisciplinaire Afspraken Dermatologische Apotheekbereidingen* gepubliceerd. In deze gezamenlijke uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) zijn afspraken vastgelegd die een basis vormen voor een goede samenwerking tussen dermatologen en apothekers. Samenwerkingsafspraken en rationele voorschriften zijn opgenomen in *Dermatica op Recept* en zorgen ervoor dat de patiënt een therapeutisch rationeel preparaat krijgt met een goede ontwerp kwaliteit.

Als gebruik van een landelijk gestandaardiseerde apotheekbereiding niet mogelijk is, heeft een regionaal gestandaardiseerd voorschrift de voorkeur. Een regionaal gestandaardiseerd voorschrift is een preparaat waarvan de farmacotherapeutische rationaliteit en technische kwaliteit op het regionale farmacotherapeutisch (transmuraal) overleg (FT(T)O) zijn vastgesteld. De kwaliteit van het afgeleverde product moet de apotheker zelf garanderen, en is dan beter gegarandeerd dan bij een niet-gestandaardiseerde apotheekbereiding.

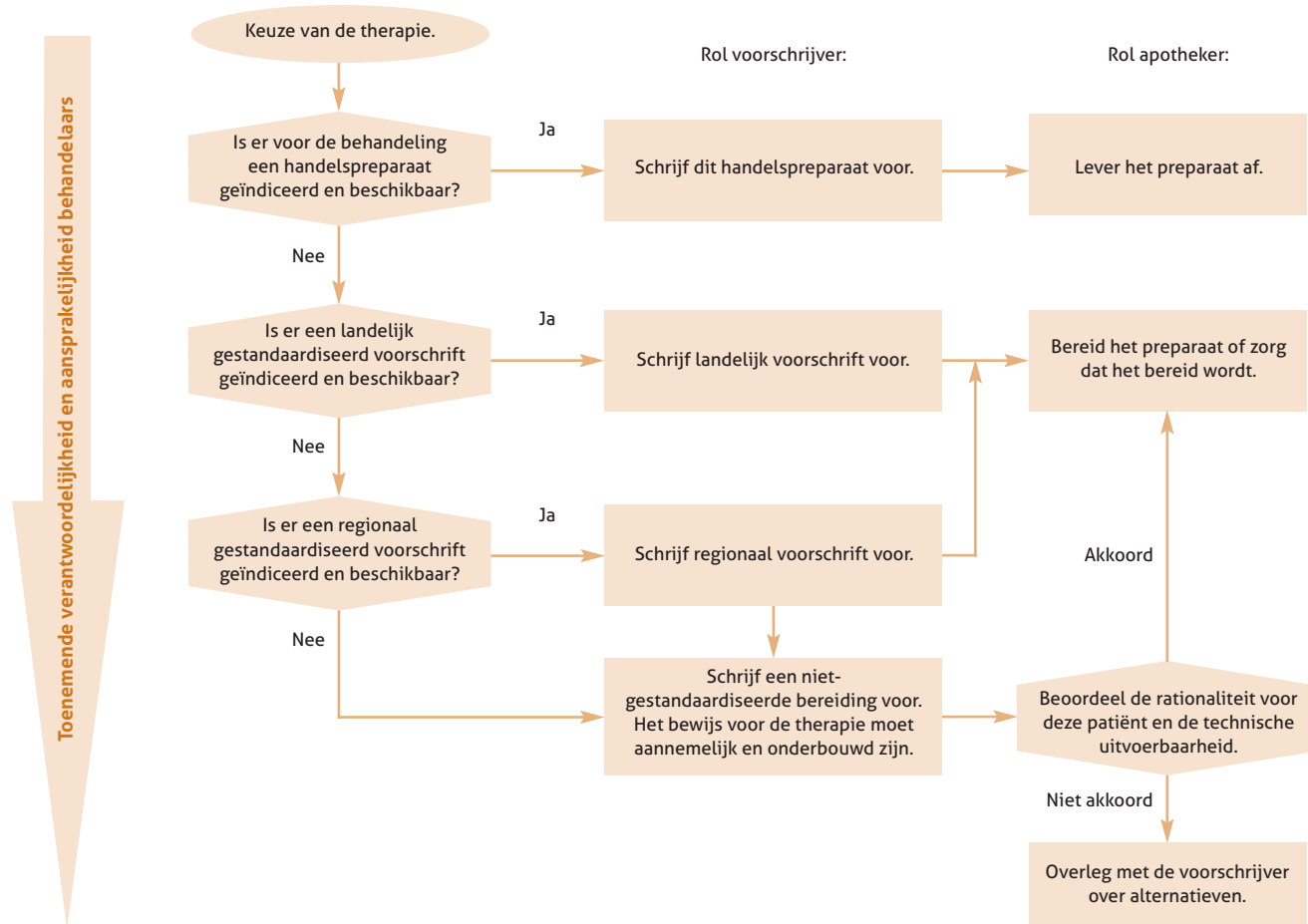
Als geen gebruik van een landelijk of regionaal gestandaardiseerde apotheekbereiding mogelijk is, kan men een individuele niet-gestandaardiseerde apotheekbereiding voorschrijven. Het nadeel van dit soort bereidingen is dat slechts één voorschrijver en één bereider verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit van de farmacotherapie en dat validatie van de technische kwaliteit maar beperkt mogelijk is. Bij een niet-gestandaardiseerd voorschrift zijn het ontwerp van samenstelling en bereidingswijze niet gevalideerd. De apotheker kan tot op zekere hoogte de bereidingswijze vooraf valideren.

