

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 1250.

Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, dr. T.M. Le

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

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. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

HPV-vaccinatie tegen condylomata acuminata?	159
PR-beleid voor vereniging én individuele leden	164
Resultaten enquête diphencyprone bij alopecia areata	167
Stichting Dermatologie Project	169
Mozambique heeft doelstelling bereikt	169
De tegens & tegens van de zonnebank	170

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Livedo racemosa en cutane ulceratie als manifestaties van essentiële trombocytose	174
Het spoelcelmelanoom	179
Een jongen met een niet-lethale incontinentia pigmenti	181

DERMATOPATHOLOGIE

184

PRAKTIJKVOERING

Kwali-tijd in de praktijk	185
---------------------------	-----

DERMATOSCOPIE

191

VERENIGING

Commotie over vergoedingen: een terugblik plus een voorstel	192
---	-----

PROEFSCHRIFTEN

Handeczeem: behandeling & contactallergieën	195
<i>P</i> -fenyleendiamine; inzichten in penetratie, sensibilisatie en elicitatie	197
Complications after permanent soft-tissue fillers	200

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een ongewone presentatie van een veelvoorkomende huidaandoening	203
De ziekte van fox-fordyce (apocriene miliaria)	205

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Aristides Zinelis. Dit schilderij, 'Together - Mazi', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

HPV-vaccinatie tegen condylomata acuminata?

I. Koelemij¹, T.W. van den Akker²

¹ Dermatoloog, polikliniek Rijswijk/Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag/Leidschendam

Correspondentieadres:

Ilse Koelemij

E-mail: ilsekoelemij@gmail.com

De diagnose condylomata acuminata (CA), genitale wratten (figuur 1) wordt in de praktijk van de dermatoloog vaak gesteld. De afgelopen jaren werd bij centra voor seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) en huisartsen een stijging van het aantal patiënten met CA vastgesteld (figuur 2).¹ Er werd eveneens een stijging gezien van urogenitale chlamydia-infecties en herpes genitalis. De incidentie van de overige soa's bleef de laatste jaren ongeveer gelijk.² De meest recente incidentiecijfers van CA in Nederland werd voor 2006/2007 geschat op 85,8 en 121,6 per 100.000 voor respectievelijk mannen en vrouwen.³ Geconfronteerd met de stijging van CA-patiënten op onze poliklinieken ontstond behoefte aan een effectievere bestrijding van CA. Met name werd hierbij gekeken naar een mogelijke rol voor HPV-vaccinatie. Hieronder leest u het resultaat van ons onderzoek.

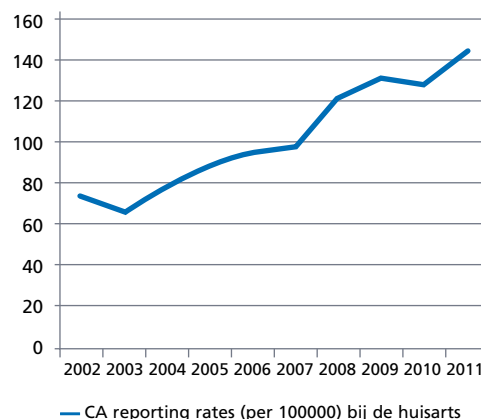


Figuur 1. Condylomata acuminata op de penis (Van der Waal RIF, Neumann HAM. Praktische dermatologie, Klinische atlas met 470 afbeeldingen in kleur. Houten: Prelum uitgevers; 2011)

CA worden veroorzaakt door epidermale infecties met humaan papillomavirus (HPV) en worden vrijwel altijd overgebracht door geslachtsverkeer. HPV-typen 6 en 11 veroorzaken ongeveer 90% van de CA. Van de patiënten klaart 90% de infectie binnen twee jaar, waarna de wratten dus verdwenen zijn.⁴ De recente NHG standaard *Het soa-consult* vermeldt dat men kan afwachten of behandelen, maar geeft hier geen advies over.⁵ Recidieven van CA komen veel voor. Veel is onduidelijk over het natuurlijk beloop van HPV-infecties.⁶ Een hypothese is dat de geklaarde HPV-infectie latent aanwezig blijft in de cel waarbij het HPV-DNA niet meer detecteerbaar is. Mogelijk kan later reactivatie optreden. Onduidelijk is of de natuurlijke immuunrespons na HPV-infectie herinfectie met hetzelfde HPV-type kan voorkomen. Waarom worden intensieve behandelmethoden gebruikt om deze selflimiting infectie te behandelen? Het antwoord op deze vraag ligt waarschijnlijk in het feit dat patiënten met CA een afname van kwaliteit van leven ervaren.⁷ Gevoelens van schaamte en angst zorgen ervoor dat patiënten vaak hulp zoeken voor deze onschuldige infectie.

KOSTEN BEHANDELING CA

Conventionele behandelingen zoals cryotherapie, podophyllotoxine, podophylline, trichloorazijnzuur, elektrocoagulatie, 5 fluorouracil crème, imiquimod crème en sinecatechines zalf worden frequent en met wisselend succes toegepast. Minder gebruikte



Figuur 2. Stijgende reporting rates van CA bij de huisarts sinds 2002.

behandelingen zijn interferon-alfa en cidofovir. Meerdere polikliniekbezoeken zijn meestal noodzakelijk. De behandelingen brengen hoge kosten met zich mee. Schattingen over de gemiddelde kosten van behandeling van CA in Nederland (tussen 2007 en 2009) zijn 114 euro voor vrouwen en 106 euro voor mannen bij de huisarts en 285 euro in soa-centra.³ In enkele Europese landen zijn ook schattingen gedaan van de totale kosten van behandeling van CA. In Engeland werden de kosten geschat op 37 miljoen euro per jaar (2004), in Duitsland op 54,1 miljoen euro per jaar (2005) en in Spanje op 59,6 miljoen euro (2005).⁸⁻¹⁰ Voor Nederland ontbreken dergelijke totaalcijfers. De vraag rees in dit verband of vaccinatie tegen HPV een effectieve strategie zou kunnen vormen bij de behandeling en preventie van CA.

HPV-VACCINATIE

In 2010 werd in Nederland gestart met HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma voor 12-jarige meisjes ter preventie van cervixcarcinoom. In Nederland wordt gevaccineerd met een recombinant humaan papillomavirus bivalent vaccin (Cervarix; GlaxoSmithKline) dat beschermt tegen HPV-typen 16 en 18. Deze HPV-typen zijn verantwoordelijke voor 70% van de cervixcarcinoomgevallen. Er is ook een recombinant humaan papillomavirus quadrivalent vaccin op de markt dat beschermt tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil; Sanofi Pasteur/ Merck Sharp & Dohme).

In Australië, Duitsland, Denemarken en Engeland wordt dit vaccin gebruikt in het vaccinatieprogramma ter preventie van cervixcarcinoom. Deze vaccins werken preventief tegen HPV-infecties. Wij vroegen ons af of deze vaccinaties ook curatief werken en kunnen worden ingezet voor de behandeling van CA, waarbij dus al een infectie met HPV aanwezig is? Voorts, zou vaccinatie een herinfectie met hetzelfde HPV-type kunnen voorkomen? Voor antwoorden hebben we ons gericht op de beschikbare literatuur. De genoemde vaccins genereren neutraliserende antistoffen tegen het L1 *virus-like particle* (VLP). Deze VLP's zijn typespecifiek. Vaccinatie verhoogt de antistofrespons aanzienlijk bij patiënten die reeds een HPV-infectie geklaard hebben. HPV-vaccinatie veroorzaakt niet alleen een B-celrespons met antistofproductie maar ook een L1 specifieke T-celrespons met proliferatie van CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen en productie van Th1- en Th2-type cytokines.¹¹ Voor de resolutie van een virale infectie is vooral de celgemedieerde immuunrespons belangrijk.

THERAPEUTISCH EFFECT HPV-VACCINS OP CA

Wij verrichtten een systematisch literatuuronderzoek (januari 2005 tot augustus 2014) naar het therapeutisch gebruik van het recombinant HPV-bivalent vaccin (bivalent vaccin) en het recombinant HPV-quadrivalent vaccin (quadrivalent vaccin) bij

CA in PubMed en Embase. Als zoektermen werden gebruikt: *condylomata acuminata*, *genital wart*, *venereal wart*, *human papilloma virus vaccin* L1, type 6, 11, 16, 18, Gardasil, Cervarix, bivalent hpv, quadrivalent hpv, *therapy*.

Na selectie bleven slechts drie artikelen over die voldeden aan de zoektermen.¹²⁻¹⁴ Hierop baseren wij de hier genoemde informatie. Ook bespreken wij enkele artikelen die niet geheel voldeden aan de zoekcriteria maar wel interessant waren. Het bivalente vaccin wordt in geen enkele studie therapeutisch gebruikt voor CA, hetgeen begrijpelijk is vanuit de theorie dat het geen bescherming biedt tegen de voor CA kenmerkende HPV-typen 6 en 11. Er is één casereport met een goed effect van het therapeutisch gebruik van het quadrivalente HPV-vaccin bij perianale CA. Dit casereport betreft een 46-jarige man met diabetes mellitus met sinds vijf weken bestaande exofytische CA periaanaal, die snel groeiden ondanks behandeling met imiquimod crème. Na eenmalige vaccinatie met quadrivalent vaccin verdwenen de CA binnen vier weken.¹² Er werden nog enkele casereports gevonden waarbij het quadrivalente vaccin bij verrucae vulgares werd gebruikt. Een voorbeeld is een casereport van een 31-jarige man met sinds jaren multiële therapieresistente verrucae vulgares aan de handen, bij wie acht maanden na start van vaccinatie met drie doses quadrivalent vaccin (0, 2 en 6 maanden) een complete remissie van de wratten te zien was.¹⁵ Rekening moet worden gehouden met natuurlijke resolutie van de infecties. Een retrospectieve analyse van twee gerandomiseerde en gecontroleerde studies met quadrivalent vaccin (FUTURE I en II studies)¹³ gaat in op het gebruik van quadrivalent vaccin in combinatie met reguliere behandeling voor CA. Er werden minder recidieven van CA gezien na behandeling in combinatie met vaccin in vergelijking met behandeling in combinatie met placebo. Deze resultaten waren echter statistisch niet significant.¹³ Uit een recente caseserie (zes patiënten) van therapeutisch gebruik van quadrivalent vaccin bij CA bleek dat hiervan geen therapeutische werkzaamheid kon worden aangetoond. Na ablatie van CA met elektrocauterisatie werd na driemaal vaccinatie met quadrivalent vaccin binnen zes maanden bij alle zes patiënten een recidief waargenomen met CA van hetzelfde subtype.¹⁴ Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat herinfectie met hetzelfde subtype niet kan worden voorkomen met vaccinatie met quadrivalent vaccin op moment van behandeling. De vraag is echter of met elektrocauterisatie daadwerkelijk klaring van het virus is opgetreden of dat er sprake is van latent aanwezig blijven van het virus. In dat geval is er geen sprake van herinfectie, maar reactivatie van het virus.

Twee gerandomiseerde trials bij vrouwen met reeds bestaande HPV-infectie (type 16 en 18) lieten zien dat HPV-vaccinatie met bivalent of quadrivalent vaccin de klaring van de HPV-infectie niet versnelde.^{16,17} Bij deze trials is gekeken naar HPV-typen 16 en 18, maar waarschijnlijk kunnen dezelfde conclusies voor de HPV-typen 6 en 11 getrokken worden.

Geconcludeerd moet worden dat er anno 2014 geen bewijs is voor therapeutisch effect van quadrivalent of bivalent vaccin bij de behandeling van CA. Er wordt aan nieuwe therapeutische vaccins gewerkt, voornamelijk voor de behandeling van cervixcarcinoom. Twee vaccins werden ook voor de behandeling van CA getest. Een voorbeeld is het MVA-E2 vaccin, dat in Mexico is goedgekeurd voor gebruik. Dit vaccin werd in een studie met succes gebruikt bij behandeling van intra-urethrale CA bij mannen in Mexico. Dertig patiënten kregen het MVA-E2 vaccin wekelijks gedurende 4 weken in de urethra gespoten. Bij 20 controlepatiënten werd twee maal per week gedurende 4 weken 5% fluorouracil crème in de urethra aangebracht. Bij 28 van de 30 patiënten behandeld met het vaccin werden binnen 4 weken geen CA meer waargenomen. Tijdens de follow-up van 1 jaar werd geen recidief van CA gezien. In de controlegroep waren 13 van de 20 patiënten vrij van CA. Hiervan ontwikkelden 3 patiënten recidief van CA binnen 3 maanden.¹⁸

Uit de beginperiode van de ontwikkeling van therapeutische HPV-vaccins stamt het adjuvant HPV-Type 6 L2E7-vaccin. Een gerandomiseerde en gecontroleerde studie uit 2005 toonde aan dat dit adjuvant HPV-Type 6 L2E7-vaccin geen therapeutische werkzaamheid heeft als toevoeging bij reguliere behandelingen tegen CA. 457 patiënten met CA werden onderzocht. 320 patiënten met HPV 6 en/of HPV 11 werden geïncludeerd in 2 substudies (dubbelblind en placebogecontroleerd). 3 dosis van het vaccin of placebo werden toegediend samen met ablatieve behandeling of podophyllotoxine.¹⁹ Er is behoefte aan goed opgezette, gerandomiseerde, gecontroleerde studies naar de rol van HPV-vaccins bij de behandeling van CA.

PROFYLACTISCH EFFECT VAN HPV-VACCINS OP CA

Profylactisch blijkt het quadrivalente vaccin zeer goed te werken tegen CA.²⁰ In Australië worden sinds juli 2007 alle 12-jarige meisjes gevaccineerd met quadrivalent vaccin. Na invoeren van het vaccin werd een duidelijke afname van CA bij deze meisjes waargenomen. In de periode juli-december 2007 had 11,7% van de patiënten die een soa-centrum bezochten CA. Dit percentage daalde naar 4,8% in de periode juli-december 2009.²¹ Deze daling werd ook gezien in een recente studie uit Duitsland. Daar verminderde de incidentie van CA bij 15- tot 19-jarige vrouwelijke adolescenten van 316/100.000 in 2007 tot 242/100.000 in 2008.²²

In Nederland is in het Rijksvaccinatieprogramma gekozen voor vaccinatie met bivalent vaccin. Dit vaccin beschermt dus tegen HPV-typen 16 en 18 geassocieerd met cervixcarcinoom, maar niet tegen HPV-typen 6 en 11 geassocieerd met CA. Net zoals in veel andere landen is door de overheid bij de keuze voor het vaccin initieel geen rekening gehouden met de al dan niet aanwezige bescherming tegen CA. Het primaire doel van het vaccinatieprogramma is preventie van cervixcarcinoom. De

gedachte was dat bivalent vaccin een hogere kruis-reactiviteit ten opzichte van andere oncogene HPV-typen had en daarmee meer cervixcarcinomen zou voorkomen dan quadrivalent vaccin.²³ Gebleken is echter dat beide vaccins meer dan 95% effectiviteit vertoonden ter preventie van HPV 16- en 18-infecties en waarschijnlijk een levenslange bescherming bieden. Opvallend in dit verband is dat in Engeland in het vaccinatieprogramma in 2008 werd gestart met bivalent vaccin, maar dat men sinds september 2012 is overgestapt naar quadrivalent vaccin vanwege de bescherming tegen CA. Overigens liet een recente studie (2003) van Szarewski et al. toch enige ruimte voor mogelijke kruisbescherming van het bivalente HPV-vaccin tegen onder andere HPV-typen 6 en 11.²⁴ In Engeland werd sinds 2008 een afname van 20,8% van het aantal nieuwe gediagnosticeerde patiënten met CA gezien. Deze afname is gestart in de jaren waarin het bivalente vaccin nog werd gebruikt in het vaccinatieprogramma (2008-2012).²⁴ Een nieuw profylactisch nonavalent vaccin wordt momenteel getest in verschillende trials. Dit veelbelovende vaccin beschermt tegen HPV-typen 6/11/16/18/31/33/45/52 en 58.²⁵ Tabel 1 geeft een overzicht van de kenmerken van alle bovengenoemde vaccins.

