

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. Klatter  
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

### BEELDREDACTIE

Lies Rijksen  
Virginia Hercules

### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

### UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

### REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

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

### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

### VORMGEVING EN TRAFFIC

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

### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

### COPYRIGHT

©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 aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. **ISSN 0925-8604**

### SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

# INHOUD

## 3 Voorwoord

### THEMA: GENEESMIDDELENTEKORTEN

## 6 Negatieve invloed op kwaliteit en zorgkosten

## 10 Achtergronden, misverstanden en maatregelen

## 12 Welke rol speelt de geneesmiddelenfabrikant?

### WETENSCHAP

## 14 Een bijzondere vorm van vitiligo

## 16 Belangrijke nieuwe parfumallergenen: limoneen

## 21 Kennisquiz: 'blauwe plekken' op de schouder

## 22 Calciphylaxis: de huidige stand van zaken

## 28 Huid in de belletrie: oneetbare tropische frambozen

## 31 Uit de academie: advancing psoriasis treatment

## 35 Psoriasis pustulosa generalisata

## 39 Kennisquiz: kliniek

## 41 Anderhalvelijnszorg

## 47 Groningse bodemschatten

## 50 Kennisquiz: dermatopathologie

## 52 Antwoorden kennisquiz 'blauwe plekken' op de schouder

## 53 Antwoorden kennisquiz kliniek

## 54 Antwoorden kennisquiz dermatopathologie

### VERENIGING

## 56 Zorgkosten voor de BV Nederland

## 58 Bedenktijd en informed consent

## 60 Maak kennis met ... Karlijn Mulder

### COVERFOTO

*Vroom & Dreesmann Haarlem*, zeefdruk van Joost Veerkamp (zie pagina 3-5).



# Laveren tussen specialité en panacee

Fotografie gaper: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Van-der-Pigge-Haarlem.jpg> / Guus Bosman - Illustratie: Joost Veerkamp

Van de Nederlandse literatuur uit de laatste decennia is *Publieke werken* van Thomas Roosenboom misschien wel het mooiste boek. De hoofdpersoon, vioolbouwer Vedder, biedt de moderne tijd het hoofd, door zijn arbeiderswoning in Amsterdam niet te willen verkopen aan het oprukkende Victoria Hotel. Uiteindelijk velt de strategie en de taal van het moderne management het oordeel over de arme Vedder. Men zoekt namelijk niet het vergelijk, maar laat de tegenpartij links liggen: het hotel wordt dan maar om Vedders huisje heen gebouwd. Dat de beschreven situatie niet uniek is, getuigt een strijd die zich begin jaren twintig afspeelde in Haarlem. Toentertijd ging het de zwagers Vroom en Dreesmann zo voor de wind, dat ze besloten dat er aan het Verwulft een nieuw warenhuis moest komen. Aldus kochten zij omliggende winkels op om plaats te maken voor een pand van een formaat dat in die tijd de raadsleden van de gemeente Haarlem de wenkbrauwen deed fronsen. Maar uiteindelijk verleende het stadsbestuur voor de bouw van een nieuw warenhuis in gemengde *art deco* en Amsterdamse School-stijl. Maakten alle omliggende winkels plaats? Neen, een kleine drogisterij bleef moedig weerstand bieden tegen deze noeste sloop- en nieuwbouwplannen. En zo staat de winkel van de familie Van der Pigge nog immer op de hoek van het Verwulft en de Botermarkt, ingeklemd door maar stevig aanleunend tegen de nieuwe zakelijkheid. Tempus fugit; inmiddels is V&D failliet maar Van der Pigge zit – bijna een eeuw na de gememoreerde schermutselingen – nog steeds in het met gaper getooide gebouwtje en is een begrip in Haarlem en omstreken. Getuige ook de zeefdruk van Joost Veerkamp op pagina 5 (plus uitsnede op het omslag).

## STATUS EN ZACHTHEID

Nog even terug naar het boek van Thomas Roosenboom. Een prachtige anekdote is het moment dat apotheker Anijs zich bekommert om de arme veldelingen en, teneinde geneesmiddelen aan hen uit te delen, zijn pandjesjas verwisselt voor een witte doktersjas. Deze handeling verleent hem status en zachtheid: “Hij begon zijn mantel te openen en er kwam de doktersjas onder vandaan als een sjerp van zuiver licht, zo heerlijk wit dat het meer was dan men op deze plaats bevatte kon. (...) Zijn strakke trekken ontlieten prompt en zijn gezicht bloeide op als een bloem”. Ik moest hieraan denken toen ik enkele weken geleden een kort bezoek bracht aan, wat inmiddels heet, drogisterij Van der Pigge. Het was druk in de winkel en het in lange stofjas gehulde personeel liep af en aan. Dat verschafte mij de gelegenheid om, in de schaduw van de antieke ladenkasten en onder de overheersende geur van kruiden, het handelen even gade te slaan. Hier werd geneeskunst bedreven, ja zelfs dermatologie van een andere orde; van voetschimmel tot steenpuisten, maar ook voor een veelheid aan interne kwalen was een beschouwende blik en een therapie voorhanden. Van der Pigge heeft in elke lade voor elke aandoening een behandeling.



Gaper op de voorkant van drogisterij Van der Pigge, Haarlem.

Tempus fugit; inmiddels is V&D failliet maar Van der Pigge zit – bijna een eeuw na de gememoreerde schermutselingen – nog steeds in het met gaper getooide gebouwtje en is een begrip in Haarlem en omstreken.

## INVALSHOEKEN

Voorraad is het hoofdthema van dit nummer. Dagelijks worden wij, en met ons onze patiënten, geconfronteerd met de situatie dat de door ons voorgeschreven medicatie *out of stock* is. Was dat voorheen voor een te overbruggen periode, inmiddels is het schijnbaar dermate ernstig dat voor de dermatologie

belangrijke farmaca als 5-fluorouracilcrème, clobetasolzalf of tacrolimuszalf maanden niet verkrijgbaar zijn. De oorzaak ligt in een nauwelijks te ontwarren kluwen factoren die veelal elkaar bovendien beïnvloeden. In deze editie belichten in drie artikelen respectievelijk een zelfstandig apotheker (bladzijde 6), een beleidsmaker van de FMS (bladzijde 10) en een farmaceut (bladzijde 12) hun visie op deze situatie. En de belangrijkste speler, de patiënt, staat vol onbegrip voor een regelmatig leegblijvende toonbank. Interessant is dat alle spelers, in de verschillende schakels binnen de keten van productie naar distributie, zien dat en waar het fout gaat, al zijn helaas eenvoudige oplossingen nauwelijks beschikbaar. Zoals altijd gaan die oplossingen verloren in een multifactoriële complexiteit. Onze ambitie is evenmin om deze oplossingen te bieden. Wat ons voor ogen staat, is vooral inzicht geven in de ingewikkeldheid van de materie – toegelicht vanuit diverse betrokkenen – met hopelijk als neveneffect: begrip krijgen voor elkaanders problemen. Want één ding is zeker: het klassieke vingerwijzen naar schuldigen is weinig vruchtbaar. Want de schuldigen, dat zijn per definitie andere partijen.

De prijs voor wetenschappelijke vooruitgang is dat wij dermatologen van eenvoudige prescriptie zijn afgedreven naar een veelvoud aan hoog-gespecialiseerde en monotarget gerichte medicatie; onze voorgangers wisten zich prima te redden met zink, teer en triamcinolon. Ter troost: enige tijd geleden trof ik dit bord (foto) op de Botermarkt in Haarlem. Onder het motto van *one size fits all* past dit potje bij elke huidaandoening.

Van der Pigge kan alle dermatologische aandoeningen behandelen, die middelen zijn nooit *out of stock*.

Rob C. Beljaards,  
hoofdredacteur

*Toelichting bij de zeedruk hiernaast: Joost Veerkamp (1953) is grafisch illustrator en bewonderaar van Hergé. Hij is, net als Joost Swarte, een vertegenwoordiger van een tekenstijl die 'de Klare Lijn' heet. Hij maakt vooral afbeeldingen van architectuur, waaronder deze Vroom & Dreesmann Haarlem, met ingeklemd de drogisterij van Van der Pigge.*







# Negatieve invloed op kwaliteit en zorgkosten

B.B. Breeuwsmma

Patiënt aan de balie: "... Wij lijken wel een ontwikkelingsland."

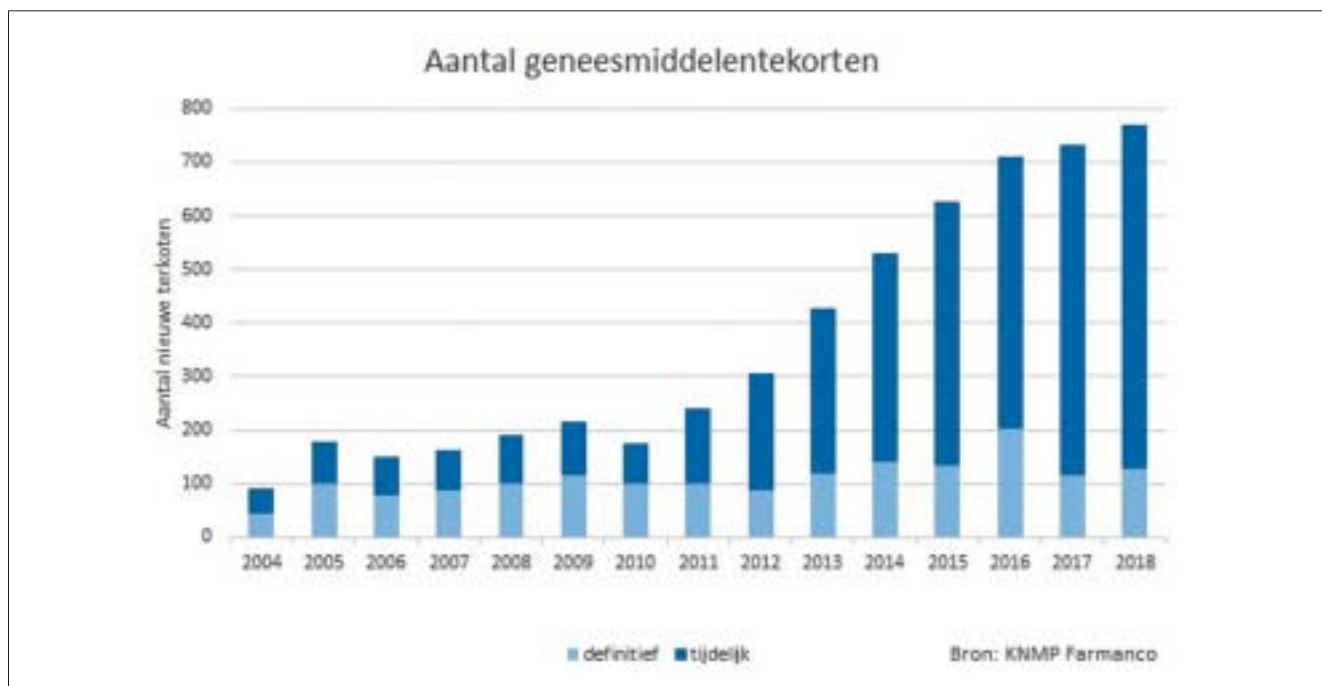
Al jaren is sprake van toenemende geneesmiddelentekorten. Bij een geneesmiddelentekort is een geregistreerd medicijn (tijdelijk) niet of onvoldoende beschikbaar. Het gaat om geneesmiddelen die landelijk niet beschikbaar zijn voor de patiënt en waarvan het tekort langer dan 14 dagen duurt. In 2010 bestond dat tekort uit nog maar 174 geneesmiddelen. Sindsdien steeg jaarlijks het aantal tekorten (figuur). [1] In 2018 betrof het door het hele jaar heen 769 geneesmiddelen. [2] Verder valt op dat niet alleen het aantal tekorten toeneemt, maar ook de duur en de ernst van de tekorten nemen toe.

## WAT IS HIER AAN DE HAND?

Er zijn meerdere oorzaken te benoemen. Een belangrijke factor is de wet op de geneesmiddelenprijzen en het bijbehorende preferentiebeleid. De meeste zorgverzekeraars voeren het preferentiebeleid en wijzen een specifiek generiek merk van een geneesmiddel aan als voorkeur. [3,4] De prijs is daarbij leidend. Als apotheken zich niet conformeren aan dit beleid

en een minimale preferentie-score niet halen, dan ontvangen ze een lagere vergoeding of een boete. Zorgverzekeraars zullen een niet-preferent middel pas vergoeden bij 'medische noodzaak' of bij hoge uitzondering. Er gaat een tijdrovend bureaucratisch proces aan vooraf om expliciete toestemming te krijgen; dat valt niet te regelen aan de balie in de apotheek. Bij de introductie van het preferentiebeleid in 2005 kelderden de prijzen van de generieke geneesmiddelen. Er worden jaarlijks miljoenen euro's bespaard door uitbreiding van dit beleid. Helaas kent dit succes ook een 'bijwerking'. Deze marktwerking maakt Nederland een minder interessante afzetmarkt (vergeleken met andere Europese landen). [3] In 70% van de gevallen verdwijnen geneesmiddelen van de markt om economische redenen. [1] Men spreekt van een definitief tekort als deze niet meer beschikbaar wordt gesteld (grafiek 1).

Een tijdelijk geneesmiddelentekort kan ontstaan door logistieke problemen. De meeste geneesmiddelen worden geproduceerd



Gevestigde apotheker, Apotheek Pharmacor BV, Alkmaar

in Azië en komen via een aantal schakels op de Nederlandse markt. Het overbruggen van deze afstand kan wel eens vertragen oplopen. Een andere oorzaak zijn 'productieproblemen' [3]. Dat is een containerbegrip: van een tekort of vervuiling van de grond-/hulpstof, of een softwarefout in het systeem die de machines aanstuurt, tot een mechanisch mankement in het vouwapparaat voor de doosjes of een misdruk op de bijsluiter. Wanneer meerdere fabrikanten dezelfde fabriek gebruiken om hun geneesmiddelen te produceren, vormt deze fabriek een kritische schakel. Als die stil komt te liggen, raakt dat meerdere generieke merken.

Wanneer een of meerdere zorgverzekeraars één en hetzelfde generieke merk van een geneesmiddel preferent stelt, ontstaat een hoge vraag naar dit ene merk. Valt dat samen met een productieprobleem van dat product, ontstaat een tekort in een versneld tempo. Een fabrikant van een niet-preferent merk, weet dat dit geneesmiddel minder zal verkopen. Daarom beperkt de fabrikant de productie en voorraad. Daardoor kan dit geneesmiddel een tekort van een preferent middel slechts deels opvangen.

Geproduceerde batches blijven zo kort mogelijk in opslag. Als fabrikanten gewend zijn zo laat mogelijk te leveren en groothandels houden beperkte voorraden aan, draagt een vertraging in de productie bij aan beschikbaarheidsproblemen. Volgens minister Bruins moeten fabrikanten, groothandels en apotheken grotere voorraden aanhouden. [5] Dat lost het probleem niet op. Bovendien, grote voorraden zijn kostbaar en nemen veel ruimte in beslag. Deze vormen een financieel risico doordat een zorgverzekeraar periodiek een ander generiek merk preferent stelt.

Eerder dit jaar verscheen een bericht in *Trouw* dat apothekers en groothandels zich laten verleiden tot export van geneesmiddelen bestemd voor de Nederlandse markt. [6] Schandalig!

### GEVOLGEN IN DE PRAKTIJK VOOR DE APOTHEKER

Sinds 2012 is het aantal tekorten van geneesmiddelen meer dan verdubbeld. Aanvankelijk kon de apotheker dat probleem *ad hoc* met de individuele patiënt bespreken, overleggen met de voorschrijver en oplossen. Vandaag de dag is de apotheker dagelijks bezig met dit toenemend logistiek probleem. Afgelopen jaren ontstonden tekorten zowel bij gespecialiseerde geneesmiddelen (zoals bij de ziekte van Parkinson, epilepsie en kanker) als bij triviale middelen, zoals 'de pil'. [7] Mensen die de pil nog thuis hadden liggen, boden deze aan op Marktplaats. [8] Een ander bekend voorbeeld is het tekort aan Thyrax (levothyroxine) in 2016. Het tekort kwam tot stand door nalatigheid van de fabrikant bij een geplande verhuizing van de productielijn. [10,11] Het duurde ruim een jaar voordat de beschikbaarheid van Thyrax stabiliseerde. Een bijkomend probleem is dat de behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine een nauw therapeutisch venster kent. Patiënten krijgen noodgedwongen een ander merk, maar de biologische beschikbaarheid is niet identiek. Soms werd daarbij één of meerdere malen bloedwaarden gemeten, of was een consult van een internist nodig. Uiteindelijk stapten 350.000 schildklierpatiënten over op een ander merk. Overstappen zorgde voor onrust bij patiënten en het zorgsysteem maakte onnodig extra kosten.

## Apothekers lieten zich verder in verlegenheid brengen door een deel van de medicatie bij een patiënt terug te vragen opdat zij een andere patiënt uit de brand konden helpen.

Een ander recent voorbeeld is het tekort aan Efidixcrème voor de behandeling van actinische keratosen. Patiënten konden hierdoor hun behandeling niet starten en moesten vervolgspraken uitstellen. Artsen schreven een ander geneesmiddel voor (maar niet van hun voorkeur) en apothekers belden patiënten na om de situatie uit te leggen. Momenteel is Dermovatezalf niet leverbaar; al gauw ontstond een beperkte beschikbaarheid van een andere klasse IV dermato-corticosteroïde, Diprolenezalf. Apothekers hebben weinig andere keus in dat geval dan uitwijken naar tijdrovende en dure activiteiten: producten importeren, of deze *ad hoc* bereiden. De laatste optie valt voor veel apothekers af, omdat zij niet beschikken over de benodigde faciliteiten (eveneens om economische redenen). Het komt geregeld voor dat een geneesmiddel dat in Nederland niet leverbaar is, in de buurlanden wel verkrijgbaar blijft. Ten tijde van schaarste leveren fabrikanten de beperkte voorraden eerst aan landen waar ze meer kunnen verdienen. [11] De marktwerking (als gevolg van het preferentiebeleid) heeft hier dus een *averechts* effect, omdat de uitvoeringskosten bij import (kosten van het product, administratie en levertijd) niet meer in verhouding staan tot het prijsvoordeel. Het is niet meer ongewoon dat apothekers uit voorzorg een slecht beschikbaar geneesmiddel op 'rantsoen' zetten om tijdelijke tekorten te overbruggen. Vanaf dat moment kan men alleen maar hopen dat het geneesmiddel op korte termijn weer beschikbaar komt. Onlangs verscheen een bericht dat apothekers tegen alle regels in vervallen medicatie afleverden, bij gebrek aan een beter alternatief. Apothekers lieten zich verder in verlegenheid brengen door een deel van de medicatie bij een patiënt terug te vragen opdat zij een andere patiënt uit de brand konden helpen. [12]

### GEVOLGEN VOOR DE ARTSEN EN PATIËNTEN

Het is niet te bevatten dat artsen, praktiserend in een ontwikkeld land, hun medisch beleid moeten laten medebepalen door de beschikbaarheid van een geneesmiddel. Daarmee komt de kwaliteit van de zorg onder druk te staan. Uiteindelijk is de patiënt de dupe van een tekort.

In een onderzoek van de Patiëntenfederatie blijkt dat 1 op 2 ondervraagde patiënten heeft ervaren dat hun apotheek 1 of meer geneesmiddelen niet op voorraad had. [13] Voor ruim een kwart van de ondervraagden vormde dit een groot probleem. Patiënten kregen het voorgeschreven geneesmiddel niet afgeleverd. Ze moesten een medische behandeling tijdelijk staken of uitstellen. Sommigen moesten bij andere apotheken 'shoppen' om aan hun medicatie te komen, of moesten meerdere keren terug naar de apotheek om de voorgeschreven hoeveelheid in deelafleveringen te ontvangen. Uit onderzoek is bekend

dat de substitutie door een alternatief generiek geneesmiddel de therapietrouw negatief beïnvloedt. [14] Kwetsbare ouderen herkennen de verpakkingen van hun geneesmiddelen niet meer of snappen de reden van het omzetten niet; zelfs niet na goede begeleiding.

Patiënten verliezen hun begrip voor het probleem en verliezen vertrouwen in de zorg. Geneesmiddeltekorten en doosjeswisselingen leiden tot irritatie, en zelf agressie bij patiënten aan de balie in de apotheek. Patiënten zien de apotheek als aanspreekpunt en verantwoordelijk voor de problematiek. Uit protest hielden apothekers in het Gooi een ochtend de deuren gesloten, als signaal dat apothekers niet verantwoordelijk zijn voor het preferentiebeleid en geneesmiddeltekorten. [15]

### AANPAK GENEESMIDDELENTEKORTEN

De meeste beschikbaarheidsproblemen zijn met kunst- en vliegwerk op te lossen, maar er is een structurele aanpak nodig. De Werkgroep Geneesmiddeltekorten, bestaande uit vertegenwoordigers van apothekers, beleidsmakers en de farmaceutische industrie, heeft reeds een aantal maatregelen opgesteld om geneesmiddeltekorten aan te pakken. Verzekeraars en fabrikanten moeten leveringszekerheden waarborgen in de inkoopvoorwaarden. Zorgverzekeraars en overheid zullen optreden om niet-beschikbaarheid te verhelpen (door fabrikanten, die niet kunnen leveren, te beboeten). Fabrikanten moeten zich houden aan een vroege meldplicht, opdat apothekers meer tijd hebben zich hierop voor te bereiden. Er moet toezicht komen op voorraden via monitoring- en alarmeringsystemen van de meest gebruikte geneesmiddelen. [16] Verder pleit de belangenorganisatie voor apothekers, KNMP, voor een versoepeling van het preferentiebeleid: zorgverzekeraars moeten meerdere merken van een geneesmiddel preferent stellen om te zorgen voor voldoende alternatieven in tijden van een tekort.

Aan de vooravond van de Brexit houden Europese overheden zich bezig met 'watchlists'. Openbaar zijn die lijsten echter niet om het belang van de patiënten niet te schaden. Met relevante partijen werkt VWS aan voorzorgmaatregelen. [17] Sinds een jaar zijn twee nieuwe vergoedingsgronden tot stand gekomen in de wet. [18] Deze maken het mogelijk om geïmporteerde geneesmiddelen te vergoeden met voorafgaande toestemming van IGJ of de zorgverzekeraar. Echter, geïmporteerde geneesmiddelen zijn niet opgenomen in het Nederlandse geneesmiddelbestand en kunnen niet op de reguliere wijze worden gedeclareerd. Vooralsnog blijft dat een tijdrovende administratieve klus, waaraan vooraf eerst contact moet worden gelegd met de afzonderlijke zorgverzekeraars.

Naast de bovenstaande maatregelen pleit ik voor meer vrijheid en zelfstandigheid om het beste alternatief beschikbaar te stellen zonder dat er financiële consequenties zijn voor de apotheker of patiënt. Beschikbaarheid moet even zwaar wegen als de prijs.

### LOF VOOR APOTHEKERS

De afgelopen jaren hebben apothekers zich enorm ingespannen om de maatschappelijke verantwoordelijkheid op zich te nemen waar andere betrokkenen die lieten liggen. Apothekers hebben de banden met voorschrijvers verder aangehaald om

tekorten zo goed mogelijk aan te pakken. Het toenemend aantal tekorten is veranderlijk en moeilijk bij te houden. Er gaat te veel tijd en geld verloren door uitleg over tekorten aan patiënten, administratieve handelingen en contact met zorgverzekeraars over declaraties buiten het beleid. Tijd die aan farmaceutische patiëntenzorg besteed had kunnen worden!

### LITERATUUR

1. *Tekorten in cijfers, Farmanco KNMP*. <https://farmanco.knmp.nl/tekorten-in-cijfers-geraadpleegd-op-31-juli-2019>.
2. *Geneesmiddeltekorten in 2018 weer gestegen, KNMP*. <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/nieuws-2019/geneesmiddelen-tekorten-in-2018-weer-gestegen-geraadpleegd-op-31-juli-2019>.
3. *Rapport Berenschot 2018: Effecten van het preferentiebeleid op beschikbaarheid van geneesmiddelen*. Beschikbaar via: <https://www.berenschot.nl/actueel/2018/maart/onderzoek-preferentiebeleid/>.
4. *Preferentiebeleid, KNMP*. <https://www.knmp.nl/praktijkvoering/bekostiging/preferentiebeleid-geraadpleegd-op-31-juli-2019>.
5. *Nieuwsbericht NOS, 14 januari 2019: Minister Bruins wil medicijnenvoorraad van vier maanden verplichten*.
6. *Nieuwsbericht Trouw, 28 januari 2019: Apothekers verkopen geneesmiddelen aan het buitenland terwijl er hier tekorten zijn, Marco Visser*.
7. *Nieuwsbericht CBG, 10 oktober 2018: Leveringsproblemen medicijnen ziekte van Parkinson*.
8. *Nieuwsbericht NRC, 3 december 2018. Clara van de Wiel: De pil is op, behalve op Marktplaat*.
9. *Inspectierapport: Tekort aan geneesmiddel Thyrax, IGJ, 1 juni 2016*. Beschikbaar via: <https://www.toezichtdocumenten.igj.nl/>.
10. *Nieuwsbericht Pharmaceutisch weekblad, 7 september 2017: Tekort Thyrax door nalatigheid fabrikant*.
11. *Nieuwsbericht RTL, 14 januari 2019: Waarom raken onze pillen op?* Beschikbaar via: <https://www.rtlz.nl/algemeen/binnenland/video/4574446/waarom-raken-onze-pillen-op>.
12. *Nieuwsbericht NOS, 27 juni 2019: Apothekers overtreden medicijnregels vanwege tekorten*.
13. *Rapport Patiëntenfederatie Nederland 2019: Ervaring met leveringsproblemen medicijn op recept*. Beschikbaar via: <https://www.patiëntenfederatie.nl/nieuws/patient-vangt-te-vaak-bot-bij-de-apotheek>.
14. *Rapport Nivel 2016: Gevolgen van preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop: ervaringen van gebruikers van hart- en vaatmedicatie*. Beschikbaar via: <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/gevolgen-van-preferentiebeleid-en-farmaceutische-zorginkoop-ervaringen-van-gebruikers>.
15. *Nieuwsbericht Volkskrant, 1 mei 2019. Anneke Stoffelen: Agressie in de apotheek: 'Er wordt met pillen gegooid en bedreigd'*.
16. *Rapport van de werkgroep Geneesmiddeltekorten 2017*. Beschikbaar via: <https://www.knmp.nl/downloads/rapportvande-werkgroep-geneesmiddeltekorten.pdf>.
17. *Nieuwsbericht Rijksoverheid, 6 februari 2019: Update voorbereidingen ministerie VWS voor no deal Brexit*.
18. *Staatscourant 2018, 171, Ministerie VWS, officiële publicatie AMvB 04-06-2018 (identificer stb-2018-171)*.

### CORRESPONDENTIEADRES

Bart Breeuwsma

E-mail: [b.breeuwsma@centrum-oosterwal.nl](mailto:b.breeuwsma@centrum-oosterwal.nl)



# Achtergronden, misverstanden en maatregelen

B.W.H. van de Lagemaat<sup>1</sup>, C.T. van Loosen<sup>2</sup> | *Fotografie: Shutterstock*

Het probleem van geneesmiddeltekorten is groter en complexer dan alleen preferentiebeleid, productieproblemen of voorraadbeheer. Het is een mondiaal probleem. Wat is de rol van de Federatie Medisch Specialist (FMS) hierbij? En welke taken zijn weggelegd voor de wetenschappelijke vereniging? Er zijn door alle betrokken partijen afspraken gemaakt ten aanzien van geschikte alternatieven en maatregelen genomen die de import en vergoeding van alternatieven faciliteren. Dit alles om echte tekorten zo goed mogelijk op te vangen.

## ACHTERGROND

Bij een geneesmiddeltekort is een bepaald geregistreerd geneesmiddel (tijdelijk) niet of onvoldoende beschikbaar. Geneesmiddeltekorten vormen een toenemend probleem in de extramurale en intramurale zorg zowel in aantallen, duur en ernst van het probleem. In 2018 waren 769 geneesmiddelen niet beschikbaar. [1] Het ministerie van VWS stelde in 2013 de Werkgroep Geneesmiddeltekorten in met vertegenwoordigers vanuit alle partijen betrokken bij geneesmiddelenontwikkeling, -distributie, -verkoop, voorschrijven en terhandstelling. In 2016 is deze werkgroep nieuw leven ingeblazen naar aanleiding van de Thyrax-casus: een medicijn gebruikt door mensen met een traag werkende schildklier. Deze casus maakte dat de Werkgroep Geneesmiddeltekorten uiteenlopende maatregelen en oplossingen in kaart bracht en uitwerkte om geneesmiddeltekorten te voorkómen en, als zich wel een tekort voordoet, deze zo goed mogelijk op te vangen. De FMS is op bureauniveau in de Werkgroep Geneesmiddeltekorten vertegenwoordigd samen met een beleidsadviseur van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA).