De apotheker beoordeelt de te verwerken hulpstoffen, zoals conserveermiddelen, anti-oxidantia of smaakstoffen, en de verpakkingsmaterialen. Van het totaalontwerp schat hij in of de houdbaarheid toereikend zal zijn voor de duur van de farmacotherapeutische behandeling.

Als er wijzigingen of aanpassingen van het voorschrift nodig zijn, dan overlegt de apotheker waar nodig met voorschrijver en patiënt.

BESCHIKBAARHEID GENEESMIDDELEN

De laatste jaren zijn regelmatig farmaceutische producten niet leverbaar. Recent was in het nieuws [4] dat er in 2018 meer producten niet leverbaar waren dan in 2017. Dit is vervelend voor de patiënt, apotheker en voorschrijver.



Figuur 1. Landelijke afspraken over voorschrijven doorgeleverde bereidingen. (Bron: *Dermatica op recept*)

Als geneesmiddelen landelijk niet beschikbaar zijn en het tekort waarschijnlijk langer dan 14 dagen gaat duren, wordt dit gemeld op KNMP Farmanco. [5] Daarmee is dit hét meldingsloket voor de actuele beschikbaarheid van geneesmiddelen. De website geeft aan welke geneesmiddelen niet beschikbaar zijn, wat de oorzaak is, hoe lang dit probleem gaat duren en welke oplossing of alternatieven mogelijk zijn.

Wanneer toch behandeling nodig is, dan is vervanging van het niet-beschikbare geneesmiddel aan de orde (zie ook figuur 2). Soms is het mogelijk hetzelfde geneesmiddel in een andere sterkte met een aangepaste dosering of in een andere basis mee te geven. Als dat niet mogelijk is, bekijkt men de mogelijkheid het voorgeschreven middel te vervangendoor een ander geregistreerd geneesmiddel. Therapeutische alternatieven zijn te vinden in het *Informatorium Medicamentorum*, het *Farmacotherapeutisch Kompas* of *richtlijnen*. Als laatste optie valt het importeren van een geneesmiddel te overwegen. Hiervoor is dan een artsenverklaring nodig. [6] Een apotheekbereiding zou enkel in het uiterste geval een optie kunnen zijn, mits dit technisch haalbaar is.

De Domeingroep Dermatotherapie streeft ernaar alle dermatologen zo goed mogelijk te voorzien van benodigde informatie en bronnen om dit probleem zo goed en efficiënt mogelijk

te kunnen aanpakken, onder andere door maandelijks een update van de niet-leverbare dermatologische producten te geven.