CONCLUSIE

In de inleiding werd de vraag gesteld of vaccinatie tegen HPV een effectieve strategie zou kunnen vormen bij de behandeling en preventie van CA. Als conclusie van ons literatuuronderzoek kan worden gesteld dat er anno 2014 geen bewijs is voor de therapeutische werkzaamheid van bivalent of quadrivalent en andere typen HPV-vaccin bij de behandeling van CA. Nieuwe HPV-vaccins zijn in ontwikkeling waarvan een enkele therapeutisch effectief lijkt. Daarentegen werkt HPV-vaccinatie met quadrivalent vaccin wel preventief ter voorkoming van CA. Kennelijk zijn de thans beschikbare HPV-vaccins minder effectief in het induceren van een celgemedeerde, therapeutische respons dan in het induceren van een profylactische antistofrespons. Profylactisch gebruik van het quadrivalente vaccin lijkt een effectieve strategie om de stijging van CA-incidentie om te buigen in een daling. Vervanging van het bivalente vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma door het quadrivalente HPV-vaccin om niet alleen bescherming tegen cervixcarcinoom maar ook tegen CA te bewerkstelligen zou overwogen moeten worden. Als eerste stap zou hiervoor gekeken moeten worden naar een mogelijke prevalentiedaling van CA in Nederland sinds de invoering van het bivalente vaccin, zoals deze werd gesuggereerd in de Engelse situatie.

LITERATUUR

1. Soetens LC, Koedijk FDH, Broek IVF van den, Vriend HJ, Coul ELM op de, Sighem AI van, et al. Seksueel overdraagbare aandoeningen, waaronder hiv, in Nederland in 2012. *Infectieziekten Bulletin* 2013;24:291-3.

Tabel 1. Kenmerken HPV-vaccins bij CA.

Naam vaccin	Bescherming tegen	Succespercentages	Voordelen m.b.t CA	Nadelen m.b.t CA
Cervarix (bivalent vaccin)	HPV-typen 16 en 18	therapeutisch geen effect preventief werkt zeer waarschijnlijk niet preventief tegen CA, echter bij gebruik Cervarix in vaccinatieprogramma werd toch afname van CA gezien	-	geen bescherming tegen HPV-typen 6 en 11
Gardasil (quadrivalent vaccin)	HPV-typen 6, 11, 16 en 18	therapeutisch 1 case report preventief bijna 100% effectiviteit voor CA op basis van HPV-typen 6&11, 83% voor alle CA	naast bescherming tegen Cervix carcinoom ook bescherming tegen CA	-
V503 Nonavalent vaccin	HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58	therapeutisch geen gegevens preventief wordt momenteel onderzocht in RCT's	bescherming tegen veel HPV-typen	nog weinig ervaring mee effectiviteit tegen oncogene typen mogelijk lager (85%) levenslange bescherming? duurder?
Adjuvant HPV-Type 6 L2E7 vaccin	HPV-type 6	therapeutisch geen effect preventief niet onderzocht	-	geen effect
MVA-E2 vaccin	simuleert HPV E2 wat de expressie van HPV E6 en E7 oncogenen onderdrukt antistoffen en cytotoxische T-cellen tegen HPV-geïnfecteerde cellen Niet type specifiek	therapeutisch veelbelovend preventief werkt waarschijnlijk ook preventief	ook effectief tegen CIN laesies werkt waarschijnlijk ook preventief voor CA	nog relatief weinig ervaring toedieningsweg

2. Broek IV van den, Verheij RA, Dijk CE van, Koedijk FD, Sande MA van der, Bergen JE van. Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract* 2010;11:39.
3. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturuwa ED, Vrij EL de, Nijman HW, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013;13:75.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicalvaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
5. Bergen JEAM van, Dekker JH, Boeke AJP, Kronenberg EHA, Spruit R van der, Burgers JS, et al. Dutch College of General Practitioners' guideline STD consultation (first revision). *Huisarts Wet* 2013;56:450-63.
6. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history.

- J Clin Invest* 2011;121:4593-8.
7. S  n  cal M, Brisson M, Maunsel E, Ferenczy A, Franco EL, Ratnam S, et al. Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect* 2011;87:209-15.
 8. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah K. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24:35-41.
 9. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesekeing F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008;8:76.
 10. Castellsagu   X, Cohet C, Puig-Tintor   LM, Olmos Acebes L, Salinas J, San Martin M, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health* 2008;19:106-10.
 11. Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al. Cellular Immune Responses to Human Papillomavirus (HPV)-16 L1 in Healthy Volunteers Immunized with Recombinant HPV-16 L1 virus-Like Particles. *J Infect Dis* 2003;188:327-37.
 12. Lee HJ, Kim JK, Kim DH, Yoon MS. Condyloma acuminatum treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine (types 6, 11, 16, 18). *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):e130-2.
 13. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
 14. Kreuter A, Wieland U. Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case series of immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:179-80.
 15. Venugopal SS, Murrell DF. Recalcitrant cutaneous warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine (types 6,11,16 and 18) in a developmentally delayed, 31-year-old white man. *Arch Dermatol* 2010;145:475-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huid-arts.info.

SAMENVATTING

De behandeling van condylomata acuminata (CA) kost veel geld en is tijdrovend. Wij vroegen ons af of HPV-vaccinatie een effectieve behandeling is van CA. In een systematisch literatuuronderzoek vonden wij dat het quadrivalent vaccin (beschermend tegen HPV 6, 11, 16 en 18) en bivalent vaccin (beschermend tegen HPV 16 en 18) en andere vaccins geen therapeutische werking hebben bij de behandeling van CA. Nieuwe HPV-vaccins worden momenteel onderzocht. Er is behoefte aan goed opgezette gerandomiseerde en gecontroleerde studies. Bij profylactisch gebruik van het quadrivalent HPV-vaccin wordt een substantiële daling van de CA-incidentie bij gevacineerde patiënten in onder andere Australië, Duitsland en Engeland gezien. Geconcludeerd kan worden dat tot op heden HPV-vaccinatie niet therapeutisch werkzaam is. Het profylactisch gebruik van het quadrivalent HPV-vaccin lijkt de stijging in incidentie van CA om te buigen in een daling.

TREFWOORDEN

condylomata acuminata – HPV-vaccinatie – therapeutische werking

SUMMARY

The treatment of condylomata acuminata (CA) is expensive and time consuming.

We questioned whether HPV vaccination could be an effective strategy in the treatment of CA. In a systematic literature review it was found that both quadrivalent vaccine (protecting against HPV 6, 11, 16 and 18) and bivalent vaccine (protecting against HPV 16 and 18) as well as other HPV vaccines were not effective therapeutically in the treatment of CA. New HPV vaccines are being studied. However well set up randomized controlled studies are needed. A substantial decline in diagnosed cases of CA in vaccinated young women has been observed in Australia, Germany and England, when using the quadrivalent vaccine prophylactically. In conclusion, until now HPV vaccination is not therapeutically effective in the treatment of CA. However, the prophylactic use of the quadrivalent HPV vaccine seems to be a promising strategy to decrease the incidence of CA.

KEYWORDS

condylomata acuminata – HPV vaccination – therapeutic value

PR-beleid voor vereniging én individuele leden

J.B. Terra¹, K-P. de Roos²

¹ Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, en voorzitter van de PR-commissie NVDV

² Dermatoloog, Dermapark, Uden en voorzitter NVDV

Correspondentieadres:

Dr. Jorrit Terra

E-mail: j.b.terra@umcg.nl

Sinds het najaar van 2013 voert de NVDV een actief PR-beleid. Dat doen we door planmatig de interne en de externe communicatie te stroomlijnen. Het bestuur stelde een PR-commissie in met als doel de rol van dermatologen als orgaanspecialist te benadrukken en te bewaken. De NVDV heeft geïnvesteerd in training en opleiding van 'woordvoerders' voor de diverse aspecten van ons vak (media- en presentatietraining). De PR-commissie voert inmiddels een actief beleid, en neemt niet langer een afwachtende houding aan. De eerste resultaten van dit actieve beleid hebben we rond de EADV geboekt: positieve aandacht in de landelijke en lokale pers voor ons vak en onze dermatologen. Maar ook individuele dermatologen kunnen, als de pers hen benadert, voor ondersteuning terecht bij de PR-commissie. Dit artikel is mede bedoeld om daar bekendheid aan te geven.

Waarom een PR-beleid? Dermatologen vormen een relatief kleine beroepsgroep, en worden daardoor gemakkelijk overgeslagen door de pers. En hoe wel plastisch chirurgen en reumatologen kleinere groepen vormen, hebben zij toch een betere 'performance' én een goede pers. Zij begrijpen het belang van een goede pers en investeren daar dan ook in. Wij vrezen dat te veel collega-dermatologen het op één of andere manier niet zo belangrijk vinden wat de omgeving van ons denkt. Dat is een inschattingsfout, want het is de (politieke) omgeving en de publieke arena die sterk bepalen wat er gebeurt. Bovendien is de wereld om ons heen veranderd en kan één enkel twitterbericht een hele cascade aan media-aandacht veroorzaken, zowel positief als negatief. Aan die bewustwording – die ook een cultuurslag mag heten – willen wij hard werken. Binnen dat PR-beleid koesteren we twee uitgangspunten: iedere dermatoloog (maatschap/ afdeling) is een ambassadeur van het vak én dermatologen

spreeken zoveel mogelijk met één stem vanuit een gemeenschappelijke visie. Het is een wisselwerking: de vereniging dient de belangen van de individuele leden, en de individuele leden dragen bij aan het belang van de NVDV. Om die reden zijn enkele spelregels opgesteld over de omgang met de media. Deze werden tijdens de ALV van 28 november vastgesteld. Doelstelling is de contacten met de media gestructureerd en goed te laten verlopen, opdat elk mediaoptreden kan bijdragen de Nederlandse dermatologie te profileren. De belangrijkste spelregels zetten we hier op een rij.

SPELREGELS

Mediaverzoeken

- Verzoeken die binnenkomen bij de NVDV gaan in principe door naar één van de woordvoerders per thema of subspecialisme.
- Als landelijke media individuele dermatologen benaderen, kunnen zij dat verzoek uiteraard honoreren. Wij vragen wel dat de betrokken dermatologen dit afstemmen met de PR-commissie. De PR-commissie kan de benaderde dermatoloog laten vervangen (indien gewenst), bijstaan, van advies voorzien en informeren over actuele NVDV-standpunten.
- Verzoeken van regionale media aan individuele dermatologen kunnen gehonoreerd worden. Hij/ zij kan de PR-commissie consulteren voor advies, bijstand en/of vervanging (indien gewenst).

Wanneer moet iets wel worden afgestemd en wanneer is dat niet nodig?

Alles met betrekking tot het NVDV-beleid en alles wat gevoelig kan liggen binnen de dermatologie verdient afstemming. Het gaat dan vooral over onderwerpen waarvoor de NVDV standpunten en veldnormen uitbracht of onderwerpen waarover het bestuur in gesprek is of onderhandelt met huisartsen, andere medisch specialisten, zorgverzekeraars, Zorginstituut Inspectie, VWS. Maar men kan daarbij ook denken aan onderwerpen die raken aan andere beroepsverenigingen.

Persoonlijke mening over standpunten NVDV

Standpunten van de NVDV komen soms via een lange route tot stand en mede op basis van consensus onder de leden. Als iemand het niet eens is met

een officieel standpunt van de NVDV, is het ongewenst dat men zich hierover naar buiten negatief uitlaat. De discussie daarover vindt immers plaats in eigen kring, bijvoorbeeld op het besloten deel van de website van de NVDV of op de ledenvergadering. Wat te doen als media onze leden, aspirant-leden, buitengewone leden, rustende leden of ereleden benaderen inzake een actuele dermatologische kwestie? Of hun commentaar hierop vraagt? Het dringende advies is: neem contact op met de PR-commissie volgens de regels die boven genoemd zijn onder 'mediaverzoeken'. Hoewel dit niet geldt voor publicaties van wetenschappelijke aard en wetenschappelijke voordrachten, kan het voorkomen dat een onderzoeksresultaat wel gevolgen kan hebben voor de gehele beroepsgroep. Ook bij twijfel staan daarom de leden van de PR-commissie voor u klaar.

Persoonlijke mening over NVDV-leden

Het kan natuurlijk voorkomen dat leden onderling van mening verschillen over een bepaald onderwerp. Algemene omgangsvormen gelden natuurlijk ook hier en een dermatoloog laat zich daarom in woord en geschrift niet onnodig grievend uit over collega's of instanties. Bij een geschil met een collega-dermatoloog is het ongewenst dit te ventileren in de media. Daarvan kan de hele beroepsgroep immers schade ondervinden. In voorkomend geval kan men daarom beter contact opnemen met het bestuur.

CHECKLIST EN TIPS

Aan deze spelregels is een document gekoppeld: *Tips in omgang met de media*. Een praktische checklist hoe om te gaan met de media. Cruciaal daarbij is vooral een goede voorbereiding. Deze checklist volgt als afsluiting van dit artikel en staat ook op het besloten deel van de website van de NVDV.

De twee meest belangrijke adviezen lichten we eruit:

- Zoek een geschikt moment voor het gesprek. Verzeker jezelf van voldoende voorbereidingstijd: journalisten hebben altijd haast, maar claim wel tijd om je goed op het gesprek voor te bereiden, zonder de druk van een volle wachtkamer.
- Meewerken aan een interview is geen plicht, maar een gunst.

We willen dermatologen nog drie afsluitende tips geven. Ten eerste: *veel oefenen*. 'Doen', is het devies. Hoe meer men oefent, hoe meer ervaring en (zelf) vertrouwen men krijgt. Als het enigszins lukt, oefen dan ook eens in een studio met echte praktijksituaties. Ten tweede: *Weet wie u bent!* Niemand zit te wachten op een stukje toneel of een uit het hoofd geleerd verhaal. De journalist komt bij de dermatoloog langs als expert of voor duiding van het nieuws. Maak gebruik van de eigen kwaliteiten en kennis, en benut de eigen sterke kanten! Voor een journalist is de ideale persoon om te interviewen toegankelijk,

het citeren waard, en deskundig. Ten derde: *Houd de regie in handen!* Journalisten zijn net mensen. Ook in de omgang met de media gelden de normale omgangsregels. Geef dus op een vriendelijke en duidelijke manier aan wat uw wensen zijn en waar u wel en niet aan wilt meewerken. Dit geldt voor het interview maar bijvoorbeeld ook voor de locatie van het gesprek of opnames.

HOE VERDER?

Hoe ziet het PR-beleid eruit voor 2015? Grosso modo zetten we de volgende lijnen uit:

- *Proactief persbeleid*: vaker dan voorheen nemen we zelf het initiatief tot het versturen van persberichten en zullen we standpunten innemen die van belang zijn voor dermatologie en dermatologen. Daarnaast willen we actief onze leden steunen in de omgang met de media.
- *Woordvoerderbeleid*: zoals al eerder gemeld hebben we woordvoerders benoemd en getraind. Deze zijn voor drie jaar benoemd en de NVDV past de lijst aan als de actualiteit daartoe aanleiding geeft.
- *Sociale media*: medio 2014 zijn we gestart met een actief twitterbeleid, met als twitterteam dr. Koen Quint en dr. Marcel Bekkenk. Wie een suggestie heeft voor een leuk, aardig of bijzonder twitterbericht kan een mail sturen naar twitter@nvdv.nl. Wie de NVDV wil volgen op twitter, dit is het adres: [@nvdv2](https://twitter.com/nvdv2). Belangrijk in onze communicatie richting lekenpubliek en patiënt is de nieuwe website die sinds 1 januari operationeel is.
- *Dialoog met professionele stakeholders*: de NVDV gaat als gesprekspartner in dialoog met onder andere beslissers, opinieleiders, verwijzers, Inspectie, VWS, patiënten- en belangenorganisaties alsook met ziektekostenverzekeraars, Orde/FMS, ZN, patiëntenverenigingen en collega-beroepsverenigingen. Het meest zichtbaar zal zijn een reeks artikelen in Huisarts & Wetenschap over huidaandoeningen.
- *Thematische evenementen*: net als vorig jaar, kiezen we volgend jaar voor thematische 'evenementen', en dan vooral de Check je huid dag (op 30 mei) en het thema Leven met een huidziekte, komend jaar gewijd aan de Wereldpsoriasisdag (op 29 oktober).

Bij dit alles zullen we ervoor zorgen dat ook en vooral de interne communicatie op peil blijft. Dit doen wij onder andere via e-mails, nieuwsbrieven en website. Zonder goede interne communicatie is externe communicatie een wankel exercitie. Zoals gezegd: de vereniging is er voor de leden, de leden zijn er ook voor de vereniging.

Voor vragen op PR-gebied, kunt u contact opnemen met het NVDV-bureau. Onder kantoortijden via telefoonnummer 030-2823182 en buiten kantoortijden met beleidsmedewerker en PR-adviseur Frans Meulenberg, via 06 51841074. Liever contact via e-mail? Dat kan via het adres pr@nvdv.nl.