## MAATREGELEN VAN BELANG VOOR SPECIALISTEN

In de Werkgroep Geneesmiddeltekorten zijn ruim twintig maatregelen geformuleerd om geneesmiddeltekorten te voorkomen óf, indien zich een tekort voordoet, deze zo goed mogelijk te kunnen opvangen. [2] De meeste maatregelen en de uitwerking ervan, liggen binnen het werkveld van de Inspectie Gezondheidszorg & Jeugd (IGJ), het ministerie van VWS en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) als het gaat om wet- en regelgeving of bij groothandels en fabrikanten als het maatregelen betreft over bijvoorbeeld voorraden. Namens de medisch specialisten zijn een aantal aandachtspunten ingebracht rond communicatie over tekorten en de vergoeding van alternatieven in geval van een tekort. De volgende maatregelen zijn relevant:

- Sinds 1 januari 2017 bestaat het *Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten*. Dit is een gezamenlijk meldpunt van het CBG en IGJ. Hier moeten handelsvergunninghouders van geneesmiddelen en fabrikanten situaties melden die mogelijk leiden tot een tekort. Het betreft dus een meldplicht. De Inspectie ziet hierop toe. Het gezamenlijke meldpunt is een belangrijke stap om meer zicht te krijgen op de oorzaken van tekorten en te komen tot een gecoördineerde aanpak van het voorkómen en opvangen van tekorten.
- Er is door veldpartijen een 'routekaart' [3] opgesteld waarin is aangegeven hoe meldingen over geneesmiddeltekorten worden afgehandeld. De coördinatie hiervan ligt bij het CBG en IGJ. Onder meer is beschreven welke partijen zij informeren en betrekken in geval van een geneesmiddeltekort. Hierin staat ook opgenomen wanneer IGJ/CBG de beroepsgroep (via de wetenschappelijke vereniging) informeert en/of inhoudelijk advies vraagt. De IGJ of CBG neemt contact op met de wetenschappelijke vereniging als er alternatieve middelen beschikbaar zijn met dezelfde werkzame stof maar in afwijkende sterktes of toedieningsvormen óf als er voor een alternatief toevlucht nodig is tot andere geneesmiddelengroepen. In dat geval is de beroepsgroep betrokken en geïnformeerd. In andere scenario's gaat de informatie primair naar de apothekers in de openbare en ziekenhuisfarmacie. Apothekers stellen alles in het werk om tot een voor de patiënt en voorschrijvend arts zo goed mogelijk alternatief te komen.
- In geval van een tekort van een bepaald geneesmiddel in Nederland, wordt altijd eerst bekeken of er een alternatief is geregistreerd in Nederland. In sommige gevallen kan geneesmiddelenbereiding door de apotheek een oplossing bieden voor een tekort. Als dit niet het geval is, bestaat de mogelijkheid het betreffende geneesmiddel dan wel een alternatief te importeren uit een andere lidstaat van de Europese Unie of uit een land buiten Europa. Met de invoering van een nieuwe

<sup>1</sup> Senior adviseur beroepsbelangen, Federatie Medisch Specialisten, Utrecht

<sup>2</sup> Senior beleidsadviseur, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Utrecht



regeling op 1 januari 2018, geeft IGJ voor een geneesmiddel in één keer een algemene toestemming (artikel 3.17a van de Gnw.) om een vergelijkbaar middel uit het buitenland te halen als het middel in Nederland tijdelijk niet beschikbaar is. Deze toestemming staat gepubliceerd in de *Staatscourant* en kent een beperkte geldigheidsduur. Verlenging van deze tijdelijke toestemming is mogelijk, als het tekort nog niet is opgelost. Om een geneesmiddeltekort te kunnen opvangen met een middel uit het buitenland, is na een dergelijk besluit van IGJ ook niet langer voor iedere patiënt een verzoek van een arts (artsenverklaring) nodig. De import van een geneesmiddel uit het buitenland is daardoor sneller en makkelijker te realiseren. De NVZA bundelt deze algemene toestemmingen ten behoeve van importeren, opdat de ziekenhuisapotheker te allen tijde een overzicht heeft van de op dat moment geldende toestemmingen.

- Geïmporteerde geneesmiddelen vallen niet zonder meer binnen de vergoedingsregeling vanuit de Zorgverzekeringswet bij gebrek aan een handelsvergunning. Dat betekent dat bij een tekort van een geneesmiddel waarbij hetzelfde of een alternatief geneesmiddel uit het buitenland moet komen, de patiënt dit zelf moest betalen. Voor voorschrijvers en apothekers vormt dit een essentieel punt om op te lossen. Onder regie van VWS is het *Besluit Zorgverzekering* aangepast, zodat ook (voorheen) niet in Nederland geregistreerde geneesmiddelen worden vergoed wanneer deze bij een geneesmiddeltekort als vervanging dienen. Voor add-on geneesmiddelen heeft de NZa toestemming gegeven deze te mogen declareren met het G-standaard-nummer van het Nederlands specialité.

Naast deze punten zijn maatregelen uitgewerkt met betrekking tot onder meer voorraadbeheer en leveringsplicht door de groothandel. Voor fabrikanten geldt een meldplicht bij IGJ een aantal maanden voordat een tekort daadwerkelijk optreedt. De Werkgroep Geneesmiddeltekorten van VWS zal ook in de toekomst periodiek bij elkaar komen om het thema geneesmiddeltekorten te bespreken, en tevens als (acute) situaties daartoe aanleiding geven. De analyses van het meldpunt neemt men mee in die besprekingen. Tevens zal de Werkgroep de gemaakte afspraken blijven monitoren.



## GENEESMIDDELENTEKORT NIET TE VOORKOMEN

Deze maatregelen van de Werkgroep Geneesmiddeltekorten kunnen een geneesmiddeltekort niet voorkomen. Wel zijn een aantal knelpunten door de Federatie samen met enkele wetenschappelijke verenigingen bij VWS geadresseerd en (gedeeltelijk) opgelost. Het ontstaan van een geneesmiddeltekort kent uiteenlopende oorzaken. Grondstofproblemen, productie- of distributieproblemen of het stoppen van productie kunnen één oorzaak zijn van een tekort. Vaak verwijst men naar het preferentiebeleid van zorgverzekeraars als de hoofdoorzaak van geneesmiddeltekorten. Onderzoek toont echter geen eenduidige en directe relatie aan tussen het preferentiebeleid en leveringsproblemen. Het wisselen van geneesmiddelen leidt niet zonder meer tot een tekort omdat veelal een ander geneesmiddel met dezelfde werkzame stof voorradig is. Zorgverzekeraars en fabrikanten/groothandels hebben wel afspraken gemaakt over de termijn binnen welke zorgverzekeraars de lijst met preferente geneesmiddelen bekendmaken zodat de fabrikant voldoende gelegenheid heeft zijn productie tijdig aan te passen.

Groothandels hebben een gedragscode opgesteld om te voorkomen dat geneesmiddeltekorten ontstaan in Nederland door export van de betreffende middelen naar het buitenland. De groothandel bedient altijd eerst de eigen klanten (apotheken, ziekenhuizen, apotheekhoudende huisartsen, etc.) in Nederland. Bij een dreigend of optredend tekort van een specifiek geneesmiddel vindt export pas plaats als de eigen voorraad eerst is gecontroleerd en voldoende is bevonden voor de Nederlandse markt.

De NVZA monitort de tekorten voor specifieke ziekenhuisproducten en draagt actief bij aan het oplossen van geneesmiddeltekorten door op zoek te gaan naar alternatieve geneesmiddelen. Indien nodig, schakelt zij hierin met andere wetenschappelijke verenigingen, bijvoorbeeld om een richtlijn (tijdelijk) aan te passen.

Tot slot: op de website Farmanco van de KNMP is alle relevante informatie over tekorten van bepaalde geneesmiddelen terug te vinden. Bij de NVDV volgt de Domeingroep dermatotherapie de ontwikkelingen op de voet, en houdt de dermatologen op de hoogte via de maandelijkse Nieuwsbrief.

## LITERATUUR

1. Bron: website KNMP: <https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/geneesmiddeltekorten>.
2. Overzicht van maatregelen Werkgroep Geneesmiddeltekorten.
3. Routekaart voor de afhandeling van melding van geneesmiddeltekorten: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2017/03/09/routekaart-voor-de-afhandeling-van-meldingen-van-geneesmiddeltekorten>.

## CORRESPONDENTIEADRES

Belinda van de Lagemaat

E-mail: [b.vandelagemaat@demedischspecialist.nl](mailto:b.vandelagemaat@demedischspecialist.nl)



# Welke rol speelt de geneesmiddelenfabrikant?

N. van Esschoten | *Fotografie: Mylan*

**Het is om jeuk van te krijgen: regelmatig schrijft de dermatoloog een (generiek) geneesmiddel voor dat vervolgens niet verkrijgbaar is bij de apotheek. Hoe ontstaan die tekorten toch? En waarom gebeurt het steeds vaker? Dirk Groen, algemeen directeur Nederland van farmaceut Mylan: "Het is een veelkoppig monster dat vraagt om een geïntegreerde aanpak."**



*Dirk Groen: "De patiënt moet er op kunnen vertrouwen dat hij het juiste middel in de juiste dosering krijgt."*

De apothekersassistente zet zich schrap, want niet voor het eerst vandaag moet ze een patiënt teleurstellen: de generieke kortdurende, hydrofiele crème Dermovate® is niet verkrijgbaar. Wanneer het middel weer leverbaar is, kan ze niet vertellen. De patiënte die even later komt voor Protopic® om haar lichen sclerosus te behandelen, wordt ronduit boos: zij is afhankelijk van dit middel dat verlichting brengt tegen de hevige jeuk. "Het geneesmiddelen tekort is niet nieuw", reageert Dirk Groen, algemeen directeur Nederland van Mylan. "Maar het neemt wel toe en is vooral de afgelopen maanden verergerd. Daaraan liggen meerdere factoren ten grondslag."

## OP VOLLE TOEREN

Een belangrijke oorzaak ligt in de consolidatie van de generieke geneesmiddelenmarkt. Groen: "Veel middelen zijn de afgelopen jaren uit patent geraakt. Daardoor neemt het aantal aanbieders toe, ontstaat er concurrentie en dalen de prijzen. Dat heeft

geleid tot overnames in de generieke markt om schaalvoordelen te creëren: het is voor partijen interessant om een groot volume en een groot assortiment te hebben, zodat ze prijsaanbiedingen kunnen doen op specifieke producten en op het assortiment. Aan de 'voorkant' levert die integratie weinig problemen op, maar aan de achterkant – de productie – wel. Allereerst is het productieproces van geneesmiddelen complex. Daarnaast moet het proces zo zijn ingericht dat een fabriek op volle capaciteit draait. De marges zijn namelijk laag. Wil je winst maken, dan kun je niet op halve toeren draaien."

## VERHUISVERTRAGING

Alleen kost het goed inrichten van een nieuwe productiefaciliteit tijd. "Fabrikanten die elkaars middelen overnemen, integreren en verhuizen ook de productie. Daarvoor moeten ze een fabriek sluiten en de lijn samenvoegen met hun eigen, bestaande productiefaciliteit. Vaak komt de productie daardoor enige tijd stil te liggen. Fabrikanten produceren wel extra voorraad om zo'n overgangperiode te overbruggen, maar in de praktijk kost het instellen van de nieuwe productie vaak meer tijd dan gedacht, en zijn er hobbels op de weg voordat alles soepel loopt en de nieuwe productielijn op volle kracht draait."

## MISSENDE VINKJES

Een andere bemoeilijkende factor vormen de steeds strengere kwaliteitseisen. "Het productieproces van geneesmiddelen vraagt veel zorgvuldigheid en dus veel kwaliteitscontroles en testen op verschillende momenten. Dat is ook terecht: de patiënt moet er tenslotte op kunnen vertrouwen dat hij het juiste middel in de juiste dosering krijgt. Mist er een 'vinkje' in het uitgebreide testproces, dan keurt de kwaliteitsmedewerker de hele partij af en wordt die veelal vernietigd. Aanpassingen zijn ofwel niet meer mogelijk of de kosten wegen niet op tegen vernietigen en opnieuw produceren. Dan wordt een partij bijvoorbeeld afgekeurd omdat een verpakking niet op elk detail aan de eisen voldoet", legt Groen uit. "Het gaat soms om zulke kleine details dat de vraag gerechtvaardigd is of we daarin niet te ver zijn doorgeschoten; de balans lijkt zoek. Zeker nu er zoveel producten niet leverbaar zijn."

Journalist

## “Mist er één vinkje, dan keurt de kwaliteitsmedewerker de hele partij af en wordt die vernietigd.”

### VERVALSINGEN TEGENGAAN

De productiepieken en -dalen kennen ook onverwachte oorzaken, zoals de nieuwe Europese regelgeving. Groen: “De *Falsified Medicine Directive* is opgesteld vanuit een terechte zorg: het tegengaan van vervalsingen, iets dat vooral te verwachten is bij dure, innovatieve geneesmiddelen. Daarom is er een trackingsysteem opgezet. Iedere medicijnverpakking is sinds 9 februari van dit jaar voorzien van een 2D-matrixcode en een ‘middel tegen knoeien’. De fabrikant print de code erop en laadt het bijbehorende nummer in het systeem. Zo is de verpakking het hele traject van verscheping, naar de groothandel en de apotheek te volgen. Zodra de apotheker een doosje meegeeft, scant hij de code en wordt het nummer van het bijbehorende doosje uitgecheckt. Een waterdicht systeem, maar het heeft natuurlijk wel wat voeten in de aarde om dat in alle EU-landen uniform van de grond te krijgen.”

### LAB-OPSTOPPING

Om te voldoen aan de nieuwe eisen, moesten alle geneesmiddelfabrikanten hun productie op tijd aanpassen. “De regelgever heeft bepaald dat alles wat voor 9 februari 2019 was geproduceerd nog de markt in mocht, maar daarna voorzien moest zijn van de nieuwe matrixcode en het ‘anti-knoeimiddel’”, vertelt de Mylan-directeur. “De reactie laat zich raden: omdat nog niet alle productielijnen klaar waren, besloten fabrikanten om veel vooruit te gaan produceren. Verstandig, maar vervolgens zijn er grote opstoppingen ontstaan bij de testlaboratoria die de medicijnen testen alvorens ze op de markt mogen gaan. De testlabs konden die drukte niet aan en liepen vast. Dat verklaart bijvoorbeeld het tekort aan anticonceptiemiddelen, maar ook aan allerlei andere medicijnen. Overigens is de invoering van de *Falsified Medicine Directive* afgerond en is de verwachting dat veel geneesmiddelen de komende tijd weer beter verkrijgbaar worden.”

### THT-DATUM

Het lijkt voor de hand liggend om gewoonweg meer voorraden te produceren. Maar dat stuit op een ander probleem: dat van de houdbaarheidsdatum. Groen: “Als ik vandaag medicatie bestel, duurt het gemiddeld zes tot twaalf maanden voordat ik die binnen heb. Dat heeft te maken met het productieproces – door de consolidatie zijn we in toenemende mate afhankelijk van slechts enkele grote leveranciers in China en India; het hiervoor genoemde proces van planning, productie en goedkeuring, het transport en het hertesten en vrijgeven. De meeste middelen die ik bestel, hebben slechts een houdbaarheid van 24 maanden, die ingaat op het moment van productie. Tegen de tijd dat ik het uit kan leveren aan onze klanten zijn hier al 2 tot 3 maanden van verstreken en dan eist de groothandel

een minimale houdbaarheid van 12 maanden. Dat betekent dat ik in de praktijk 9 maanden heb om de hele voorraad uit te leveren. Wat ik overhoud, kan ik weggooid. Dit maakt de planning onnodig moeilijk, strookt ook niet met de duurzaamheidsgedachte en dient niet het belang van de patiënt.”

### WEGGOOIEN

Daarover gesproken: ook het beleid van de zorgverzekeraars knelt en dan heeft Groen het niet over het preferentiebeleid. “Dat wordt vaak genoemd, maar dat is alleen een manier om de prijzen omlaag te brengen. Ook in landen waar geen preferentiebeleid geldt, zijn geneesmiddelen tekort. Hooguit geldt dat bij een tekort waarbij de producent eerder levert aan een land waar de prijzen hoger liggen: er moet tenslotte ook winst worden gemaakt. Maar wat een grotere impact heeft, is dat apothekers, door het beleid van sommige zorgverzekeraars, medicatie voor één jaar moeten afleveren. Dat scheelt kosten in het vergoeden voor receptregels, maar als de patiënt eerder stopt met de medicatie of overlijdt, worden de geneesmiddelen weggegooid.”

### EXCESSIEVE ORDERS

Tot slot helpt het niet mee dat er binnen de Europese Unie parallelimport en -export plaatsvindt. “Dat maakt het voorraadbeheer in een land voor de producent nog ingewikkelder”, aldus Groen. “Parallelhandelaren kunnen namelijk ineens een hele partij opkopen in Nederland en die exporteren naar Duitsland of Frankrijk, omdat ze er daar een betere prijs voor krijgen. Daardoor zijn wij ineens de hele voorraad kwijt, en als we een nieuwe partij bestellen, zijn we zo weer een halfjaar verder. Omdat zo’n bestelproces automatisch verloopt, zien we zo’n grote order vaak te laat. Daarom werken we nu aan een systeem om excessieve bestellingen te monitoren.”

### ROND DE TAFEL

Om het probleem van geneesmiddelen tekorten constructief op te lossen, pleit Dirk Groen tot slot voor een geïntegreerde aanpak. “We hebben het hier over een veelkoppig monster. Dat vraagt van fabrikanten, apothekers, zorgverzekeraars en groothandels dat zij samen kijken naar waar het knelt in de keten, en hoe we daar invloed op kunnen uitoefenen. Zo kan de groothandel haar eisen op het gebied van houdbaarheid bijstellen, en kun je denken aan de keuze om de houdbaarheid voor bepaalde medicijnen te verruimen. Door ook kritisch te kijken naar het hanteren van kwaliteitscriteria kunnen fabrikanten, in overleg met de Inspectie, wellicht vaker voorkomen dat een hele partij vernietigd wordt vanwege een ‘missend vinkje’, terwijl er met de medicatie zelf niets mis is. Nu heeft niemand het overzicht over de hele keten en is een geïntegreerde aanpak moeilijk. Daarom zou het goed zijn als de overheid een initiërende en coördinerende rol op zich neemt en met alle partijen rond de tafel gaat. Dan komt er beweging in.”

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Catelijne Wessels, Head of Communications & PR  
E-mail: [catelijne.wessels@mylan.com](mailto:catelijne.wessels@mylan.com)



# Een bijzondere vorm van vitiligo

M. Buntinx<sup>1</sup>, C.L.A. van Eijk<sup>2</sup>

Een 24-jarige vrouw bezocht de afdeling Dermatologie in verband met een sinds zes maanden bestaande gedepigmenteerde laesie met een erythemateuze rand op haar rechtermamma. De huidafwijking was in de afgelopen maanden toegenomen in grootte. Sinds enkele weken was er eenzelfde soort laesie ontstaan op haar linkermamma. De laesies waren niet jeukend noch schilferend.

De huisarts had reeds getracht de laesies te behandelen met ketoconazolcrème, in verband met diens verdenking op een dermatomycose, echter zonder effect. Bij speciële anamnese bleek zij al jaren bekend te zijn met vitiligo. Daarnaast was zij atopisch belast. Patiënte gebruikte geen medicijnen. Zij voelde zich verder gezond.

## ONDERZOEK

### Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd op de rechtermamma een gedepigmenteerde macula met een scherp begrensde, erythemateuze, licht verheven rand gezien (figuur). Op de linkermamma was eenzelfde soort laesie zichtbaar, met een kleinere omvang. Er was geen sprake van randschilfering en er werden geen krabeffecten geobserveerd. Verder waren er verspreid over het gehele lichaam, met name axillair en op de handen, gedepigmenteerde maculae zichtbaar.

De differentiële diagnose omvatte vitiligo, granuloma annulare, sarcoïdose, mycosis fungoides en erythema annulare centrifugum.

### Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek werd verricht met een 3 mm stansbiopt van de mediale zijde van de erythemateuze rand van de laesie op de rechtermamma. Histopathologie toonde een oppervlakkige chronische dermatose/dermatitis met minimale lichenoïde kenmerken, zonder specifieke kenmerken. Er waren geen aanwijzingen voor bovengenoemde diagnoses.



Figuur. Op de rechtermamma lateraal een gedepigmenteerde macula met een erythemateuze, licht verheven rand.

## BEHANDELING

Met deze gegevens werd de diagnose inflammatoire vitiligo gesteld. Patiënte werd topicaal behandeld met clobetasolpropionaat 0,5 mg/g zalf (Dermovate®) tweemaal daags. De erythemateuze randen waren na ongeveer vier weken volledig verdwenen. Verdere behandeling van de resterende depigmentaties vond plaats met UV-B-lichttherapie, vanwege de uitgebreidheid van de laesies.

## BESPREKING

Inflammatoire vitiligo is een vorm van vitiligo vulgaris die zich manifesteert als gedepigmenteerde maculae omgeven door een verheven, erythemateuze rand. [1,2] Deze uitingsvorm komt in minder dan 5% van alle gevallen voor, wat het een zeldzame variant van vitiligo maakt. [3] Uit deze casus blijkt dat kortdurende, topicale behandeling met clobetasolpropionaatzalf effectief is. Eenzelfde resultaat kan ook bereikt worden met een ander soort klasse IV-corticosteroid. [2-4] Aanvullend onderzoek met een biopt bij deze vorm van vitiligo is altijd raadzaam, gezien de klinische gelijkenissen met mycosis fungoides (MF), de meest voorkomende vorm van het cutaan T-cellymfoom. [3,4]

Na complete remissie van de erythemateuze randen kan gestart worden met de reguliere behandeling van vitiligo vulgaris. De meest gebruikte therapieën hiervoor zijn topicale behandeling met corticosteroiden klasse III-IV of calcineurine-remmers (pimecrolimus of tacrolimus) en UV-B-lichttherapie. [5]

## LITERATUUR

1. Sugita K, Izu K, Tokura Y. Vitiligo with inflammatory raised borders, associated with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(1):80-2.
2. Trikha R, McCowan N, Brodell R. Marginal vitiligo: an unusual depigmenting disorder. *Dermatol Online J* 2014;21(3).
3. Soro LA, Gust AJ, Purcell SM. Inflammatory vitiligo versus hypopigmented mycosis fungoides in a 58-year-old Indian female. *Indian Dermatol Online J* 2013;4(4):321-5.

<sup>1</sup> Semi-arts, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden, thans anios heelkunde, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Alrijne Zorggroep, Leiden

4. Petit T, Cribier B, Bagot M, Wechsler J. Inflammatory vitiligo-like macules that simulate hypopigmented mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2003;13(4):410-2.

5. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet* (London, England). 2015;386(9988):74-84.

### SAMENVATTING

Inflammatoire vitiligo is een zeldzame vorm van non-segmentale vitiligo die zich kenmerkt door gedepigmenteerde laesies met erythemateuze, licht verheven randen. Deze casus illustreert het resultaat van een zeer effectieve kortdurende topische behandeling met klasse IV-corticosteroïden. Vanwege de overeenkomsten met andere huidziekten, met name mycosis fungoides (MF), is het raadzaam om aanvullend onderzoek te verrichten met een stansbiopt indien een patiënt zich presenteert met dit huidbeeld.

### TREFWOORDEN

inflammatoire vitiligo – depigmentatie – erythemateuze rand – topische behandeling

### SUMMARY

Inflammatory vitiligo is a rare subtype of non-segmental vitiligo, characterized by depigmented lesions with erythematous, raised borders. Topical treatment with corticosteroids (potency class IV) is very effective, as is illustrated by this case. Because of the similarities with other skin disorders, in particular mycosis fungoides (MF), skin biopsy should be performed on each patient presenting with this cutaneous manifestation.

### KEYWORDS

inflammatory vitiligo – depigmentation – erythematous border – topical treatment

### CORRESPONDENTIEADRES

Maren Buntinx

**E-mail:** marenbuntinx@hotmail.com



# Belangrijke nieuwe parfumallergenen

## Deel 2: limoneen

A.C. de Groot

Parfumallergie komt vaak voor. 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 groep patiënten die door de dermatoloog epicutaan getest worden vanwege verdenking op contacteczeem is misschien wel tot 20% parfumallergisch. [1,3]

In de afgelopen tien jaar is veel gepubliceerd over contactallergie voor limoneen en linalool, 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 tweede deel van Belangrijke nieuwe parfumallergenen wordt limoneen besproken; linalool is gepubliceerd in het vorige nummer van dit tijdschrift. [4]

### WAT IS LIMONEEN?

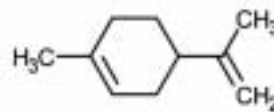
Limoneen is een natuurlijk voorkomend terpeen die aanwezig is in veel natuurlijke oliën en vruchten zoals sinaasappels, citroenen en grapefruits. Het wordt afgegeven door eucalyptusbomen, naaldbomen en vele andere bomen, struiken, heesters, grassoorten en gecultiveerde gewassen. Limoneen is ook aanwezig in rook van hout, tabak en tabaksrook. [1] Er zijn drie vormen van limoneen: de isomeren (D)-limoneen (*R*-limoneen, (+)-limoneen) en (L)-limoneen (*S*-limoneen, (-)-limoneen), en hun racemisch mengsel DL-limoneen (dipenteen).

Limoneen is een kleurloze heldere vloeistof; zijn geurtype is citrus en de geur wordt omschreven als 'citrus kruidig terpeen kamfer'. [1] Deze geurstof, die vaak wordt gewonnen bij de productie van het sap van citrusvruchten, is een commercieel belangrijke, chemische verbinding die gebruikt wordt in een groot aantal voedingsmiddelen (als geur- en smaakstof), parfums, andere cosmetica en in huishoudelijke producten, vooral reinigingsmiddelen. Limoneen wordt ook toegepast in de productie van andere chemicaliën, als oplosmiddel, in industriële ontvettende producten (soms in een concentratie van > 90%), in pleisters met geneesmiddelen om de penetratie in de huid daarvan te bevorderen, in watervrije handreinigers, in stoffen die gebruikt worden bij het maken van histologische en cytologische monsters, en in tabakvervangende producten. Enkele kerngegevens van deze terpeen zijn samengevat in de figuur.