OVERLEG OVER ALTERNATIEVEN

Als een dermatoloog uit noodzaak moet uitwijken naar een alternatief, dan moet de apotheker overleggen met de voorschrijver. Overleg tussen apothekers en voorschrijvers over geschikte alternatieven bij het niet-leverbaar zijn van het voorgeschreven geneesmiddel kost veel tijd. Dermatologen hebben veelal te maken met veel verschillende apotheken, apothekers hebben te maken met veel verschillende voorschrijvers. Het is aan te raden om, waar mogelijk, afspraken te maken met de lokale apothekers, over hoe te handelen als een bepaald geneesmiddel niet leverbaar is. De poliklinische apotheek kan hierin een spilfunctie hebben als contactpersoon tussen de dermatologen en de lokale apothekers. De lokale apothekers kunnen op hun beurt de afspraken met de dermatologen gebruiken om de huisartsen te adviseren over alternatieven. Als voorbeeld hiervan: In het Ommelander Ziekenhuis heeft de poliklinische apotheker een substitutielijst opgesteld in samenspraak met verschillende specialismen, gepubliceerd op de website van de Groninger Apotheken Vereniging.

Door goede afstemming met de (poliklinische) apotheek kan het assortiment geoptimaliseerd worden om zo periodes van

Geregistreerd geneesmiddel niet beschikbaar

Geregistreerd geneesmiddel
in andere sterkte
in aangepaste
dosering

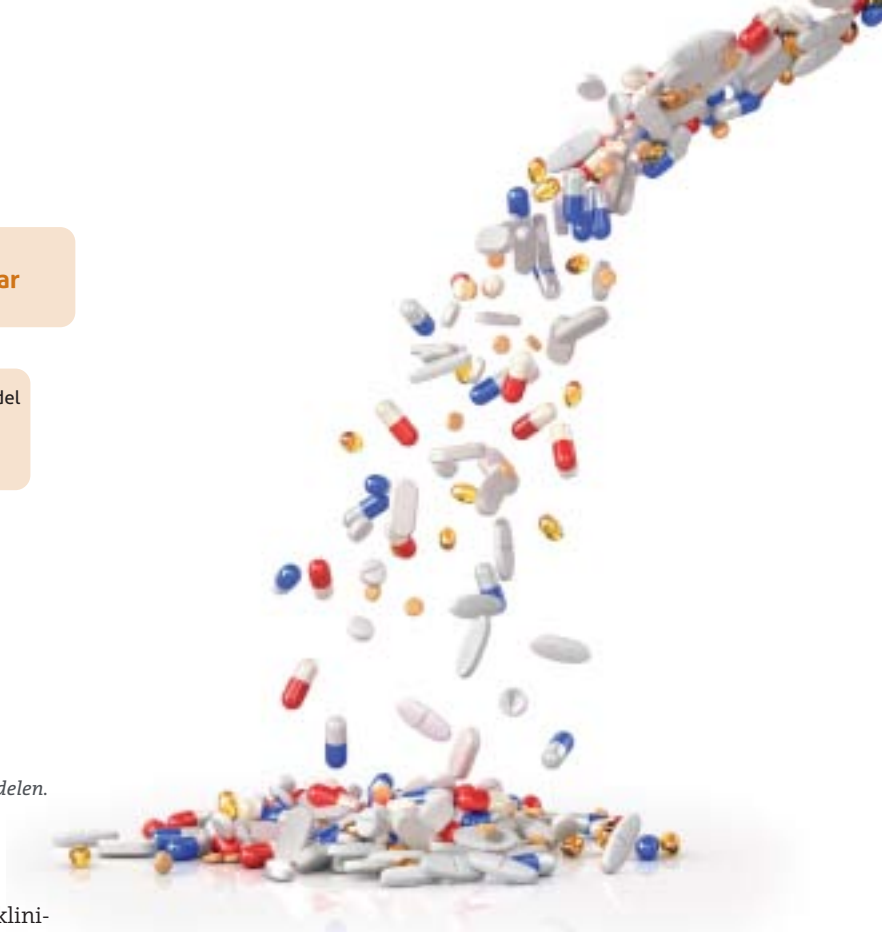
Geregistreerd geneesmiddel
in andere basis

Gelijkwaardig, vervangend geregistreerd
geneesmiddel
met andere werkzame stof

Import

Apotheekbereiding

Figuur 2. Stroomschema vervanging niet beschikbare geneesmiddelen.



schaarste te kunnen overbruggen. Tenslotte kan de poliklinische apotheek een adviserende rol vervullen over de (on)mogelijkheden, ook ten aanzien van niet-gestandaardiseerde bereidingen.