TIPS IN OMGANG MET DE MEDIA: CHECKLIST**1. DE TELEFOON GAAT**

- Anticipeer op belangstelling van de journalist aan de hand van de 5 W's: wie, wat, waar, wanneer en waarom?
- Achterhaal zoveel mogelijk informatie over het medium, publiek en tijdstip van publiceren/uitzenden.
- Bezint eer ge begint: word nog niet inhoudelijk tijdens dit 'voorgesprek', maar stel vooral vragen, zodat je een goede afweging kunt maken:
 - Wat levert dit interview mij/de dermatologie op?
 - Beschik ik over de juiste expertise of is er een collega die beter thuis is in dit onderwerp?
 - Zitten er addertjes onder het gras, is de aanleiding positief of negatief?

2. BESLIS: DOE JE MEE?

- Bedenk of deelnemen jou en de beroepsgroep goed doet (wat is het effect? Is er ook een afbreukrisico?).
- Bepaal de spelregels (onder andere de mogelijkheid het interview voor publicatie nog in te zien).
- Zoek een geschikt moment voor het gesprek. Verzeker jezelf van voldoende voorbereidingstijd: journalisten hebben altijd haast, maar claim wel tijd om je goed op het gesprek voor te bereiden, zonder de druk van een volle wachtkamer.
- Meewerken aan een interview is geen plicht, maar een gunst.

3. VOORBEREIDING

- Overleg met collega's en/of (communicatie)deskundigen in je omgeving.
- Denk in scenario's: welke (lastige) vragen zou de journalist mogelijk kunnen stellen? Welke informatie pikt hij waarschijnlijk op uit mijn verhaal?
- Formuleer een kernboodschap en schrijf deze uit (maximaal 5 zinnen).
- Vermijd zoveel mogelijk jargon: niet iedereen heeft geneeskunde gestudeerd.
- Denk van buiten naar binnen: wat wil je doelgroep horen? Wat is belangrijk voor (mijn) patiënten, de zorgverzekeraars of huisartsen?
- Bepaal wat je zelf wel en niet wilt zeggen.
- Bedenk aansprekende voorbeelden en vergelijkingen: journalisten zijn gek op cijfers en onderzoeken.

4. HET INTERVIEW

- Blijf zo dicht mogelijk bij jezelf, speel geen rol.
- Gebruik de kernboodschap om je verhaal duidelijk te maken.
- Zorg voor een heldere opbouw en een rode draad in je verhaal.
- Houd de doelgroep voor ogen.
- Laat je niet verleiden tot meer vertellen dan nodig is.
- Beantwoord geen vragen die je niet weet of snapt (geef aan dat je het niet weet, de cijfers niet paraat hebt en kom er later op terug als je het hebt uitgezocht).
- Spreek vanuit de organisatie/de beroepsgroep (niet 'ik', maar 'wij').
- Wees jezelf en blijf rustig.

DE DO'S EN DON'T'S**DO'S**

- Zorg voor een grondige voorbereiding.
- Focus je op 1 tot maximaal 2 boodschappen.
- Vertel de waarheid, lieg nooit!
- Wees positief, niet defensief – laat staan negatief.
- Maak van tevoren heldere afspraken.
- Houd de doelgroep voor ogen.
- Corrigeer feitelijke onjuistheden.
- Vrees niet menselijk te spreken over menselijke onderwerpen (de zorg is mensenwerk).

DON'T'S

- Gebruik zo weinig mogelijk jargon of abstracte taal.
- Wees eerlijk, beantwoord geen vragen die u niet begrijpt.
- Wees voorzichtig met grappen.
- 'Off-the-record' bestaat niet: alles wat je zegt kan door de journalist worden gebruikt.
- Zeg nooit 'geen commentaar': dit wordt gezien als een zwaktebod.
- Ga niet speculeren (als/dan).
- Laat je geen woorden in de mond leggen.
- Laat je niet verleiden om meer te zeggen dan je wilt.

Resultaten enquête diphencyprone bij alopecia areata

R.A. Kuin¹, E.J. van Zuuren², P.I. Spuls³

¹ Arts-onderzoeker Richtlijnen NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. R.A. Kuin

E-mail: r.kuin@nvdv.nl

Alopecia areata (AA) komt vaak voor en heeft in de VS bijvoorbeeld een *lifetime*-prevalentie van 2%.¹ Het is daarmee een van de meest voorkomende auto-immuunziekten, bij zowel kinderen als volwassenen.² Het verloop van AA is erg grillig en uit zich bij iedereen anders. Het is moeilijk te voorspellen of en wanneer het haar terugkomt en of het daarna weer zal uitvallen en óf er en wat het effect is van eventuele behandeling. Vaak ziet men spontaan herstel van de haargroei binnen enkele maanden tot jaren. In sommige gevallen keren de haren echter spaarzaam of in het geheel niet terug. Ook komt het voor dat de haargroei zich op de oorspronkelijke plekken herstelt, maar dat er elders opnieuw kale plekken ontstaan. Soms is er uitbreiding tot een volledige kaalheid van het behaarde hoofd of van het gehele lichaam (alopecia totalis en universalis). Hoe uitgebreider het haarverlies, hoe slechter de prognose.

AA kan daarom een grote cosmetische en psychische last zijn, met een grote impact op kwaliteit van leven.³ Dat blijkt ook uit een focusgroepsessie met een vertegenwoordiger van de Alopecia patiëntenvereniging.⁴

Als men het natuurlijk beloop niet wil afwachten is de eerste stap in de behandeling gewoonlijk het toedienen van corticosteroiden ofwel topicaal (klasse II-IV), dan wel intralesionaal (hydrocortison acetaat 25 mg/ml en triamcinolon acetonide 5-10 mg/ml).^{5,6} De effectiviteit van beide behandelingen is meestal gering.^{6,7} Overige behandelingen die worden toegepast in de behandeling van AA zijn: prednison, dithranol, minoxidil, lichttherapie, ciclosporine-A en immunotherapie. De effectiviteit van de therapieën, waaronder de eventuele verbetering van kwaliteit van leven, is echter niet duidelijk.⁶ Ook de volgorde waarin deze behandelingen toegepast zouden moe-

ten worden is niet bekend.⁶

In dit artikel gaan we dieper in op een van de behandelingen, namelijk immunotherapie met diphencyprone (DPCP). Deze behandeling zou, na behandeling met corticosteroiden een volgende stap in de behandeling van AA kunnen zijn.

Belangrijk daarbij is de wetenschap of de behandeling met DPCP objectief iets oplevert, zoals het vervroegen van haarteruggroei door de behandeling vergeleken met het natuurlijk beloop, het stoppen van progressie, of het daadwerkelijk opleveren van tijdelijke dan wel blijvende haarteruggroei; of dat DPCP-behandeling meer subjectief iets teweegbrengt, zoals acceptatie van de aandoening AA, genoemd door een vertegenwoordiger van de Alopecia vereniging.⁴

De vraag is hoe Nederlandse dermatologen tegenwoordig staan tegenover DPCP-behandeling bij AA. Omdat de NVDV overweegt een richtlijn uit te brengen over AA, dan wel een standpunt over de behandeling met DPCP, hebben wij onlangs vanuit het bureau van de NVDV een enquête uitgezet onder de leden. In dit artikel bespreken we de resultaten van de genoemde enquête.

ENQUÊTE

De enquête is eenmalig verstuurd per mail naar alle praktiserende dermatologen aangesloten bij de NVDV. Tevens is een herinneringsmail verzonden. We waren daarbij in eerste instantie geïnteresseerd in de behandelopties die bij AA worden aangeboden in Nederland. Indien DPCP tot de behandelopties behoorde, wilden we weten hoeveel patiënten per jaar met DPCP behandeld worden, bij welk type AA het wordt voorgeschreven, wat de plaats van DPCP is ten opzichte van andere behandelopties, hoelang een proefbehandeling duurt, hoe een kans van slagen gedefinieerd wordt en wanneer er gestopt wordt met de behandeling. Als laatste waren we benieuwd of het voorschrijven van DPCP problemen met de apotheek oplevert.

RESULTATEN

Van de 470 verzonden verzoeken, hebben 159 (34%) dermatologen uit 93 verschillende ziekenhuizen of zelfstandige behandelcentra de vragenlijst volledig ingevuld. Daarmee was ruim driekwart van de

behandelcentra in Nederland gedekt. Onder de respondenten waren 34 (21%) dermatologen die DPCP toepassen op 19 verschillende locaties, verspreid over de provincies Noord-Brabant, Zuid-Holland, Utrecht, Gelderland en Noord-Holland. In het noorden en zuiden van Nederland wordt de behandeling niet aangeboden.

De volgende resultaten betreft de groep van 34 dermatologen die DPCP toepassen:

Hiervan gaf 71% aan topicale corticosteroiden als eerstekeusbehandeling aan te bieden bij AA. De tweedekeusbehandeling gaf meer variatie: 41% gaf in tweede instantie intralesionale corticosteroiden en 29% DPCP als behandeling bij AA. De helft van deze 34 dermatologen schreef DPCP voor als derde behandeloptie bij de behandeling van AA. Aangegeven werd dat ongeveer driekwart van de 34 dermatologen nooit prednison, dithranol en lichttherapie toepast bij AA. DPCP werd door 50% van de DPCP toepassende dermatologen alleen voorgeschreven bij uitgebreide AA (bij deze open vraag werd uitgebreide AA door de respondenten omschreven als (zeer) uitgebreide AA, AA totalis of AA universalis) en 24% schreef het voor bij alle typen AA.

Onder de dermatologen die DPCP voorschrijven, beoordeelde 71% na drie maanden of de behandeling een kans van slagen heeft en 24% na zes maanden. De meeste dermatologen keken daarbij naar vellushaargroei (35%) of het optreden van de beoogde contactallergische reactie (21%) of een combinatie (29%) van de factoren vellushaargroei, beoogde contactallergische reactie en verdragen van de bijwerkingen door de patiënt.

Als de behandeling met DPCP lijkt aan te slaan, worden uiteenlopende tijdschema's gehanteerd voor doorbehandelen. Iets meer dan de helft van DPCP-voorschrijvende dermatologen (53%) gebruikte een tijdsduur als stoppunt van de behandeling (al dan niet in combinatie met een klinisch afkappunt), waarbij er meestal gestopt werd na twaalf maanden (29%) gevolgd door stoppen na zes maanden (9%). Een klinisch afkappunt al dan niet in combinatie met een tijdsduur als stoppunt van de behandeling werd vaker gebruikt (88%); ongeveer de helft (47%) van deze dermatologen gebruikte haarteruggroei >90% als stoppunt, gevolgd door teruggroei >75% (26%). Daarbij gaf 35% aan te stoppen met de behandeling als bijwerkingen (heftige contactallergische reacties) daartoe nopen. Daarnaast gaf een even groot deel van de dermatologen aan te stoppen als de patiënt de behandeling te arbeidsintensief vond. Andere redenen tot stoppen die werden

genoemd, waren remissie tijdens de behandeling en zwangerschap.

Zo'n 18% van de dermatologen meldde problemen met de apotheek bij het voorschrijven van DPCP.

Een struikelblok was meestal: het bereiden van DPCP en alleen levering aan een ziekenhuisapotheek.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

De enquête heeft een respons opgeleverd van 34%. Deze 159 dermatologen vertegenwoordigen driekwart van de Nederlandse dermatologische behandelcentra. Dit duidt erop dat de behandeling van AA en in het bijzonder de behandeling met DPCP, een belangrijk item is voor de leden. De vraag is of de non-responders juist wel of niet voorschrijvers zijn van DPCP-behandeling bij AA. Naar verwachting zal het percentage dermatologen die geen DPCP voorschrijven hierin groter zijn.

Uit de resultaten blijkt dat DPCP vandaag de dag wordt toegepast door een kleine groep dermatologen (tussen de 34/159-34/470) en dat er veel inter- en zelfs intra-praktijkvariatie is in de behandeling van AA.

Een andere conclusie die wij trekken, is dat dermatologen behoefte hebben aan een richtlijn voor AA, waarin DPCP al dan niet wordt aangeraden. Er is tevens behoefte aan eenduidigheid in de toepassing van de behandelingen bij AA. Daarbij is eenduidigheid hierin in het belang van de patiënt.

Dus, een op evidence en consensus gebaseerde richtlijn voor AA lijkt wenselijk en zinvol.

LITERATUUR

1. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MD, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol* 2014;134:1141-2.
2. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012;366:1515-25.
3. Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE, Jr. Management of alopecia areata. *BMJ* 2010;341:c3671.
4. Focusgroepsessie met voorzitter van de Alopecia patiëntenvereniging 22-09-2014. (www.alopecia-vereniging.nl)
5. www.huidziekten.nl
6. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012;166:916-26.
7. Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:231-46.

SAMENVATTING

Alopecia areata (AA) komt vaak voor en kan een grote impact op kwaliteit van leven hebben. Na afwachten van het natuurlijk beloop kan behandeld worden met prednison, dithranol, minoxidil, lichttherapie, ciclosporine-A en immunotherapie. De effectiviteit en behandelvolgorde van deze behandelingen is echter niet goed onderzocht. In dit artikel gaan we dieper in op een van de behandelingen, namelijk immunotherapie met diphencyprone (DPCP), dat na behandeling met corticosteroiden een volgende stap in de behandeling van AA zou kunnen zijn. De NVDV overweegt een richtlijn uit te brengen over AA, dan wel een standpunt over de behandeling met DPCP en zette een enquête uit om te peilen hoe de dermatologen tegenwoordig staan tegenover de behandeling met DPCP. De respons op de enquête was 34%, met een vertegenwoordiging van driekwart van de behandellocaties. Uit deze enquête blijkt dat DPCP wordt toegepast door een kleine groep dermatologen in de behandeling van AA. Ook is er veel inter- en zelfs intra-praktijkvariatie in de behandeling van AA. Geconcludeerd kan worden dat er behoefte is aan een richtlijn voor AA waarin DPCP al dan niet wordt aangeraden en daarbij aan eenduidigheid in de toepassing van de behandelingen bij AA. Dus, een op evidence en consensus gebaseerde richtlijn voor AA lijkt wenselijk en zinvol.

TREFWOORDEN

alopecia areata-diphencyprone-enquête
Samenvatting

SUMMARY

Alopecia areata (AA) is a common condition and can have a significant impact on the quality of life. After awaiting its natural course one can treat with prednison, dithranol, minoxidil, photoherapie, ciclosporine-A and immunotherapy, although effectiveness and the order of treatment is not clear. In this article we focus on one of the treatments, namely immunotherapy with diphencyprone (DPCP). After treatment with corticosteroids, this could be the next step in the treatment of AA. The NVDV is considering developing an AA guideline. To position the treatment of AA with DPCP a survey was conducted. The response rate was 34% and 75% of Dutch practises was represented. The survey revealed that DPCP is applied by a small group of dermatologists in the treatment of AA. There is a significant inter- and intra-practice variation in the treatment of AA. We concluded that there is a need for a AA guideline with a clear positioning on the use of DPCP in the treatment of AA. Thus, an AA guideline based on evidence and consensus seems desirable and useful.

KEYWORDS

Alopecia areata-Diphencyprone-survey

Stichting Dermatologie Project Mozambique heeft doelstelling bereikt

D. de Hoop

Gepensioneerd dermatoloog

Correspondentieadres:

Dr. Dick de Hoop

E-mail: dirk@de-hoop.eu

In het augustusnummer van 2013 van dit tijdschrift werd uitvoerig gerapporteerd over de Stichting Dermatologie Project Mozambique (SDPM).¹ Inmiddels is Zeca Calima sinds enige tijd als dermatoloog werkzaam in Beira. Zijn opleiding

tot dermatoloog in Maputo, de hoofdstad van Mozambique, heeft hij mede dankzij onze financiële ondersteuning kunnen voltooien. Hij heeft een aanstelling in het ziekenhuis en ook bij de faculteit geneeskunde in Beira.

Naast de patiëntenzorg is dus nu ook het dermatologieonderwijs aan de studenten in handen van een Mozambikaanse dermatoloog. In 2017 komt er naar verwachting nog een tweede dermatoloog bij, Águida Roberto, die nu met financiële steun van ons wordt opgeleid. Samen zullen zij dan in Beira de dermatologie voor hun rekening nemen.