### VOORKOMEN IN ETHERISCHE OLIËN

D-limoneen is het belangrijkste bestanddeel van door koudepersing verkregen etherische oliën uit de schil van citrusvruchten (mandarijn, sinaasappel, grapefruit, citroen, tangerine, bergamot) die 73 tot 98% limoneen kunnen bevatten

Beschrijving : Limoneen is de terpeen met de volgende structuurformule



Chemische klasse	: Koolwaterstoffen
IUPAC-naam <sup>a</sup>	: 1-Methyl-4-prop-1-en-2-ylcyclohexene
Synoniemen	: 1,8(9)- <i>p</i> -Menthadiene; <i>p</i> -mentha-1,8-diene; 1-methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexene; dipenteen; cajeputene
CAS-nummer <sup>b</sup>	: 138-86-3
EC-nummer <sup>c</sup>	: 205-341-0
Merck Index monografie <sup>d</sup>	: 6816
Functies in cosmetica (EU)	: Gebruik voor parfum en aromatische grondstoffen ( <i>perfuming</i> )
EU cosmeticarestricties	: Limoneen 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. <sup>e</sup> (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 <sub>10</sub> H <sub>16</sub>

Figuur. Kerngegevens van limoneen. [1]

<sup>a</sup> IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry ([www.iupac.org](http://www.iupac.org))

<sup>b</sup> CAS: Chemical Abstract Service ([www.cas.org](http://www.cas.org))

<sup>c</sup> EC: Het EC-nummer (d.w.z. EINECS, ELINCS of NLP) is het officiële nummer van de stof binnen de Europese Unie (<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/ec-inventory>)

<sup>d</sup> Merck Index online ([www.rsc.org/merck-index](http://www.rsc.org/merck-index))

<sup>e</sup> p.p.m.: Parts per million, delen per miljoen

Dermatoloog np, Wapserveen

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

Engelse naam	Nederlandse naam	INCI-naam	Concentratie (min.-max.)
Tangerine oil	Tangerineolie	Citrus tangerina (tangerine) peel oil	81,8% - 97,8%
Sweet orange oil	Zoete sinaasappelolie	Citrus sinensis (Valencia) peel oil expressed	94,7% - 95,7%
Bitter orange oil	Bittere sinaasappelolie	Citrus aurantium amara (bitter orange) peel oil	92,2% - 95,6%
Grapefruit oil	Grapefruitolie	Citrus paradisi (grapefruit) peel oil	81,1% - 95,5%
Mandarin oil	Mandarijolie	Citrus nobilis (mandarin orange) peel oil	64,0% - 76,4%
Lemon oil	Citroenolie	Citrus limon (lemon) peel oil	53,5% - 73,0%
Elemi oil	Elemiolie	Canarium luzonicum gum oil	33,0% - 58,4%
Silver fir oil	Zilversparolie	Abies alba leaf oil	6,1% - 54,7%
Bergamot oil	Bergamotolie	Citrus aurantium bergamia (bergamot) peel oil	31,4% - 45,1%
Pine needle oil	Dennenaaldolie	Pinus sylvestris leaf oil	3,1% - 30,1%
Black pepper oil	Zwarte peperolie	Piper nigrum (pepper) fruit oil	10,2% - 24,7%
Dwarf pine oil	Bergpijnboomolie	Pinus pumilio branch/leaf oil; Pinus mugo leaf oil	0,6% - 24,2%
Spearmint oil	Groene munt/aarmuntolie	Mentha viridis (spearmint) leaf oil	0,4% - 23,7%
Neroli oil	Neroliolie	Citrus aurantium amara (bitter orange) flower oil	10,1% - 20,3%
Ravensara oil	Ravensaraolie	Ravensara aromatica leaf oil	0,08% - 19,4%
Olibanum (Frankincense) oil	Wierookolie	Boswellia carterii oil	5,5% - 18,5%
Peppermint oil	Pepermuntolie	Mentha piperita (peppermint) oil	0,3% - 18,5%
Litsea cubeba oil	Litsea cubebaolie	Litsea cubeba fruit oil	6,4% - 15,6%
Angelica root oil	Engelwortelolie	Angelica archangelica root oil	6,4% - 15,0%
Eucalyptus globulus oil	Eucalyptusolie	Eucalyptus globulus leaf/twig oil	4,5% - 12,9%
Cypress oil	Cypresolie	Cupressus sempervirens leaf oil	0,1% - 10,8%
Citronella oil Sri Lanka	Citronellaolie	Cymbopogon nardus (citronella) oil	3,0% - 10,4%
Cajeput oil	Cajeputolie	Melaleuca leucadendron cajaput oil	1,8% - 10,2%

(bergamotolie maximaal 45%). Limoneen is door chemische analyse aangetroffen in 88 van 91 etherische oliën die contactallergie hebben veroorzaakt. [5] In 49 oliën behoort het tot de top 10, de 10 bestanddelen met de hoogste concentraties daarin. In 23 hiervan kan limoneen aanwezig zijn in een concentratie van 10% of meer; deze worden getoond in de tabel met de concentraties die in commerciële etherische oliën van het betreffende type aanwezig kunnen zijn. [5]

## COSMETICA EN HUISHOUDELIJKE PRODUCTEN

Limoneen behoort (met linalool) tot de meest gebruikte par-  
fumgrondstoffen in consumentenproducten. [1] In een recente studie uit Denemarken bleek limoneen aanwezig te zijn in de helft van 5588 geparfumeerde cosmetica, zoals bleek uit etikettering. [6] In 10 soortgelijke onderzoeken was limoneen genoemd op de ingrediëntenlijst bij 4 tot 78% van de onderzochte cosmetica, en in 5 daarvan bij meer dan de helft. [1] Daarbij moet bedacht worden dat limoneen 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 zal zijn. Inderdaad bleek in een andere Deense studie dat 53% van 88 veel gekochte deodorantia volgens de etikettering limoneen bevatte, maar dat percentage steeg naar 70 toen een (niet op limoneen geselecteerde) subgroep daarvan analytisch werd onderzocht met behulp van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS). [7] In bijna alle eerdere studies waarin cosmetica werden geanalyseerd met GC-MS bevatte ten minste 65% daarvan limoneen. [1] Het aantal huishoudelijke producten zoals afwas- en schoonmaakmiddelen dat limoneen bevat, ligt wat lager, in verschil-

lende studies variërend tussen 20 en 40%, ofschoon ook percentages van 67 en 78 zijn gevonden. [1]

## CONTACTALLERGIE

### Sensibiliserend vermogen

Puur limoneen heeft een zeer gering sensibiliserend vermogen. [1] Beide enantiomeren *R*-(+)- en *S*-(-)-limoneen oxideren echter spontaan bij blootstelling aan de lucht tot oxidatieproducten zoals limoneen-1,2-oxide, limoneenhydroperoxiden, carvon en carveol. De allergeniciteit van limoneen is nauw verbonden aan dit oxidatieproces. De hydroperoxiden (limoneen-1-hydroperoxide, limoneen-2-hydroperoxide) zijn namelijk sterke contactallergenen. [1]

### Plakproeven met limoneen

De auteur heeft tien studies gevonden waarin in diverse Europese landen en de Verenigde Staten tussen 1977 en 2017 bij groepen patiënten verdacht van contacteczeem routinematig plakproeven werden gedaan met niet-geoxideerd limoneen in concentraties van 1%, 2%, 3% of 10% in vaseline. De frequentie van positieve reacties varieerde van 0% tot 1,6%, maar negen van de tien scoorden 0,7% of lager. Het gemiddelde was 0,37% en de mediaan 0,15%. [1] In het onderzoek met 0% positieve reacties op pure limoneen werd ook getest met limoneenhydroperoxiden dat 2,8% positieve reacties gaf [8], waaruit blijkt dat testen met niet-geoxideerd limoneen onbetrouwbaar is.

### Plakproeven met geoxideerd limoneen en limoneenhydroperoxiden

Al in 1991 is begonnen met het gebruik van geoxideerd limoneenmateriaal voor plakproeven en de auteur vond dertien tot

december 2018 gepubliceerde onderzoeken waarin met deze materialen routinematig is getest. [1] Zowel bij geoxideerd limoneen (2%, 3%, 5%) als bij limoneenhydroperoxiden (0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5% en 1%) zijn verschillende concentraties gebruikt, alle materialen in vaseline. Vanaf 2011 hebben bijna alle onderzoekers gebruikgemaakt van limoneenhydroperoxiden. [1] In twee *dose-finding*-studies uitgevoerd in Spanje [9] en het Verenigd Koninkrijk [10] zijn patiënten getest met drie concentraties van limoneenhydroperoxiden (0,1%, 0,2% en 0,3%). Met hoger wordende concentraties nam ook het percentage positieve reacties toe en wel van 1,4% en 1,3% met de laagste concentratie (0,1%) tot 5,1% en 5,3% met het 0,3% testmateriaal in respectievelijk de Spaanse en Britse studie. Beide onderzoeksgroepen adviseerden het gebruik van 0,3% limoneenhydroperoxiden voor routinetesten. [9,10] In zeven studies waarin dit materiaal werd gebruikt voor routinetesten varieerden de prevalenties van positieve reacties tussen de 2,5% en 9,4%, met een gemiddelde van 5,3% en een mediaan van 5,0%. [1,9-13] Verreweg het hoogste percentage (9,4%) werd gerapporteerd vanuit Groningen. [11]

In zeven van de dertien studies waarin is getest met geoxideerd limoneen of limoneenhydroperoxiden werden geen (specifieke) gegevens over de relevantie van de positieve reacties genoemd. In de overige onderzoeken varieerde het percentage relevante positieve reacties tussen de 29 en 97. [1,11,12] Producten die allergisch contacteczeem hadden veroorzaakt, werden in slechts drie studies genoemd en waren meestal parfums en andere cosmetica, soms schoonmaakmiddelen, etherische oliën, natte doekjes en voedingsmiddelen. [1,9,13] Ongeveer 70% van de allergische reacties op limoneen ging niet gepaard met positieve plakproeven op de indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie (parfummix I, parfummix II, Myroxylon pereirae hars [perubalsem], colofonium). [9-12] In een van de onderzoeken ging 33% van zwak-positieve (+)-reacties op limoneenhydroperoxiden gepaard met positieve reacties op een of meer indicatoren. Bij personen met sterk-positieve reacties op limoneenhydroperoxiden (++, +++) reageerde echter 80% op indicatoren. [10]

Belangrijk om te weten, is dat in verschillende studies met limoneenhydroperoxiden 0,3% in vaseline, naast de hoge percentages positieve reacties, ook nog veel dubieus-positieve (?+) (tot 17%) en toxische reacties (*irritant reactions*) (tot 9,8%) zijn gezien. [1,11-13] 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 zeer hoge percentages van reacties die als positief (allergisch) gescoord worden, 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) 0,3% limoneenhydroperoxiden aan de Europese basisserie te hebben voorgesteld [14], zeer korte tijd later adviseerde om gelijktijdig 0,3% en 0,2% limoneenhydroperoxiden te testen in aanvulling op de Europese basisserie "om de interpretatie van plakproefreacties te vergemakkelijken". [15]

## ADVIES VOOR DE PRAKTIJK

Limoneenhydroperoxiden lijken, evenals linaloolhydroperoxiden [4], een belangrijke oorzaak van contactallergie en waarschijnlijk ook van allergisch contacteczeem 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, limoneenhydroperoxiden 0,3% en 0,2% in aanvulling op hun routineserie te testen bij alle patiënten met verdenking op contacteczeem (meteen ook linaloolhydroperoxiden 1% en 0,5% bestellen). De interpretatie van 'positieve' reacties kan moeilijk zijn. Met name wanneer er een ?+ (dubieus-positieve) of + (zwak-positieve) reactie is op het 0,3% testmateriaal bij een negatieve reactie op 0,2%, mag niet zonder meer van een contactallergie voor limoneenhydroperoxiden 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 hydroxyisohehexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall™, aanwezig in de basisserie en in de parfummix II) en linaloolhydroperoxiden, 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 limoneen bevatten.

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 limoneen testmaterialen. Omdat allergie beter reproduceerbaar is dan (zwak) toxische reacties, pleit een hernieuwde ?+- of +-reactie meer voor allergie, zeker wanneer nu ook 0,2% een reactie laat zien. Een ROAT (*Repeated Open Application Test*, het materiaal 2dd aanbrengen in de elleboogplooï gedurende maximaal vier weken) kan zeer verhelderend werken, maar zal in de praktijk, buiten formele onderzoeken, op (begrijpelijke) bezwaren stuiten.

Ten slotte is het van belang om te weten dat in ongeveer 8% van de gevallen van allergie voor limoneenhydroperoxiden de positieve reactie pas wordt ontdekt bij aflezing na een week, en dus pas ontstaat na de tweede aflezing op dag 3 of 4. [11] Aflezen van de reacties na een week is dan ook aan te bevelen, hetgeen overigens ook voor diverse andere allergenen geldt.

## 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.
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. *Contact allergy to and other side effects of fragrances: a brief overview*. *Dermatitis* 2019; geaccepteerd voor publicatie.
4. De Groot AC. *Belangrijke nieuwe parfumallergenen. Deel 1: linalool*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019;29(6):18-21.
5. De Groot AC, Schmidt E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016.



6. 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.
7. Rastogi SC, Hellerup Jensen G, Johansen JD. Survey and risk assessment of chemical substances in deodorants. Survey of chemical substances in consumer products, No. 86 2007. Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2007/978-87-7052-625-8/pdf/978-87-7052-626-5.pdf>
8. Matura M, Goossens A, Bordalo O, et al. Oxidized citrus oil (R-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:709-14.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Audrain H, Kenward C, Lovell CR, et al. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. *Br J Dermatol* 2014;171:292-7.
14. 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.
15. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.

## SAMENVATTING

Limoneen en linalool 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 limoneen en linalool 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 limoneen en van linalool 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 limoneen- en linaloolhydroperoxiden 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 tweede deel van *Belangrijke nieuwe parfumallergenen* wordt limoneen besproken; linalool is gepubliceerd in het vorige nummer van dit tijdschrift. [4]

## TREFWOORDEN

limoneen – limoneenhydroperoxiden – parfum – parfumgrondstof – contactallergie – allergisch contacteczeem – epicutaan allergologisch onderzoek – plakproeven – Europese basisreeks – cosmetica – huishoudelijke producten

## SUMMARY

Limonene and linalool are fragrances 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 infrequently observed. In recent years, however, it has been demonstrated that exposure of limonene and linalool 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 limonene and linalool, 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 recommended to test limonene hydroperoxides and linalool hydroperoxides as an addition to the European baseline series. It should be realized, however, that a number of 'positive' reactions may well be false-positive, irritant responses.

## KEYWORDS

limonene – limonene hydroperoxides – perfume – fragrance – contact allergy – allergic contact dermatitis – patch testing – cosmetics – household products

Gemelde (financiële) belangenverstengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl



# 'Blauwe plekken' op de schouder

V.M.H. Gootzen<sup>1</sup>, J.P.H.M. Kessels<sup>2</sup>, R. Clarijs<sup>3</sup>

Een 24-jarige man met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met blauwe plekken op de rechterschouder. Enkele weken eerder had hij de plekken opgemerkt. De huidlaesies waren niet pijnlijk en niet jeukend.

Unilateraal op de rechterschouder en gedeeltelijk ook op de boven- en onderrug werden lineair verlopende iets erythematuze licht squameuze confluërende papels en patches gezien (figuur 1 en 2). Er was ook deels sprake van een livide verkleuring van de laesies en in meerdere laesies was een wittige verlittekening te zien (figuur 3).



Figuur 1. Deels lineair verlopende confluërende erythemasquameuze laesies op de rechterschouder.



Figuur 3. De laesies toonden een erythematous aspect met lichte squamae. Er werden ook deels livide verkleuringen gezien en een wittige verlittekening in meerdere laesies.



Figuur 2. Deels lineair verlopende confluërende erythemasquameuze laesies op de onderrug.

Wat is volgens u de diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 52.

## CORRESPONDENTIEADRES

Veerle Gootzen

E-mail: v.gootzen@student.maastrichtuniversity.nl

<sup>1</sup> Geneeskundestudent, Maastricht University, Maastricht en coassistent, afdeling Dermatologie, Zuyderland, Heerlen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland, Heerlen

<sup>3</sup> Klinisch patholoog, afdeling Pathologie, Zuyderland, Heerlen



# Calciphylaxis: de huidige stand van zaken

N.T. Hilhorst<sup>1</sup>, S. Segaert<sup>2</sup>

Calciphylaxis, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een zeldzame maar levensbedreigende aandoening die vooral voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. De exacte incidentie en prevalentie zijn niet bekend vanwege de zeldzaamheid en vaak ook de miskennis van de ziekte. De incidentie wordt geschat op 1% tot 5% bij patiënten met terminaal nierlijden, [1,2] maar anderen melden een prevalentie van ongeveer 4% bij dialysepatiënten. [3,4] Naar onze mening is deze schatting te hoog en dit wordt bevestigd door andere publicaties die de prevalentie schatten op < 1% bij dialysepatiënten. [5]

In het laatste decennium zien we een stijging van de incidentie van calciphylaxis. [2,4] Of deze stijging te wijten is aan iatrogene oorzaken (bijvoorbeeld door het toenemende gebruik van calciumrijke fosfaatbinders) of door een betere detectie van de ziekte is niet bekend. Daarnaast wordt ze gezien bij tal van andere aandoeningen. Uit een systematische review van Nigwekar et al. bleek dat non-uremic calciphylaxis het meest voorkwam bij primaire hyperparathyreoïdie, maligniteiten, systeemziekten (zoals systemische lupus erythematosus, antifosfolipidensyndroom en reumatoïde artritis) en levercirrose. [4] De oude naam *calcific uremic arteriopathy* (CUA) wordt dan ook liever niet meer gebruikt.

De aandoening kan op elke leeftijd voorkomen, maar de piekincidentie is vooral rond de vijfde decade. [6] De mortaliteit na diagnose is rond 60-80% na 1 jaar. [2,6,7] De meest voorkomende doodsoorzaken zijn sepsis en orgaanfalen. [1,7,8] De aandoening komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen met een ratio van 3:1. [1]

Calciphylaxis wordt met tal van andere aandoeningen geassocieerd. De belangrijkste worden weergegeven in tabel 1. Daarnaast staan de risico- en uitlokkende factoren weergegeven. We zullen deze begrippen verder kort uitlichten; risicofactoren spelen een rol bij de pathogenese van calciphylaxis terwijl uitlokkende factoren eerder een rol spelen bij het uitlokken van letsels bij personen die al calciphylaxis hebben.

## KLINIEK

Calciphylaxis is een aandoening die vooral, maar niet uitsluitend, voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. Het gaat meestal om patiënten met meerdere risicofactoren. We zien vooral cutane aantasting, maar soms ook systemische aantasting.

De cutane aantasting gaat gepaard met huidnecrose.

Voorafgaand aan deze necrose is de kliniek heel divers. Er kunnen ecchymosen, lividekleurige dermale plaques, subcutane noduli, erytheem en livedo reticularis/racemosa ontstaan. Enkele keren gaat dit gepaard met pruritus. [9,10] Deze letsels evolueren naar gebieden van necrose en eschar. Soms wordt

Tabel 1. Geassocieerde aandoeningen, risico- en uitlokkende factoren.

### Geassocieerde aandoeningen, risico- en uitlokkende factoren

#### Geassocieerde aandoeningen

- Terminaal nierlijden [4,6,20]
- Post-niertransplantatiepatiënten (zelfs met normale nierfunctie) [4]
- Primaire hyperparathyreoïdie [4,5]
- Systeemziekten [1,2,4,6]
- Levercirrose (alcoholische) [1,6,20]
- Maligniteiten (multipole myeloom, lymfoom) [1,4]
- Diabetes mellitus [2,6]
- Morbus Crohn [4,9]
- POEMS-syndroom [1,17]

#### Risicofactoren

- Vrouwelijk geslacht [1-3]
- Diabetes mellitus [2,6]
- Hyperfosfatemie [2,3]
- Obesitas [2,6,20]
- Chronische nierziekte [4,6]
- ↑ PTH [4,20]
- Kaukasische ras [3,4]
- Hypo-albuminemie [2,6]
- ↑ Alkalische fosfatase [3]
- Coumarine derivatengebruik (meest beschreven bij warfarine) [2,20]
- Calciumrijke fosfaatbindersgebruik [20]
- Hypervitaminose D [5,20]
- Corticosteroiden [4,7]
- Proteïne C- en S-deficiëntie [6,7]

#### Uitlokkende factoren

- Lokale traumata [4,5]
- Hypervitaminose D [5,20]
- Corticosteroiden [4,7]
- Immunosuppressiva [7,9]
- Coumarine derivatengebruik (meest beschreven bij warfarine) [2,20]
- Extreem gewichtsverlies [4,20]

<sup>1</sup> PhD student, Dermatologic Research Unit, UZ Gent

<sup>2</sup> Dermatoloog/consulent, Bonheiden



Figuur 1. De verschillende stadia in de kliniek van calciphylaxis (foto's © KWS-UZ Leuven).

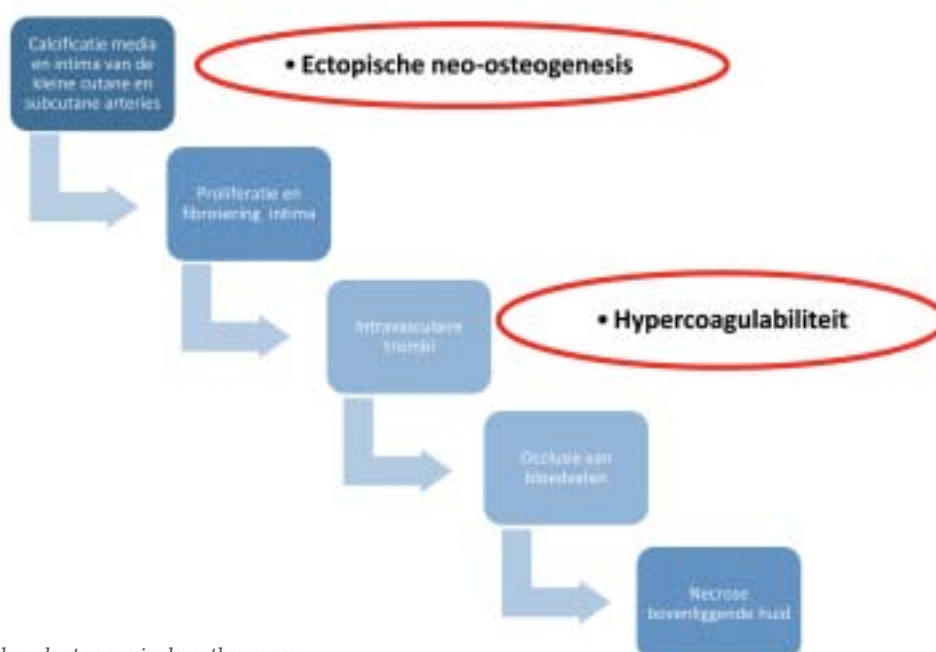
dit nog voorafgegaan door hemorragische bullae. [2,8] Uiteindelijk ontstaan uitgeponste stervormige ulcera (figuur 1). Er treedt vooral aantasting op van de adiporijke gebieden zoals die van het abdomen en de onderste ledematen. [2,6] De meest voorkomende lokalisaties zijn; de onderste ledematen, gevolgd door de romp en billen. [8] Aantasting van het gelaat en de bovenste ledematen komt zelden voor. [7] Acrale en distale letsels (onderbenen) hebben een betere prognose dan de proximale (romp, dijbenen, billen) en genitale vormen. [1,7,11] De letsels zijn meestal, na verloop van tijd, bilateraal en symmetrisch. De letsels zijn zeer pijnlijk.

Trauma of een chirurgische ingreep kan nieuwe wonden veroorzaken. Dit fenomeen wordt pathergie genoemd en wordt ook gezien bij bijvoorbeeld pyoderma gangrenosum, ziekte van Behçet en bij sommige vasculitiden.

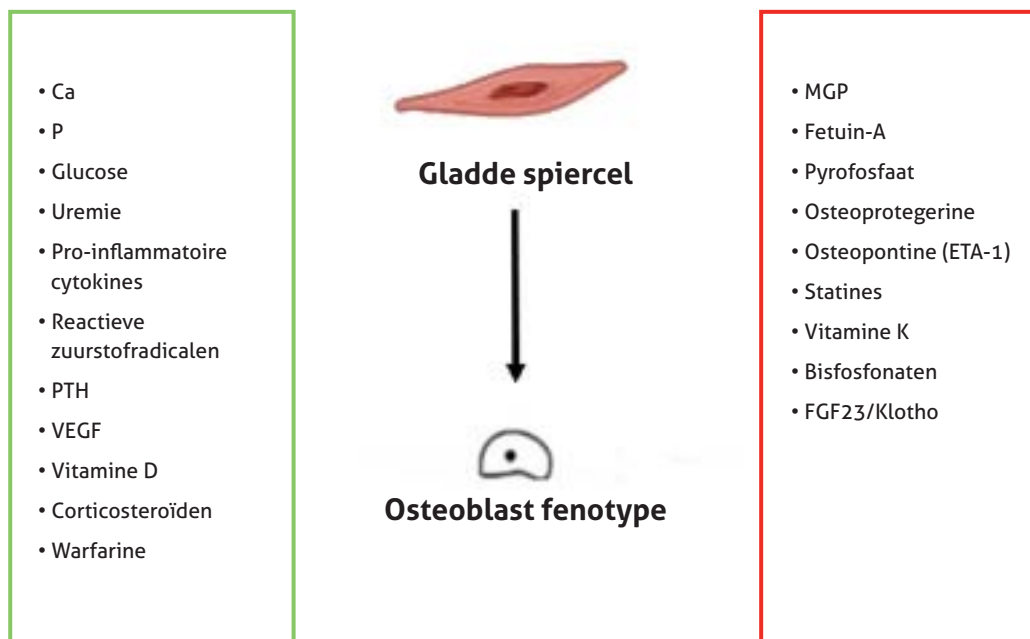
Zelden zien we aantasting van de interne organen, dit wordt systemische calciphylaxis genoemd. Systemische calciphylaxis kan in principe elk orgaan aantasten. De bloedvatcalcificaties met bijhorende wekedelencalcificatie leidt tot disfunctie en infarctering van het betreffende orgaan met bijbehorende symptomen (hartinfarct, CVA, dyspneu, gastro-intestinale ischemie met massieve bloedingen, etc.). [1,2,12,13] Een aparte zeldzame entiteit die hier nog interessant is om te vermelden is een *heart of stone*. Dit ontstaat door cardiale verkalkingen die leiden tot diastolische disfunctie en dus tot hartfalen. [12] Patiënten die de systemische vorm hebben, overlijden vaak ten gevolge van orgaanfalen; hartinfarct, darminfarct.

## PATHOGENESE

De exacte pathofysiologie is niet bekend. Histologisch zien we echter steeds calcificaties van de media en intima van de



Figuur 2. De opeenvolgende stappen in de pathogenese.



Figuur 3. Factoren die inspelen op de transformatie van de gladde spiercel naar het osteoblast fenotype (links in het groen de stimulerende en rechts in het rood de inhiherende).

kleine cutane en subcutane arteries. Er kan ook aantasting zijn van interne arteriolen zoals die van het hart en de gastro-intestinale tractus. Daarnaast is er ook proliferatie en fibrosing van de intima (figuur 2). Deze processen verlopen insidieus en gaan aan de klinische symptomen vooraf. De veranderingen in het lumen tezamen met de toegenomen coagulabiliteit leiden uiteindelijk tot de vorming van intravasculaire trombi die op hun beurt leiden tot occlusie van de kleine bloedvaten en zo tot necrose van de bovenliggende huid. [3,8,9,14]

We kunnen de processen die aanleiding geven tot de symptomen eigenlijk opdelen in twee belangrijke stappen: 1) ectopische neo-osteogenesis en 2) hypercoagulabiliteit. [2,5,8]

De ectopische calcificaties gebeuren niet zomaar. Het is een hoog gereguleerd en zeer complex proces. De transformatie van de gladde spiercellen in de bloedvatwanden naar osteoblast fenotypes staat hier centraal. [8,9,14] Deze osteoblastachtige cellen gaan calciumhydroxyapatietkristallen deponeren in de vaatwand, dit vooral in de tunica media. Er zijn tal van factoren die inspelen op de transformatie van de gladde spiercel naar dit osteoblast fenotype (figuur 3). [1-3,5,8,9,14-17]

De meeste van deze factoren leiden, direct ofwel indirect, tot activatie van de NFkB-pathway (figuur 4). [1,3,8,9,11,16,18-21] NFkB is een belangrijke transcriptiefactor voor tal van verschillende cellulaire functies. RANK, een belangrijke receptor voor activatie van NFkB, en zijn ligand RANKL zijn essentieel in de pathogenese van calciphylaxis. Deze spelen normaal een belangrijke rol in de botontwikkeling.

De calcificaties alleen zijn vaak niet voldoende om het klinisch beeld te geven. De hypercoagulabiliteit is de tweede stap in het proces. Onder invloed van inflammatoire cytokines (TNF- $\alpha$ ,

IL1 en IL6) en reactieve zuurstofradicalen treedt er endotheliale disfunctie op. [3,8] Dit, samen met de al bestaande veranderingen in de intimawand, leidt tot een verminderde flow met stase van erythrocyten en trombusvorming in deze bloedvaten waardoor deze geocludeerd raken (triade van Virchow) en het achterliggend weefsel van zuurstof wordt gedepriveerd en afsterft.

## DIAGNOSTIEK

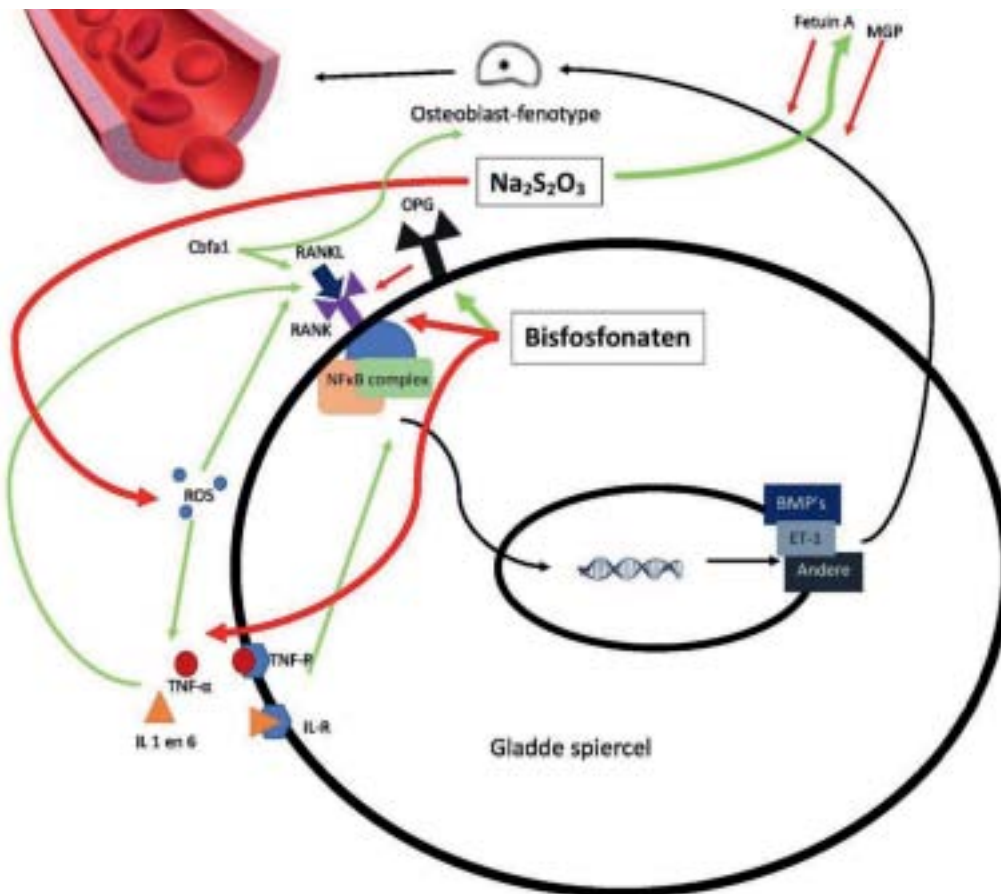
Calciphylaxis is vooral een klinische diagnose. Bij patiënten met multipale risicofactoren en het hierboven beschreven klinische beeld, moet men aan calciphylaxis denken totdat het tegendeel bewezen is. Voor een uitgebreid overzicht van alle risico- en uitlokkende factoren verwijzen we naar tabel 1. Het anatomisch-pathologisch onderzoek kan de diagnose bevestigen. Overige aanvullende onderzoeken zijn vooral bedoeld om andere mogelijke oorzaken uit te sluiten (tabel 2).