CONCLUSIE

Het niet-leverbaar zijn van voorschriften behoort voorlopig nog tot de realiteit van de werkdag, en daarmee ook de zoektocht naar alternatieven. Het heeft de voorkeur om een niet-leverbaar voorschrift te vervangen door een geregistreerd alternatief. Dit kan een geregistreerd handelsproduct of gestandaardiseerde bereiding zijn met hetzelfde geneesmiddel in een andere farmaceutisch vorm (basis) of een alternatief geregistreerd handelspreparaat. Slechts in uiterste gevallen kan een apotheekbereiding de oplossing bieden. Voor de geregistreerde en gestandaardiseerde producten kan een dermatoloog betrouwbaar de vergoedingsstatus raadplegen. Voor de vergoeding van een niet-gestandaardiseerde bereiding valt geen eenduidig antwoord te geven.

Er is informatie te vinden op Farmaco.knmp.nl over niet leverbaar zijn van geneesmiddelen en eventuele alternatieven. Wij hebben goede ervaringen om samen met de poliklinische apotheek pro-actief beleid op te stellen ten aanzien van standaard alternatieven. De poliklinische apotheek is daarmee een brug naar de openbare apotheek.

LITERATUUR

1. KNMP richtlijn Bereiden, 26 mei 2016.
2. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geneesmiddelen-zonder-handelsvergunning/collegiaal-doorleveren>.
3. *Formularium der Nederlandse apothekers. Vijfde herziene druk 2013.* 's-Gravenhage, Koninklijk Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie).
4. REF www.nos.nl; 14 januari 2019: 'Weer meer medicijnen niet leverbaar'.
5. farmaco.knmp.nl.
6. KNMP richtlijn Ter hand stellen, 12 december 2018.

SAMENVATTING

In 2017 werd een enquête verstuurd om te inventariseren welke knelpunten er zijn in de omgang met het probleem dat geneesmiddelen niet altijd leverbaar zijn. Hieruit bleek dat een aanzienlijk deel van de respondenten niet goed weet waar informatie te vinden is over de leverbaarheid van geneesmiddelen, maar wel behoefte heeft aan deze informatie. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van mogelijke informatiebronnen en enkele handvatten voor de omgang met dit probleem.

Er is informatie te vinden op Farmaco.knmp.nl over niet leverbaar zijn van geneesmiddelen en eventuele alternatieven. Op medicijnkosten.nl vindt u informatie over de vergoedingsstatus van handelspreparaten en gestandaardiseerde voorschriften. Bij vervanging van een product heeft het de voorkeur dit te doen door een geregistreerd alternatief. Dit kan een geregistreerd handelsproduct of gestandaardiseerde bereiding zijn met hetzelfde geneesmiddel in een andere farmaceutisch vorm (basis) of een alternatief geregistreerd handelspreparaat. Slechts in uiterste gevallen kan een apotheekbereiding de oplossing bieden. Voor de geregistreerde producten kunt u betrouwbaar de vergoedingsstatus raadplegen. Voor de vergoeding van een niet-gestandaardiseerde bereiding kan niet altijd een eenduidig antwoord worden gegeven.

Wij hebben er goede ervaringen mee om samen met de poliklinische apotheek zelf pro-actief beleid op te stellen ten aanzien van standaard alternatieven. De poliklinische apotheek is daarmee een brug naar de openbare apotheek.