Omdat hiermee de voornaamste doelstellingen van de SDPM, betreffende onderwijs en patiëntenzorg, bereikt zijn, heeft het bestuur van de SDPM besloten de stichting op te heffen. Voor het financiële jaarverslag zie: www.dermozam.nl. Het resterende batig saldo zal worden overgemaakt aan de Doctors for Mozambique Stichting (DfM). DfM heeft tot doel het betalen van het collegegeld voor daartoe geselecteerde arme medisch studenten die in Beira studeren. DfM heeft toegezegd onze financiële verplichtingen naar Águida tot en met

2017 over te nemen.

Voor meer informatie over DfM zie: <http://www.doctorsformozambique.org/>

Namens het bestuur van de Stichting: Dick de Hoop, Peter Bakker en Harrie van der Meeren.

LITERATUUR

1. Hoop D de, Meeren HLM van der. Dermatologie in Beira Mozambique. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:375-8.

De tegens & tegens van de zonnebank

L.M. Hollestein¹, R.R. van den Bos², T.E.C. Nijsten²

¹. Epidemioloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

L.M. Hollestein, PhD

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010-7035886

E-mail: l.hollestein@erasmusmc.nl

DE ROL VAN UV-STRALING IN HET ONTSTAAN VAN HUIDKANKER

De bekendste risicofactor voor het ontstaan van huidkanker is blootstelling aan ultraviolette (UV)-straling. Daarnaast zijn endogene risicofactoren van belang (zoals het huidtype, de leeftijd en het aantal [atypische] naevi naevocellularis) en spelen een aantal andere exogene risicofactoren ook een rol (bijvoorbeeld immunosuppressie) (tabel 1). Het patroon en de leeftijdsfase waarin UV-blootstelling plaatsvindt in relatie tot de ontwikkeling van huidkanker verschilt per type huidkanker. Acute zonblootstelling, met name zonverbranding met pijn en/of blaren > 2 dagen, tijdens de kindertijd en adolescentie verdubbelen het risico van een melanoom.^{1,2} Chronische zonblootstelling (zonder daarbij te verbranden) draagt bij aan onder andere het ontstaan van een lentigo maligna melanoom en

een plaveiselcelcarcinoom (PCC).^{1,3} Het ontstaan van een basaalcelcarcinoom (BCC) is geassocieerd met een intermitterend patroon van UV-blootstelling op relatief jongere leeftijd.³

Positieve effecten van blootstelling aan UV-licht zijn een gevoel van ontspannenheid, vermindering van stress en de aanmaak van vitamine D.⁴ Verschillende studies tonen aan, dat er biologische mechanismen zijn waardoor zongedrag gestimuleerd wordt, zoals de activatie van beloningscentra in de hersenen en de aanmaak van β -endorfine, waardoor een pijnstillend effect en afhankelijkheid optreedt.^{5,6} Mogelijk hebben de positieve effecten van UV-licht een evolutionair voordeel opgeleverd bij de aanmaak van vitamine D.⁵ De mogelijke gezondheidswinst door de aanmaak van vitamine D is echter een vals medisch argument voor het gebruik van de zonnebank, omdat er voldoende alternatieven zijn. Direct zonlicht op je gezicht, handen en benen gedurende vijf tot dertig minuten tussen 10 uur 's ochtends en 3 uur 's middags zou genoeg moeten zijn om voldoende vitamine D aan te maken.⁷ Daarnaast is een vitamine-D pilletje in de winter of voor risicogroepen een goed en veilig alternatief.

UV-straling is zeer mutageen: van alle tumoren heeft het melanoom het hoogste aantal somatische mutaties.⁸ UV-straling kan worden onderverdeeld in UV-A, UV-B en UV-C in volgorde van lange naar kortere golflengte. UV-C is het meest schadelijk en wordt volledig geabsorbeerd door de ozonlaag. UV-B wordt voornamelijk geabsorbeerd in de epidermis en veroorzaakt daar typische UV-signature-schade

Tabel 1. Overzicht van risicofactoren voor de drie meest voorkomende huidtumoren.

	BCC	PCC	M
Exogeen			
zonverbranding	++	+	++
blootstelling aan UV-straling			
- acuut (verbranden)	++	+	++
- onregelmatig (intermitterend)	++	+	+++
- cumulatief	+	+++	+
- actinische beschadigde huid	++	+++	+
ioniserende straling	+	++	-
roken	-	++	-
humaan papillomavirus (HPV)	+	++	-
immuunsuppressie als gevolg van medisch ingrijpen / geneeskundige behandeling (iatrogeen)	+	+++	-
chemicaliën (bijvoorbeeld arseen en koolteer)	++	++	-
Endogeen			
oudere leeftijd	++	+++	+
pigmentstatus (lichte huid, ogen en haren)	+++	+++	+++
naevi naevocellularis (moedervlekken)			
- oplopend aantal	+	-	+++
- afwijkende (atypische) naevi naevocellularis	+	-	+++
immuunsuppressie	+	+++	-
voorgeschiedenis met huidtumoren	+++	++	+
chronische ontstekingen (inflammatie) / (brand)wonden	+	+++	-
erfelijke huidaandoeningen (genodermatosen)	+	+	++
erfelijke aanleg	+	+	++

BCC=basaalcelcarcinoom;

PCC=plaveiselcelcarcinoom;

M=melanoom

+ / ++ / +++ = oplopende sterkte van de associatie tussen de risicofactor en de huidtumor

- = geen óf minimale associatie tussen de risicofactor en de huidtumor

Bron: Huidkanker: zorg om de zorg, T. Nijsten 2012.

aan het DNA van de keratinocyten. De rol van zonnebanken in het ontstaan van huidkanker is vele jaren controversieel geweest, omdat zonnebanken UV-A licht uitstralen en men dacht dat UV-A niet carcinogeen was. UV-A penetreert de huid dieper dan UV-B en komt tot in de dermis waar het elastolyse veroorzaakt dat tot huidveroudering leidt. Bovendien veroorzaakt UV-A indirecte schade door het vormen van vrijezuurstofradicalen, *reactive oxygen species* (ROS) *pathway*, waardoor enkel- en dubbelstrengs DNA-breken ontstaan en het daardoor dus ook carcinogeen is.⁹ Deze vrijezuurstofradicalen kunnen tot wel meer dan drie uur na UV-A-blootstelling DNA-mutaties veroorzaken.¹⁰ De stamcellen in de huid ondergaan gedurende het leven vele celdelingen, waardoor het risico op kanker in de huid vele malen groter is dan in weefsels waar minder stamceldelingen plaatsvinden (zoals in botweefsel).¹¹ Het *lifetime risk* op een BCC is hoog ten opzichte van het aantal stamceldelingen in de huid, wat aangeeft dat omgevingsfactoren zoals blootstelling aan UV-licht een grote rol spelen in het ontstaan van het BCC.¹¹ Dit impliceert ook dat primaire preventie een sleutelrol speelt in de reductie van de incidentie.

Er zijn geen gegevens over het aantal mensen dat zicht adequaat beschermt tegen de zon, maar als we ervan uitgaan dat slechts 25% van de bevolking zich goed beschermt tegen de zon (door kleding, hoofddeksel en zonnebrandcrème), dan zou ongeveer 40% van de PCC's en melanomen te voorkomen zijn.¹² Dit zou betekenen dat in 2010 meer dan 3.000 van de 8.123 nieuwe patiënten met een PCC en bijna 2.000 van de 4.677 nieuwe patiënten met een melanoom te voorkomen waren geweest als men zich goed had beschermd tegen de zon. Ter vergelijking: in datzelfde jaar zouden 1.200 melanomen voorkomen zijn als huidtype I/II niet zou voorkomen in Nederland (bij een prevalentie van 40% van dit huidtype).¹³

DE ROL VAN ZONNEBANKEN IN HET ONTSTAAN VAN HUIDKANKER

Sinds 1981 is in verschillende landen onderzoek gedaan naar het extra risico op huidkanker door het gebruik van de zonnebank. Een samenvatting van al deze studies (meta-analyse) toont aan dat het relatief risico op zowel melanoom, BCC en PCC verhoogd is door het gebruik van de zonnebank.¹⁴⁻¹⁵ De relatieve risico's zijn 1,2 (95% BI: 1,1-1,3) voor het melanoom, 1,7 (95% BI: 1,3-2,1) voor het PCC en 1,3 (95% BI: 1,1-1,5) voor het BCC wanneer men ooit onder de zonnebank is geweest. Naarmate men vaker gebruikmaakt van de zonnebank, neemt het risico op huidkanker toe.^{14,16} Mensen die in Nederland een zonnecentrum bezoeken, gaan gemiddeld één keer per maand onder de zonnebank.¹⁷ Het relatieve risico op een melanoom neemt toe per sessie (1,018, 95% BI: 0,998-1,038) en is na >10 sessies gestegen tot 1,3 (95% BI: 1,1-1,7).^{14,16} Het gebruik van de zonnebank voor het 35e levensjaar brengt de hoogste risico's met zich mee:

het relatieve risico op een melanoom stijgt hierdoor naar 1,8 (95% BI: 1,4-2,5). Het relatieve risico op een BCC en een PCC is ook hoger, wanneer op jonge leeftijd gebruik wordt gemaakt van de zonnebank. Het relatieve risico voor het BCC wordt geschat op 1,4 (95% BI: 1,3-1,5) en is twee keer zo hoog (95% BI: 0,7-6) voor een PCC wanneer tieners gebruikmaken van de zonnebank.¹⁵

Uit een rapport van TNO in opdracht van het KWF blijkt dat het gebruik van de zonnebank in Nederland in 2010 heeft geleid tot circa 2.000 extra PCC's (25%) en 400 (9%) melanomen.¹² Daarmee heeft het gebruik van de zonnebank geleid tot 20 extra sterfgevallen (23%) aan het PCC en 64 extra sterfgevallen aan melanoom (8%). In Nederland wordt het BCC niet landelijk geregistreerd en daarom niet meegenomen in het rapport. In 2010 waren er naar schatting 33.000 nieuwe patiënten met een BCC en in 2013 waren dit er al 35.000. Wanneer we ervan uitgaan dat 43% van de mensen ooit zonneapparatuur heeft gebruikt¹² dan zouden 11% van alle BCC's (n=4.000 in 2013) te voorkomen zijn geweest louter door het vermijden van zonneapparatuurgebruik.

PREVENTIE EN WETGEVING

De huidkankerepidemie blijft toenemen. Jaarlijks nemen de incidentiecijfers met 6-9% toe.¹⁸⁻²⁰ Dat kan betekenen dat we de effecten van primaire preventie nu nog niet kunnen waarnemen of dat primairepreventiecampagnes nog niet het gewenste effect hebben. We vrezen het laatste. In het algemeen is bewustzijn en kennis niet genoeg om gedrag te veranderen. Een gebruinde huid zou voor blanke mensen niet langer geassocieerd moeten zijn met vitaliteit. Bovendien zijn er andere prikkels voor nodig, zoals gevoelens van walging en afschuw bij het zien van onverstandig zonnen.²¹

De Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) heeft UV-straling als carcinogeen bestempeld in 2009.²² De WHO adviseert consumenten beter te informeren, toegang tot zonnestudio's te beperken voor mensen < 18 jaar en zonnestudio's zonder toezicht niet toe te staan.

In Nederland en veel andere Europese landen (onder andere België, Duitsland, Finland, Spanje, Verenigd Koninkrijk) is het gebruik van de zonnebank voor mensen < 18 jaar niet toegestaan. Tot 2012 werd hier actief toezicht op gehouden, wat resulteerde in een naleving van deze regelgeving van ca. 85%.²³ Dit actieve toezicht werd in 2013 omgezet naar een reactief toezicht wat tot gevolg heeft gehad dat in 2014 slechts 24% van de jongeren toegang werd geweigerd tot een zonnebank.²³

Naar schatting zijn er 2.950 zonnepunten in Nederland, waarvan 450 professionele zonnestudio's en 2.500 zonnepunten bij ondernemers die het zonnen niet als kernactiviteit hebben (zoals fitnesscentra en zwembaden).²⁴ Zelfs bij de 200 zon-

nestudio's die aangesloten zijn bij de branchevereniging Samenwerking Verantwoord Zonnen (SVZ) wordt de helft van de jongeren toegelaten.

Er is nauwelijks een wettelijk kader voor het particuliere gebruik van zonnebanken. De verkoop van zonnebanken aan particulieren neemt gelukkig af in Nederland, maar er zijn geen gegevens bekend over het totaal aantal mensen dat thuis een zonnebank heeft staan.¹⁷ Toezicht is hier niet mogelijk en daarom zou de consument beschermd moeten worden door een adequate wetgeving. De huidige wetgeving beperkt zich tot een verplichte waarschuwing op de zonnebank en een wettelijke norm voor de hoeveelheid UV-straling. Uit een Europees rapport uit 2012 blijkt, dat bij 16% van de zonnebanken deze waarschuwing afwezig is en dat in Nederland de wettelijke norm van 0,3 Watt/m² waarschijnlijk bij 24% van alle zonnebanken wordt overschreden.²⁵ In andere landen kan dit percentage zelfs oplopen tot boven de 50%.

Zonnestudio's zijn verplicht hun klanten te informeren over de risico's en ze goed te adviseren over de duur en het aantal sessies aan de hand van onder andere een huidanalyse. Uit Europees onderzoek blijkt, dat in Nederland 40% van de zonnestudio's geen of onvoldoende advies geeft en dat 38% de klant niet voldoende informeert over de risico's.²⁵ Bij fitnesscentra en zwembaden liggen deze percentages nog hoger (respectievelijk 47% en 51%).

Het aantal mensen dat gebruikmaakt van de zonnebank wordt wereldwijd geschat op 36% van de volwassenen, 55% van de studenten en 19% van de adolescenten.²⁶ Jongeren maken op steeds jongere leeftijd gebruik van de zonnebank.²⁷ Een hogere educatie en een groter bewustzijn van het risico op huidkanker zorgen voor een grotere bereidheid om te stoppen met het gebruik van de zonnebank.²⁷ Van alle jongeren blijkt 20% niet op de hoogte te zijn van het verhoogde risico op huidkanker. In de informatievoorziening aan jongeren valt dus ook nog winst te behalen. Voor de 80% die wel op de hoogte is van het risico op huidkanker is dit meestal geen reden om geen gebruik meer te maken van de zonnebank.²⁸ Een duidelijkere wetgeving (bijvoorbeeld een verbod < 18 jaar) had een sterker effect op de reductie van het zonnebankgebruik onder jongeren, dan alleen de verplichte waarschuwingen en toestemming van de ouders.²⁹

CONCLUSIE

Uit onderzoek blijkt dat het gebruik van de zonnebank schadelijk is voor iedereen. Een maatschappelijk debat over de schadelijke gevolgen van overmatig zongedrag zou er toe moeten leiden dat we te bruin niet meer aantrekkelijk vinden. Daarnaast zou er een actieve controle op de naleving van het wettelijk kader moeten zijn: de toegangsbepijking voor jongeren en de verplichte informatievoorziening zou ten strengste nageleefd moeten worden om het

risico op huidkanker te beperken. Ten slotte zou er een verbod moeten komen op het particuliere bezit van een zonnebank, omdat hier geen toezicht mogelijk is. Het mag duidelijk zijn: het gebruik van de zonnebank is 'uit' of dat zou het toch moeten zijn.

LITERATUUR

1. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6:vii-7.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
3. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447-54.
4. Feldman SR, Liguori A, Kucenic M, Rapp SR, Fleischer AB, Jr., Lang W, et al. Ultraviolet exposure is a reinforcing stimulus in frequent indoor tanners. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:45-51.
5. Fell GL, Robinson KC, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE. Skin beta-endorphin mediates addiction to UV light. *Cell* 2014;157:1527-34.
6. Harrington CR, Beswick TC, Graves M, Jacobe HT, Harris TS, Kourosh S, et al. Activation of the mesostriatal reward pathway with exposure to ultraviolet radiation (UVR) vs. sham UVR in frequent tanners: a pilot study. *Addict Biol* 2012;17:680-6.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
8. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
9. Thaler AK von, Kamenisch Y, Berneburg M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol* 2010;19:81-8.
10. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science* 2015;347:842-7.
11. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78-81.
12. Lanting C, Vroome E de, Elias S, Bausch-Goldbohm S. De bijdrage van leefstijlfactoren aan de incidentie van en de sterfte aan kanker in Nederland: TNO2014 16-05-2014.
13. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer* 2010;127:2430-45.
14. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.
15. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5909.