## MANAGEMENT

De behandeling van calciphylaxis is complex en gebeurt het best multidisciplinair. Uitlokkende en oorzakelijke factoren dienen vermeden te worden. Het gebruik van corticosteroiden bevindt zich nog in een grijze zone aangezien het enerzijds oorzakelijk is en anderzijds omdat het de inflammatie bij calciphylaxis ook mogelijk zou kunnen onderdrukken. [9,22] Momenteel is natriumthiosulfaat de hoeksteen van de behandeling. Daarnaast zijn de wondzorg, pijnbestrijding en Ca-P-huishouding belangrijk bij de behandeling. Therapieresistente gevallen moeten met een combinatie van deze opties behandeld worden.

### Natriumthiosulfaat

Natriumthiosulfaat ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) werd oorspronkelijk gebruikt bij calciumrolithiasis en tegenwoordig bij carbo-/cisplatinum-



Figuur 4. De moleculaire pathogenese van calciphylaxis en de aangrijpingspunten van de verschillende behandelingen.

**Osteoprotegerine (OPG)** is een 'dummy' receptorantagonist van RANKL en zorgt dus voor een downregulatie van NFκB-activatie. **Core binding factor α-1 (Cbfa1)**, ook wel RUNX-2 genoemd, is een transcriptiefactor die belangrijk is voor osteoblastdifferentiatie en -functie. Het is geassocieerd met de transformatie van gladde spiercellen naar een osteoblastfenotype. **RANKL** is het ligand van RANK. **Reactieve zuurstofradicalen (ROS)** geven directe activatie van de NFκB-pathway, stimuleren de aanmaak van RANKL en leiden tot de productie van inflammatoire cytokines, waarvan **TNF-α**, **IL-1** en **IL-6** de belangrijkste zijn, stimuleren de NFκB-pathway. De downward signalisatiecascade leidt uiteindelijk tot activatie van een aantal nucleaire factoren; de belangrijkste zijn hier de **bone morphogenetic proteins (BMP's)** en **endotheline 1 (ET-1)**. Deze bevorderen de ectopische neo-osteogenesis.

Deze omzetting naar het osteoblastfenotype kan ten slotte nog geïnhibeerd worden door Fetuin A en MGP. **Fetuin A (α-heremans-schmidglycoproteïne)** is een extracellulair glycoproteïne en negatief acute fase-eiwit dat een systemische inhibitor van hydroxyapatietvorming is. **Matrix Gla (MGP)** is een vitamine K-afhankelijk proteïne dat BMP-2 remt.

**Natriumthiosulfaat (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)** verhoogt de concentraties van Fetuin A en MGP en werkt als een antioxidant. Daarnaast cheleert het met calcium en lost het calciumkristallen op zonder invloed te hebben op de Ca-P-huishouding. Ten slotte werkt het ook nog vasodilaterend.

intoxicaties en cyanide-intoxicaties. Het is echter gebleken dat het ook goede resultaten geeft bij calciphylaxis (zowel bij uremic als non-uremic). Natriumthiosulfaat heeft verschillende werkingsmechanismen (figuur 4).

Het werkt meteen pijnverlichtend, vermoedelijk door het vasodilaterend effect. [11] Duidelijke, onderbouwde guidelines over dosering en toedieningswijze bestaan er niet. De geprefereerde toedieningswijze is i.v. of intralaesioneel, maar dit laatste is praktisch niet haalbaar bij patiënten met multipale letsels. Intraperitoneale toediening kan een chemische peritonitis geven en kan dus het best vermeden worden. [23] Het kan beter ook niet per os worden gegeven, omdat de biologische beschikbaarheid sterk kan verschillen, maar voor urolithiasis werd het wel oraal gegeven. [18] Er zijn daarnaast ook casereports die aantonen dat orale toediening in de thuissituatie gunstig kan zijn. [24] Verdere studie naar het gebruik van de orale vorm is dus wenselijk. Bij dialyse is de dosering afhanke-

lijk van type, frequentie en intensiteit van de dialysesessies. Toediening kan het beste tijdens of na de dialyse gebeuren. Er is een studie die aantoont dat toediening één uur voor het einde van de dialyse de mogelijke bijwerkingen (metabole acidose en hypernatriëmie) kan tegengaan. [11] In de literatuur vinden we variërende doses en dit komt door het gebrek aan goed onderbouwde klinische studies. Wij adviseren om te starten met 15 gram/dag i.v. en dit, indien nodig, te verhogen naar 25 gram/dag.

In een studie van Nigwekar et al., over gebruik van natriumthiosulfaat bij calciphylaxis, bleek dat de globale mortaliteit 42% en de eenjaarsmortaliteit 35% was. [19] In een studie van Zitt et al. zagen we een complete of partiële remissie bij 70% met het gebruik van natriumthiosulfaat, maar met nog steeds een hoge mortaliteit van 52% na 101 dagen. [11] Dit is beduidend lager dan de in het begin genoemde mortaliteit van rond de 60-80%.

De verwachte bijwerkingen zijn; *high anion gap* metabole acidose, hypokaliëmie, hypernatriëmie, hypotensie, overvulling, nausea, braken en QT-verlenging. De nierfunctie en het ionogram dienen dan ook regelmatig gecontroleerd te worden. Daarnaast zou er mogelijk een negatief effect zijn op het bot bij langdurig gebruik. [15,23]

### Wondzorg

De wondzorg gebeurt lege artis zoals bij alle andere chronische wonden. Een chirurgisch debridement is te overwegen en moet bij elke patiënt individueel bekeken worden. In de literatuur vinden we geen duidelijke studies hierover. [6,10] Het grootste gevaar hierbij is de mogelijkheid tot het uitlokken van nieuwe letsels.

Hyperbare zuurstoftherapie is een andere mogelijkheid. Mogelijke nadelen zijn claustrofobie en de beschikbaarheid en kosten van de behandeling. [3,8,9,20]

De behandeling van de necrotische ulcera met larven van de groene vlesvlieg (*Lucilia sericata*) is een andere interessante optie. Er zijn echter slechts enkele casereports beschreven waardoor er weinig evidentie voor is. [20,22]

### Pijnbestrijding

Pijnbestrijding gebeurt op geleide van de behoefte van de patiënt. De pijn bij patiënten met calciphylaxis is vaak moeilijk te behandelen en wij adviseren dan ook om er een gespecialiseerd pijnteam bij te halen.

### Ca-P-huishouding

Hypercalciëmie en hyperfosfatemie spelen een rol in de etiologie van calciphylaxis. Inspelen op deze factoren zou dan mogelijk ook een rol hebben bij de behandeling van de aandoening.

De intensiteit en de frequenties van de dialyse kunnen verhoogd worden om het overtollige calcium en fosfaat te verwijderen. Daarnaast kan er gebruik worden gemaakt van een calciumarm dialysaat. Er dient ook gebruik gemaakt te worden van calciumarme fosfaatbinders zoals sevelamer of lanthanum. Ook het vermijden van calcium- en fosfaatrijk voedsel, om zo de inname te beperken, kan een bijdrage leveren.

Eventuele hyperparathyreoïdie moet agressief aangepakt worden en cinacalcet wordt het best als eerste opgestart. Voor het uitvoeren van een parathyroïdectomie is er nog veel controverse. [3,7,22] Er zijn slechts enkele casereports die een positief effect aantonen en dit alleen bij patiënten met hoge PTH-spiegels (door tumoren) die bovendien niet reageren op andere medicatie. [21,25] Dit leidt op korte termijn tot een betere wondheling, gegevens over de langere termijn zijn er niet.

Bisfosfonaten worden meer en meer gebruikt bij de behandeling van calciphylaxis. Er zijn casereports waarbij patiënten volledig in remissie traden enkel door het gebruik van bisfosfonaten. [26,27] Zij inhiberen osteoclasten (en verlagen zo de calcium- en fosfaatpiegels), verlagen RANKL-expressie en verhogen de concentratie van osteoprotegerine. [8,20] Daar-

Tabel 2. Differentiële diagnose en aanvullende onderzoeken.

## Differentiële diagnose en aanvullende onderzoeken

### Differentiële diagnose

- Warfarinegeïnduceerde huidnecrose
- Cutane vasculitis (PAN, Hensch-Schönlein, etc.)
- Pyoderma gangrenosum
- Hypercoagulabiliteit (DIC, proteïne S/C-deficiëntie, antifosfolipidensyndroom)
- Necrotiserende fasciitis
- Ulcera (arterieel, veneus, diabetes)
- Cholesterolembolen
- Livedo reticularis

### Laboratoriumonderzoek

Screenend laboratoriumonderzoek moet altijd worden afgenomen en bevat ten minste het volgende:

- Nierfunctie: creatinine, eGFR, ureum, urineonderzoek (dipstick, 24u)
- Leverfunctie: AST/ALT,  $\gamma$ -GT, albumine
- Stolling: PT(INR), aPTT, proteïne C/S, antitrombine III, antifosfolipidenantistoffen
- Infectieparameters: compleet, CRP, sedimentatie, hemoculturen
- Botombouw: Ca, P, PTH, alkalische fosfatasen, vitamine D
- Systeemziekten: lupuserologie, ANA-cascade, latex fixatietest (reuma), eiwit elektroforese, cryoglobulines, cryofibrinogeen
- Overig: glucose, cholesterol, triglyceriden

### Beeldvorming

Beeldvorming onder de vorm van Rx/echo/duplex of CT-angio zijn vooral bedoeld om mogelijke onderliggende arteriosclerose uit te sluiten. Rx en CT tonen bij calciphylaxis een reticulair netwerk, bloedvatverkalkingen en wekedelenaantasting.

Ook met behulp van een botsctigrafie met Tc99m-methyleendifosfaat, dat zich opstapelt in de laesies, kan men de calcificaties aantonen. De sensitiviteit en specificiteit zijn momenteel echter nog te laag. [9,20]

### Anatomisch-pathologisch onderzoek

Dit is het belangrijkste onderzoek om de diagnose te kunnen bevestigen. Om zo min mogelijk vals-negatieven te krijgen, kan er het best een excisiebiopsie worden genomen aan de rand van het letsel (zodat het biopt een deel van de eschar, het livedo reticularis-gebied en de geïnduceerde huid bevat). Ook punchbiopsies kunnen genomen worden, maar om voldoende subcutaan weefsel te hebben, worden er best twee aparte punchbiopsies genomen, in afnemende diameter. [2,9,20] Let wel: het nemen van biopsies kan nieuwe letsels uitlokken en het nemen hiervan dient dan ook geval per geval bekeken te worden. Het histologisch beeld is vrij klassiek, maar niet altijd aanwezig. Er zijn calcificaties van de tunica media en intima van de kleine cutane en subcutane arteries, arteriolen, capillairen en venulen. [1,8] Een vonkssakleuring en alizarineroodkleuring kunnen de calciumhydroxyapatietkristallen aantonen. Er is hyperplasie en fibrose van de intima. We vinden intravasculaire fibrinetrombi en necrose van de aflijnende endotheelcellen die leiden tot occlusie van de kleine bloedvaten met necrose van de bovenliggende huid. [3,9]

naast werken ze ook nog anti-inflammatoir en remmen ze mogelijk de kristalformatie (figuur 4). [3,9,16,20] Ze zijn dus wellicht ook nuttig bij patiënten die geen verstoring hebben van de Ca-P-huishouding.

### Andere therapieën

Daarnaast zijn er andere therapieën die mogelijk zouden kunnen werken. Voorbeelden zijn; denosumab [28], statines [29], doxycycline [30-32], pentoxifylline [2], tissue plasminogeen activator, laagmoleculair gewichtheperines [2,15] en de direct werkende orale anticoagulantia (DOACs) waarbij apixaban de voorkeur geniet bij ernstige nierinsufficiëntie. [33,34] Verdere studies zijn echter nodig om het nut bij calciphylaxis te kunnen aantonen.

## CONCLUSIE

Calciphylaxis is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening. Het komt vooral voor bij mensen met terminaal nierlijden. Natriumthiosulfaat is momenteel de hoeksteen van de behandeling. Veel van de actuele gegevens zijn gebaseerd op casereports en retrospectieve studies. Hopelijk kunnen we in de toekomst, met behulp van databanken, meer informatie verzamelen en vinden we een manier om deze levensbedreigende aandoening beter te behandelen, of zelfs te voorkomen.

## LITERATUUR

1. Magro CM, Simman R, Jackson S. Calciphylaxis: a review. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010;2(4):66-72.
2. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 2016;351(2):217-27.
3. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3(2):109-21.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1139-43.
5. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet

challenge. *J Nephrol* 2011;24(2):142-8.

6. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):133-46.
7. Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JA. Calciphylaxis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2008;1(2):38-41.
8. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor  $\kappa$ -B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(3):458-71.
9. Oliveira TM, Frazão JM. Calciphylaxis: from the disease to the diseased. *J Nephrol* 2015;28:531-40.
10. Tsolakidis S, Grieb G, Piatkowski A, et al. Calciphylaxis - a challenging & solvable task for plastic surgery? A case report. *BMC Dermatol* 2013;13:1.
11. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1232-40.
12. Tom CW, Talreja DR. Heart of stone. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):335.
13. Arrestier R, Dudreuilh C, Remy P, et al. Successful treatment of lung calciphylaxis with sodium thiosulfate in a patient with sickle cell disease. *Medicine* 2016;95(6):e2768.

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

## SAMENVATTING

Calciphylaxis, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening die vooral voorkomt bij mensen met terminaal nierlijden. Daarnaast wordt het gezien bij tal van andere aandoeningen zoals primaire hyperparathyreoïdie, maligniteiten, systeemziekten en levercirrose. De exacte incidentie en prevalentie zijn niet bekend vanwege de zeldzaamheid en vaak ook miskennis van de ziekte. De incidentie wordt geschat op 1% tot 5% bij patiënten met terminaal nierlijden, maar anderen melden een prevalentie van ongeveer 4% bij dialysepatiënten. De mortaliteit na diagnose is rond de 60-80% en de meest voorkomende doodsoorzaken zijn sepsis en orgaanfalen. De aandoening komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen met een ratio van 3:1 en kan op elke leeftijd voorkomen. De kliniek is zeer divers en kan gaan van cutane aantasting met een beeld van livedo reticularis/racemosa tot uitgeponste stervormige ulcera en soms zelfs tot systemische aantasting. De exacte pathofysiologie is onbekend, maar er zijn recent steeds meer aanwijzingen dat de NF $\kappa$ B-pathway hierin centraal zou staan. Momenteel is natriumthiosulfaat de hoeksteen van de behandeling. In dit artikel geven wij een update van de huidige stand van zaken rond etiologie, pathogenese en behandeling van deze zeldzame aandoening.

## TREFWOORDEN

calciphylaxis – calcific uremic arteriopathy – natriumthiosulfaat – NF $\kappa$ B-pathway – bisfosfonaten – pathogenese – behandeling

## SUMMARY

Calciphylaxis, also known as calcific uremic arteriopathy (CUA), is a rare but life-threatening disease that is primarily seen in patients with end-stage kidney disease. It is also associated with numerous other conditions such as primary hyperparathyroidism, malignancies, systemic diseases and liver cirrhosis. The exact incidence and prevalence are unknown due to the rarity and misdiagnosis of the disease. The incidence is estimated at 1-5% in patients with end-stage kidney disease, though others report a prevalence of around 4% in patients on dialysis. The mortality rate is around 60-80% and the most common causes of death are sepsis and multi-organ failure. It is more common in women than in men with a ratio of 3:1 and can occur at any age. It can manifest itself cutaneously with livedo reticularis/racemosa and painful ulcers or systemically. The exact pathophysiology is unknown, however, there is increasing evidence that the NF $\kappa$ B pathway plays a crucial role. Sodium thiosulphate is a key element in the treatment of calciphylaxis. In this article we will provide an update on the etiology, pathophysiology and treatment of this rare disease.

## KEYWORDS

calciphylaxis – calcific uremic arteriopathy – sodium thiosulphate – NF $\kappa$ B pathway – bisphosphonates – pathogenesis – treatment

## CORRESPONDENTIEADRES

Niels Hilhorst

E-mail: [niels.hilhorst@uzgent.be](mailto:niels.hilhorst@uzgent.be)





# Oneetbare tropische frambozen

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

In geen van de tientallen recensies, artikelen en studies ontbreekt de openingszin van Anthony Burgess' roman *Earthly Powers*: "Het was de middag van mijn eenentachtigste verjaardag en ik lag in bed met mijn schandknaap toen Ali kwam zeggen dat de aartsbisschop er was om me te spreken." [1] Behalve een aankondiging van enkele thema's van deze roman, dragen deze zinnen de hoogglans van imponeerdrijf. Dit is spierballenproza, groots, majestueus, in een dijk van een roman - ook qua omvang - die vilein, geestig, provocerend is, en de hele geschiedenis van de 20<sup>e</sup> eeuw omvat.

De hoofdpersoon en verteller is Kenneth Toomey, een tweedegrads schrijver van bedenkelijke allure. Hij is bij uitstek het type onbetrouwbare verteller dat de moderne literatuur vaak exploiteert. Tijdens zijn reis door de wereldgeschiedenis komt Toomey terecht in Maleisië, waar hij zijn grote liefde ontmoet én verliest aan een tropische aandoening. Deze Philip ligt in een ziekenhuis, lijdend aan yaws. Dat is framboesia, een tropische infectieziekte veroorzaakt door een aan de verwekker van syfilis verwante bacterie, de spirocheet *Treponema pallidum pertenue*. De patiënt ontwikkelt, onder andere, framboosachtige groeisels op de huid. Vandaar de naam.

"Yaws zijn niet, yaws is. Morgen zul je yaws zien. We hebben een yaws-afdeling. Het tropisch paradijs, dat is enorm flauwekul. Bacillen en spirocheten zijn gek op vochtige hitte. Gemene muskieten, slangenbeten. De Maleiers zijn waanzinnig, ze komen niet bij je langs voor een slangenbeet, uit bijgeloof, ze sterven met een glimlach, de beet zou geluk brengen." [1]

En dan is er nog de vloek die *koro* heet, de hysterische angst dat de penis almaar krimpt en zich in de buik terugtrekt. [2] Andere patiënten zijn Maleiers, evenzeer getormenteerd:

"Een monsterlijke framboos groeide uit de enkel van de jongen, glinsterend van het vocht dat eruit liep, een sjanker in het eerste stadium. Een jongen van zes of zeven was volledig met wratten bedekt: yaws in het tweede stadium. Zweervorming in het derde stadium op een onderarm. (...) Tumoren hebben zijn ogen weggevreten. Het harde gehemelte is ook verdwenen. Botwonden. Je kunt het aanraken waar je wilt. Al die huid is gezond. Het is alleen de vervorming die je afschrikt. (...) Niemand wil hem hebben, hij is vervloekt. Gangosa ofwel zwerende rhinopharyngitis. De stank is ondraaglijk, maar dat is nu allemaal voorbij."

Gangosa hoort bij framboesia: een destructieve, ulcererende ontsteking van het kraakbeen plus het bot van de neus. De verpleger wijst op weer een andere patiënt: "Misvormde vinger- en teenkootjes, knobbels op zijn scheenbenen, opgedroogde zweren. Er gaat niemand dood aan, hoor. Het is geen griep. Dat daar heet een Maduravoet, wit mycetoom (een onderhuidse chronische schimmelinfectie - fm). Zou eigenlijk niet hier moeten liggen, maar we hebben geen ruimte voor een aparte schimmelafdeling. Hier heb ik een mooi lang woord voor je: chromoblastomycose. Net een boot die met zeepokken is bedekt. Maar zijn wezen blijft onaangetast."

En de onstilbare zucht naar seks doet seksueel overdraagbare aandoeningen welig tieren. Alle medisch studenten willen een vluggertje met een verpleegster als de hoofdzuster even niet oplet.

De geslachtsdaad is dan een "valstrik, een behaarde fuik." Wie verstandig is, zoals de behandelaar van Philip, kreeg zijn bevestiging van de liefdesdaad: "zwerende hoeheethetitis van de schaamdelen" wil hij voorkomen en hij weigert zodoende "kinderen te fokken zodat ze yaws kunnen krijgen, oneetbare frambozen."

## EITJES LEGGEN

Europeanen kwamen ook elders in aanraking met tropisch ongedierte. In zijn debuutroman raakt João Ricardo Pedro aan de geschiedenis van Portugal vol kolonialisme, dictatuur en "staatsgropengedoe". Op een dag ziet zoon Duarte hoe zijn vader blaren op zijn voetzolen wegbrandt met een sigaret. Het gesprek gaat over eieren en kuikens:

"Hij liet zijn voeten zien en vroeg: 'Weet je wat dit is?' Duarte kwam dichterbij. 'Dit is een beestje dat de hele tijd eitjes legt, een rottig beestje dat in papa's voeten is gekropen en er niet meer uit wil, en telkens als het eitjes legt krijg ik



van die vreselijke blaren, dus ik moet de eitjes doodmaken zodat er niet meer van die eitjes uit komen, zoals kuikentjes, snap je?’

Duarte keek aandachtig naar zijn vaders voeten, en zijn vader zei: ‘Ze zijn piepklein, jongen, je kunt ze niet zien, niet eens met een loep!’ [3]

Dit is tungiasis, een parasitaire huidziekte, veroorzaakt door zandvlooiën die zich ingraven in de huid, meestal onder de nagels van de voeten. De vader herinnert zich goed waar het gebeurde: nabij een rivier dichtbij de Congolese grens.

De jongen vraagt door:

“Duarte vroeg of het pijn deed. Of het pijn deed de blaren met een sigaret weg te branden. Zijn vader zei van niet. Of misschien toch wel. Dat het een kwestie van gewenning was. Voeten wennen overal aan. Daar waren voeten onge-looflijk goed in. Maar ja, de mensen moesten ze zo nodig bederven met hun verwennerijen. Neem nou schoenen. Welk mietje had in godsnaam de schoen uitgevonden?”

## HUD ALS BLOEDWORST

De zandvlo kwam ik slechts één keer elders tegen in een roman of kort verhaal, en wel van de Uruguyaan Horacio Quiroga: “De vorige dag had hij een zandvlo verwijderd, en bij de herin-nering aan de pijn likte hij uitgebreid aan zijn zere teen.” [4] Het leven van Quiroga (1878-1937) was doortrokken van de dood. Enkele maanden na zijn geboorte overlijdt zijn vader bij een jachtongeluk. Wanneer hij 16 is, pleegt zijn verlamde stiefvader voor zijn ogen zelfmoord. Die pleegvader was verlamd na een hersenbloeding. Ondanks zijn zware handicap ziet hij

kans de loop van een jachtgeweer in zijn mond te plaatsen en met de tenen van zijn enige nog functionerende voet de trekker over te halen. Bij de voorbereiding van een duel doodt Quiroga per ongeluk zijn beste vriend. Zijn eerste vrouw berooft zichzelf van het leven. Niet lang daarna verneemt Quiroga dat zijn prostaatkanker ongeneeslijk is en neemt hij een fatale hoeveelheid cyanide in. In het daaropvolgende jaar maakt zijn oudste dochter een einde aan haar leven, jaren later gevolgd door haar broer.

Dat in de verhalen van Quiroga ziekte - zoals een zonnesteek [4] - en dood als thema's terugkeren, zal derhalve niemand verbazen. In *Op drift* voelt een man een beet in zijn voet: een ratelslang. [5] Het gevolg is een hevige pijn bij de twee paarse puntjes van de slangenbeet, hij bindt zijn enkel af met een zakdoek en loopt over het pad naar huis. De pijn neemt echter toe:

“De pijn in zijn voet, die aanvoelde als een strak gespannen bult, werd steeds erger en plotseling voelde de man twee of drie flitsende steken die als bliksemstralen van de wond tot halverwege zijn kuit waren geschoten. (...) De twee paarse puntjes waren nu verdwenen in de monsterlijke zwelling waarin zijn hele voet was veranderd. De huid leek dunner geworden te zijn en zo strak te staan dat zij elk moment kon scheuren. De man wilde zijn vrouw roepen, maar zijn stem stakte in het schorre geschuur van zijn uitgedroogde keel. Hij verging van de dorst.”

De toestand verergert snel, want de paarsblauwe voet krijgt de glans van koudvuur, en “boven de diep ingegraven zakdoek waarmee hij zijn voet had afgebonden pulde het vlees uit als

een monsterlijke bloedworst." Hij braakt zelfs bloed. Hij slaagt erin in zijn kano te kruipen, zij het in half bewusteloze toestand. Totdat hij zich vol verbazing opricht en het hoofd opheft. Hij voelt zich beter, zijn been doet minder pijn, de dorst neemt af, en het drukkende gevoel op zijn borst wijkt. Dan voelt hij dat zijn lichaam tot aan zijn borst ijskoud is. Langzaam strekt hij zijn vingers uit "en hij stopt met ademhalen".

## ONRECHT EN DECADENTIE

Van minieme zandvlo, via slangenbeet tot aan framboesia: tropische aandoeningen zijn een bijvangst van kolonialisme. Die wereld, bevolkt door uitbuiters en uitgebuitenen, is door Nobelprijswinnaar V.S. Naipaul in veel romans doorgrond, waarbij hij de koloniale uitruil het indringendst samenbalt in één zin: "Een medaille, een ansichtkaart; en het enige dat ervoor teruggevraagd werd was verontwaardiging en een gevoel van onrecht". [6] Hoe moeilijk het is om al die fragmenten bijeen te sprokkelen die deel uitmaken van iemands identiteit – zeker voor degenen die klem zitten in *the area of darkness* tussen twee werelden – was ook het thema van zijn dankwoord bij de toekenning van de Nobelprijs voor literatuur. [7] Naipaul kreeg met enige regelmaat het verwijt te cynisch te zijn, vooral jegens de inheemse bevolking van de koloniën, en te weinig oog te hebben voor het decadente gedrag van de overheersers. Verteller Kenneth Toomey in het eclectische en venijnig-boerse

*Earthly Powers* 'antwoordt' hierop met onverholen cynisme: "Decadentie veronderstelt voorafgaande beschaving". [1]

## LITERATUUR

1. Burgess A. *Machten der duisternis*. Van Oorschot, Amsterdam 2017: 269-80 [vertaling: Paul Syrier].
2. Rheingold H. *Koro – Lexicon van onvertaalbare woorden in 45 talen*. Kosmos, Utrecht/Antwerpen 1988 [vertaling: Bianca Weigl-Hartog].
3. Ricardo Pedro J. *Jouw gezicht zal het laatste zijn*. Signatuur, Utrecht 2013:22-4. [vertaling: Kitty Pouwels].
4. Quiroga H. *De zonnesteek*. In: *Verhalen van liefde, waanzin en dood*. Coppens & Frenks, Amsterdam 1995:17-26 [vertaling: Maarten Steenmeijer].
5. Quiroga H. *Op drift*. In: *Verhalen van liefde, waanzin en dood*. Coppens & Frenks, Amsterdam 1995:69-73 [vertaling: Maarten Steenmeijer].
6. Naipaul VS. *Een staat van vrijheid*. Atlas, Amsterdam/Antwerpen 1994:235 [vertaling: Guido Golüke].
7. Naipaul VS. *Two worlds*. In: *Literary occasions*. Vintage, Toronto 2003: 181-95.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

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

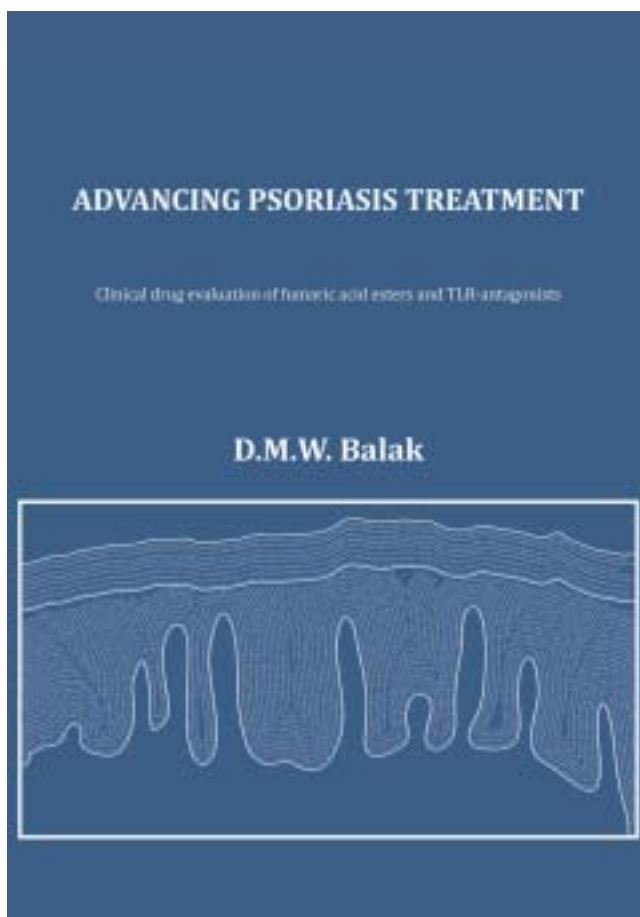


# Advancing psoriasis treatment:

## clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists

D.M.W. Balak

Op 19 juni 2018 promoveerde Deepak Balak aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Advancing psoriasis treatment: Clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists*. [1] Het onderzoek werd verricht onder begeleiding van promotor prof. dr. H.A.M. Neumann en copromotor dr. H.B. Thio. In het proefschrift schetst hij nieuwe ontwikkelingen op het gebied van klinisch geneesmiddelenonderzoek voor psoriasis aan de hand van twee verschillende geneesmiddelen: fumaraten en toll-like receptor (TLR)-antagonisten.