CORRESPONDENTIEADRES

Mirte van Renselaar

E-mail: m.vanrenselaar@ozg.nl



Het secretariaat van de NVDV

Fotografie: Suzanne van de Kerk

Ze blijven in de regel buiten beeld, maar vormen onmiskenbaar het hart van het bureau: het secretariaat. De bemensing bestaat uit Lies Rijksen, coördinator bestuurszaken, Virginia Hercules, coördinator bureauezaken, en algemeen secretaresse Miranda Staartjes. Een korte nadere kennismaking in een groepsgesprek, waarbij de één de vragen uitbundiger beantwoordt dan de ander.

Wat wilden jullie vroeger als kind worden? En wie was jullie idool?

De ogen van Rijksen lichten meteen op: "Mijn idool was David Cassidy, de Justin Bieber van de jaren '70 van de vorige eeuw. Zijn poster hing niet in mijn slaapkamer maar in mijn Ryam-agenda plakte ik wel zijn foto's. Als hij bij *TopPop* op televisie was, leek het alsof hij alleen voor mij zong. Die slaapkamer-ogen ..." Hercules is pragmatischer over haar jeugddromen: "Rijk worden! Op de basisschool heb ik zelfs een keer een spreekbeurt over geld gehouden. Na die fase wilde ik graag uitgroeien tot de nieuwe Beyoncé." Met als toetje: "Dat laatste is overigens aardig gelukt." Het tekent de humor en het relativeringsvermogen van de dames. Voor Staartjes was de toekomst erfelijk bepaald: "Mijn moeder was secretaresse en dat leek mij ook geweldig. Mijn idool was Madonna."

BABYSITTEN EN FOLDERS

Wat was jullie eerste baantje en wat deden jullie met het geld?

"Babysitter, en dat heb ik een hele tijd volgehouden", aldus Hercules. "Het kind entertainen, het kind op bed leggen en daarna lekker chillen. Makkie, dacht ik in mijn toen nog veel te jonge hoofd. Daar kwam ik al snel op terug toen het kind zichzelf had opgesloten op het toilet en ik mijn vader moest bellen om met een schroevendraaier mijn kant op te komen." Voor Rijksen was de basis het rondbrengen van reclamefolders met haar oudere zus. Ze trof het niet want het was "een wijk waar ik nooit kwam en die ook nogal eng was. In veel gevallen waar ik een folder door de bus propte, vloog de voordeur open en kreeg ik de folder terug gesmeten: 'Hou die zooi bij je!' Daar zaten veel mannen op een omgedraaide keukenstoel op de stoep bij de voordeur, in hun hemd met een kratje bier ernaast. Ik was doodsbang." Met het 'verdiende' geld betaalde ze de overbuurjongen, haar zus en nog een vriendinnetje die ze had geharтерd.

Hoe is de onderlinge taakverdeling?

Staartjes: "We hebben alle drie onze eigen taken, maar door de korte lijntjes zijn we allemaal van veel dingen op de hoogte. Wanneer iemand met iets zit, gooien we het in de groep en helpen we elkaar." Rijksen en Hercules onderschrijven die woorden.

Tot de kerntaken van de bureaumedewerkers behoort het coördineren van zaken, en de ondersteuning van commissies en werkgroepen. Het drietal coördineert bijvoorbeeld de bestuurszaken, de Commissie Nascholing en het Concilium (Rijksen), de commissie PR en Media, het campagne team Wereldpsoriasisdag en de commissie Patiëntenvoorlichting (Staartjes), de dagelijkse gang van zaken op het bureau,

de commissie Redactie Website, Visitatiecommissie en Accreditatiecommissie (Hercules). In unisono: "Dossierkennis is erg belangrijk, essentieel is een helicopterview: je moet weten wat er speelt."

Rijksen keerde na een emigratie naar de Verenigde Staten terug naar Nederland en kwam via via bij de NVDV terecht. Hercules meldde zich zelf aan, waar Staartjes de reguliere route via een vacature volgde.

HELICOPTERVIEW

Interessanter is de zoektocht naar de persoonlijke kenmerken van de dames, al is alleen Rijksen bereid de vraag naar hun individuele passie van een antwoord te voorzien: "Lezen, koken, eten, zeilen, keramieken, fijnschilderen, bioscoop, de tuin mooier maken en het interieur blijven veranderen. Kom tijd te kort."