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Livedo racemosa en cutane ulceratie als manifestaties van essentiële trombocytose

K.D. Quint¹, C.J. Houtman¹, S.T.P. Kouwenhoven¹, R. van Doorn², M.H. Vermeer²

¹. Aios, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

². Dermatoloog, afdeling huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. K.D. Quint

LUMC

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: k.d.quint@LUMC.nl

In deze bespreking tonen wij een tweetal cutane manifestaties van essentiële trombocytose. In de eerste casus leiden de huidafwijkingen uiteindelijk tot het stellen van de diagnose essentiële trombocytose terwijl in de tweede casus de huidafwijkingen juist ontstaan nadat patiënt met zijn medicatie tegen essentiële trombocytose is gestopt. Met dit schrijven willen wij weergeven dat bij verschillende soorten huidafwijkingen een essentiële trombocytose als onderliggende oorzaak moet worden overwogen. Aanvullend zal er meer inzicht worden gegeven in de etiologie en de klinische manifestaties van essentiële trombocytose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Op de polikliniek Huidziekten zagen wij een 56-jarige patiënt die werd verwezen door de reumatoloog in verband met drukpijnlijke huidafwijkingen aan de rechtersoet. De huidige afwijkingen waren nu een maand aanwezig. De patiënt had echter al sinds drie jaar soortgelijke afwijkingen elders op het rechteronderbeen, die na enkele weken weer verdwenen. Behoudens artrose van het eerste metatarsofalangeale gewricht werd er door de reumatoloog geen verklaring gevonden voor de pijnklachten. De voorgeschiedenis van de patiënt vermeldde geen stollingsstoornissen, diepe veneuze trombose of longembolie. Hij was verder vitaal, rookte niet en had onlangs een wereldreis gemaakt. Voor de pijn aan de voet

gebruikte hij zo nodig ibuprofen of paracetamol. Bij lichamelijk onderzoek werd op de mediale zijde van de calcaneus van de rechtersoet een viertal paarsrode, scherp begrensde maculae gelegen in een reticulair patroon waargenomen (figuur 1). De afwijkingen waren drukpijnlijk bij palpatie. De linkersoet en overige huid toonden geen bijzonderheden.

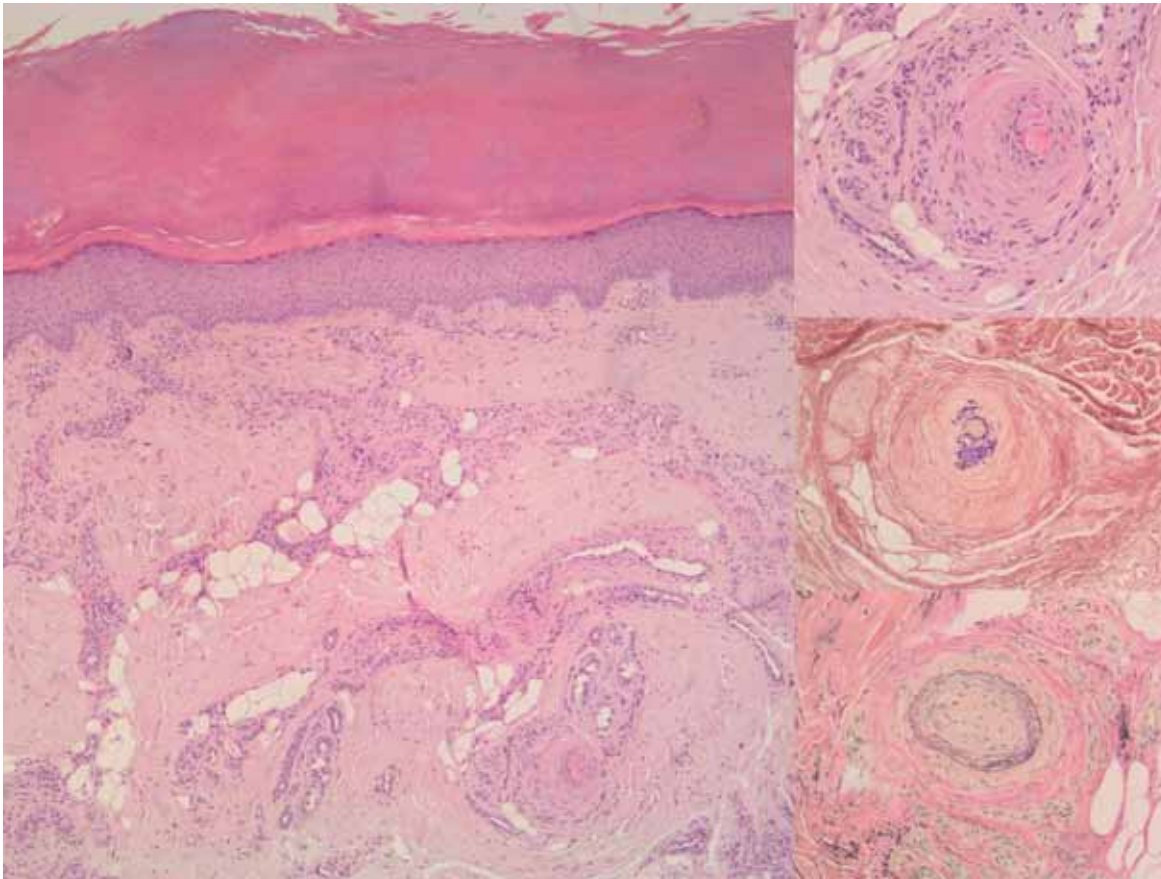


Figuur 1. De mediale zijde van de rechtersoet toont een viertal paarsrode maculae die verlopen volgens een reticulair patroon en zeer drukpijnlijk zijn bij palpatie.

HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK

Histopathologisch onderzoek toonde een normale epidermis met hyperkeratose (passend bij de locatie) en hoog dermaal een mild perivasculaire rondkernig ontstekingsinfiltraat. In de diepe dermis werd een kleine arteriole gezien met een verdikte vaatwand en een vernauwd lumen, waarin een fibrinetrombus en erythrocyten zichtbaar waren (figuur 2). Er werden geen evidente tekenen van vasculitis waargenomen.

Op dat moment luidde de dermatologische diagnose een livedo racemosa met histologisch een occlusie van een kleine arteriole. Als onderliggende oorzaak werd gedacht aan een cardiale emboliebron (bijvoorbeeld atriaal myxoom of cholesterolembolie), bloedafwijkingen gepaard gaande met hypercoagulatie



Figuur 2. De histologie toont een normale epidermis conform de locatie met dermaal een rondkernig perivascuair ontstekingsinfiltraat. Diep dermaal wordt een vaatstructuur met een vernauwd lumen met daarin een fibrine trombus waargenomen (H&E 40 x vergroting). De fibrinedeposities lijken ook aanwezig in de vaatwand (rechtsboven; H&E 100 x), wat wordt bevestigd met een fibrinekleuring (rechtsmidden; PTAH 100 x). Een elastinekleuring toont dat duidelijke aankleuring in de vaatwand passend bij een arteriole (rechtsonder; VVG 100 x).

(zoals antifosfolipidensyndroom of factor V Leiden) en bloedafwijkingen gepaard gaande met verhoogde productie van bloedcomponenten (essentiële trombocytose dan wel polycythemia vera).

AANVULLEND ONDERZOEK

Er werd aanvullend bloedonderzoek verricht, waarbij een geïsoleerde trombocytose (524×10^9 cellen/L; normaalwaarden: $150-450 \times 10^9$ cellen/L) werd vastgesteld. Het leukocytenaantal en de bezinking waren normaal. Er werden geen autoantistoffen (reumafactor, ANF, anti-ENA, anti-cardiolipine, lupus anticoagulans) of cryoglobulines aangetoond. Bij echografisch onderzoek van het hart werden geen afwijkingen gevonden.

Onder verdenking van essentiële trombocytose werd een beenmergpunctie verricht, die een celrijk infiltraat met toegenomen megakaryopoïese toonde. Daarnaast werd uit perifeer bloed een activerende mutatie (V617F) in het Janus kinase 2 (JAK2)-gen aangetoond. Deze activerende mutatie is een bekende oorzaak voor essentiële trombocytose.

Hierop werd behandeling gestart met 100 mg acetylsalicylzuur eenmaal daags. Patiënt kreeg verder leefstijladviezen om het risico op hart- en vaatziek-

ten te beperken. De huidafwijkingen gingen in regressie zonder restverschijnselen in een periode van drie weken. Patiënt zal periodiek onder controle blijven bij de hematoloog om het trombocytenaantal te monitoren en zo nodig de therapie aan te passen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Op de polikliniek Huidziekten presenteerde zich een 49-jarige man met sinds drie weken pijn aan de glans penis en het scrotum. Sinds vijf dagen was er ook een blauwe verkleuring zichtbaar op de penisschacht en op de glans. Patiënt ervoer geen pijn bij het plassen en had geen pussige afvoer of blaasjes bemerkt. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde een hypertensie en een essentiële trombocytose met aangetoonde mutatie in het JAK2-gen. Daarbij had hij last van secundaire erytromelalgie aan de handen. Patiënt gebruikte tot voor kort 100 mg acetylsalicylzuur eenmaal per dag, maar was hiermee gestopt in verband met maagklachten. Verder rookte patiënt (28 pack years). Er werd over de rechterzijde van de schacht van de penis doorlopend tot op de glans een purpurisch exantheem gezien dat zeer drukpijnlijk was bij aanraking (figuur 3). Daarnaast werd er op de schacht van de penis een necrotiserend ulcus waargenomen van 1,5 cm. Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een infectieus

proces (Chlamydia (LGV), hiv, lues, HSV, HZV), een vasculitis (cryoglobulinemie, antifosfolipiden-syndroom, ziekte van Behçet), een traumatisch ulcus, of een vasculair proces (microtrombus bij essentiële trombocytose en hypertensie).

Een microbiële oorzaak (*C.trachomatis*, *N.Gonorrhoe*, *T.pallidum*, hiv, herpes simplex en zoster) werd uitgesloten en de banale kweek liet behalve mengflora bacteriën geen specifieke verwekker zien.

AANVULLEND ONDERZOEK

Histologisch onderzoek van de rand van het ulcus op de glans penis toonde een actieve ulcererende ontsteking, zonder tekenen van een vasculitis en bloedonderzoek liet een trombocytose (764×10^9 cellen/L; normaalwaarden: $150-450 \times 10^9$ cellen/L) en leukocytose ($15,8 \times 10^9$ cellen/L; normaalwaarden: $4,0-10,0 \times 10^9$ cellen/L) zien. Er waren geen auto-antistoffen, cryoglobulines en koude agglutinen aantoonbaar en de bezinking was normaal.

Na enkele dagen kwam patiënt terug waarbij de necrose was toegenomen in ernst (figuur 4). De diagnose necrotiserend ulcus op basis van een microtrombus bij essentiële trombocytose en hypertensie werd gesteld. Behandeling met 100 mg acetylsalicylzuur eenmaal daags werd hervat en de patiënt werd gemotiveerd te stoppen met roken. Daarnaast werd gestart met wondzorg (jodiumbadjes en verbandgaas) en pijnstilling (lokaal lidocaïne/prilocaine creme en oraal paracetamol viermaal daags 1000 mg en OxyContin® tweemaal daags 20 mg). Het ulcus was na twee maanden nagenoeg genezen en de pijnstilling kon worden gestopt.

BESPREKING

Livido racemosa en ulceratie hebben een erg brede differentiële diagnose, wat het identificeren van de onderliggende oorzaak vaak lastig maakt. In de eerste casus toonde de histologie het eerste aanknopingspunt voor een stollingsstoornis en werd zodoende de diagnose essentiële trombocytose gesteld. De enige afwijkende laboratoriumwaarde bij deze patiënt was een (minimale) geïsoleerde trombocytose. Deze verhoging kan dan ook gemakkelijk over het hoofd worden gezien. Bij de tweede patiënt was de diagnose essentiële trombocytose al gesteld. De locatie van het necrotisch ulcus droeg bij dat er niet direct aan de onderliggende essentiële trombocytose werd gedacht. Achteraf gezien zal het acuut stoppen van de acetylsalicylzuur, zijn rookgedrag en hypertensie waarschijnlijk hebben bijgedragen aan het ontstaan van deze ischemische huidafwijking bij essentiële trombocytose. Hieronder zullen de pathogenese en klinische verschijnselen, waaronder huidafwijkingen, van essentiële trombocytose worden besproken.

Essentiële trombocytose behoort tot de myeloproliferatieve aandoeningen waarbij er een toename van megakaryocyten (voorlopers trombocyten) in het



Figuur 3. De glans penis toont een ulcus van ongeveer 1,5 cm met centraal necrotiserend materiaal en aan de rand een wit beslag. De rechterzijde van de glans penis toont een purpurisch drukpijnlijk exantheem.



Figuur 4. Na zeven dagen was het ulcus uitgebreid, waarbij de penisschacht nu ook necrotisch was.

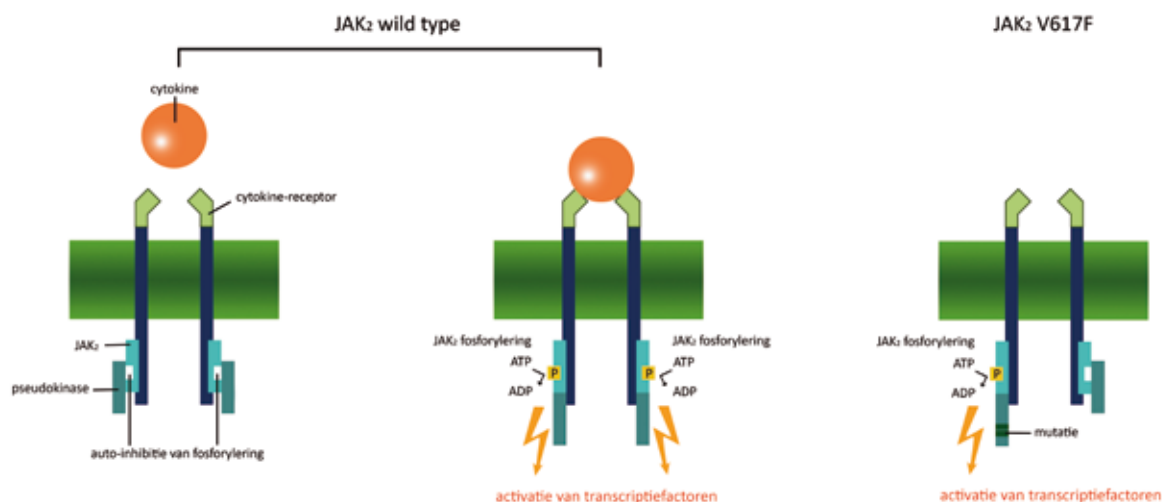
beenmerg aanwezig is. De incidentie van essentiële trombocytose wordt tussen de 1 en 3 personen per 100.000 persoonsjaren geschat. In 3-4% van de patiënten met een essentiële trombocytose treedt op den duur progressie op naar een acute myeloïde leukemie. Essentiële trombocytose heeft grotendeels dezelfde moleculaire pathologie als polycythaemia vera, myelofibrose en (Philadelphia chromosoomnegatieve) myeloïde leukemie, namelijk de aanwezigheid van een mutatie in het JAK2-gen.¹ De klinische verschijnselen van essentiële trombocytose hebben meestal te maken met het verhoogde risico op trombotische events, die voorkomen in 25-30% van de patiënten. Hierbij moet worden gedacht aan trombotische events in zowel het arteriële systeem (TIA/CVA, myocardiinfarct), als in het veneuze systeem (DVT). Door aggregatie van trombocyten in middelgrote arteriën in de dermis kunnen er ook verschillende huidmanifestaties optreden

zoals een livedo racemosa of een erythromelalgie. De erythromelalgie reageert in het algemeen goed op NSAIDs, maar wanneer deze onbehandeld blijft kan er persisterende acrocyanose ontstaan met gangreen tot gevolg. Ook kunnen er ischemische ulcera ontstaan, zoals bij de tweede casus gebeurde. Meestal ontstaat dit in een gebied waar eerder livedo racemosa zichtbaar was. Daarnaast kan essentiële trombocytose juist gepaard gaan met een verhoogd bleedingsrisico in de huid (purpura en ecchymosen), maar gevaarlijker ook in het gastro-intestinale stelsel. Deze paradoxale manifestatie van een essentiële trombocytose wordt met name gezien wanneer het trombocytenaantal ernstig verhoogd is ($> 1000 \times 10^9$ cellen/L).² Dit verhoogde risico op bloedingen is gerelateerd aan een verworven von Willebrand-syndroom. Het teveel aan trombocyten zorgt voor een toegenomen binding van trombocyten aan von Willebrandfactormultimeren. Hierdoor wordt het proteolytische enzym ADAMTS13, dat von Willebrandfactormultimeren afbreekt, overactief, dat juist een verhoogde bleedingsneiging geeft. Er is dus eigenlijk een omgekeerde relatie tussen het aantal trombocyten en het aantal von Willebrandfactormultimeren in het bloed. Hoewel er een verhoogd risico aanwezig is op zowel trombotische als hemorragische events heeft ongeveer 1/3 van de personen met essentiële trombocytose helemaal geen symptomen.