### FUMARATEN BIJ DE BEHANDELING VAN PSORIASIS

#### Onconventionele geneesmiddelenontwikkeling

Fumaraten zijn de ester derivaten van fumaarzuur, een lichaamseigen stof die betrokken is bij de cellulaire energiehuishouding. In 1959 rapporteerde de Duitse chemicus Schweckendiek in enkele zelfexperimenten – hij leed zelf aan psoriasis – dat zijn psoriasis in ernst afnam door orale toediening van fumaraten. [2]

Doordat formeel geneesmiddelenonderzoek naar fumaraten echter uitbleef, werd het gebruik van fumaraten als conventionele psoriasisbehandeling niet algemeen geaccepteerd. Het voorschrijven van fumaraten bleef initieel beperkt tot enkele centra onder andere in Zwitserland en Duitsland. In een later stadium is via de patiëntenverenigingen het gebruik van fumaraten overgewaaid naar Nederland. Ondanks een status als niet-geregistreerd geneesmiddel, nam de toepassing van fumaraten gestaag toe. Belangrijke vragen omtrent de effectiviteit, veiligheid en werkingsmechanisme van fumaraten als systemische psoriasisbehandeling bleven echter onbeantwoord. [3]

#### Werkzaamheid

Om de effecten van fumaraten in de behandeling van psoriasis in kaart te brengen, voerden we een systematisch literatuuronderzoek uit met brede zoek- en inclusiecriteria. [4] In totaal konden we 68 artikelen includeren, gepubliceerd in de periode 1987-2015. Zeven van de geïncludeerde artikelen waren gerandomiseerde klinische onderzoeken (totaal aantal patiënten: 449). Deze zeven studies waren relatief klein qua studie-grootte, vaak incompleet beschreven en waren in studieopzet te heterogeen om de resultaten met een meta-analyse te kunnen onderzoeken. Globaal nam de ernst van psoriasis gemeten met de PASI af met 42-65% na 12 tot 16 weken behandeling. Naast de gerandomiseerde studies konden we 37 observatoire studies (totale patiëntenaantal 3457) opnemen in het systematisch literatuuronderzoek. Deze studies hadden een hoog risico op bias, maar ondersteunden over het algemeen de resultaten van de gerandomiseerde studies.

In de praktijk voegt men fumaraten soms toe aan etanercept, een 1e generatie anti-TNF-alfabiologic, wanneer onder etanerceptbehandeling een verlies van effectiviteit optreedt, hoewel bewijskracht hiervoor ontbreekt. In een gerandomiseerde exploratieve studie onderzochten we de toegevoegde waarde van combinatiebehandeling van fumaraten met etanercept

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

versus etanercept monotherapie. [5] Na randomisatie kregen 33 patiënten behandeling met etanercept of behandeling met etanercept en fumaraten. Na 24 weken behandeling bleek de proportie die een PASI 75-respons behaalde groter te zijn in de combinatiegroep vergeleken met de etanercept monotherapiearm (respectievelijk 78% en 57%). Dat verschil was niet statistisch significant.

Een belangrijke limitatie van fumaraten is het relatief frequent optreden van gastro-intestinale bijwerkingen en flushing-klachten, wat kan leiden tot voortijdig staken van de behandeling in 6-40% van de patiënten. [4] Strategieën om fumaraten-gerelateerde bijwerkingen te kunnen minimaliseren, zijn daarom van klinisch belang. Een deel van de bijwerkingen zou mogelijk histaminerg bepaald zijn, waardoor het zinvol kan zijn om een antihistaminicum toe te voegen aan de fumaratenbehandeling. In een gerandomiseerde studie onderzochten wij of toevoeging van de histamine 1-receptorantagonist cetirizine de bijwerkingen van fumaraten kan reduceren. Vijftig psoriasispatiënten kregen in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie een behandeling met fumaraten gecombineerd met cetirizine 10 mg per dag of fumaraten gecombineerd met placebo. [6] Na twaalf weken behandeling bleek de incidentie van bijwerkingen niet verschillend tussen beide groepen. Ook het percentage dat de fumaratenbehandeling voortijdig diende te staken, was niet significant verschillend tussen beide groepen. Toevoeging van cetirizine ter voorkoming of vermindering van bijwerkingen tijdens fumaratenbehandeling lijkt derhalve niet klinisch zinvol.

### Veiligheid

Twee zeldzame, maar klinisch belangrijke bijwerkingen die kunnen optreden tijdens fumaratenbehandeling zijn progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML) en het fanconisyndroom.

PML is een zeldzame, opportunistische infectie van het centrale zenuwstelsel ten gevolge van reactivatie van het John Cunningham (JC)-virus. Meerdere immunosuppressieve

In de afgelopen twee decennia zijn er grote vooruitgangen geboekt in de behandeling van psoriasis. Toch is er nog steeds een blijvende, klinische noodzaak voor farmacologisch onderzoek naar evaluatie en optimalisatie van bestaande geneesmiddelen en ontwikkeling van nieuwe behandelopties.



Promovendus Deepak Balak geflankeerd door drs. Jeetindra Balak (links) en Roshni Balak.

geneesmiddelen kunnen aanleiding geven tot het optreden van PML, waaronder ciclosporine en methotrexaat. In 2013 verschenen de eerste gevalbeschrijvingen over PML tijdens fumaratenbehandeling. Een caseseries van acht PML-casussen gelinkt aan fumaratenbehandeling bij psoriasis toonde dat in alle gevallen sprake is van een verlaging van het aantal lymfocyten. [7] Gemiddeld bedroeg de blootstelling aan een lymfocytopenie 2 jaar (range 1 tot 5 jaar). Het nauwlettend controleren van het absolute lymfocytenaantal is van belang om het risico op PML te minimaliseren. In de huidige psoriasisrichtlijn staat als advies bij een lymfocytenaantal  $< 500/\mu\text{L}$  de fumaratenbehandeling te stoppen. [8] Naast monitoring van het lymfocytenaantal is het raadzaam te waken voor het optreden van neurologische symptomen.

Het fanconisyndroom is een andere zeldzame bijwerking gerelateerd aan fumaratengebruik bij psoriasis. Het syndroom ontstaat door schade aan de proximale niertubuli, met als gevolg een toegenomen verlies van aminozuren, glucose en fosfaat via de urine. Indien persisterend, kan het verlies van fosfaat leiden tot een hypofosfatemische osteomalacie. In een caseseries analyseerden we twee nieuwe gevallen uit Nederland en negen eerder gerapporteerde casussen. [9] Alle elf patiënten met het fanconisyndroom betroffen vrouwen met een relatief lange behandeling met fumaraten in de voorgeschiedenis (gemiddeld zestig maanden). De meeste patiënten hadden specifieke klachten, waaronder spierpijnen, vermoeidheidsklachten en artralgie. Bij drie patiënten was sprake van pathologische botfracturen. Geassocieerde laboratoriumafwijkingen betroffen een verlaagd serum fosfaat- en urinezuurgehalte, proteïnurie en glycosurie. Concluderend is het fanconisyndroom een zeldzame bijwerking van fumaraten die met name voorkomt bij vrouwen. Waakzaamheid voor persisterende proteïnurie en serum hypofosfatemie is aangewezen.

## Werkingsmechanisme

Een belangrijke limitatie van fumaratengebruik is het onopgehelderd zijn van het exacte werkingsmechanisme waardoor fumaraten leiden tot psoriasisverbetering. In een eerste genexpressie-profilingstudie is onderzocht in hoeverre fumaraten veranderingen in de huid induceren op genexpressieniveau. In een groep van 9 patiënten behandeld met fumaraten namen we lesionale huidbiopten af voorafgaand aan de start van de therapie en na 12 weken behandeling. [10] Met genexpressie-profiling is vervolgens bekeken hoe fumaraten welke genen en processen beïnvloeden. Onder de groep patiënten die een PASI 75-respons behaalde met fumaratenbehandeling was het genexpressieniveau van in totaal 458 genen significant veranderd na 12 weken behandeling: 166 genen kwamen verhoogd tot expressie, terwijl van 292 genen het expressieniveau daalde. Nadere correlatieanalyse van deze genen toonde aan dat fumaraten onder andere de interleukine-17A-pathway inhiberen, die bekend staat als een belangrijk therapeutisch aangrijpingspunt voor psoriasis.

## TOLL-LIKE RECEPTORANTAGONISME

Intracellulaire toll-like receptoren (TLR) zijn een groep receptoren van het aangeboren immuunsysteem die normaal gesproken een belangrijke rol vervullen in de verdediging tegen virussen en bacteriën. Bij psoriasis is er sprake van een overstimulatie die zorgt voor aberrante TLR-activatie. In diverse muismodellen leidde de blokkade van TLR-activatie tot verbetering van inflammatie. TLR's zijn daarom een interessant doelwit voor nieuwe behandelingen. IMO-8400, een first-in-class oligonucleotideantagonist van TLR's 7, 8 en 9, is ontwikkeld als een potentieel nieuwe biologic voor psoriasis. Op het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden voerden we, onder begeleiding van dr. R. Rissmann (klinisch farmacoloog, CHDR) en dr. M.B.A. van Doorn (dermatoloog, Erasmus MC) een vroege fase 2a klinische trial uit met IMO-8400 in psoriasis. [11] In deze studie werden 46 patiënten met psoriasis gerandomiseerd naar 1 van 4 doseringen IMO-8400 of placebo. Toediening van de studiemedicatie gebeurde 1 keer per week via subcutane injecties; de behandelduur was in totaal 12 weken, gevolgd door een follow-upperiode van 7 weken. Alle doseringen van IMO-8400 bleken goed verdraagzaam en tijdens de gehele studieperiode zag men geen ernstige bijwerkingen. Van de 29 patiënten behandeld met IMO-8400 behaalden 5 (17%) een PASI 75-respons en 11 (38%) een PASI 50-respons, vergeleken met respectievelijk 0 en 1 (11%) in de placebogroep. Deze verschillen waren echter niet statistisch significant. Ook was er geen duidelijke dosis-responsrelatie. Concluderend toonde deze fase 2-studie aan dat het blokkeren van TLR-activatie leidt tot psoriasisverbetering in ten minste een subgroep van patiënten met plaque psoriasis.

## CONCLUSIES

In de afgelopen twee decennia zijn er grote vooruitgangen geboekt in de behandeling van psoriasis. Toch is er nog steeds een blijvende, klinische noodzaak voor farmacologisch onderzoek naar evaluatie en optimalisatie van bestaande geneesmiddelen en ontwikkeling van nieuwe behandelopties. Dit proefschrift richtte zich op geneesmiddelenevaluatie en

-ontwikkeling van fumaraten en TLR-antagonisten bij psoriasis. In een *drug rediscovery*-benadering onderzochten wij de effecten en werkingsmechanisme van fumaraten. De opgeleverde inzichten zijn behulpzaam in het accurater voorspellen van de effecten van fumaraten en het beter positioneren van fumaraten in de psoriasis-behandelalgoritmes. Een eerste fase 2a klinische trial naar een nieuw TLR-antagonist in patiënten met psoriasis gaf tegenvallende effectiviteitsresultaten, maar bood wel nieuwe inzichten in de rol van TLR-activatie in de pathogenese van psoriasis.

## LITERATUUR

1. Balak DMW. *Advancing psoriasis treatment: clinical drug evaluation of fumaric acid esters and TLR-antagonists*. Erasmus University Rotterdam, 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/1765/105973>
2. Schweckendiek W. *Treatment of psoriasis vulgaris*. *Med Monatsschr* 1959;13(2):103-4.
3. Balak DM. *Fumaric acid esters in the management of psoriasis*. *Psoriasis (Auckl)* 2015;5:9-23.
4. Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, et al. *Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies*. *Br J Dermatol* 2016;175(2):250-62.
5. van Bezooijen JS, Balak DM, van Doorn MB, et al. *Combination therapy of etanercept and fumarates versus etanercept monotherapy in psoriasis: a randomized exploratory study*. *Dermatology* 2016;232(4):407-14.
6. Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, Neumann HA, Thio HB. *Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. *Br J Dermatol* 2015;172(3):754-9.
7. Balak DMW, Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann HAM, Thio HB. *Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(9):1475-82.
8. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, et al. *Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis* 2017. *Br J Dermatol* 2019;180(1):31-42.
9. Balak DM, Bouwes Bavinck JN, de Vries AP, et al. *Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: a case series*. *Clin Kidney J* 2016;9(1):82-9.
10. Onderdijk AJ, Balak DM, Baerveldt EM, et al. *Regulated genes in psoriatic skin during treatment with fumaric acid esters*. *Br J Dermatol* 2014;171(4):732-41.
11. Balak DM, van Doorn MB, Arbeit RD, et al. *IMO-8400, a toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonist, demonstrates clinical activity in a phase 2a, randomized, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis*. *Clin Immunol* 2017;174:63-72.

## CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

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



# Psoriasis pustulosa generalisata:

## snel en doeltreffend behandelen met secukinumab

D. Mortelmans<sup>1</sup>, D. Heylen<sup>2</sup>, G. Verbeeck<sup>3</sup>, O. Aerts<sup>4</sup>, B. Heykants<sup>5</sup>

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van psoriasis pustulosa, gekenmerkt door het plotseling optreden van multipele, vaak confluërende, steriele pustels op erythemateuze bodem en algemene malaise met koorts. Belangrijke uitlokkende factoren zijn infecties, (stopzetten van) medicatie en stress. [1-5] De differentiële diagnose met acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), geïmpetiginiseerd eczeem en het syndroom van Sneddon-Wilkinson is niet altijd eenvoudig. [2-4] De behandeling vereist, behalve lokale corticosteroiden, vaak ziekenhuisopname en het instellen van een systemische therapie, mede afhankelijk van de ernst van de aandoening. [6] Acitretine, ciclosporine, methotrexaat en infliximab worden vermeld als mogelijke eerstelijnsbehandelingen. [7]

Een 50-jarige vrouw met blanco dermatologische voorgeschiedenis presenteerde zich met onscherp begrensde, nattende, erythematosquameuze plaques met pustels ter hoogte van de liezen en onderarmen, aanvankelijk imponerend als een geïmpetiginiseerd eczeem. Ondanks perorale antibiotica (flucloxacilline) en lokale corticosteroiden (bethamethasondipropionaat) trad uitbreiding van de letsels op, en ontwikkelde de patiënte koorts, waardoor ze uiteindelijk via de afdeling Spoedgevallen werd opgenomen (figuur 1-3). Uit de anamnese bleek dat zij kort voor de exacerbatie het plotseling overlijden van een familielid had vernomen. Een huidbiopt toonde het beeld van een superficiële, perivasculaire en pustuleuze dermatitis met een mononucleair ontstekingsinfiltraat zonder eosinofiele granulocyten, goed passend bij een psoriasis pustulosa



*Figuur 1-3. Pustels op onscherp begrensde, erythemateuze maculae en plaques, symmetrisch verspreid ter hoogte van armen, bovenbeen en billen.*

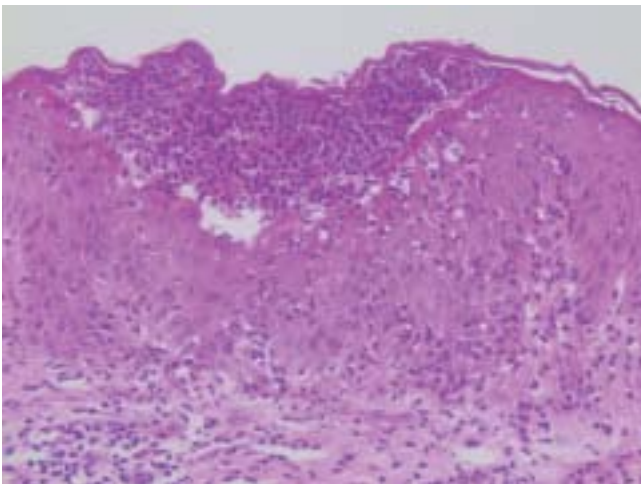
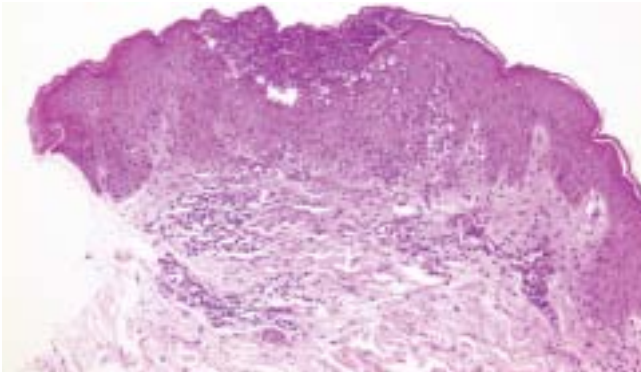
<sup>1</sup> Algemeen arts, vrije assistent dermatologie, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

<sup>2</sup> Dermatoloog, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

<sup>3</sup> Anatomopatholoog, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

<sup>4</sup> Dermatoloog, UZ Antwerpen, Edegem, België

<sup>5</sup> Dermatoloog, Da Vinci Clinic, Beerse, België



*Figuur 4A,B. Oppervlakkige dermis met gering mononucleair ontstekingsinfiltraat waartussen neutrofiële granulocyten. Licht verdikt epidermis met oppervlakkig dermis. Er is een ruime subcorneale pustel die een indentatie veroorzaakt in het onderliggende epidermis. Hieromheen zijn er enkele kleine micropustels (van Kogoj).*

generalisata (figuur 4A,B). Bloedkweken en kweek van een pustel bleven steriel. Het gewicht van de patiënte bedroeg 100 kg. Ciclosporine werd gestart met 3 mg/kg, in doses van 150 mg tweemaal daags en de lokale corticosteroiden werden gecontinueerd. Hiermee trad aanvankelijk een goede, maar slechts tijdelijke verbetering op van het huidbeeld: na enkele weken vertoonde patiënte een forse exacerbatie met opvlamming van talrijke pustels op erythemateuze achtergrond, verspreid over nagenoeg het hele lichaam (figuur 5 en 6). Wegens algemene malaise en pijnklachten volgde een heropname. Een bloedonderzoek toonde een normaal albumine, maar een fors inflammatoir bloedbeeld met een CRP 224,7 mg/L (normaalwaarden 0-5 mg/L) en leucocytose  $15,2 \cdot 10^9/L$  (normaalwaarden  $4,37-9,68 \cdot 10^9/L$ ), en een opvallend sterk gestegen creatinine van 3,07 mg/dl (normaalwaarden 0,57-1,11 mg/dl). Ciclosporine werd derhalve gestaakt en in overleg met de nefroloog werd acitretine 25 mg gestart in combinatie met secukinumab 2 x 150 mg subcutaan. Zeer snel, reeds na enkele dagen, verbeterden zowel de huidafwijkingen als de algemene toestand van de patiënte, waardoor zij het ziekenhuis kon verlaten. Echter, een nieuw bloedonderzoek toonde leverfunctiestoornissen (gamma-GT 666U/L [9-36 U/L], ALT 74 U/L [0-55U/L], AST 24 U/L [5-34U/L]) en licht toegenomen triglyceriden (275 mg/dl) (normaalwaarden 0-150 mg/dl), waardoor de verdere toedie-



*Figuur 5 en 6. Pustels, deels confluerend, op erythemateuze bodem.*

ning van acitretine veiligheidshalve werd gestaakt. Secukinumab werd gedurende zes weken wekelijks toegediend en nadien maandelijks. Een nieuw bloedonderzoek toonde geen beduidende afwijkingen meer. Patiënte bleef in remissie gedurende twee maanden (figuur 7 en 8), nadien verdween zij uit follow-up wegens verhuizing naar het buitenland.

## DISCUSSIE

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van psoriasis pustulosa die historisch werd omschreven als het acute optreden van uitgebreide, pijnlijke steriele pustels op erythemateuze achtergrond met algemene malaise en koorts. [1-5] De exacte prevalentie is onbekend. [6] Volgens meer recente definitie en classificatie wordt psoriasis pustulosa als een aparte entiteit beschouwd die geheel separaat van plaque psoriasis kan voorkomen en wordt



ingedeeld als gegeneraliseerde pustulaire psoriasis, pustulosis palmoplantaris en acrodermatitis continua van Hallopeau. [5] Mutaties in het IL36RN-gen worden bij deze patiënten regelmatig teruggevonden. Daarnaast wordt 'psoriasis cum pustulatione' vermeld, een groep waarbij pustels optreden binnen bestaande psoriasis plaques. De diagnose van de patiënte in bovenstaande casus kan worden beschouwd als gegeneraliseerde pustulaire psoriasis, met systemische symptomatologie en zonder vooraf bestaande psoriasis vulgaris. Het voorkomen van een IL36RN-mutatie werd niet nagegaan.

De behandeling van psoriasis pustulosa generalisata is weinig wetenschappelijk onderbouwd, waardoor therapeutische beslissingen vaak van geval tot geval gestuurd worden door de ernst en het verloop van de aandoening.

Van de bovenvermelde mogelijke eerstelijnsbehandelingen wordt acitretine vaak als eerste keuze naar voren geschoven omwille van zijn relatief gunstige bijwerkingenprofiel. Infliximab of ciclosporine genieten dan weer de voorkeur bij een zeer acuut verloop van de aandoening, aangezien hun therapeutisch effect aanmerkelijk sneller optreedt. [3,4,6]



Figuur 7 en 8. Resterytheem.

In de beschreven casus werd daarom initieel voor ciclosporine gekozen, doch, gezien het optreden van acuut nierfalen, diende uiteindelijk een andere behandeling te worden aangewend. Er werd geopteerd voor acitretine in combinatie met secukinumab, een IL-17-antagonist. Laatstgenoemde werd specifiek gekozen omwille van zijn vlotte beschikbaarheid in het ziekenhuis en omwille van de eenvoud van toediening in vergelijking met infliximab.

In de literatuur werd het nut van anti-IL17 in de behandeling van psoriasis pustulosa reeds meermaals beschreven. [3,8,9] Dit artikel is de eerste Nederlandstalige gevalbeschrijving in dit kader.

In een Japanse singlearmstudie werd aan twaalf volwassenen met psoriasis pustulosa generalisata secukinumab 150 mg toegediend, initieel wekelijks gedurende vier weken en nadien elke vier weken. [10] Bij weinig tot geen klinische verbetering kon de dosis worden opgehoogd tot 300 mg. Resultaten werden uitgedrukt volgens de *Clinical Global Impression (CGI)*, een 5-puntsschaal (erg veel beterschap, veel beterschap, discreet beterschap, onveranderd, verergering). Op week 16 werd bij 83% van de patiënten 'veel' tot 'erg veel beterschap' bereikt en deze verbetering trad doorgaans snel op (maximum effect binnen drie weken).

Ook in een viertal gevalbeschrijvingen en in een kleine Duitse reeks van patiënten bleek secukinumab erg succesvol ter behandeling van psoriasis pustulosa generalisata (tabel). [11-15] Het bijwerkingenprofiel van secukinumab lijkt vergelijkbaar te zijn met andere biologics die voor psoriasis worden aangewend. [8,10]

Ixekizumab is een ander anti-IL17-antilichaam dat ondertussen in Japan werd goedgekeurd voor de behandeling van psoriasis pustulosa generalisata en psoriasis erythrodermie. [16] In een singlearm open label multicentrische studie werd aan vijf patiënten met psoriasis pustulosa generalisata ixekizumab 160 mg subcutaan toegediend bij de start van de studie (week 0), vervolgens elke twee weken 80 mg van week 2 tot en met week 12, en nadien 80 mg vierwekelijks. [16-18] Bij alle patiënten trad een significante verbetering tot zelfs remissie op vanaf 24 weken en het effect bleef nagenoeg behouden op 52 weken, alsook op lange termijn (244 weken).

Brodalumab is een monoklonaal antilichaam dat de IL17-receptor A blokkeert.

In een Japanse open label multicentrische studie werd aan twaalf patiënten met psoriasis pustulosa generalisata 140 mg brodalumab subcutaan toegediend op dag 1, week 1 en 2 en nadien elke 2 weken tot en met week 52. [19] Na 2 weken en na 52 weken werd belangrijke beterschap (tot zelfs remissie) bereikt bij respectievelijk 83% en 92% van de patiënten.

Samenvattend kan worden gesteld dat secukinumab en ook gerelateerde anti-IL17-agentia, veelbelovend lijken in de behandeling van patiënten met acute psoriasis pustulosa generalisata. Meer studies waarbij eenzelfde eindpunt wordt gebruikt, zijn wenselijk om verschillende biologics beter te kunnen vergelijken, ook binnen deze specifieke indicatie.

Tabel. Literatuuroverzicht van de behandelingsresultaten van psoriasis pustulosa generalisata met IL17-antagonisten.

Referentie/auteur	Anti-IL 17	n	Respons	Opmerkingen
Imafuku S [9]	Secukinumab	12	Week 16: 83% 'veel' tot 'erg veel verbeterd' (CGI)	Single arm open label Japanse studie 52 weken
Böhner A [10]	Secukinumab	1	Beterschap na 48 uur, remissie in 7 dagen	Case report
Mugheddu C [11]	Secukinumab	1	PASI-75 na 4 weken, remissie in week 12	Case report
Polesie S [12]	Secukinumab	1	Week 3: remissie	Case report
Madanagobalane S [13]	Secukinumab	1	7 dagen: remissie	Case report
Wilsmann-Theis D [14]	Secukinumab	6	Week 4: 71% 'veel' tot 'erg veel verbeterd' (CGI)	Retrospectieve studie, 3/7 eveneens systemische behandeling
	Ixekizumab	1	Week 4: 'veel verbeterd'	
Saeki H [16 of 17?]	Ixekizumab	5	Week 12: PASI-75 80%, PASI-90 60%	Single arm open label Japanse multicentrische studie, 24 weken
			: 80% verbeterd, 20% in remissie (GIS)	
Saeki H [16 of 17?]	Ixekizumab		Week 52: PASI-75 80%, PASI-90 60%	Single arm open label Japanse multicentrische studie, 52 weken
			: 60% verbeterd, 40% in remissie (GIS)	
Okubo Y [15]	Ixekizumab		Week 208: 80% verbeterd, 20% in remissie (GIS)	Single arm open label Japanse multicentrische studie, >3jaar
Yamasaki K [18]	Brodalumab	12	Week 2: CGI verbetering of remissie 75%	Open label Japanse multicentrische studie, 52 weken
			Week 12: CGI verbetering of remissie 83%	
			: PASI-75 58,3%, PASI-90 33,3%	
			Week 52: CGI verbetering of remissie 92%	
			: PASI-75=PASI-90 83,3%	

## LITERATUUR

- Benjerges KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*; 2016; 6:131-44.
- Westphal DC, Schettini AP, Souza PP, Castiel J, Chirano CA, Santos M. Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. *Ann Bras Dermatol* 2016;91(5):664-6.
- Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(10):1645-51.
- Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic dermatoses: part II. *Ann Bras Dermatol* 2011;86(2):195-209.
- Kalb RE. Pustular psoriasis: management. *UpToDate*, March 2018.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;67(2):279-88.
- Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol* 2018;27(10):1067-77.
- Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(1):5-21.