Hoe typeert ieder van jullie zichzelf in drie woorden?

Het register van Rijksen gaat helemaal open: "Aardig, sociaal, collegiaal, knap, slim, gedreven, snel, warm, extravert, emotioneel, vrolijk, betrouwbaar en impulsief. Oh, drie woorden maar?" Puntiger zijn Hercules: "Nieuwsgierig, enthousiast en innemend" en Staartjes: "Behulpzaam, vriendelijk en rustig."

Hebben jullie een guilty pleasure en zo ja wat?

Hercules zit "elke werkdag om 19.55 uur voor de tv, RTL4, schrapend met mijn keel, om vervolgens vijf minuten later het introlied van *Goede Tijden, Slechte Tijden* uit volle borst mee te zingen. Koekje, theetje, dekontje erbij en mijn avond is weer compleet." Voor Staartjes is dat "chocolade in alle kleuren en smaken." Rijksen voelt zich "nooit schuldig als ik ergens van geniet."

Wat is de kracht en/of de zwakte van het bureau?

Eensgezind: "De kracht van het bureau is dat we elkaar heel goed aanvullen en dat we elkaar goed kennen inmiddels. We hebben een heel fijn team, collegialiteit staat hoog in het vaandel. De kracht is dat we goed communiceren, we weten wat we aan elkaar hebben. We overleggen en we stemmen af. Er is geen jaloezie en geen competitie. En dat met drie vrouwen bij elkaar ..."

Uiterlijk vertoon is voor alle drie belangrijk: "We complimenteren elkaar maar steken ook niet onder stoelen of banken als een collega er niet uit ziet die dag. Dat wordt er dan meteen goed ingewreven."

Hoe is jullie persoonlijke verhouding tot de eigen huid?

"Mijn huid is sinds ik bij de NVDV werk echt belangrijk voor mij", zegt Rijksen. "Zo ga ik niet meer in de zon en als ik een keer verbrand ben, durf ik me bijna niet te vertonen. Dan komt het commentaar van de collega's hier. Ik ben me inmiddels bewust van de risico's van overmatige blootstelling aan de zon en zonder bescherming veel buiten zijn. Ik kijk ook anders naar mensen die met jonge kinderen rustig een hele dag op het strand zitten met kindjes die aan het einde van de dag zo rood als een kreeft ogen. Daar zou ik wel wat van willen



V.l.n.r.: Miranda Staartjes, Virginia Hercules en Lies Rijkse.

zeggen maar dat durf ik niet echt." Staartjes: "Ik ben er zuinig op, mede door goede verzorging en heb het geluk dat ik geen problemen heb met mijn huid. Ik ben er tevreden over."

GENERATIEKLOOF

Op het bureau is er sprake van een tweedeling: de vrouwen zijn voor het merendeel jong, de mannen daarentegen niet. Wat merken jullie van een mogelijke generatiekloof?

De dames hebben er in de regel geen problemen mee, en ze vinden het wel zo gevarieerd. Er is een verschil in gedrag, constateert Rijkse: "De jonkies lopen na de gezamenlijke lunch vijf trappen op naar het bureau van de NVDV, de mannen en ik zelf nemen de lift." Hercules heeft in tweede instantie een aanvulling: "Ze proberen wel met hun tijd mee te gaan, maar je merkt toch dat ze op bepaalde vlakken behoorlijk achterlopen. Als Jannes van Everdingen met zijn laptop aan

mijn bureau staat om te vragen hoe hij zijn OV-kaart goed kan instellen, krijg ik daarna stevast de reactie: 'Goh, hoe doe je dat toch?' Alsof ik wereldwonder heb verricht. Of neem Frans Meulenberg die in een PR-campagneteamvergadering hoort over Ronnie Flex en Marly van der Velden en vervolgens aan mij vraagt of ik die namen ken. Al gaat dat de laatste tijd al wel beter. Ietsje beter, althans."