In 50-70% van de personen met essentiële trombocytose wordt er een somatische mutatie in het JAK2-gen waargenomen, dat op eiwitniveau leidt tot substitutie van het aminozuur valine door fenylalanine op aminozuurpositie 617 (V617F).³ Het JAK2-eiwit is een tyrosine kinase die onderdeel is van een JAK-STAT-siginaalroute. Deze siginaalroute bestaat uit drie belangrijke componenten namelijk een cytokine receptor, JAK2 en *Signal Transducers*

and *Activators of Transcriptions* (STATs). De V617F-mutatie zorgt voor spontane activatie van de JAK-STAT-siginaalroute zonder dat er een stimulus van buitenaf noodzakelijk is (figuur 5). Dit leidt tot celproliferatie van hematopoïetische stamcellen, en bij essentiële trombocytose tot een toename in megakaryocyten. Toch wordt er gedacht dat er meer nodig is dan alleen een mutatie in het JAK2-gen om een essentiële trombocytose te krijgen, mede omdat deze mutatie ook bij andere myeloproliferatieve aandoeningen aanwezig is.⁴

Essentiële trombocytose kan worden onderverdeeld in drie categorieën op basis van het risico op complicaties. Is er een laag risico op complicaties (< 60 jaar, geen risicofactoren op hart- en vaatziekten) en zijn er geen klachten, dan is behandeling niet noodzakelijk. Wanneer er een intermediair risico (risicofactoren op hart- en vaatziekten, roken) of hoog risico (trombose in de voorgeschiedenis of > 60 jaar) aanwezig is, wordt wel geadviseerd te starten met behandeling. Een trombocytenaggregatieremmer (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur 100 mg eenmaal daags) is dan de eerste stap in de behandeling, mits het trombocytenaantal lager dan 1000×10^9 cellen/L is. Bij een hoger trombocytenaantal geeft een trombocytenaggregatieremmer een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen. Bij een sterk verhoogd aantal trombocyten wordt daarom geadviseerd om te kiezen voor middelen die het trombocytenaantal verminderen zoals hydroxyurea (DNA-syntheseremmer; 15 mg/kg/dag), anagrelide (remt de uitrijping van megakaryocyten; 2dd 0,5 mg) of zelfs busulfan (alkylerend cytostaticum). Op dit moment worden er ook klinische trials verricht met (selectieve) JAK-2-inhibitoren die veelbelovende resultaten laten zien maar in Nederland nog niet als standaardtherapie worden toegepast.⁵ Daarnaast is



Figuur 5. JAK-STAT pathway bij een JAK2 wild-type en JAK2 V617F. In de normale situatie zorgt binding van een cytokine voor structuurverandering van het JAK2-eiwit waardoor auto-inhibitie wordt opgeheven en JAK2 gefosforyleerd kan worden en activatie van de verdere cascade veroorzaakt. Wanneer er een JAK2 V617F-mutatie aanwezig is ontbreekt deze auto-inhibitie waardoor er ook in afwezigheid van dit cytokine fosforylering van JAK2 kan plaatsvinden en de cascade dus continu actief is. Figuur is een reproductie op basis van figuur in Koene HR, et al.³

het belangrijk dat andere risicofactoren van hart- en vaatziekten worden behandeld om zo het risico op arteriële trombotische events te verkleinen. Tevens wordt het aangeraden periodiek hematologisch onderzoek te verrichten om het trombocytenaantal te monitoren en een mogelijke transformatie naar acute myeloïde leukemie tijdig te diagnosticeren.

CONCLUSIE

Deze twee casus beschrijven huidafwijkingen die werden veroorzaakt door essentiële trombocytose. Doordat beide huidafwijkingen een brede differentie diagnose hebben, kan het lastig zijn om een essentiële trombocytose op het spoor te komen. We hopen dan ook dat deze aandacht voor essentiële trombocytose bijdraagt aan het sneller herkennen van deze onderliggende aandoening bij patiënten met onbegrepen livedo racemosa dan wel ulcera.

DANKWOORD

Thomas Donker (medisch fotograaf, Leids Universitair Medisch Centrum) voor het fotograferen van de huidafwijkingen en de productie van figuur 5.

SAMENVATTING

De huidige bespreking omschrijft twee casus van patiënten met huidafwijkingen die gerelateerd zijn aan een onderliggende essentiële trombocytose. In de eerste casus waren er subtiele huidafwijkingen passend bij livedo racemosa die uiteindelijk tot de diagnose essentiële trombocytose leidden. In de tweede casus waren de huidafwijkingen indrukwekkender, namelijk ulcera aan de penis. Beide afwijkingen ontstonden door ischemie in het arteriële systeem van de huid door aggregatie van trombocyten aan de vaatwand.

TREFWOORDEN

essentiële trombocytose – livedo racemosa – myeloproliferatieve aandoeningen – trombose

LITERATUUR

1. Brière JB. Essentail thrombocythemia.. *Orphanet J Rare Dis* 2007 Jan 8;2:3.
2. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, Vliet HH van. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:589-604.
3. Koene HR, Biemond BJ, Schoot CE van der. . From gene to disease; JAK2 and polycythaemia vera. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1784-7.
4. Bellucci S, Michiels JJ. The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leukocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia.. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:381-98.
5. Treliński J, Robak T. JAK inhibitors Pharmacology and clinical activity in chronic myeloproliferative neoplasms.. *Curr Med Chem* 2013;20:1147-61.

SUMMARY

The current report describes two cases of patients where essential thrombocytosis is the cause of their skin lesions. In the first case, only livedo racemosa was observed. However, the findings lead to the diagnosis essential thrombocytosis. In the second case the skin disease was more impressive, due to ulceration of the penis. Both conditions were caused by ischemia in the arterial system of the cutis due to aggregation of trombocytes to the vessel wall.

KEYWORDS

essential thrombocytosis – livedo racemosa – myeloproliferative disease – thrombosis

Het spoelcelmelanoom

A.L. Kist¹, R. Natte², M. Pilon-Houtappel³, S.J. A. Beekmans⁴

¹ Anios plastische chirurgie, afdeling Plastische Chirurgie, Hagaziekenhuis, Den Haag

² Patholoog-Anaatom, afdeling Pathologie, Hagaziekenhuis, Den Haag

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Hagaziekenhuis, Den Haag

⁴ Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Hagaziekenhuis, Den Haag

Correspondentieadres:

Alwine Kist

Hagaziekenhuis

Sportlaan 600

2566 MJ Den Haag

E-mail: alwine_kist@hotmail.com

Een spoelcelmelanoom is een type melanoom, dat zich kenmerkt door rangschikking van spoelcellen in het pathologisch preparaat. Deze laesies kunnen overal op het lichaam voorkomen. De klinische presentatie varieert en kan zich uiten als primaire laesie of als metastase. De diagnose op basis van de kliniek is lastig te stellen, omdat er niet altijd in de voorgeschiedenis sprake is van een melanocytair laesie. Wij beschrijven een patiënt met een spoelcelmelanoom frontaal, dat klinisch meer verdacht was voor een plaveiselcelcarcinoom of een keratoacanthoom.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 73-jarige man werd verwezen door de afdeling Dermatologie naar de plastisch chirurg in verband met een diagnostische excisie van een laesie, verdacht voor huidkanker, op het voorhoofd links.

Deze laesie was zes weken geleden daarvoor ontstaan en werd progressief groter in diameter en in hoogte. Er waren geen andere laesies op het aangezicht aanwezig geweest vóór het ontstaan van deze tumor. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie waarvoor hydrochloorthiazide werd voorgeschreven. De familieanamnese was niet belast met een melanoom.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werd een huidskleurige nodus op het voorhoofd links gezien, centraal een erosie met crusta, met een diameter van 1,5 cm (figuur 1). Er was geen sprake van andere laesies op het gezicht of lymfadenopathie van de hals.

Histopathologisch onderzoek

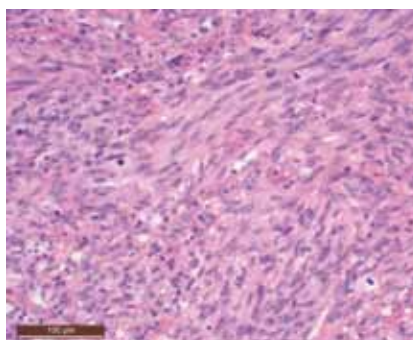
Er werd een diagnostische excisie verricht en het defect werd primair gesloten. Pathologisch onderzoek toonde een spoelcelmelanoom; Clark level V en een breslowdikte van 13 mm (figuur 2). Er werden vele dermale mitosen aangetroffen en er was ulceratie van de epidermis. Er was geen sprake van regressie, of van pre-existente melanocyten. De laesie was irradicaal geëxcideerd in de bodem, echter radicaal (met een marge van 4 mm) naar de zijranden. De wondgenezing werd gecompliceerd door dehiscentie na een nabloeding op dag 2 postoperatief, waarvoor een conservatief beleid werd gevoerd.

Aanvullend onderzoek

Een aanvullende PET-CT-scan werd verricht om eventuele metastase of lymfadenopathie uit te sluiten. Er werd, behoudens de bekende lokalisatie frontaal links, geen verhoogde metabole activiteit gevonden in het lichaam.



Figuur 1. Preoperatief aanzicht van het spoelcelmelanoom na toediening van lokale anesthesie. De laesie is reeds afgetekend met de diagnostische excisiemarge (min. 2 mm).



Figuur 2. Microscopie foto van de laesie die bestaat uit langgerekte (spoelvormige) deels in bundels gerangschikte cellen met vergrote kernen en multiële mitosen.



Figuur 3. Postoperatief aanzicht tien dagen na de therapeutische re-excisie en bedekking met de full thickness skin graft.

Therapie en beloop

Patiënt werd besproken in het multidisciplinair oncologisch overleg; met de volgende TNM classificatie pT4bNoMo. Hier werd een re-excisie voorgesteld met 2 cm marge tot aan het periost. Het defect na de re-excisie werd gesloten met een full-thickness skin graft van de bovenarm rechts. Pathologisch onderzoek toonde recent een actief litteken met reactieve veranderingen, echter zonder tekenen van een maligniteit. De wondgenezing verliep ongecompliceerd (figuur 3). Heden voelt patiënt zich goed en periodieke oncologische follow-up zal geschieden door de chirurg en de dermatoloog.

BESPREKING

Een spoelcelmelanoom is een relatief zeldzaam type melanoom dat zich kan presenteren als een amelanocytair of melanocytair tumor. (Het is niet in de kliniek als zodanig te herkennen, maar is een van de verschillende melanoomtypen wat zich kenmerkt in het pathologisch preparaat). Indien een ulcererende niet-gepigmenteerde laesie zich bij een patiënt presenteert, dan dient naast een keratoacanthoom of een plaveiselcelcarcinoom ook een (spoelcel)melanoom in de differentiële diagnose aanwezig te zijn.¹ Een diagnostische excisie zal moeten plaatsvinden om een benigne van een maligne tumor te onderscheiden, opdat (curatieve) behandeling zo mogelijk kan plaatsvinden.

De Nederlandse Kankerregistratie bevat 40.880 melanoom gestelde diagnoses tussen 1994 en 2008.² Het melanoom staat in de top 10 van meest voorkomende kankersoorten in Nederland.³ De meest voorkomende histopathologische types zijn het superficieel spreidend melanoom, het nodulair melanoom, lentigo maligna melanoom en het acraal lentiginos melanoom.⁴ De precieze incidentie van het spoelcelmelanoom is niet bekend. Een spoelcelmelanoom toont zich microscopisch als een laesie van spoelcellen met cytonucleaire atypie en dermale mitosen en toont meestal een grensvlak en epidermale component (tumorcellen in het dermo-epidermale grensvlak en opstijgend in de epidermis) en vaak melaninepigment. Deze twee kenmerken

zijn behulpzaam bij het onderscheid met andere maligne spoelceltumoren: metaplastisch carcinoom, angiosarcoom, leiomyosarcoom en pleiomorf sarcoom NOS (*not otherwise specified*). Ook moet de laesie worden onderscheiden van een atypisch fibroxanthoom, hetgeen bijna altijd een benigne verloop heeft. Immuunhistochemie kan het onderscheid tussen deze tumoren bevestigen.⁵ Zoals in de gepresenteerde casus kan het spoelcelmelanoom ook amelanotisch zijn en slechts geringe grensvlakcomponenten tonen. In die gevallen berust het onderscheid tussen bovengenoemde tumoren vrijwel geheel op klinische context en immuunhistochemie. Andere spoelvormige maligne melanocytair tumoren zijn spitzoïd melanoom en desmoplastisch melanoom die andere microscopische kenmerken tonen.⁶ Samenvattend is het spoelcelmelanoom een laesie van spoelcellige maligne melanocyten bij uitsluiting van andere maligne melanomen met spoelvormige melanocyten.

LITERATUUR

1. Alva AK, Udaykumar KVR. Desmoplastic melanoma: a diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1172-3. doi: 10.7860/JCDR/2013/4722.3026. Epub 2013 Jun 1.
2. Dongen C van. Incidentie melanomen neemt vooral snel toe bij 65-plussers *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:C1397.
3. Veerbeek L, Kruit WHJ, Wilt JHW de, Mooi WJ, Bergman W. Revisie van de landelijke richtlijn 'Melanoom' *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6136.
4. Kim J, Lazar AJ, Davies MA, Homsy J, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al Kim KB. BRAF, NRAS and KIT sequencing analysis of spindle cell melanoma. *J Cutan Pathol* 2012;39:821-5. Epub 2012 Jul 19.
5. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, Klaus BM, Möller P, Horst BA, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol* 2014;27:524-34. Epub 2013 Sep 20.
6. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, Klaus BM, Möller P, Horst BA, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Modern Pathol* 2014;27:524-34.

SAMENVATTING

Een spoelcelmelanoom is een type melanoom, dat zich kenmerkt door de rangschikking van spoelcellen in het pathologisch preparaat ten opzicht van een ander type melanoom. We beschrijven een 73-jarige patiënt, die zich presenteerde met een progressief groeiende laesie op het voorhoofd. Een diagnostische excisie werd verricht en pathologisch onderzoek toonde een spoelcelmelanoom. Na multidisciplinair overleg werd een therapeutische re-excisie met 2 cm marge verricht en werd het defect gesloten met een full thickness skin graft.

TREFWOORDEN

spoelcelmelanoom

SUMMARY

A spindle cell melanoma is a certain type of melanoma that is characterised by the arrangement of spindle cells when comparing the histology with other types of melanoma. A 73-year-old patient presented with a progressively growing lesion on the forehead. A diagnostic excision was performed and pathological examination showed a spindle cell melanoma. Therapeutic excision with 2 cm margin was performed and the defect was closed with a full thickness skin graft.

KEYWORDS

spindle cell melanoma

Een jongen met een niet-lethale incontinentia pigmenti

E.F.M. Otters¹, J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers², D.A. Koolen³, W.A.M. Blokkx⁴, C.W. van Haselen⁵

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Aios Klinische genetica, afdeling Klinische Genetica, Radboudumc, Nijmegen

³ Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Correspondentieadres:

Elsemieke Otters

Radboudumc

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: elsemieke.otters@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 5 dagen oude jongen presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie in verband met huidafwijkingen op het rechterbeen. Hij werd verwezen naar ons centrum nadat de perifere dermatoloog via teledermatologie de werkdiaagnose incontinenti pig-

menti gesteld had. De jongen werd geboren bij 39+5 weken, met een geboortegewicht van 3925 gram een lengte van 53 cm.

Drie dagen na de geboorte bemerkte vader dat het rechterbeen en de rechterbil van zijn zoon rood waren. De volgende dag ontstonden er ook blaasjes op het rechterbeen. De jongen was niet ziek en leek geen last van de huidafwijkingen te hebben.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een alerte neonaat gezien met aan de dorsale zijde van het rechterbeen diverse erythemateuze papels en enkele pustels op een erythemateuze ondergrond doorlopend tot in de bilplooï en verlopend volgens de lijnen van Blaschko. Er waren geen vesikels zichtbaar (figuur 1). Bij inspectie in toto werden geen afwijkingen aan de handen, voeten, haren en nagels waargenomen. Ook werden er geen evidente faciale dysmorphieën gezien. Er was sprake van een normale spiertonus, symmetrische bewegingen van de ledematen en een normale zoek- en zuigreflex. Bij oogheelkundig onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Bij poliklinische follow-up een maand later werd enkel nog een erythemateuze vlakke papel in de knieholte gezien. De pustels en overige papels waren niet meer zichtbaar.