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

## SAMENVATTING

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van pustuleuze psoriasis, gekenmerkt door het plotseling optreden van multipole pustels, erythematuze plaques en algemene malaise met koorts. Gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken over de behandeling ontbreken en de aanpak van dergelijke patiënten vormt meestal een uitdaging. Wij presenteren een 50-jarige vrouw met psoriasis pustulosa generalisata die onder ciclosporine een exacerbatie en acuut nierfalen ontwikkelde en waarbij een gecombineerde behandeling met secukinumab en acitretine uiteindelijk leidde tot volledige remissie.

## TREFWOORDEN

psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) – behandeling – secukinumab

## SUMMARY

Generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) is a rare subtype of pustular psoriasis characterized by the sudden onset of widespread pustules and erythematous plaques, accompanied by fever and malaise. Treatment is challenging because of the complexity of the disease, and due to the lack of randomized controlled trials concerning its treatment. We report a case of a 50-year-old female, presenting with generalized pustular psoriasis, who developed an exacerbation and acute renal failure following treatment with ciclosporin. Remission was eventually achieved when therapy was switched to a combination of secukinumab and acitretin.

## KEYWORDS

generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) – treatment – secukinumab

## CORRESPONDENTIEADRES

Dianne Mortelmans

E-mail: [dianne.mortelmans@student.uantwerpen.be](mailto:dianne.mortelmans@student.uantwerpen.be)

J. Toonstra

---

**Wat is uw diagnose?**

Klinische gegevens:

Vrouw (62 jaar) met sinds 5 maanden licht jeukende laesie links op het voorhoofd bij de haargrens.

**Het antwoord vindt u op pagina 53.**



*Figuur 1. Detail.*

---

Dermatoloog, Amersfoort

---

**CORRESPONDENTIEADRES**

Johan Toonstra

**E-mail:** johan.toonstra@gmail.com



# Anderhalvelijnszorg:

## analyse van drie jaar meekijken in de huisartsenpraktijk

J. Spoo<sup>1</sup>, R. Huls<sup>2</sup>, R. Riemersma<sup>3</sup>, B. Arntzen<sup>3</sup>

**Anderhalvelijnszorg in de dermatologie leidt nog steeds tot controversiële discussies. De politiek gemotiveerde veranderingen in het zorgstelsel stimuleren verplaatsing van zorg van de tweede naar de eerste lijn. Er wordt hierbij gestreefd naar optimale zorg dichtbij de patiënt en besparing van kosten. Dit leidt in de tweede lijn tot vrees voor verlies van kwalitatief goede dermatologische zorg door onvoldoende vertegenwoordiging van de dermatologie in de huisartsenopleiding, terwijl dermatologische aandoeningen in de huisartsenpraktijk veel voorkomen (14%). [1] Verder vreest de tweede lijn voor verlies van inkomsten.**

Het visiedocument *De Toekomst van de Dermatologie* (NVDV 2013) benadrukt de noodzaak van kennisoverdracht naar de huisarts vooral op het gebied van laagcomplexere premaligniteiten en het beter vertegenwoordigen van de dermatologie in de huisartsenopleiding. [2] Het invullen hiervan is op locoregionaal gebied te realiseren en in het land zijn er verschillende initiatieven met anderhalvelijnszorg-poli's ontstaan. [3-5]

Het Ommelander Ziekenhuis Groningen heeft het adagium 'Samen. De beste zorg. Dichtbij.' als leidraad van zijn organisatie gekozen. Het ziekenhuis is sinds juli 2018 gevestigd in Scheemda in Noordoost-Groningen. Het adherentiegebied is groot, de patiëntenpopulatie heeft een hoog aandeel kwetsbare ouderen en sinds de sluiting van de ziekenhuizen in Delfzijl en Winschoten zijn sommige gebieden ineens duidelijk verder van het ziekenhuis c.q. de medisch specialistische zorg verwijderd. Mede hierop anticiperend heeft de ziekenhuisleiding de vakgroepen al vroeg gestimuleerd anderhalvelijnszorg-activiteiten te ontplooiën. De vakgroep dermatologie speelde hierin een voortrekkersrol en heeft in 2015 in samenwerking met huisartsenpraktijk Overdiep in Appingedam een gezamenlijk spreekuur opgezet. Het betreft een goed geoutilleerde huisartsengroepspraktijk met zes participerende huisartsen, in het centrum van Appingedam. Elke huisarts beschikt over een eigen dermatoscoop, twee van de huisartsen hebben een dermatoscopie cursus gevolgd. De spreekuren vinden ongeveer tien keer per jaar gedurende een dagdeel plaats en worden ondersteund door een praktijkverpleegkundige van de huisartsenpraktijk. Elke huisarts brengt op de desbetreffende middag minimaal drie patiënten in die op het eigen spreekuur staan ingeroosterd, zodat de huisarts bij het consult met de dermatoloog aanwezig is en zelf de patiënt presenteert. Op deze manier is er een gemeenschappelijk consult met zowel korte lijnen met betrekking tot de informatieoverdracht

als de mogelijkheid om te leren en bijvoorbeeld gezamenlijk dermatoscopie te verrichten en te bespreken. De praktijk beschikt over de mogelijkheden tot het verrichten van biopsen en cryotherapie tijdens de consulten. Een van de huisartsen heeft als aandachtsgebied de verrichting van kleine ingrepen die in overleg in de behandelkamer kunnen worden uitgevoerd. De documentatie van de consulten verricht de huisarts. De consulten worden bekostigd via het 'Meekijkconsult'. De stichting Eerstelijns Zorg Appingedam huurt de specialist in loondienst in tegen hetzelfde uurtarief à € 112 als in het ziekenhuis. Omdat het meekijkconsult gezien wordt als een eerstelijnsvoorziening gaat dit niet ten koste van het eigen risico van de patiënt.

Wij presenteren in dit artikel de data van deze consulten uit de jaren 2016 tot en met 2018.

### METHODES

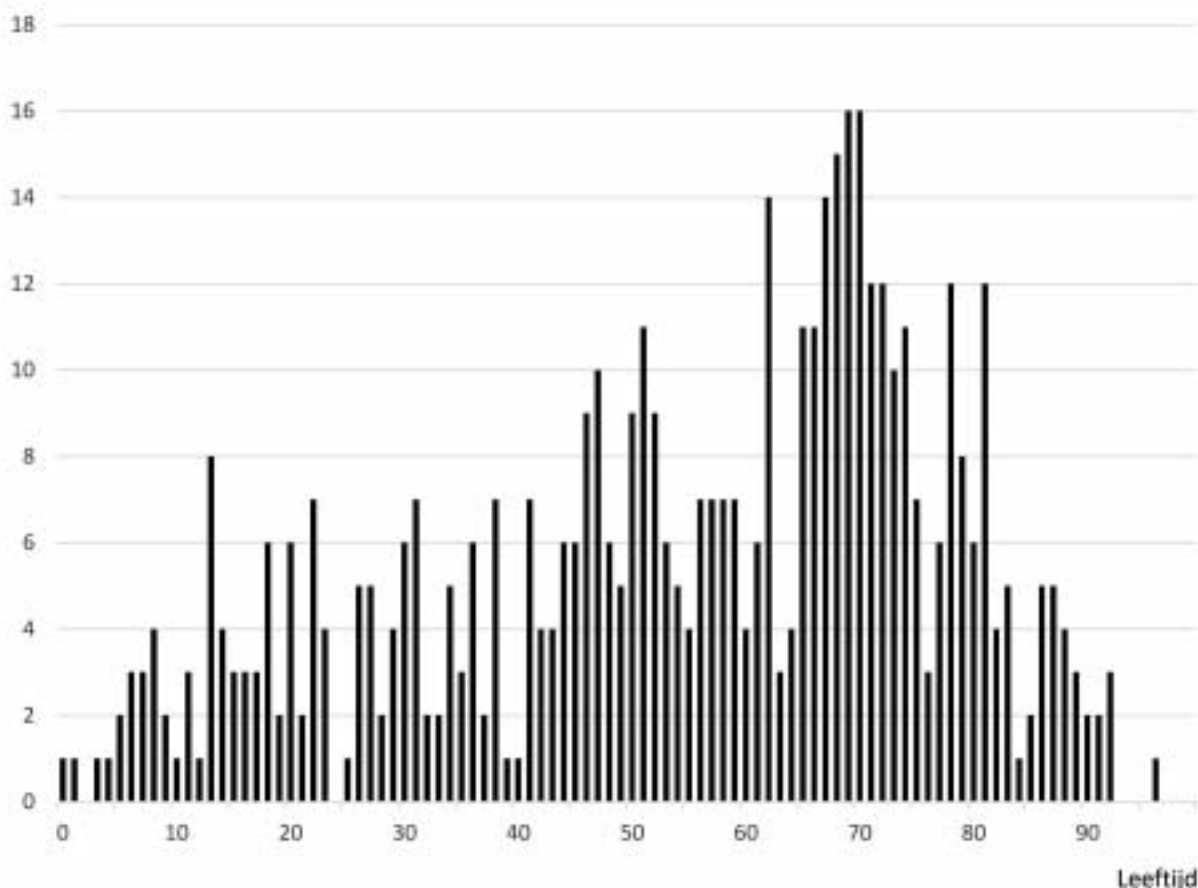
Alle patiënten werden eerst gezien op het eigen spreekuur van de huisarts en vervolgens geselecteerd om gezien te worden op het gezamenlijk spreekuur. De NHG Standaard *Verdachte huidafwijkingen* wordt sinds 2017 toegepast in de praktijk. Criteria voor het gemeenschappelijk spreekuur waren onzekere diagnoses, met name met betrekking tot suspecte vlek-vormige afwijkingen in de zin van naevi, benigne en maligne tumoren, en therapieproblemen bij reeds gestelde diagnoses. Tevens speelden leeftijd en mobiliteit van de patiënten voor beoordeling op het gemeenschappelijk spreekuur een rol. Alle huisartsen verwijzen naast het spreekuur van de anderhalvelijnszorg ook geregeld patiënten door naar ons ziekenhuis (tweede lijn) waardoor er bij verdenking op bijvoorbeeld melanoom en plaveiselcelcarcinoom geen wachttijden ontstaan. Tijdens de spreekuren werd door de praktijkverpleegkundige een geanonimiseerde patiëntenlijst bijgehouden met leeftijd,

<sup>1</sup> Dermatoloog, Ommelander Ziekenhuis Groningen, UMC Groningen

<sup>2</sup> Praktijkverpleegkundige, Huisartsenpraktijk Overdiep, Appingedam

<sup>3</sup> Huisarts, Huisartsenpraktijk Overdiep, Appingedam

## Aantal patiënten



Figuur 1. Leeftijdsverdeling van de geziene patiënten, N = 510. De gemiddelde leeftijd was 54,2 jaar, mediaan 59 jaar. Bij twee patiënten was de leeftijd niet gedocumenteerd, deze zijn niet meegenomen.

geslacht, uiteindelijk gestelde diagnose en eventuele differentiële diagnose en behandeling in eerste, tweede of derde lijn. Deze gegevens werden geanalyseerd met behulp van Excel. De diagnoses werden ingedeeld volgens de DBC-codering. Bij meerdere differentiële diagnoses werd van de zwaarste diagnosegroep uitgegaan.

## RESULTATEN

Van januari 2016 tot en met december 2018 werden 30 spreekuren verricht (2016: 10, 2017: 11 en 2018: 9). Totaal 512 patiënten (186 mannen, 326 vrouwen) werden gezamenlijk beoordeeld, waarvan 56 patiënten zich presenterden met 2 verschillende en 2 patiënten met 3 verschillende problemen. Het gemiddeld aantal patiënten dat gezien werd per spreekuur was 17,06, variërend van 9-22. Het totale aantal gestelde diagnoses was 572. Van de 512 patiënten was in twee gevallen de leeftijd niet gedocumenteerd. Aangezien de rest van de gegevens volledig was, werden deze patiënten in de analyse geïnccludeerd. In figuur 1 is de leeftijdsverdeling weergegeven. De gemiddelde leeftijd bedroeg 54,2 jaar, de mediaan 59 jaar.

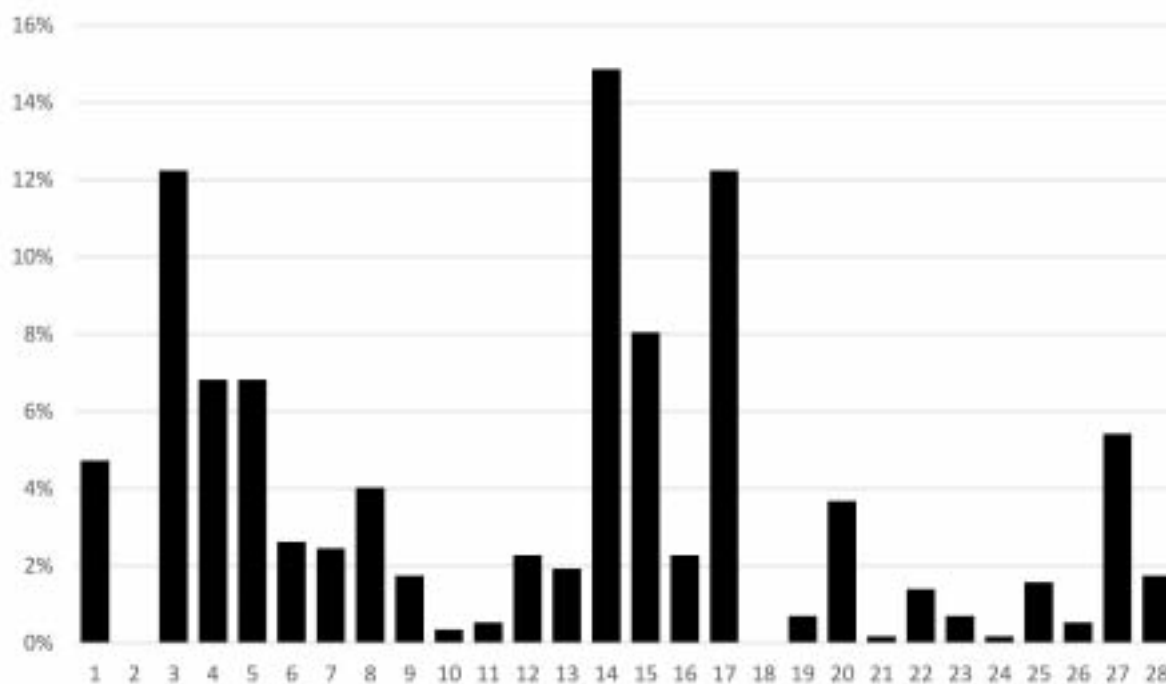
In figuur 2 is de verdeling van gestelde DBC-diagnoses te zien: Van de gestelde diagnoses betrof 15% maligne dermatosen, 12% premaligne dermatosen, 12% benigne tumoren en 8% naevi. Van de overige dermatosen was de eczeemgroep met 16% de meest voorkomende.

Met betrekking tot beleid werd 80% van de diagnoses in de eerste lijn behandeld (tabel 1). Voor 16% van de diagnoses werden patiënten naar de tweede lijn verwezen, in 15% naar de dermatoloog en voor 1% van de diagnoses werd vanuit de

Tabel 1. Beleid met betrekking tot verblijf in de eerste lijn dan wel verwijzing naar tweede of derde lijn (N = 572).

Verwijzing	Percentage
onbekend	1%
1e lijn	80%
2e lijn totaal	16%
2e lijn dermatoloog	15%
2e lijn anders	1%
3e lijn	3%

DBC-codes gebruikt voor de analyse: 01 Acneïforme dermatosen, 02 Allergologisch probleem, 03 Benigne tumoren, 04 Dermatosen door micro-organismen, 05 Eczeem constitutioneel, 06 Eczeem contactallergisch, 07 Eczeem seborrhoïsch, 08 Eczeem overig, 09 Flebologie, lymfologie, 10 Geneesmiddeleruptie, 11 Genodermatosen, 12 Haar- en nagelafwijkingen, 13 Inflamatoire dermatosen, 14 Maligne dermatosen, 15 Naevi, 16 Pigmentstoornissen, 17 Premaligne dermatosen, 18 Proctologische dermatosen, 19 Pruritus/prurigo, 20 Psoriasisiforme dermatosen, 21 Soa, 22 Ulcus cruris, 23 Urticaria, 24 Varices, 25 Vasculaire dermatosen, 26 Verrucae, 27 Diagnose nno, 28 Geen dermatologische diagnose.



Figuur 2. Verdeling van de gestelde DBC-diagnoses in procenten (N = 572).

anderhalvelijnszorg-poli naar andere specialismes verwezen, waaronder vooral plastische chirurgie en vaatchirurgie. Voor 3% van de gestelde diagnoses werd naar de derde lijn (UMCG) verwezen. Verwijzingen naar het academisch ziekenhuis betroffen bijvoorbeeld complex contactallergologisch onderzoek, vasculaire malformaties, mohschirurgie en genodermatosen. In tabel 2 wordt de verwijzing met betrekking tot de gestelde diagnose weergegeven.

## DISCUSSIE

Het concept van anderhalvelijnszorg is niet onomstreden in de dermatologische praktijkvoering, maar in 2013 is door het rapport *De toekomst van de Dermatologie* een positiebepaling door de NVDV gemaakt. [2] In Nederland zijn meerdere initiatieven op lokaal niveau ontplooid, waarbij de invulling varieert van het uitvoeren van gezamenlijke spreekuren tot het opzetten van protocollen voor de eerste lijn voor het monitoren van systemische therapie. [3-5] De zorg voor het behoud van kwalitatief hoogstaande dermatologische zorg, de noodzakelijke overdracht van behandeling van bepaalde diagnoses naar de eerste lijn en de vrees voor het inleveren van aan de dermatoloog voorbehouden handelingen, bijvoorbeeld dermatoscopie en excisies, leveren hierin een spanningsveld op. De vakgroep dermatologie van het Ommelander Ziekenhuis Groningen heeft sinds drieënhalf jaar in samenwerking met huisartsenpraktijk Overdiep in Appingedam maandelijks een anderhalvelijnszorg-spreekuur op locatie Appingedam en sinds twee jaar ook in Oude Pekela. De analyse van drie jaar spreekuur in Appingedam laat zien dat vier vijfde van de patiënten die gezien werden in de eerste lijn konden blijven en daar behandeld worden. 16% van de overige patiënten werd verwezen naar de tweede lijn, waarvan de overgrote meerderheid naar de dermatoloog, 3% naar het academisch ziekenhuis. De grote groepen die door de huisartsen werden gepresenteerd,

Tabel 2. Beleid met betrekking tot de gestelde DBC-diagnoses, percentages tussen haakjes (N = 572).

Diagnosegroep	1e lijn	2e lijn	3e lijn
Acneïforme dermatosen	21 (78)	6 (22)	0 (0)
Allergologisch probleem	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Benigne tumoren	66 (94)	4 (6)	0 (0)
Dermatosen door micro-organismen	34 (87)	4 (10)	1 (3)
Eczeem, constitutioneel	36 (92)	0 (0)	3 (8)
Eczeem, contactallergisch	7 (47)	7 (47)	1 (7)
Eczeem, seborrhoïsch	14 (100)	0 (0)	0 (0)
Eczeem, overig	20 (87)	2 (9)	1 (4)
Flebologie, lymfologie	7 (70)	3 (30)	0 (0)
Geneesmiddeleruptie	1 (50)	1 (50)	0 (0)
Genodermatosen	1 (33)	0 (0)	2 (67)
Haar- en nagelafwijkingen	10 (77)	3 (23)	0 (0)
Inflammatoire dermatosen	7 (64)	3 (27)	1 (9)
Maligne dermatosen	50 (59)	31 (36)	3 (4)
Naevi	33 (72)	8 (17)	1 (2)
Pigmentstoornissen	11 (85)	2 (15)	0 (0)
Premaligne dermatosen	61 (87)	9 (13)	0 (0)
Proktologische dermatosen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus/prurigo	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Psoriasiforme dermatosen	21 (100)	0 (0)	0 (0)
Soa	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Ulcus cruris	7 (88)	1 (13)	0 (0)
Urticaria	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Varices	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Vasculaire dermatosen	4 (44)	2 (22)	3 (33)
Verrucae	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Diagnose nno	28 (90)	3 (10)	0 (0)
Geen dermatologische diagnose	9 (90)	1 (10)	0 (0)

waren zoals verwacht naevi en benigne tumoren (samen 20%), waarbij in de praktijk met name de differentiatie tussen naevi en verrucae seborrhoicae relevant was, en verder eczeem (16%), maligne dermatosen (15%) en premaligne dermatosen (12%). Benigne tumoren/naevi en premaligne dermatosen konden in 86% van de gevallen in de huisartsenpraktijk gediagnosticeerd en behandeld worden.

Verwijzingen in deze groep naar de tweede lijn betroffen vooral de wens naar verwijdering in het kader van cosmetische behandelingen die de zorgverzekeraar niet vergoedt, verdenking op lentigo maligna waarbij gerichte histopathologische diagnostiek en fotodocumentatie noodzakelijk waren of uitgebreide *field cancerization* door multipole actinische keratosen met indicatie voor daglicht-PDT. Onnodige verwijzingen en het 'dichtslibben' van het medisch specialistisch spreekuur met laagcomplexere problemen werden zo op grote schaal voorkomen.

Met betrekking tot de maligne dermatosen is er een bias in onze studie: Voor diagnostiek werd veelal meteen een huidbiopt afgenomen in de huisartsenpraktijk waardoor deze patiëntengroep in de analyse als eerste lijn geïdentificeerd werd. Het is mogelijk dat hierdoor verwijzingen naar de tweede lijn, die later op basis van de histopathologische uitslag zijn gemaakt door de huisarts niet adequaat geregistreerd werden. De data die geregistreerd zijn, laten zien dat 59% in eerste instantie bij de huisarts behandeld werd (met eventuele boven beschreven bias), 36% werd verwezen naar de tweede lijn voor diagnostiek en/of behandeling en 4% naar de derde lijn voor mohschirurgie of lymfoombehandeling bij respectievelijke indicatie.

Bij de patiënten met constitutioneel eczeem is opvallend dat er geen verwijzingen naar de tweede lijn, doch wél in 8% van de gevallen naar de derde lijn werd geadviseerd. Dit is te verklaren door de mogelijkheid van uitgebreide voorlichting door de eczeemverpleegkundige en de mogelijkheid van opnames in de derdelijnssetting. Verdere verwijzingen naar de derde lijn betroffen vooral zeldzame diagnoses zoals vasculaire malformaties en genodermatosen waar een expertisecentrum dan wel een multidisciplinaire benadering wenselijk is. De analyse van de leeftijd van onze patiënten laat zien dat er veelal oudere patiënten gebruikmaakte van de mogelijkheid van een dermatologisch consult op locatie van de huisarts. In een regio met een hoog percentage ouderen is het van belang de zorg zo te organiseren dat ook voor minder mobiele en afhankelijke patiënten kwalitatief goede zorg dichtbij huis voor iedereen beschikbaar is. Het meekijkconsult in de huisartsenpraktijk vinden wij hierin een waardevolle toevoeging.

Onze cijfers laten zien dat er met name op het gebied van benigne tumoren en premaligne dermatosen veel verwijzingen naar de tweede lijn kunnen worden voorkomen. In de afgelopen tijd werd bij dermatoscopie cursussen voor huisartsen vooral het diagnosticeren en dermatoscopisch beoordelen van benigne huidlaesies aangeleerd. [6,7] Desalniettemin blijven deze diagnoses en differentiële diagnoses een veelvuldige reden voor verwijzing naar de medisch specialist, zoals blijkt uit onze cijfers. Scholing en bijscholing van de huisartsen voor

het herkennen van pluis vs. niet pluis is dus essentieel.

Zoals recentelijk gepubliceerd, is er kwalitatief een groot verschil tussen excisies van basaalcelcarcinomen in de huisartsenpraktijk (70% radicaliteit) en de dermatologische praktijk (93%). [8] Een transfer van deze behandelingen naar de eerste lijn betekent, mits niet gesuperviseerd, een toename van niet-radicalere oncologische behandelingen, morbiditeit en kosten. Samenwerkingsinitiatieven kunnen in deze context helpen de dermato-oncologische perifere zorg in goede banen te leiden en zo nodig te corrigeren. Ook het juist toepassen van de pas medio 2017 uitgekomen NHG Standaard *Verdachte huidafwijkingen* kan dit in de toekomst verbeteren.

Samenvattend vinden wij het concept van de anderhalvelijnszorg-poli zoals uitgevoerd in Appingedam een waardevolle toevoeging aan de patiëntenzorg in een krimpregio waar de afstanden tot de dichtstbijzijnde medisch specialist behoorlijk groot zijn.

De drempelvrees voor soortgelijke initiatieven kan worden gereduceerd door een goed concept waarbij wederzijdse betrokkenheid (huisartsen en medisch specialist), vertrouwen en leren van elkaar leidend moeten zijn. Het is aan te raden hierbij niet op het opleiden van één superspecialistische huisarts in te zetten, maar kennis te spreiden onder een aantal collegae uit de eerste lijn. Op deze manier groeit de kennis bij meerdere collegae, heb je korte lijnen en wordt de band met meerdere verwijzers versterkt. Als dermatoloog leer je het verwijzgedrag van de huisartsen in te schatten en kun je waar nodig bijsturen.

## LITERATUUR

1. de Vries E. Huidaandoeningen bij huisarts en dermatoloog. 2013. Geraadpleegd: <https://www.ntvg.nl/academie/infographics/huidaandoeningen-bij-huisarts-en-dermatoloog>
2. Commissie Toekomst van de Dermatologie, NVDV, 2013. De toekomst van de dermatologie. Een verdieping voor de dermatoloog op 'De medisch specialist 2015'.
3. Arnold WP. Anderhalvelijnszorg: devaluatie of juist opwaardering van het vak? *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol* 2016;26(7):403-4.
4. Arnold WP, Bousema MT. Experiment in Maastricht: de stadspoli. *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol* 2015;25(1):4-6.
5. Damstra RJ. Specialistische hulp buiten het ziekenhuis in een anderhalvelijns centrum (ALC). *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol, Special – huisartsen, Groene vlaggen in de huisartsenpraktijk. September 2015:14-6.*
6. van Laar EG. Dermatoscopie en de huisarts. *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol, Huisartseneditie, Thema huidkanker. April 2014:11.*
7. Meulenbergh F. Huisartsen leren de groene vlag te hijsen. *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol, Special – huisartsen, Groene vlaggen in de huisartsenpraktijk. September 2015:3-4.*
8. Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al. Differences in rate of complete excision of basal cell carcinoma by dermatologists, plastic surgeons and general practitioners: A large cross-sectional study. *Dermatology* 2018;234(3-4):86-91.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Julia Spoo

E-mail: [j.spoo@ozg.nl](mailto:j.spoo@ozg.nl)

## **SAMENVATTING**

Tegenwoordig vindt er in het zorglandschap steeds vaker een verschuiving plaats van medisch specialistische zorg naar de eerste lijn. Doelstelling hiervan is het leveren van zorg dichtbij de patiënt en kostenbesparing.

In dit artikel geven wij een overzicht van patiënten, diagnoses en verwijfsstromen in drie jaar meekijkconsulten van de dermatoloog in een huisartsenpraktijk in Noordoost-Groningen. Wij zagen 512 vooraf op het eigen spreekuur door de huisarts geselecteerde patiënten met 572 gestelde diagnoses, waarbij 80% een behandeling in de eerste lijn kreeg, 16% werd verwezen naar de tweede en 3% naar de derde lijn. Vooral de diagnosegroepen naevi, benigne tumoren, premaligne dermatosen en eczeem konden in de eerste lijn behandeld worden. De samenwerking tussen dermatoloog en huisarts bleek belangrijk voor het waarborgen van kwalitatief goede dermatologische zorg bij verplaatsing van zorg naar de eerste lijn.

## **TREFWOORDEN**

anderhalvelijnszorg – dermatologie – huisarts – eerste lijn – tweede lijn

## **SUMMARY**

In recent years there has been a shift of medical care from secondary (specialist) care to primary care (general practitioner) within the Dutch healthcare system with the aim of providing medical care close to home and cost reduction.

In this article we give a survey of three year outpatient clinic of a dermatologist at a GP office in the North East of Groningen province, an area with many elderly patients and long distances to second line care institutions. We saw 512 patients with a total of 572 diagnoses, 80% could be diagnosed and treated in the first line setting. 16% were referred to a secondary care center, 3% to tertiary care in the academic setting. Especially nevi, benign tumors and premalignant dermatoses could be kept in primary care. Cooperation between the dermatologist and the GP is important for sustaining high-quality dermatological care when shifting from secondary to primary care settings.