Het is een publiek geheim dat de vrijdag op het secretariaat de 'fundag' heet. Wat geeft die dag de specifieke 'fun'?

Niet alle geheimen behoeven ontsluiting, zo blijkt: "Wat onze Friday Funday nou echt inhoudt, zullen we nooit verklappen. Om toch een tipje van de sluiter op te lichten: de Friday Funday Spotifylijst gaat aan, zo nu en dan gaan onze verstelbare elektrische bureaus de lucht in én heel soms komt er zelfs popcorn aan te pas!"



"Heeft u interesse in zinnige zorg?"

A. van Enst¹, M. Andriessen²

LACUNE is het onderzoeksconsortium van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. LACUNE staat voor Landelijk Cutaan onderzoeksnetwerk. In eerste instantie zal LACUNE zich richten op zorg-evaluatievraagstukken die naar voren kwamen uit de geprioriteerde top-10 van de Kennisagenda Dermatologie. De uitvoering van dit evaluatieonderzoek is aan geïnteresseerde dermatologen en maatschappen; de sturing van het proces is in handen van de Adviesraad. Meer informatie over LACUNE, de benoemingsperiode en de samenstelling vindt u in de blauwdruk op de D-page van de NVDV.



LACUNE

Landelijk Cutaan Netwerk

VACATURE: LACUNE ZOEKT LEDEN VOOR DE ADVIESRAAD

De taakstelling van de Adviesraad is het bevorderen van zorgevaluatieonderzoek, het stimuleren en bundelen van krachten en expertise, het ondersteunen bij de uitwerking van onderzoeksaanvragen, de beoordeling van die onderzoeksaanvragen alsmede het adviseren van het bestuur over onderzoeksvoorstellen voor zorgevaluatie. De Adviesraad vergadert vier keer per jaar om ontvangen onderzoeksvoorstellen te bespreken.

Gezocht

Dermatologen die zich willen inzetten in de Adviesraad van LACUNE. De benoeming geldt voor een periode van maximaal drie jaar. Bij de samenstelling van de Adviesraad houdt men rekening met een evenredige verdeling tussen academische en perifere centra.

Procedure

Wilt u deel uitmaken van de Adviesraad van LACUNE? Laat het ons voor **1 augustus 2019** weten. Stuur een e-mail, met een korte beschrijving van uw expertise en motivatie, naar Annefloo van Enst (e-mail: a.vanenst@nvdv.nl) om uw interesse kenbaar te maken.

VOORAANKONDIGING LACUNE-DAG

Alle dermatologen/dermatologische praktijken in Nederland kunnen deel uitmaken van LACUNE. Het is immers een netwerk van praktijken/dermatologen/personen die gezamenlijk onderzoek verrichten (in wisselende samenstelling) en dermatologische vraagstukken op het gebied van zorg-evaluatie trachten op te lossen. De vraag is nu: is de NVDV gereed om een goede start te maken met zorgevaluatie? Iedereen kan en mag bijdragen. Wilt u weten hoe?

Op vrijdag **27 september** vindt de eerste LACUNE-dag plaats. Op deze dag spreken de aanwezigen over en werken zij aan de contouren van onderzoeksvoorstellen om vragen uit de kennisagenda te beantwoorden. De LACUNE-dag is toegankelijk voor alle dermatologen die willen bijdragen aan de dermatologie, onafhankelijk van hun ervaring met onderzoek. Het is dé gelegenheid om met elkaar te brainstormen, plannen te maken en samenwerkingsverbanden te smeden.

Voor deze LACUNE-dag nodigen we bij deze alle dermatologische centra van harte uit. Noteert u de datum vast in uw agenda. Het programma volgt later. We houden de dermatologen op de hoogte via de maandelijkse NVDV-Nieuwsbrief. In een later stadium overwegen wij een speciale LACUNE-Nieuwsbrief te doen verschijnen.

CORRESPONDENTIEADRES

Annefloo van Enst

E-mail: a.vanenst@nvdv.nl

¹ Klinisch epidemioloog en coördinator LACUNE

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch en voorzitter Adviesraad LACUNE