Aanvullend onderzoek



Figuur 1. Patiënt bij presentatie op onze polikliniek met op het rechterbeen diverse erythemateuze papeltjes verlopend volgens blaschko'lijnen.

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt afgenomen in het aangedane gebied toonde een licht onregelmatig verbrede epidermis met hyperorthokeratose. Daarbij werd er in de epidermis eosinofiele spongiose met een enkele eosinofiele pustel gezien en verspreid dyskeratotische keratinocyten (figuur 2). Hoogdermaal was er ook infiltraat van lymfocyten, histiocyten en eosinofielen aanwezig. Het subcutane vetweefsel toonde geen afwijkingen. *IKBKG*-genanalyse werd verricht op DNA verkregen uit lymfocyten uit het perifere bloed, maar hierin werden geen mutaties of deleties aangetoond.

Diagnose

Incontinentia pigmenti met vermoedelijk een somatisch mozaïcisme van cellen met een mutatie in het *IKBKG*-gen gelegen op het X-chromosoom en cellen zonder deze mutatie

BESPREKING

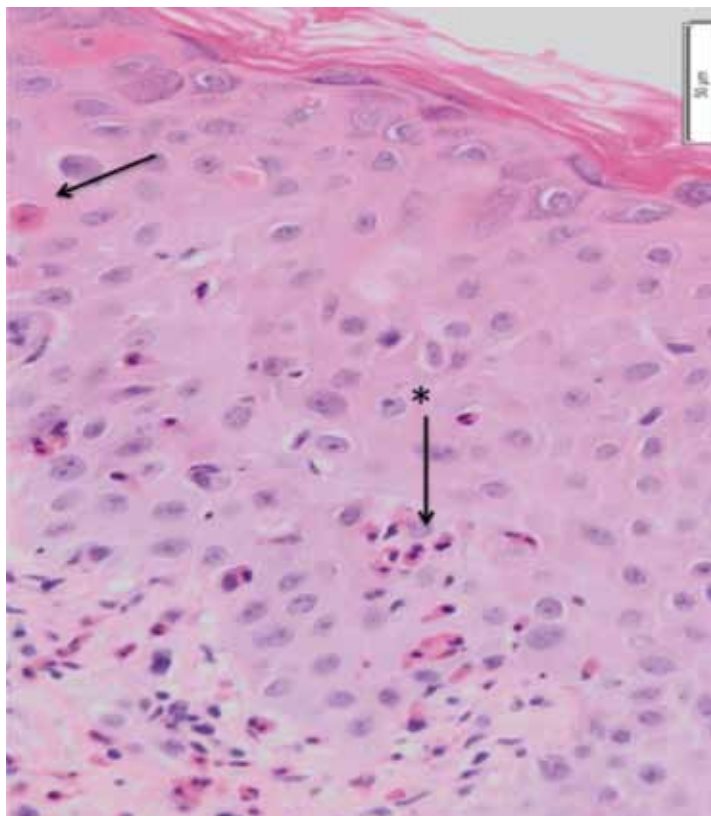
Incontinentia pigmenti of het bloch-sulzbergersyndroom is een zeldzame genodermatose. Het ziektebeeld werd voor het eerst beschreven door Garrod in 1906.^{1,3} De prevalentie is niet bekend, maar in de medische literatuur worden meer dan 700 casus beschreven.⁴

Incontinentia pigmenti is een geslachtsgebonden dominante huidaandoening. In 2000 werd aangegeven dat het ziektebeeld wordt veroorzaakt door mutaties in het *IKBKG*-gen (voorheen bekend als het NEMO-gen) op chromosoom Xq28.5. *IKBKG* is het enige gen dat geassocieerd is met incontinentia pigmenti en codeert voor een eiwit dat nodig is voor de activatie van NF-kappaB. Deze transcriptiefactor beschermt tegen TNF-alpha-geïnduceerde apoptose en derhalve gaan *IKBKG* deficiënte cellen in apoptose.⁵

Het voorkomen van incontinentia pigmenti bij mannen is zeldzaam.^{6,7} De aandoening is over het algemeen bij mannen vroeg lethaal. Bij vrouwen betreft het een mutatie in het *IKBKG*-gen op één van de twee X-chromosomen. Bovendien treedt er bij vrouwen selectieve X-inactivatie op, waarbij het X-chromosoom met het gemuteerde *IKBKG*-gen met name geïnactiveerd wordt.⁸

Bij mannen kan incontinentia pigmenti enerzijds voorkomen bij het klinefeltersyndroom (47, XXY). Deze mannen hebben naast het X-chromosoom met een *IKBKG*-genmutatie ook nog een niet afwijkend X-chromosoom.⁹ Bij de patiënt werd Klinefelter uitgesloten, omdat bij het laboratoriumonderzoek geen heterozygote mutatie gevonden werd. Anderzijds kan incontinentia pigmenti bij mannen optreden als gevolg van het fenomeen van somatisch mozaïcisme. Hierbij heeft slechts een deel van de lichaamscellen de mutatie op het X-chromosoom⁹, zoals bij deze casus.

De huidafwijkingen bij incontinentia pigmenti verlopen volgens de lijnen van Blaschko, als gevolg van inactivatie van het X-chromosoom bij vrouwelijke patiënten of een somatisch mozaïcisme bij manne-



Figuur 2. In deze HE-kleuring ziet u de epidermale afwijkingen bij deze patiënt met verspreid spongiose met eosinofiele clustertjes (pijl en *) en ook apoptotische keratinocyten (pijl).

lijke patiënten. De huidafwijkingen presenteren zich in vier verschillende stadia. Deze stadia zijn in het algemeen na elkaar, maar kunnen ook overlappend aanwezig zijn.

Het eerste, vesiculobulleuze stadium kan reeds in utero optreden, maar wordt meestal pas manifest in de eerste twee maanden na de geboorte. Lineair erytheem en gegroepeerde vesikels kunnen overal op het lichaam voorkomen, maar vaak blijft het gezicht gespaard. Bij histologisch onderzoek is sprake van eosinofilie van het aangedane weefsel. Daarnaast is verspreid sprake van dyskeratose en apoptose. De huidafwijkingen verdwijnen meestal spontaan en kunnen binnen enkele weken vervangen worden door lineaire verruceuze papels, het tweede stadium. Het derde stadium bestaat uit hyperpigmentaties die vaker op de romp dan op de ledematen gezien worden. Incontinentia pigmenti is naar dit stadium vernoemd. Vanaf een gemiddelde leeftijd van 16 jaar zijn de meeste hyperpigmentaties verdwenen. In enkele gevallen blijven de hyperpigmentaties echter levenslang bestaan. In het vierde en laatste stadium (adolescentie en volwassen leeftijd) zijn enkel nog gehypopigmenteerde en atrofische plaques zichtbaar.¹⁰ Naast de huidafwijkingen kunnen ook andere ectodermale verschijnselen optreden. Deze kunnen bestaan uit tandafwijkingen (onder andere hypodontie), haarafwijkingen (alopecia), oogproblemen (onder andere retinalosclering) en neurologische afwijkingen (epilepsie, verstandelijke beperking).¹¹ Het mannelijke fenotype van incontinentia pigmenti lijkt grotendeels overeen te komen met het vrou-

welijke fenotype.⁶ Wel worden bij mannen vaker unilaterale/asymmetrische huidafwijkingen gezien. Andere bijkomende verschijnselen worden in gelijke mate bij mannen en vrouwen gerapporteerd.¹¹⁻¹³ Gezien de unilaterale, segmentale afwijkingen op het been bij onze patiënt, het gegeven dat we te maken hebben met een jongen met een normaal XY-karyotype en een negatief resultaat bij mutatieanalyse van het *IKBKG*-gen in DNA geïsoleerd uit lymfocyten lijkt bij deze jongen meest waarschijnlijk sprake van een somatisch mozaïcisme van cellen met een mutatie in het *IKBKG*-gen van het X-chromosoom en cellen zonder deze mutatie. *IKBKG*-mutatieanalyse van het *IKBKG*-gen in de aangedane huid zou dit kunnen bevestigen. Echter histopathologische bevestiging van de klinische werkd Diagnose incontinentia pigmenti maakte afname van een tweede biopt voor bevestiging van de diagnose op DNA-niveau bij deze jonge zuigeling overbodig. Vanwege de kans op aan incontinentia pigmenti gerelateerde problemen (tand-, haar-, oog- en neurologisch) zal hij vervolgd worden door zowel kinderarts als oogarts.

CONCLUSIE

Incontinentia pigmenti bij jongens is gewoonlijk lethaal, tenzij er sprake is van het klinefeltersyndroom of somatisch mozaïcisme.

LITERATUUR

1. Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. *Trans Clin Soc Lond* 1906;39:216.
2. Bloch B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (incontinentia pigmenti). *Schweiz Med Wochenschr* 1926;7:404-5.
3. Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene congenital Pigmentanomalie (IP). *Arch Dermatol Syph (Berl)* 1928;154:19-32.
4. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *JAAD* 2002;47:169-90.
5. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Solange H, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-κB activation and is a cause of incontinentia pigmenti (IP). *Nature* 2000;405:466-72.
6. Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Genet* 1998;77:201-18.
7. Fusco F, Fimiani G, Tadini G, Michele D, Ursini MV. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:264-7.
8. Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in Incontinentia Pigmenti type 2. *Hum Mol Genet* 1996;5:1777-83.
9. Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69:1210-7.
10. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti. *J Med Genet* 1993;30:53-9.
11. Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006;23:523-7.
12. Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2013;17:1-8.
13. Minić S, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:25.

SAMENVATTING

Een 5 dagen oude jongen presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met diverse erythemateuze papels en pustels op het rechterbeen en de rechterbil. De huidlaesies verliepen volgens de blaschkolijnen. Histopathologisch onderzoek toonde een vrij typisch beeld met eosinofiele spongiose, intra-epidermale eosinofiele pustels en dyskeratotische keratinocyten hetgeen de klinische diagnose incontinentia pigmenti ondersteunde. Analyse van het *IKBKG*-gen in DNA uit lymfocyten liet geen mutatie zien. De diagnose incontinentia pigmenti kon echter gesteld worden op basis van het klinisch en histopathologisch beeld. De meest waarschijnlijke verklaring voor deze aandoening bij een jongen is de aanwezigheid van een somatisch mozaïcisme, waarbij de mutatie in het *IKBKG* gen op het X-chromosoom slechts in een deel van de cellen voorkomt.

TREFWOORDEN

incontinentia pigmenti – genodermatose – *IKBKG*-gen – NEMO-gen

SUMMARY

A 5-day-old boy presented to our dermatology clinic with several erythematous papules and pustules on an erythematous base located on the right leg and buttock following Blaschko's lines. Histopathological examination showed eosinophilia and specific epidermal changes supporting the clinical diagnosis of incontinentia pigmenti. Analysis of the *IKBKG*-gene in a DNA from lymphocytes showed no mutations. The diagnosis incontinentia pigmenti was made on the clinical and histopathological picture. The most likely explanation for this disorder in a boy is the presence of a somatic mosaicism, with a mutation in the *IKBKG* gene on the X-chromosome in only a portion of the cells.

KEYWORDS

incontinentia pigmenti – genodermatose – *IKBKG*-gene – NEMO-gene

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

¹ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala Klinieken, Zwolle

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

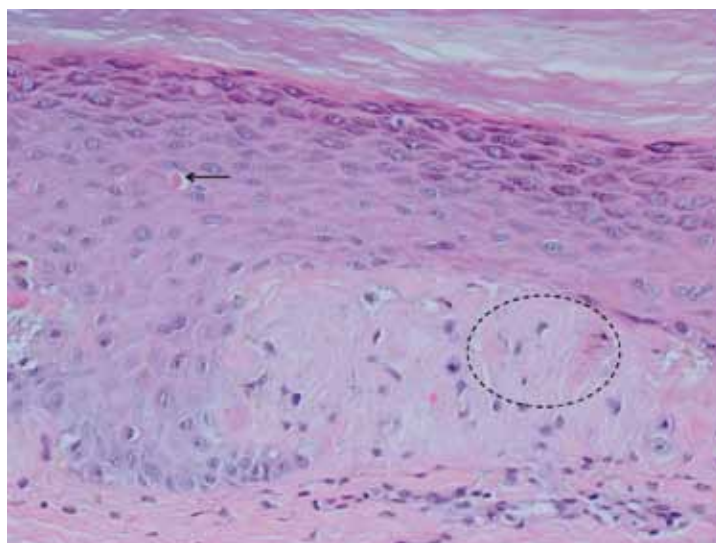
Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks zal de nadruk liggen op aandoeningen die te maken hebben met huid-deposities. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.



Figuur 1.

CASUS 19: VRAGEN BIJ FIGUUR 1

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:

- epidermis
- adnexen
- dermis
- subcutis

2. De epidermis toont:

- atrofie en orthokeratose
- hypergranulose en hyperkeratose
- spongiose en parakeratose

3. Wat wordt aangewezen door de zwarte pijl?

- kalkspatje
- transepidermale eliminatie lichaamsvreemd materiaal
- verhoornende keratinocyt
- apoptotische keratinocyt

4. Wat wordt aangegeven in het kader?

- solaire elastose
- kalkdeposities
- amyloïd
- dikke bundels collageen
- lichaamsvreemd materiaal (fillers)
- colloïd

5. Welke van onderstaande kenmerken van een verstoorde dermo-epidermale overgang is niet aanwezig in figuur 1?

- basale vacuolisatie
- pigmentincontinentie
- apoptose van keratinocyten
- vervaging van de grens tussen epidermis en dermis

6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:

- colloïd milium
- calcinosis cutis
- keloïd
- pseudoxanthoma elasticum
- amyloïdose
- deposities van lichaamsvreemd materiaal (fillers)

De antwoorden vindt u op pagina 206.

PRAKTIJKVOERING

Kwali-tijd in de praktijk

Over PROMS en andere kwaliteitsindicatoren in de dermatologische (dag)behandeling

A.M. Snoep-Geluk¹, M. Brakman², M. Tijssen³

- ¹ Huisarts in opleiding, destijds, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Voorburg
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Voorburg
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft en Voorburg

Correspondentieadres:

M. Brakman
Reinier de Graaf Groep, locatie Voorburg
Fonteynenburghlaan 5
2275 CX Voorburg
E-mail: m.brakman@rdgg.nl

Al decennia lang is er in de gezondheidszorg aandacht voor het objectiveren van effectiviteit en veiligheid van medische behandelingen. Niet alleen de gezondheidszorg, maar ook patiëntenverenigingen, verzekeraars en de politiek hechten steeds meer waarde aan kwaliteitsindicatoren, waarbij de ervaringen van patiënten met betrekking tot het effect van de behandeling steeds belangrijker worden.^{1,3}

De relevantie van het werken met PROMS (*Patient Reported Outcome Measures*) en andere scores in de dermatologische praktijk wordt in dit artikel besproken. Daarna worden de resultaten van een onderzoek op de dermatologische dagbehandeling naar klinische effectiviteit, kwaliteit van leven, psychologisch bezoek en patiëntervaringen gepresenteerd. Ter afsluiting volgen de conclusies met aanbevelingen.

RELEVANTIE

Werken met scores

Voor het meten van effectiviteit en patiënttevredenheid van behandelingen wordt in toenemende mate gebruikgemaakt van gestandaardiseerde meetmethoden en vragenlijsten. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden in patiëntgerapporteerde uitkomstmaten, zogenoemde PROMS, en behandelaargerapporteerde uitkomstmaten.

PROMS zijn eenvoudige vragenlijsten, waarmee de patiënt zelf zijn gezondheidstoestand of het effect

van behandeling beoordeelt. PROMS als indicatoren voor de kwaliteit van geleverde zorg zijn in opmars.^{1,2} Een voorbeeld van een bekende en veelgebruikte PROM in de dermatologische praktijk is de Skindex-29, een dermatologiespecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijst, die uit onderzoek betrouwbaar en valide is gebleken.⁴ Met de Skindex-29 wordt gekeken naar drie domeinen van kwaliteit van leven: symptomen, emoties en functioneren. Voorbeelden van behandelaargerapporteerde uitkomsten in de dermatologie zijn de ziektespecifieke, ziekte-ernstmetende PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) en de SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*).^{5,6} Bij deze meetmethoden is er geen of weinig aandacht voor de ervaringen van de patiënt.