## **KEYWORDS**

dermatology – general practitioner – primary care – secondary care – Netherlands





# Groningse bodemschatten: niet-tropische larva migrans

F.M. Homan<sup>1</sup>, W.F.W. Bierman<sup>2</sup>, R.K. Horlings<sup>3</sup>

Cutane larva migrans (CLM) ziet men regelmatig bij reizigers terugkerend uit de tropen (zogenaamde importdermatose). De afgelopen jaren zijn er echter steeds meer gevallen van CLM beschreven, waarbij besmetting plaats vond in Europa. In deze casus beschrijven we één van deze niet-tropische CLM die aantoont dat we onze blote voeten ook in Nederland moeten beschermen tegen deze bodembewoners.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 21-jarige vrouw komt met een spoedverwijzing naar de polikliniek Dermatologie van het UMCG in verband met een hevig jeukende, lineaire dermatose op de linkerheup. Deze breidt zich met 1-2 centimeter per dag uit. Daaraan voorafgaand bestonden sinds 1 week urticariële huidafwijkingen op de handrug en de heup, ogend als muggenbulten. Patiënte omschrijft het gevoel alsof er iets onder de huid kruipt. Zij heeft geen huisdieren, maar in de week voordat haar klachten zich openbaarden, bezocht zij haar ouders' boerderij. Patiënte kan zich geen direct contact herinneren met de daar aanwezige hond of koeien en/of besmette grond. Twee weken voordat de klachten optraden, bezocht zij een dierentuin. Er zijn geen mensen in de omgeving met jeuk. Drie jaar eerder verbleef patiënte enkele maanden in Malta en een jaar later kortdurend in Rome. Daarna was zij niet meer in het buitenland, noch in het verleden in de tropen. Patiënte heeft geen gastro-intestinale of pulmonale klachten. Behoudens orale anticonceptie gebruikt zij geen medicatie.

### Dermatologisch onderzoek

Op de linkerheup zien we een scherp begrensde urticariële serpingineuze erythemateuze plaque van +/- 1 cm breed met ventraal, aan begin van de plaque, een sereuze korst (figuur 1A,B). Op de handrug een lineaire erythemateuze macula met een erosie en aan de basis van digitus V van de rechter voet een urticariële nummulaire plaque (figuur 2A,B).

### Aanvullend onderzoek

Laboratorium onderzoek toonde geen eosinofilie. Negatieve strongyloides serologie sloot een infectie met *Strongyloides stercoralis* uit.



Figuur 1A,B. Scherp begrensde urticariële, serpingineuze erythemateuze plaque op de linkerheup (A). Ventraal een sereuze korst (B).

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

<sup>2</sup> Internist-infectioloog, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Interne Geneeskunde/Infectieziekten, UMC Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, ten tijde van casus afdeling Dermatologie, UMC Groningen, thans Hawkes Bay District Health Board, Hastings, Nieuw-Zeeland



Figuur 2A,B. Op de handrug een lineaire erythemateuze macula met een erosie (A) en aan de basis van digitus V van de rechtervoet een urticariële nummulaire plaque (B).

## DIAGNOSE

Cutane larva migrans, waarschijnlijk in Nederland opgelopen.

## THERAPIE EN BELOOP

Behandeling startte met eenmalig ivermectine 12 mg oraal. De uitbreiding stagneerde en de jeuk nam binnen 2 dagen af. Bij controle na een week zagen we post-inflammatoire hyperpigmentatie op de linker heup; de overige huidafwijkingen waren in complete remissie.

## BESPREKING

CLM behoort tot één van de meest voorkomende parasitaire infecties die te boek staat als importziekte bij reizigers uit (sub)tropische gebieden (onder andere Latijns-Amerika, Caraïbisch gebied, Zuidoost-Azië, Sub-Sahara). [1] Een grote studie met 30 verschillende geografische gebieden laat zien dat in 2-3% van de 17.000 reizigers een CLM wordt gediagnosticeerd bij terugkomst van een tropische reis. [2] Deze prevalentie loopt in vergelijkbare wereldwijde studies op tot 10%. [1] Larven van mijnwormen (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma canium*, *Uncinaria stenocephala*) veroorzaken CLM. De volwassen mijnwormen leven in de darmen van honden en katten. Smith et al. beschreven daarnaast het voorkomen van *Uncinaria stenocephala* in de darmen van rode vossen (*Vulpes vulpes*). [3] Geïnfecteerde dieren scheiden de wormeieren uit via de feces.

In een vochtige, warme zandgrond ontwikkelen rhabditiforme larven zich binnen enkele dagen tot filariforme larven (infectieuze stadium) die enkele weken kunnen overleven. Mensen kunnen besmet raken door contact met gecontamineerde grond, waardoor de filariforme larven - via de haarfollikels of zweetklieren - de huid kunnen penetreren. De larven missen collagenase, een enzym dat noodzakelijk is voor penetratie van de basaalmembraan. [4] Hierdoor blijven ze in de epidermis en vormen daar een tunnel met het stratum corneum als dak en de basaalmembraan als bodem. De larven kunnen 1-2 maanden overleven in de epidermis en de infectie is derhalve self-limiting.

Na een incubatieperiode uiteenlopend van enkele dagen tot maanden, treedt een karakteristiek, erythemateus, serpingineus spoor op met een uitbreiding van gemiddeld 1 centimeter per dag, eventueel voorafgegaan door jeuk en een urticariële papel op de plek waar de larve de huid binnendrong. [5]

De differentiële diagnose van deze 'creeping eruption' is larva currens, veroorzaakt door *Strongyloides stercoralis*. Deze parasitaire infectie kenmerkt zich doorgaans door een snellere uitbreiding (tot wel 5-15 centimeter per uur), de afwezigheid van jeuk en kan gepaard gaan met systemische symptomen door penetratie van de basaalmembraan. Daarnaast is vaak sprake van een perifere eosinofilie.

Bij CLM leidt een immuunrespons op de larve tot intense jeuk, inflammatie met blaarvorming (9-15%) met een risico op een bacteriële superinfectie. [6] Eenmalig oraal ivermectine 200 microgram/kg is een snelle en effectieve behandeling. [6,7] Een alternatief is oraal albendazol 400-800 mg/dag gedurende 3 tot 7 dagen. Na behandeling verdwijnt de jeuk binnen 24 tot 48 uur en de huidafwijking binnen een week. Bij geen verbetering na 10 dagen is herhaling van de behandeling een optie. Ivermectinecrème als effectieve behandeling is onlangs beschreven. [8]

De veranderende reiscultuur maakt dat de endemische gebieden in de (sub)tropen binnen handbereik zijn, waardoor men CLM frequent ziet. De mijnworm lijkt daarnaast bezig aan een opmars in Zuid-Europa. Autochtone infecties zijn beschreven in Engeland, Duitsland, Italië en Frankrijk. [9] In Spanje wordt de hoogste incidentie gerapporteerd met 8 casus. [10] Klimaatverandering met een stijging van de gemiddelde temperatuur zou de verspreiding naar het noordelijk halfrond kunnen verklaren, evenals de besmetting van meer katten en honden. Epidemiologisch onderzoek in Madrid laat bijvoorbeeld een besmettingsgraad zien van 4,3% bij katten en 4% bij honden. [11]

Verspreiding vindt plaats door directe blootstelling aan gecontamineerde grond, zoals het strand. Daarnaast zijn gevallen van CLM in Europa beschreven na hardlopen in modderige gebieden, tuinieren, contact met niet ontwormde honden of katten of door contact met gecontamineerde kleding. [10]

Onze patiënte presenteerde zich in de warme noch vochtige januarimaand. Hoe besmetting plaatsvond, is onduidelijk. Een mogelijke verklaring is te vinden op de boerderij van haar ouders of blootstelling aan gecontamineerde grond in de dierentuin. Zonder blootstelling aan zonlicht kunnen larven zich

in een droge omgeving schuilhouden en gedurende lange periodes overleven in bijvoorbeeld schuren en in gedragen werkkleding. [12,13]

Preventieve maatregelen zijn dus zowel in endemische als in niet-endemische gebieden van belang, met voorop het vermijden van direct contact met gecontamineerde grond op bijvoorbeeld stranden, bospaden en tuinen - waar honden en katten leven -. Adviezen luiden het dragen van dichte schoenen en handschoenen tijdens tuinieren [14] en het frequent wassen van werkkleding op ten minste 60 graden Celsius. De larven zijn daarnaast niet bestand tegen natriumboraaat. Deze grondstof is daardoor bruikbaar voor de reiniging van bijvoorbeeld werkkleding of werklaarzen. Eén van de opties is Borax substitute, een natuurlijk desinfecterend middel dat natriumboraaat bevat. Zuiver natriumboraaat is geschikt voor reiniging van kennels, gazons of andere besmette grond. Preventief ontwormen van huisdieren en gelijk opruimen van uitwerpselen kan daarnaast contaminatie voorkomen. [13,15] Gelet op de klimaatverandering is het geen verrassing dat de omstandigheden voor mijnwormen in Europa verbeteren. Wees er dus op bedacht dat besmettingen ook in Nederland kunnen optreden.

## LITERATUUR

1. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IRF, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008 Nov;12(6):593-602.
2. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354(2):119-30.
3. Smith GC, Gangadharan B, Taylor Z, et al. Prevalence of zoonotic important parasites in the red fox (*Vulpes vulpes*) in Great Britain. *Vet Parasitol* 2003;118(1-2):133-42.
4. Quashie NB, Tsegah E. An unusual recurrence of pruritic creeping eruption after treatment of cutaneous larva migrans in an adult Ghanaian male: a case report with a brief review of literature. *Pan Afr Med J* 2015;21:285.
5. Siriez JY, Angoulvant F, Buffet P, Bourrat E. Individual virability of the cutaneous larva migrans (CLM) incubation period. *Pediatr Dermatol* 2010;27(2):211-2.
6. Feldmeier H, Schuster A. Mini review: Hookworm-related cutaneous larva migrans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis J* 2012;31:915-8.
7. Vanhaecke C, Perignon A, Monsel G, Regnier S, Bricaire F, Caumes E. The efficacy of single dose ivermectin in the treatment of hookworm related cutaneous larva migrans varies depending on the clinical presentation. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;28(5):655-7.
8. Magri F, Chello C, Pranteda G, Pranteda G. Complete resolution of cutaneous larva migrans with topical ivermectin: A case report. *Dermatol Ther* 2019:1-2.
9. Tamminga N, Bierman WFW, de Vries PJ. Cutaneous larva migrans acquired in Brittany, France. *Emerg Infect Dis* 2009;15(11):1856-7.
10. Gutierrez Garcia-Rodrigo C, Tous Romero F, Zarco Olivo C. Cutaneous larva migrans, welcome to a warmer Europe. *JEADV* 2016; 31(1): e33-e35.
11. Miró G, Mateo M, Montoya A, Vela E, Calonge R. Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs. *Parasitol Res* 2007;100(2):317-20.
12. Galanti B, Fusco FM, Nardiello S. Outbreak of cutaneous larva migrans in Naples, Southern Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(5):491-2.
13. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008;8(5):302-9.
14. Sunderkötter C, Von Stebut E, Schöfer H, et al. S1 guideline diagnosis and therapy of cutaneous larva migrans (creeping disease). *JDDG - J Ger Soc Dermatol* 2014;12(1):86-91.
15. Kannathasan S, Muruganathan A, Rajeshkannan N, de Silva NR. A simple intervention to prevent cutaneous larva migrans among devotees of the Nallur Temple in Jaffna, Sri Lanka. *PLoS One* 2013;8(4):8-11.

## SAMENVATTING

We beschrijven een 21-jarige vrouw met een progressieve, jeukende, migrerende huidafwijking op de linkerheup, typisch voor een cutane larva migrans (CLM). Zij was nimmer in de tropen. De oorzaak van CLM is penetratie van een mijnworm door de epidermis, na blootstelling aan met uitwerpselen van honden en katten gecontamineerde grond. Hoewel de aandoening self-limiting is, kan een behandeling met anthelmintica het ziekteproces sneller beëindigen. CLM beschouwt men als een importdermatose na een bezoek aan (sub)tropische gebieden, maar er is een verschuiving zichtbaar naar noordelijker gebieden in Europa. Wij beschrijven de eerste casus van een besmetting waarschijnlijk opgelopen in Nederland.

## TREFWOORDEN

larva migrans – rondworm – klimaatverandering

## SUMMARY

We report a 21-year-old woman with a progressive, itchy, erythematous lesion on the left hip, typical for cutaneous larva migrans (CLM). There was no history of travelling to tropical areas. CLM, also known as "creeping eruption", is most commonly caused by epidermal migration of a hookworm larva that is transmitted through contact with soil contaminated with feces of infected domestic dogs or cats. Although it is a self-limiting disease, anthelmintic treatment may help to speed up the resolution of symptoms. CLM is known as an import dermatosis after visiting (sub)tropical regions, but is being seen more frequently in non-tropical areas in Europe. This is the first case published describing an infection acquired in the Netherlands.

## KEYWORDS

cutaneous larva migrans – hookworm infection – climate change

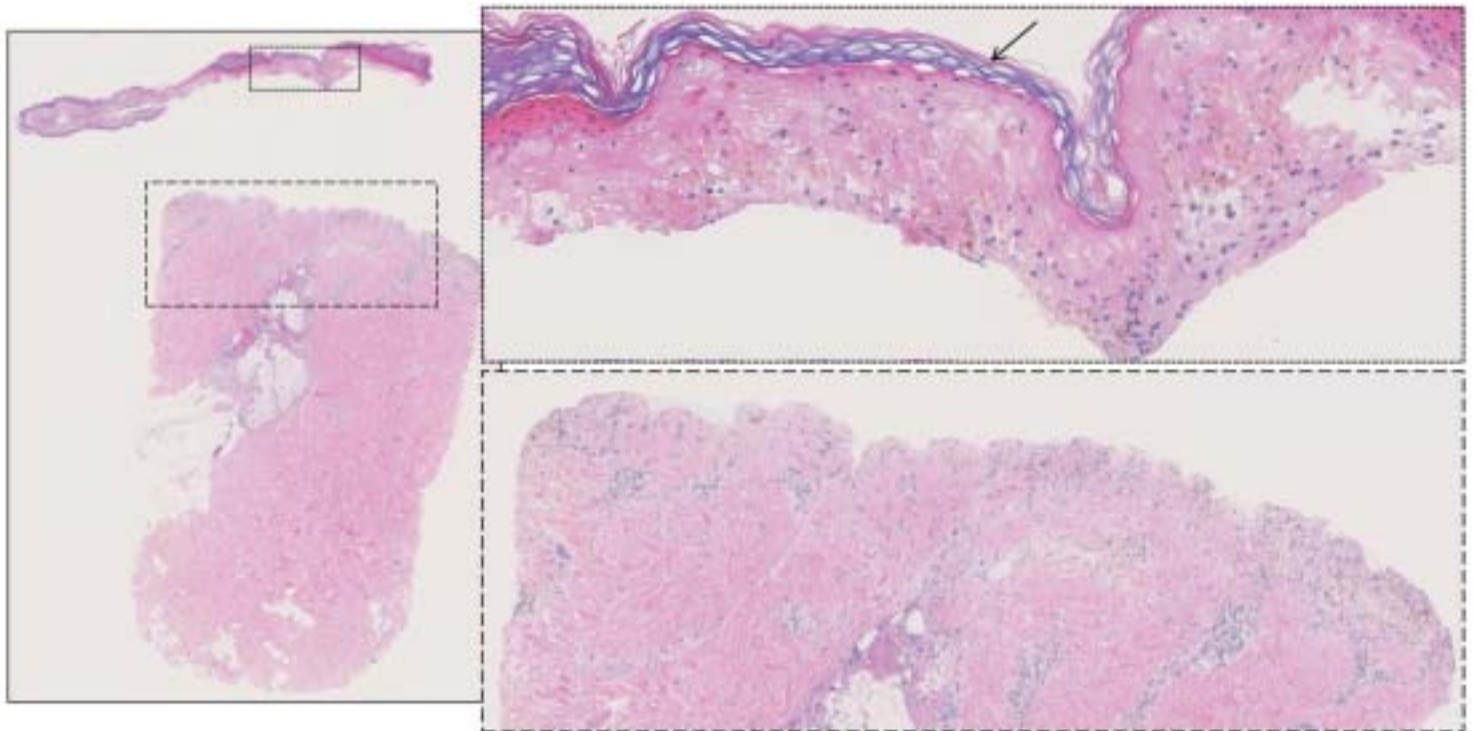
## CORRESPONDENTIEADRES

Femke M. Homan

E-mail: F.M.Homan@umcg.nl

# Dermatopathologie

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



Figuur 1.

In de dermatopathologie-kennisquiz 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 differentiaal diagnose te komen (zie hiervoor ons overzichts-

artikel in NTvDV nummer 5, 2018). Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quiz-bespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

## CASUS 6

1. Waar ligt het splijtingsniveau?

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

2. Wat wordt aangegeven met de pijl?

- a) stratum lucidum
- b) stratum granulosum
- c) basketweave orthokeratose
- d) crust met neutrofielen

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

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

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

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

3. Stelling: het betreft een acuut proces.

- a) waar
- b) niet waar

4. De keratinocyten zijn afwijkend. Hoe zijn deze het best te omschrijven?

- a) dysplastisch
- b) necrotisch
- c) acantholytisch
- d) spongiotisch

5. De meest waarschijnlijke diagnose is?

- a) stafylococcal scalded skin syndrome
- b) toxische epidermale necrolyse
- c) erythema multiforme
- d) pemphigus vulgaris
- e) bulleus pemfigoid
- f) dermatitis herpetiformis
- g) porfyria cutanea tarda

6. Direct immunofluorescentieonderzoek toont bij deze casus:

- a) lineaire depositie van IgG en C3 langs de basaalmembraan
- b) korrelige depositie van IgA in de papiltoppen
- c) een kippengaaspatroon van IgG
- d) geen depositie van immuunglobulinen

**De antwoorden vindt u p pagina 54.**

---

#### **CORRESPONDENTIEADRES**

Petra Dikrama

**E-mail:** p.dikrama@erasmusmc.nl

### HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK

Er werden twee huidbiopten met een diameter van 3 millimeter afgenomen; één ter hoogte van de schouder en één ter hoogte van de rug. Beide huidbiopten lieten een oppervlakkig gelegen ontstekingsinfiltraat zien met zaagtandvormige veranderingen van het epitheel, vacuolaire veranderingen in het grensvlak, apoptotische keratinocyten en aan het oppervlak voornamelijk hyperkeratose (figuur 4). Het infiltraat had een rondkernig aspect en er was pigmentincontinentie te zien. EVG-kleuring toonde gefragmenteerd elastine. PAS-diaastasekleuring toonde geen bijzonderheden. Concluderend lieten de huidbiopten een oppervlakkige lichenoïde ontsteking zien passend bij lichen planus.

### DIAGNOSE

Unilaterale lineaire lichen planus volgens de blaschkolijnen.

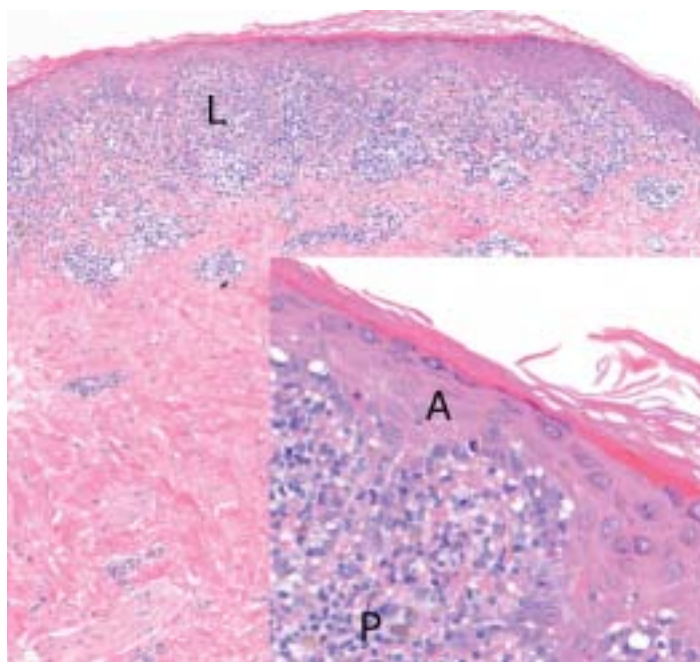
### BESPREKING

Lineaire lichen planus is een relatief zeldzame aandoening; volgens de literatuur heeft zo'n 0,2% van alle patiënten met lichen planus de lineaire variant. Lineaire lichen planus heeft histopathologisch dezelfde kenmerken als lichen planus, maar de distributie is lineair en vaak volgens de blaschkolijnen. [1] De blaschkolijnen laten een bepaald dermaal patroon zien, wat zeer waarschijnlijk samenhangt met de embryonale ontwikkeling en de migratie van epidermale cellen. Er zijn een aantal dermatologische aandoeningen die zich kunnen presenteren volgens de blaschkolijnen, waaronder lichen planus. [2] Lineaire lichen planus hoeft niet per definitie volgens de blaschkolijnen gedistribueerd te zijn; het lineaire patroon kan ook veroorzaakt worden door trauma of druk volgens het koebnerfenomeen. [3]

Er zijn casussen beschreven van lineaire lichen planus bij patiënten van alle leeftijden. Het is niet bekend wat de oorzaak is van lineaire lichen planus. Mogelijk speelt de T-celrespons als reactie op virussen een rol, met name hepatitis B- en C-virussen. [4] Daarnaast is er een casus beschreven waarin de typische lineaire huidlaesies ontstonden ter hoogte van het operatiegebied na het plaatsen van een orthopedische endoprothese. Een metaalallergie zou hiervan de oorzaak kunnen zijn, wat zou suggereren dat allergenen een mogelijke rol kunnen spelen. [5] Verder werden er casussen beschreven waarin lineaire lichen planus mogelijk het gevolg zou kunnen zijn van het gebruik van medicatie, zoals olanzapine of ibuprofen. [6,7] Een andere casus laat een mogelijke relatie met bevallingen zien. [8]

Ondanks de mogelijke relaties die hier worden genoemd, is nooit aangetoond wat precies de oorzaak is van lineaire lichen planus volgens de blaschkolijnen. In de literatuur beschreven Kabbash et al. bijvoorbeeld ook een drietal casussen van lineaire lichen planus in adolescenten, waarbij geen mogelijke oorzaak aangewezen kon worden. [9]

Topicale corticosteroïden zijn een goede behandeloptie. Orale corticosteroïden en orale antihistaminica kunnen een goede aanvulling zijn. Antihistaminica worden met name voorgeschreven om jeukklachten te verminderen. [6,9,10] De patiënt in deze casus werd behandeld met een topicaal corticosteroïd, waarna snelle verbetering optrad met enige respigmentatie.



Figuur 4. Histologische HE-gekleurde coupe van het huidbiopt afkomstig van de rug. De figuur toont een overzichtopname met de oppervlakkig gelegen lichenoïde ontsteking (L). De inzet toont een detailopname met in de epidermis met enkele apoptotische keratinocyten (A) en gebieden met pigmentincontinentie (P) ter hoogte van de dermis.

## LITERATUUR

1. Batra P, Wang N, Kamino H, Possick P. Linear lichen planus. *Dermatol Online J* 2008;14(10):16.
2. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol* 2011;29(2):205-25.
3. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol* 2015;1(3):140-9.
4. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1070-2.
5. Gönül M, Atay S, Cemil BC, Akış HK, Gökçe A. A case of unilateral linear lichen planus: related to orthopedic prosthesis or not? *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(4):310-1.
6. Yayla D, Külcü Çakmak S, Oğuz ID, et al. Two cases of unilateral lichen planus following the lines of blaschko. *Ann Dermatol* 2014;26(5):636-8.
7. Krasowska D, Schwartz RA, Lecewicz Torun B. Generalized lichenoid drug eruption following Blaschko lines. *Int J Dermatol* 2001;40:774-6.
8. Krasowska D, Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B. Unilateral multiple linear lichen planus following the Blaschko lines recurring after deliveries. *Dermatology* 2001;202:340.
9. Kabbash C, Laude TA, Weinberg JM, Silverberg NB. Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2002;19:541-5.
10. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician* 2011;84(1):53-60.

### SAMENVATTING

Een 24-jarige patiënt met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich met niet-pijnlijke niet-jeukende blauwe plekken unilateraal op de rechterschouder en de onderrug. Bij inspectie zagen we lineair verlopende iets erythematuze licht squameuze confluierende papels en patches met deels livide verkleuringen en een wittige verlittekening in meerdere laesies. Histopathologisch onderzoek toonde een oppervlakkige lichenoid ontsteking. Diagnose: lineaire lichen planus volgens de blaschkolijnen. De laesies werden behandeld met een topicaal corticosteroid, waarna alleen nog respigmentatie zichtbaar was.

### TREFWOORDEN

unilaterale lineaire lichen planus – blaschkoïde lichen planus

### SUMMARY

A 24-years old male patient with no medical history visited the Dermatology clinic because of blue lesions located on his right shoulder and lower back. The lesions were not painful or itchy. Skin inspection showed confluent erythematous papules and patches in a linear distribution and with purple and white discoloration. Histopathology revealed a superficial lichenoid inflammation. Diagnosis: Blaschko-linear lichen planus. After successful treatment with a topical steroid only some residual pigmentation remained visible.

### KEYWORDS

unilateral linear lichen planus – blaschkoid lichen planus

## ANTWOORD KENNISQUIZ KLINIEK

### DIAGNOSE

Granuloma faciale.



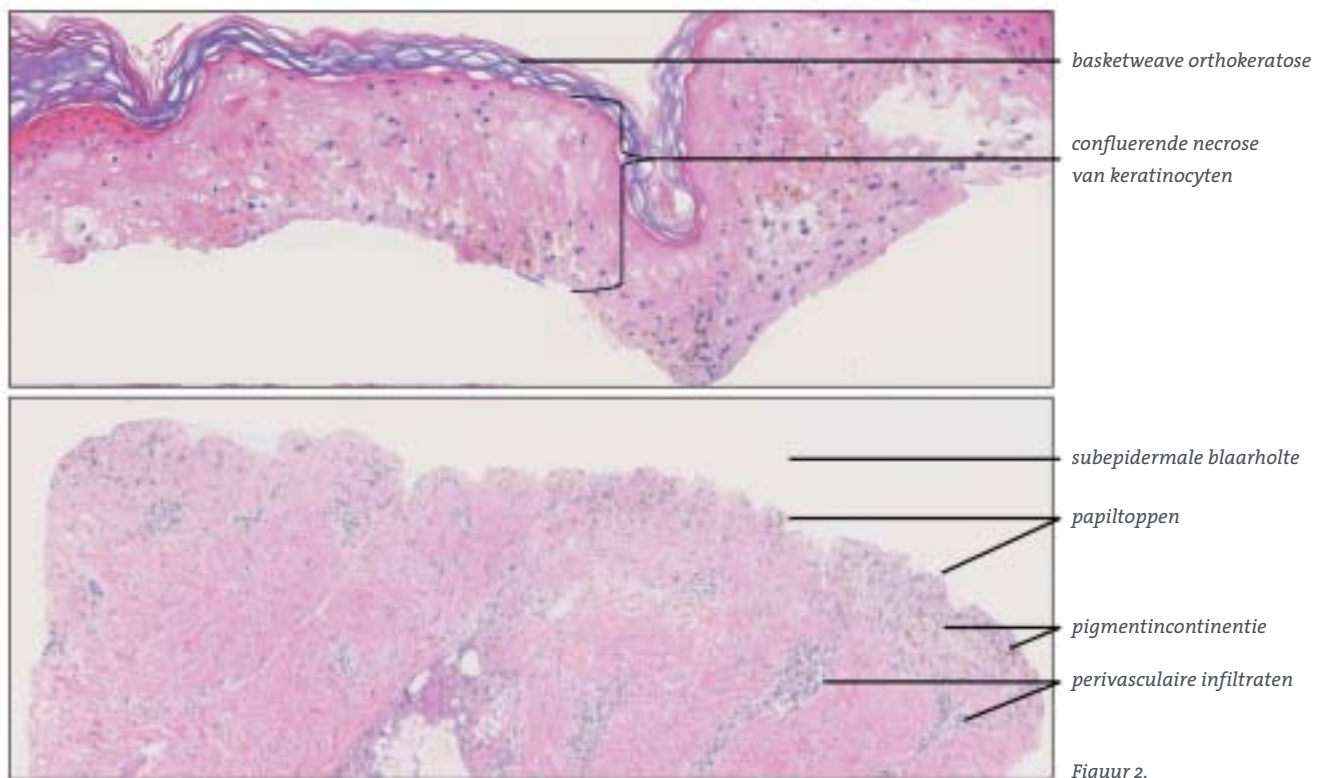
Figuur 2. Overzicht.

### Antwoorden

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

### HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt reikend tot in de reticulair dermis. De epidermis is volledig losgelaten van de dermis ten gevolge van subepidermale splijting. Verder toont de epidermis confluërende necrose van de keratinocyten met aan het oppervlak *basketweave* orthokeratose, hetgeen past bij een acuut proces. De papillaire dermis toont enige pigmentincontinentie en spaarzame rondkernige infiltraten rond de vaten. Centraal in de dermis ligt een haar-talgkliercomplex met hieronder vetweefsel. De subcutis is niet afgebeeld.



### DIAGNOSE

Toxische epidermale necrolyse (TEN).

### BESPREKING

TEN behoort tot een ziektespectrum met Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en is een potentieel levensbedreigende aandoening. Het spectrum SJS/TEN wordt beschouwd als een vertraagd-type toxisch-allergische overgevoeligheidsreactie op geneesmiddelen en in mindere mate infectieuze agentia. Klinisch manifesteert SJS/TEN zich met een prodromale fase met algemene malaise en koorts, gevolgd door pijnlijke, donkerrode verkleuring van de huid en kort daarna bullae en loslating van de huid, gepaard gaande met conjunctivitis en mucositis. Men spreekt van SJS indien de huidloslating <10% van het huidoppervlak betreft, van SJS/TEN als dit 10-30% is en van TEN bij >30% huidloslating.

SJS/TEN wordt bij >75% van de patiënten uitgelokt door het gebruik van bepaalde medicatie. Het risico op het ontwikkelen van SJS/TEN is het grootst in de eerste 8 weken na aanvang van gebruik van een gerelateerd geneesmiddel. De meest beruchte medicijnen zijn antibiotica (met name sulfanomiden) en anti-epileptica. Er zijn echter veel medicamenten beschreven die geassocieerd zijn met het ontstaan van TEN, waaronder NSAID's, allopurinol, omeprazol, antischimmelbehandelingen, antiretrovirale therapie en statines. Daarnaast bestaat er een groter risico op het ontwikkelen van TEN bij hiv-patiënten en mensen met een genetische predispositie (zoals het HLA-B\*1502 dragerschap en het gebruik van carbamazepine).

De mortaliteit van TEN is afhankelijk van een aantal parameters (zie tabel 1: SCORTEN) en factoren zoals aanwezigheid van nierfalen, de snelheid waarmee de diagnose wordt gesteld en het moment van staken van het oorzakelijke medicament. In de laatste jaren is de mortaliteit van SJS/TEN gedaald naar 4,8% voor SJS en 19,4% voor TEN. Meestal overlijden patiënten aan de gevolgen van sepsis en multi-orgaanfalen. De mortaliteit van SJS/TEN bij kinderen ligt lager dan bij volwassenen. Patiënten die overleven, kunnen nadien gezondheidsproblemen krijgen ten gevolge van verlittekening van de slijmvliezen.



Histopathologisch gezien kenmerkt SJS/TEN zich door acute necrolyse van keratinocyten waardoor een subepidermale bulla ontstaat met overlappend een volledig necrotische epidermis. Doordat het een acuut proces betreft, toont de hoornlaag een normaal patroon van *basketweave* orthokeratose. De dermis toont veelal een spaarzaam perivasculair lymfocytair infiltraat. De necrose is dikwijls ook aanwezig langs de adnexen, met name de zweetklieren. In vroege laesies of aan de periferie van de subepidermale bulla kan de necrolyse minder uitgesproken zijn, hetgeen zichtbaar is als individuele celnecrose.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld in combinatie met de genoemde histopathologische bevindingen. De relatie tussen kliniek en histologie bij TEN wordt in tabel 2 gemaakt. Voor snelle diagnostiek is het mogelijk om een vriescoupe van het blaardak te maken waarbij een volledig necrotische epidermis te zien is, hetgeen goed kan differentiëren met andere bulleuze dermatosen, zoals *stafylococcal scalded skin syndrome* (waarbij het blaardak alleen uit het stratum corneum bestaat). Vaak geeft het stellen van de diagnose weinig problemen, maar er zijn ziektebeelden die zowel klinisch als histologisch veel op TEN lijken. Belangrijke differentiaaldiagnosen zijn gegeneraliseerde bulleuze *fixed drug eruption* en *ernstige graft versus host disease* (GvHD). Hoewel histologisch vrijwel niet te onderscheiden, is uitbreiding van grensvlakontsteking langs de haarfollikels een diagnostische *clue* in de richting van GvHD. Meer of minder uitgebreide necrose van de epidermis kan histologisch ook gezien worden bij toxisch erytheem door chemotherapie. Het klinisch beeld hiervan kan ook gepaard gaan met uitgebreide necrose en blaarvorming, maar heeft een andere distributie en verloop dan TEN. Diagnostische problemen kunnen ook ontstaan bij een TEN-achtige presentatie van lupus erythematosus of juist wanneer personen met een pre-existente blaarziekte of (bulleuze) lupus erythematosus SJS/TEN ontwikkelen. Zeker in dit soort gevallen is de clinicopathologische correlatie en samenwerking met de patholoog van groot belang.

Door sommigen wordt erythema multiforme (EM) ook tot het spectrum van SJS/TEN gerekend, waarbij EM zich bevindt aan het meest gunstige uiteinde van het spectrum. Deze aandoening wordt in die context ook wel aangeduid als EM minor en SJS als EM major. Histopathogenetisch betreffen het echter aparte entiteiten. Klinisch kenmerkt EM zich door een acute huidruptie, bestaande uit de zogenoemde schietschijf-laesies, met een zelflimiterend beloop. De oorzaak van EM is in de meeste gevallen infectie met het herpessimplexvirus, en maar in een minderheid van de gevallen geneesmiddelen, zoals juist bij SJS/TEN het geval is. Histologisch toont EM individuele celnecrose in alle lagen van de epidermis, waarbij in principe geen confluerende necrose van de epidermis optreedt. Eenzelfde beeld van individuele celnecrose kan ook gezien worden in een vroege fase van SJS/TEN of in de periferie van de subepidermale bullae. Deze gevallen benadrukken nogmaals dat een clinicopathologische correlatie essentieel is voor het stellen van de diagnose.

Tabel 1. SCORTEN.

SCORTEN: risicofactoren	0	1
Leeftijd (jaar)	<40	>40
Geassocieerde maligniteit	nee	ja
Hartslag/min	<120	>120
Serum ureum (mmol/L)	<10	>10
Huidloslating (%)	<10	>10
Serum bicarbonaat (mEq/L)	>20	<20
Serum glucose (mmol/L)	<14	>14

Aantal risicofactoren	Mortaliteit (%)
0-1	3
2	12
3	35
4	58
≥5	>90

Tabel 2. SJS/TEN, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Loslating van de huid	Subepidermale blaarvorming en necrotische keratinocyten
Positief Nikolsky I-fenomeen	Necrotische keratinocyten
Erythemateuze achtergrond	Verwijdere capillairen met spaarzaam perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat

## LITERATUUR

Patterson JW. *Weedon's skin pathology*, 4<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2016.

Lerch M, et al. *Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):147-76.



# Zorgkosten voor de BV Nederland

S. de Mare | *Fotografie: Shutterstock*

**De stijgende zorgkosten blijven een hoofdpijndossier. Een veelheid aan initiatieven moet die stijging zien om te buigen. Een kort overzicht van de meest in het oog springende projecten en voornemens.**

De vooruitzichten in 2008 waren dreigend: de jaarlijks stijgende zorgkosten zouden, volgens de voorspellingen, ertoe leiden dat de totale kosten van de zorg in 2040 de helft zouden uitmaken van het totale inkomen van de mensen die in een land wonen (= bruto nationaal product). Om die dreiging een halt toe te roepen, koos de overheid voor de inzet van marktwerking in de zorg. Aanvankelijk oogde het effect positief, want de stijgende lijn leek in 2012 iets af te vlakken. Dat effect bleek tijdelijk. De oorzaak? De introductie van steeds meer medische mogelijkheden (orgaantransplantaties, gewrichtsvervangende operaties, bypasses, enz.), dure geneesmiddelen en steeds meer mensen die een beroep doen op de gezondheidszorg. Waar men 100 jaar geleden nog doodging aan diabetes, kan men daar nu zonder veel problemen oud mee worden. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer één miljoen mensen met diabetes. Het aantal kinderen en jongeren met diabetes in Nederland ligt rond de 6.000. Ook met andere potentieel dodelijke ziekten zoals kanker en hiv is een hogere levensverwachting haalbaar. Ernstig invaliderende ziekten, zoals reumatoïde artritis en ziekte van Crohn, zijn tegenwoordig met biologics goed en langdurig te bestrijden. Kortom, we zijn met steeds meer hulpbehoevende mensen die met steeds duurder wordende technieken en geneesmiddelen een goede kwaliteit van leven kunnen opbouwen.

Om deze ontwikkeling toch enigszins in toom te houden, nam het ministerie van VWS strengere maatregelen en legde in het *Hooflijnenakkoord* een afnemende groei van 1% (2018) naar 0% in 2022 vast. Maar daarmee zijn de groei van de zorgvraag, de toename van behandelopties en de kosten van de dure geneesmiddelen nog geen halt toegeroepen. Om dit alles binnen het beschikbare budget te kunnen leveren, is verstandig uitgeven van het geld van groot belang. Vandaar dat VWS, het Zorginstituut Nederland en de zorgverzekeraars er alles aan doen dit voor elkaar te krijgen.

## ACHTERLIGGENDE FILOSOFIE

Ondanks de veelheid aan verschillende projecten, loopt er wel een duidelijke rode draad door het overheidsbeleid: zorggeld alleen besteden aan zinnige zorg, zorg die waarde heeft voor de patiënt en dan bij voorkeur via de goedkoopste methode. Dit gegeven is de basis van *Value Based Health Care* van Michael Porter, een econoom van de Harvard University in Boston en het fundament voor VWS om in te steken op, wat heet,

‘uitkomstbekostiging’. Niet betalen voor het werk dat is verricht, maar voor de gezondheidswinst van de patiënt. Gezondheidswinst dus niet langer louter uitdrukken in overleving, maar ook in de korte- en langetermijneffecten van behandelingen. Dat vereist maten die te registreren zijn. Niet alle ziektes en uitkomsten zijn zo makkelijk in maat en getal uit te drukken. Vandaar dat er vooralsnog voor dermatologie alleen een set van uitkomstmaten is samengesteld voor het melanoom ([www.ICHOM.org](http://www.ICHOM.org)).

Een andere manier om kosten te besparen, is het weren van (be)handelingen die niet-bewezen effectief of nauwelijks zinrijk zijn. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) onderzocht alle richtlijnen en destilleerde hieruit 1366 (be)handelingen die een oordeel kregen als ‘niet effectief’, ‘afgeraden’, ‘onnodig’ en dergelijke. Het betrof adviezen over medicatiekeuze (39%), chirurgische behandelingen (29%) en diagnostiek (30%). Tot de 1366 items behoren er 75 uit de dermatologie. In de betreffende richtlijnen is in de richtlijnendatabank aangegeven welke onderdelen tot die lijst behoren. [1] De wetenschappelijke verenigingen hebben een aantal van deze zaken vertaald in ‘verstandig kiezen’. Ook de NVDV werkte daaraan mee. Zo stelde de NVDV dat intracutane testen of bloedonderzoek naar overgevoeligheid voor allergenen meestal niet geïndiceerd zijn bij mensen met constitutioneel eczeem. Kinderen met constitutioneel eczeem hebben vaak wel een reactie op een allergeen, maar dit is klinisch niet relevant. Intracutane testen hebben alleen een plek in het zorgtraject als sprake is van acute verergering van het eczeem na het eten van bepaalde voedingsmiddelen. VWS gaat hier nu extra op inzetten met het project *Gepast Gebruik*, waarvoor kwartiermaker prof. dr. Sjoerd Repping is aangesteld. Daarnaast is het gegeven dat er voor 50% van alle medische behandelingen geen hard wetenschappelijk bewijs is te vinden in de literatuur. Dat wil niet zeggen dat die behandelingen geen effect hebben, maar zorgverzekeraars interpreteren dat graag als ‘behandelingen zijn niet effectief’. De maatregel van het Zilveren Kruis inzake de vergoeding voor lichttherapie bij eczeem is daarvan een voorbeeld. Om te voorkomen dat alle behandelingen, waar wij weinig bewijs voor hebben uit het basispakket verdwijnen, is onze kennishiaten-agenda en het recent opgerichte consortium LACUNE, bedoeld voor zorgevaluatieonderzoek, van groot belang.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem en beleidsadviseur Beroepsbelangen NVDV



### PRAKTIJKVARIATIE EN TAAKHerschikking

Twijfels over de zinnigheid van geleverde zorg wordt ook ingegeven door praktijkvariatie. Als de ene dermatoloog actinische keratosen voor 90% goed kan behandelen met stikstof terwijl een andere dermatoloog voor 90% van die patiënten de veel duurdere behandeling PDT gebruikt, dan rijst de vraag of dit laatste doelmatig is. Onze opdracht is om zo effectief mogelijk te zijn tegen zo gering mogelijke kosten. Alle medisch specialisten die veel dure behandelingen uitvoeren, komen onder een vergrootglas te liggen en zullen zich daarvoor moeten verantwoorden.

Reductie van de zorgkosten is ook te realiseren door taakherschikking (taken uitbesteden aan paramedici) of substitutie (verschuiving van de zorg van de tweede naar de eerste lijn). De cijfers van VWS pleiten hier sterk voor: huisartsen vangen 80% van de zorgvragen op voor 3,9 miljard en 20% komt in de tweede lijn terecht en dat kost 27,9 miljard. Een voor de hand liggende conclusie is dat huisartsen veel goedkoper zijn en dat substitutie dus veel kan opleveren. Dat verklaart de politieke druk om zoveel mogelijk laagcomplexiteit zorg in de eerste lijn te houden, dan wel zo snel mogelijk weer daarheen terug te sturen vanwege kostenbesparing. Op die manier is de diabeteszorg al grotendeels uit het ziekenhuis verdwenen. Voor de dermatologie is het grootste probleem de kennis van de huisarts en de kunst van het kijken. Vaak voorkomende huidproblemen kunnen huisartsen behandelen, op voorwaarde dat zij het huidprobleem hebben herkend of dat ze na het stellen van de diagnose de behandeling overnemen van de dermatoloog. Een eenmalig, adviserend consult door een dermatoloog of teleconsult kan dit probleem mogelijk tackelen.

### STROOMLIJNING ZORGPADEN

Er is natuurlijk niets op tegen na te denken of anderen delen van het zorgproces kunnen uitvoeren. VGZ introduceerde hiervoor de termen *Zinnige Zorg* en *Kwaliteit als Medicijn* en ze gebruiken hiervoor ideeën van medisch specialisten om zorgpaden beter te stroomlijnen en goedkoper te maken. Een voorbeeld uit ons vakgebied is de complexe wond. In Nederland zijn er te veel patiënten met slecht genezende wonden. Samen met zorgaanbieders gingen een aantal pilots van start. De resultaten zijn opvallend: een complexe wond kan vele malen sneller genezen door een andere werkwijze. Een goede

inschatting van wonden, het in de gaten houden van de genezing en het vergroten van kennis over wonden bij huisartsen en thuiszorgorganisaties versnelt het genezingsproces van een ulcus cruris met gemiddeld 20 weken, bij een gemiddelde besparing per patiënt van ongeveer € 700 (materiaal en zorg). Ook het Zorginstituut is bezig om zorgprocessen per ICD10-domein door te lichten om te kijken waar er verbetering en bezuiniging haalbaar is. In 2015 was de oncologie aan de beurt, waarbij men de nacontrole van het basaalcelcarcinoom onder de loep nam. Er is een onderzoeksvraag uitgezet, uitgevoerd door het Erasmus MC. De conclusie was dat de richtlijn inzake de nacontrole al geoptimaliseerd was en verdere verbetering niet veel zou opleveren. Nu is het ICD-10 domein 'huid en subcutis' aan de beurt. De focus ligt op eczeem en psoriasis. In dat kader spreekt het Zorginstituut met allerlei stakeholders: dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten, zorgverzekeraars en patiënten. Wat dit gaat opleveren, zullen we moeten afwachten. Maar de NVDV is hier nauw bij betrokken en zal de leden tijdig informeren over de vervolgstappen van het Zorginstituut.

Als medisch specialist wil je het liefst gewoon patiënten behandelen en niet te veel nadenken over de kosten, maar zorgkosten zijn niet alleen de verantwoordelijkheid van de betalers. Ook de zorgaanbieders hebben hier een verantwoordelijkheid. Zoals te lezen staat in de *Artseneed* uit 2003: "(...) Ik ken mijn verantwoordelijkheid voor de samenleving en zal de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de gezondheidszorg bevorderen." Ook wij zijn verantwoordelijk voor het verstandig uitgeven van het zorggeld.

### LITERATUUR

1. Wammes JGG, Van den Akker-van Marle ME, Verkerk EW, et al. Identifying and prioritizing lower value services from Dutch specialist guidelines and a comparison with the UK do-not-do list. *BMC Medicine* 2016(14):196 - <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0747-7>.

---

### CORRESPONDENTIEADRES

Saskia de Mare

E-mail: s.demare@chello.nl



# Bedenktijd en informed consent

A.B. Halk | Fotografie: Shutterstock

Het bureau van de NVDV krijgt regelmatig vragen over een streng optredende handhaving door de IGJ in verband met mogelijk aangescherpte regels voor het naleven van het informed consent en een '24 uur bedenktijd'-regel bij planbare maar vooral cosmetische behandelingen. Hoe zit dat?

Enkele voorbeelden van vragen zijn:

- "Is het waar dat voor alle cosmetische behandelingen een bedenktijd van minimaal 24 uur is ingevoerd?"
- "Kan ik dan nog patiënten die bijvoorbeeld komen voor een shave van een dermale naevus in hetzelfde consult behandelen?"
- "Op welk moment moet de cliënt/patiënt het informed consent tekenen?"
- "Moet dit voor iedere behandeling, ook als een cliënt/patiënt steeds dezelfde behandeling ondergaat? En is hieraan dan iedere keer weer een bedenktijd verbonden?"
- "Kan een telefonisch consult gelden als eerste consult om de bedenktijd efficiënt (en patiënt/cliëntvriendelijker) in te passen?"

Voor de beantwoording van die vragen is inzicht nodig in de regels omtrent bedenktijd, ook wel afkoelingsperiode genoemd, en over het informed consent (in dit stuk voortaan aangeduid als geïnformeerde toestemming).

## REGELS OMTRENT BEDENKTIJD

De bedenktijd is de tijd tussen het moment dat de dermatoloog een behandeling voorstelt en de beslissing om de behandeling door te laten gaan. Hoe lang deze tijd moet zijn, hangt doorgaans af van de aard van de behandeling. Dat is momenteel vastgelegd in de 'eigen' kwaliteitsnormen. Dat is doorgaans ook de norm waarop de Inspectie zich bij handhaving baseert. Voor dermatologen geldt hiervoor momenteel het document: *Leidraad niet-verzekerde en cosmetische behandelingen in de*



Dermatoloog, Bergman Clinics, Amsterdam, namens de Domeingroep Cosmetische dermatologie

*dermatologische praktijk*. Hierin staan de volgende categorieën beschreven:

- Categorie 1:

Kleine ingrepen die in de praktijk eenheid uitgevoerd kunnen worden, al dan niet met plaatselijke verdoving; geen bedenktijd.

- Categorie 2:

Intermediaire ingrepen die uitgevoerd worden onder plaatselijke verdoving in de praktijk eenheid; bedenktijd 24 uur.

- Categorie 3:

Zwaardere ingrepen die onder plaatselijke/algehele verdoving in de praktijk eenheid uitgevoerd worden; bedenktijd 1 week.

De vraag die zich vooral aandient, luidt: “Klopt het dat voor alle cosmetische behandelingen recent een bedenktijd van minimaal 24 uur is ingevoerd?”

Het kwaliteitskader voor Cosmetische Geneeskunde, waarin landelijke afspraken beschreven staan over hoe de zorg binnen de cosmetische geneeskunde georganiseerd moet zijn, is in concept klaar. Zodra dit kwaliteitskader van kracht wordt, zal de IGJ op basis van dit document kunnen toetsen. In dit kwaliteitskader lijkt de onderverdeling in 3 categorieën, conform de leidraad van onder andere de NVDV, te blijven behouden. Voor verrichtingen vallend binnen categorie 1 zal dus geen bedenktijd gehanteerd worden.

Enkele delen staan echter nog ter discussie. Omdat de huidige categorieën voor bredere interpretatie vatbaar zijn, wil men op korte termijn pogen meer duidelijkheid te verschaffen over de indeling van specifieke behandelingen. Zodra hierover meer informatie beschikbaar komt, zal de NVDV dit naar haar leden communiceren. Vooralsnog dient onze leidraad als handvat.

Terugkomend op het voorbeeld van de shave van een dermale naevus, deze kan goed in categorie 1 vallen, terwijl een excisie van een naevus ook in categorie 2 zou kunnen vallen. Aangezien in het conceptkwaliteitskader dus geen strikte voorbeelden staan, is het belangrijk dat de dermatoloog zelf de in acht genomen afkoelingsperiode verantwoordt in het dossier. Bij patiënten die een cosmetische ingreep willen ondergaan, valt te overwegen ook voor een behandeling uit categorie 1, zoals een botoxbehandeling, een afkoelingsperiode af te spreken. Daarmee vermijdt u ‘impulsaankopen’ en vermindert u de kans op teleurstelling.

### **REGELS OMTRENT GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING**

Wat betreft geïnformeerde toestemming geldt het volgende. De wet geeft aan dat ter totstandkoming van een behandelingsovereenkomst voor verrichtingen de toestemming van de patiënt vereist is. Zonder toestemming is er sprake van een ongeoorloofde inbreuk op de integriteit van een patiënt. Om rechtsgeldig toestemming te kunnen geven, heeft de patiënt goede informatie nodig. De informatieplicht van de arts en het toestemmingsvereiste vormen een twee-eenheid, hetgeen aangeduid wordt met het begrip ‘geïnformeerde toestemming’. Een arts moet dus, alvorens toestemming te vragen, de patiënt eerst informatie geven over het voorgenomen onderzoek of de voorgestelde behandeling. Dit dient in ieder geval mondeling

Een arts moet dus,  
alvorens toestemming te vragen,  
de patiënt eerst informatie geven  
over het voorgenomen onderzoek  
of de voorgestelde behandeling.  
Dit dient in ieder geval mondeling  
te gebeuren.

te gebeuren. Als er ook schriftelijke informatie (voorhanden) is, kan de arts die informatie meegeven. Op basis van de wetgeving (WGBO en Wkkgz) is er géén verplichting om de informatie altijd schriftelijk mee te geven, al dient dit wel te gebeuren op verzoek van de patiënt. Er bestaan geen voorschriften omtrent de manier waarop de arts de patiënt mondeling informeert. Telefonische of digitale voorlichting is dus ook mogelijk maar stelregel is dat de behandelaar/zorgverlener de patiënt zélf informeert en om toestemming vraagt. Als is voldaan aan de geïnformeerde toestemming kan de arts dat optekenen/aankruisen in het digitale dossier. Het is dus geen wettelijke vereiste een door de patiënt ondertekend formulier aan het dossier toe te voegen (de manier waarop men in de praktijk het begrip ‘informed consent’ vaak hanteert). Een dergelijk formulier toont natuurlijk wel extra aan dat de patiënt nadrukkelijk heeft aangegeven de informatie te hebben begrepen, hetgeen in lastige situaties geen kwaad kan.

*Met dank aan mr. Saskia Otters (FMS) voor haar advies.*

---

### **CORRESPONDENTIEADRES**

Anne Berthe Halk

E-mail: ab\_halk@hotmail.com



## Karlijn Mulder

Fotografie: Mark Wolkotte

Karlijn Mulder (35) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en rondde de opleiding dermatologie af in 2016 aan het LUMC. Momenteel werkt zij bij DC klinieken in Amsterdam. Zij is één van de frontvrouwen van de Commissie PR en Media van de NVDV. Daarnaast is zij voorzitter van het Campagneteam Wereldpsoriasisdag en, last but not least, sinds 31 mei moeder van dochter Laurie. Een kort vraaggesprek tussen het verschonen van luiers door.

### **Is moeder en huisvrouw zijn een vak?**

“Vanuit het perspectief van mijn jonge moederbrein is elke vrouw die is bevallen een held. Zeker als je meerdere kinderen thuis hebt, kan ik me voorstellen dat het een druk huishouden is en in wezen een baan op zichzelf. Gelukkig is het in de huidige maatschappij, anders dan voorheen, beter mogelijk om naast moederschap ook je carrière vorm te geven.”

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

“Een latere liefde. Als geneeskundestudent deed ik onderzoek naar congenitale hartafwijkingen en later bij plastische chirurgie. Na mijn studie geneeskunde werkte ik aanvankelijk als anios bij chirurgie. Ik was gecharmeerd van fijn-snijdende vakken, waarbij dermatologie mij het meest aansprak. Nog steeds! De combinatie van beschouwen en snijden, de patiëntpopulatie, de vlotheid van het vak, de sociale impact van huid-aandoeningen en gewoonweg omdat de huid een prachtig orgaan is. Ik werk vooral in de omgeving van Amsterdam en vind het fascinerend om de diversiteit aan mensen te zien als mede te ervaren hoe verschillend iedereen zijn huid beleeft.”

### **Wat doe je graag in je vrije tijd?**

“Ik heb een zeilboot en we golfen graag. Hoe we dit op termijn gaan vormgeven met een baby, is nog de vraag. Laurie heeft haar vuurdoop net achter de rug; ze ging mee naar een golfbaan in de Ardennen en heeft gelukkig continu geslapen.”  
Als toegift volgt een knipoog en typerende Karlijn-schaterlach: “Een droombaby.”

### **Waarvoor mogen ze je 's nachts wakker maken?**

“Voor best veel eigenlijk: een mooi verhaal, lekker eten. Op dit moment dwingt een smakkende, hongerige baby mij regelmatig om op te staan, maar haar grote glimlach maakt alles goed.”

### **Je bent al een paar jaar lid van de PR Commissie. Wat is jouw drijfveer daarvoor en hoe belangrijk is PR voor de beroepsgroep dermatologen?**

“Ik denk dat het uitermate belangrijk is om je als beroepsgroep op een gepaste wijze te profileren, zowel bij collega-artsen, professionals met raakvlakken in de dermatologie als het algemene publiek. Kenbaar maken dat wij de kennis en kunde hebben als dé huidspecialisten, awareness creëren rondom huid-aandoeningen en soms een onderwerp op de politieke agenda zetten. Persoonlijk spreekt mij het maatschappelijke aspect het meest aan.”



### **Is het een luxe of een noodzaak?**

“Hoe wij het nu vormgeven, past bij het huidige klimaat in de medische wereld.”

### **Hoe kunnen individuele dermatologen bijdragen aan een goede PR voor dermatologie?**

“Elke dermatoloog is in feite een ambassadeur voor het vak. Dit kun je vormgeven in je dagelijkse omgang met patiënten en door een goede band te onderhouden met de huisartsen, maar ook bijvoorbeeld via deelname aan een werkgroep of een actieve rol spelen binnen de beroepsvereniging of zorginstelling. Sommige dermatologen zijn actief online of schrijven columns. Ik denk dat iedere dermatoloog op zijn eigen manier kan bijdragen aan de positie van dermatologen.”

### **Wat is het belang van Wereldpsoriasisdag?**

“Onze campagne is erop gericht meer begrip te creëren voor psoriasis. Een aandoening die bij het grote publiek relatief onbekend blijft ondanks de mate waarin het voorkomt. Onze focus ligt bij jongvolwassenen, de leeftijd waarop je veel mensen ontmoet en jezelf ontwikkelt, waardoor zichtbare huidafwijkingen veel impact kunnen hebben op je (sociale) leven. Door het verspreiden van informatie leidt onze campagne hopelijk tot kennisvermeerdering en daardoor een betere, maatschappelijke acceptatie.”

### **Heb je een guilty pleasure en zo ja wat?**

“Ik ontbijt in het weekend met thee en chocolade op bed. En bij het lezen van een nieuwsapp, pak ik graag de roddel en achterklap even mee uit nieuwsgierigheid...”

### **Wat doe je als vrienden of bekenden een raar plekje op hun huid willen laten zien?**

“Elke dermatoloog krijgt af en toe de vraag om naar plekjes en vlekjes te kijken en ik ontvang regelmatig foto's per app. Als ik kan helpen, doe ik het graag, maar lang niet altijd zijn de foto's voldoende scherp om een degelijk advies te kunnen geven. Ik probeer in ieder geval mee te denken en verwijs eventueel naar een collega voor een live beoordeling.”

### **Hoe is jouw persoonlijke verhouding tot de eigen huid?**

Speels: “Prima, ik zit lekker in mijn vel.”

### **Stel dat je ineens over een nieuwe goede eigenschap kon beschikken, welke zou dat dan zijn?**

Zonder enige aarzeling: “Geduld.”