Relevantie van het werken met scores

Het werken met PROMS en andere scores in de klinische praktijk is van toegevoegde waarde. Zo kan het onder meer helpen bij de indicatiestelling voor behandeling, bij het vinden van patiëntspecifieke problemen en kan het effect van een behandeling inzichtelijker worden gemaakt voor zowel patiënt als behandelaar. De resultaten kunnen echter voor meerdere doeleinden worden gebruikt:

1. Resultaten terugkoppelen binnen eigen team van zorgverleners: worden gewenste scores afgenomen en toegepast?
2. Resultaten vergelijken binnen de beroepsgroep: opsporen en verklaren van uitkomstverschillen.
3. Resultaten gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.
4. Resultaten terugkoppelen naar maatschappij: verantwoording van (hoge) zorgkosten.
5. Resultaten terugkoppelen naar patiënt en gebruiken voor behandeling.

In het proefschrift van Prinsen over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in de dermatologie wordt gewezen op het belang van toepassing van gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-levenassessment. Zij noemt vijf punten waarom dit van belang is: verhogen van zelfbewustzijn en empowerment van patiënten, patiëntgerichtheid in de gezondheidszorg, optimale behandelingskeuze en behandeling monitoren over de tijd en effectiviteit van de behan-

deling bepalen. Naast deze vier punten die vooral een positief effect op het proces van de gezondheidszorg suggereren, stelt Prinsen dat er ook een positief effect op het behandelresultaat te verwachten valt. Hierbij valt te denken aan gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, behandeltevredenheid en ziekte-ernst.⁷

Ontwikkelingen

Het werken met scores is niet alleen nuttig, maar ook steeds meer een vereiste. Tijdens het congres *Positionering van de dermatoloog in de toekomst* in 2012, georganiseerd door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), werd door een afgevaardigde van zorgverzekeraar Achmea een zelf ontwikkelde PROMS voor de behandeling van varices gepresenteerd. Dit maakte veel reacties los. Concluderend kon gesteld worden dat het goed is om als dermatologen zelf het voortouw te nemen in het werken met PROMS en andere scores. Ook tijdens de werkconferentie *Night of the PROMS - Patient Reported Outcomes als kwaliteitsindicator in de dermatologie* georganiseerd door het AMC en het Huidfonds in november 2013, kwam dit naar voren. Ons inziens is dit vooral belangrijk bij kostbare zorg, zoals langdurige dagbehandeling en gebruik van biologicals. Prinsen beschrijft in haar proefschrift dat assessment van kwaliteit van leven voor alle patiënten met een chronische huidaandoening nuttig kan zijn, alhoewel ze dit niet voor alle patiënten aanbeveelt. Volgens haar is assessment van kwaliteit van leven vooral van belang als er sprake is van een negatieve impact op de kwaliteit van leven of als dit wordt vermoed dan wel wanneer de behandeling niet voldoet aan de verwachtingen van de patiënt.⁸

Veel dermatologen zien het belang van het werken met scores in, maar tegelijkertijd zijn er nog veel bezwaren. Niet alleen van inhoudelijke (wat gaan de zorgverzekeraars ermee doen?), maar ook bezwaren van praktische aard. Zo kan het bijhouden van de scores veel tijd kosten en zou het moeilijk in te passen zijn in de dagelijkse praktijk. Mede naar aanleiding van de eerder genoemde werkconferentie heeft de maatschap Dermatologie in het RdGG besloten te kijken naar de beschikbare gegevens met betrekking tot scores afgenomen bij patiënten die dagbehandeling hebben gehad.

ONDERZOEK

Praktijk Reinier de Graaf Gasthuis

In het RdGG wordt al enkele jaren de PASI of de SCORAD samen met de Skindex-29 afgenomen bij patiënten die dagbehandeling voor hun psoriasis of eczeem krijgen. Dagbehandeling bestaat uit een combinatie van bad-, zalf- en lichttherapie. De therapie verloopt volgens een vaststaand protocol. Patiënten krijgen drie behandelingen per week gedurende ongeveer tien weken. Bij aanvang en einde van de behandeling worden de scores afgenomen. Daarnaast krijgen patiënten standaard een consult bij de psycholoog. De afgenomen scores

werden tot moment van onderzoek met name op individueel niveau gebruikt om het effect van behandeling te illustreren. Besloten werd om met de beschikbare data onderzoek te verrichten om inzicht te krijgen in de effectiviteit van de dagbehandeling, in de missende data, het psycholoogbezoek en de patiëntervaringen. Het doel van het onderzoek moest zijn het mogelijk maken van verbeteringen in effectiviteit en patiënttevredenheid.

METHODE

Studiepopulatie en informatieverzameling

Alle patiënten met psoriasis of eczeem die daarvoor dagbehandeling hebben gekregen en deze hebben beëindigd tussen 1 januari 2011 en 10 november 2013, werden geïncludeerd. Informatie werd verkregen uit het elektronisch patiëntendossier (rapportages, brieven, gescande documenten) en voor enkele patiënten uit papieren dossiers. De volgende data werden verzameld: aandoening, leeftijd, geslacht, aantal behandelingen, soort en dosis van lichttherapie, uitkomstmaten bij aanvang en einde van de behandeling (SCORAD, PASI en Skindex-29) en frequentie van psycholoogbezoek. Ten slotte werd gekeken naar de opmerkingen die patiënten tijdens de eindevaluatie maakten met betrekking tot de verwachtingen, het resultaat en het bezoek aan de psycholoog.

Statistische analyses

Voor het doen van statistische analyses werd gebruikgemaakt van SPSS. Continue parameters worden weergegeven als gemiddelden ($\pm$ SD), zoals verkregen door descriptieve statistiek. Categorische data worden weergegeven in getallen of percentages. Voor het vergelijken van gemiddelden van continue parameters werd gebruikgemaakt van de (on) gepaarde t-toets, de Wilcoxon signed rank-toets of de Wilcoxon rank-sum-toets. Mogelijke correlatie tussen continue parameters werd onderzocht door middel van Pearson's r en/of Spearman's ρ .

RESULTATEN

Patiëntkarakteristieken

In totaal zijn er 79 patiënten geïncludeerd: 52 met psoriasis, 26 met eczeem en 1 patiënt met beide diagnoses (figuur 1). Laatstgenoemde is bij de analyses in beide groepen, met de daarbij behorende scores, meegenomen. Bij de analyses van de gehele populatie is deze patiënt slechts één keer meegenomen. Overige kenmerken van de studiepopulatie staan weergegeven in figuur 1. De variatie tussen het aantal behandelingen per groep is mede door het geprotocolleerde aantal behandelingen klein.

Skindex-29

Van 42 van de 79 patiënten is zowel bij aanvang als bij einde van de behandeling een Skindex-29 afgenomen. Patiënten waarvan alleen een startscore of alleen een eindscore bekend is, zijn als missende data aangemerkt. Dit geldt ook voor de PASI en de SCORAD.

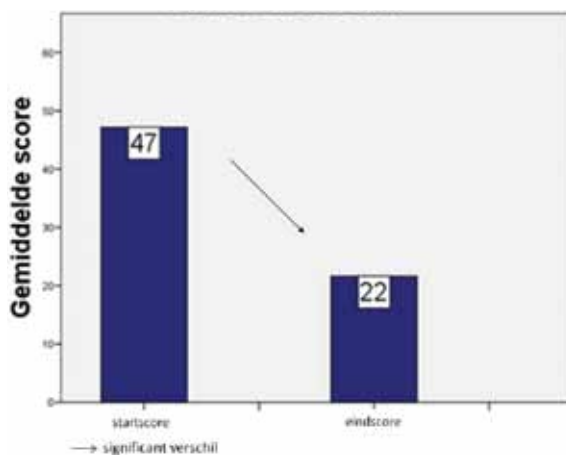
	Totaal	Psoriasis	Eczeem
Aandoening	79 ¹	53	27
Percentage mannen	48,1	50,9	55,6
Gemiddelde leeftijd ²	51	52	49
Gemiddeld aantal behandelingen ^{3,4}	26	27	24
¹ 1 patiënt met beide aandoeningen ³ afgerond op helen ² afgerond op hele jaren ⁴ 2 missing data in psoriasisgroep			

Figuur 1. Kenmerken studiepopulatie.

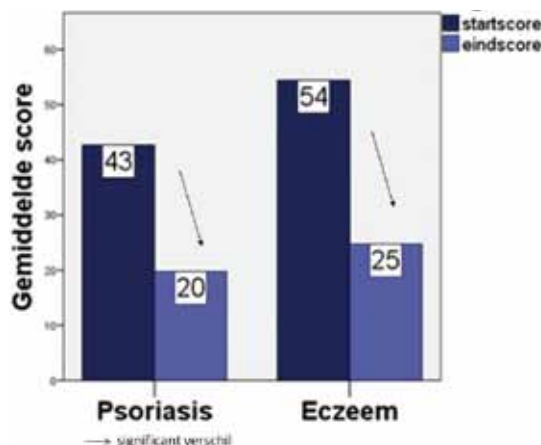
Voor de gehele groep was de gemiddelde score van de S-29 aan het einde van de behandeling significant lager dan bij aanvang van de behandeling (21,6 vs. 47,2; $p = 0,000$). Ook onderverdeeld naar aandoening geldt zowel voor de psoriasis- als de eczeemgroep dat de eindscore significant lager is dan de startscore (figuur 2,3 en 4). Er kon geen significant verschil gevonden worden in de grootte van de afname van de Skindex-29 tussen de psoriasis- en de eczeemgroep. Wel werd er een verschil gevonden in de startscores van beide groepen, waarbij in de eczeemgroep sprake is van een significant hogere startscore dan in de psoriasisgroep (54,4 vs. 42,7, $p = 0,019$). Voor de eindscore werd een dergelijk verschil niet gevonden.

	Startscore	Eindscore	Z	P
Totaal	47,2 ± 16,1	21,6 ± 15,0	-5,65	< 0,001
Psoriasis	42,7 ± 14,8	19,7 ± 15,4	-4,46	< 0,001
Eczeem	54,4 ± 15,8	24,8 ± 14,4	-3,52	< 0,001
N = 42				

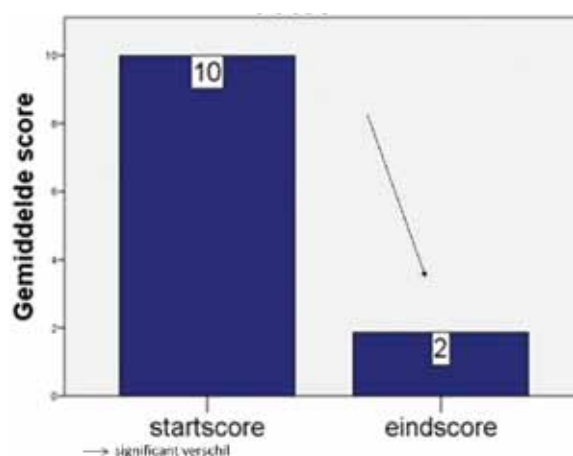
Figuur 2. Skindex-29.



Figuur 3. Skindex totaal.



Figuur 4. Skindex naar aandoening.

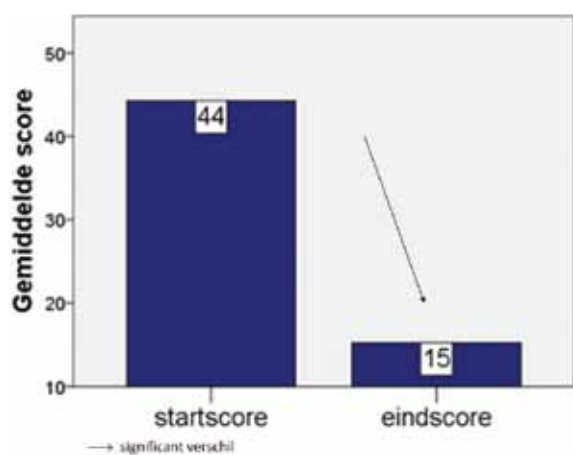


Figuur 5. PASI.

PASI

Van de 53 patiënten met psoriasis zijn bij 47 zowel de start- als de eindscore van de PASI bekend. Ook voor de PASI geldt dat de eindscore significant lager is dan de startscore (1,9 ± 1,5 vs. 10,0 ± 6,2; $Z = -5,94$, $p < 0,001$), zie figuur 5.

Een duidelijke correlatie tussen de hoogte van de PASI en de hoogte van de Skindex-29 werd zowel bij de startscores als bij de eindscores niet gevonden.



Figuur 6. SCORAD.

SCORAD

Drie van de 27 SCORAD-scores ontbreken. Voor de gemiddelde eindscore van de overige 24 patiënten geldt dat deze significant lager is dan de startscore ($15,3 \pm 8,5$ vs. $44,3 \pm 14,6$; $p < 0,001$), zie figuur 6. Ook tussen de hoogte van de SCORAD en de hoogte van de Skindex-29 werd zowel bij aanvang als bij het einde van de behandeling geen duidelijke correlatie gevonden.

Missende data

Er zijn patiënten van wie de start- en/of eindscore van de Skindex-29, de PASI of de SCORAD ontbreken (figuur 7). Hierbij dient men te bedenken dat indien een startscore niet is afgenomen, een eindscore meestal ook niet is verricht. Onder missende eindscores worden alleen patiënten meegenomen van wie wel startscores maar geen eindscores beschikbaar zijn.

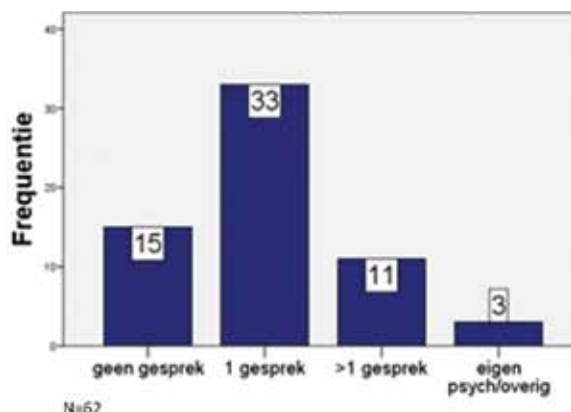
	N totaal	N missende data (totaal)
Skindex	79	37 21 start, 16 eind
PASI	53	6 2 start, 4 eind
SCORAD	27	3 0 start, 3 eind

Figuur 7.

Aangezien met name bij de Skindex-29 veel missende data zijn, is onderzocht of een oorzaak hiervoor achterhaald kon worden. In het elektronisch patiëntendossier kon voor 18 van de 21 ontbrekende startscores geen oorzaak gevonden worden, 2 patiënten waren te jong voor een Skindex en bij 1 patiënt correspondeerde de datum van afname niet goed genoeg met de aanvang van de behandeling. Van de unieke ontbrekende eindscores, in totaal 16, kon voor 12 geen reden van ontbreken worden gevonden, 2 patiënten hadden in verband met de zomerstop geen eindevaluatie gehad, 1 patiënt zou de eindevaluatie opsturen (niet gebeurd) en 1 patiënt kwam niet op de laatste behandeling in verband met vakantie.

Psycholoog

Iedere patiënt die voor dagbehandeling komt, wordt een consult bij de psycholoog aangeboden. 15 patiënten hebben geen gesprek gehad met de psycholoog, overwegend als gevolg van afwezigheid van een psycholoog in een bepaalde periode (figuur 8). 10 van de 33 patiënten die eenmalig een gesprek met de psycholoog hebben gehad, hebben dit ook tijdens de eindevaluatie geëvalueerd. Patiënten zijn positief over het aangeboden consult. De helft geeft aan dat er problemen op psychologisch gebied zijn, deels huidgerelateerd. Daarnaast hebben 11 mensen vervolgesprekken gehad en hadden 3 patiënten zelf al hulp elders gezocht. Allen hebben de gesprekken geëvalueerd. Een groot deel geeft aan dat de huidaandoening hen belemmert. Zo is er onder andere sprake van vermijdingsgedrag, schaamte en acceptatieproblemen ten gevolge van de huidaandoening.



Figuur 8. Bezoek aan psycholoog.

Omgekeerd hebben stress en spanningen ook invloed op de huidaandoening.

Patiëntervaringen

Tijdens de eindevaluatie wordt patiënten gevraagd of de behandeling naar hun oordeel resultaat heeft gehad en daarnaast of het resultaat voldoet aan hun verwachtingen. De vraag of de behandeling resultaat heeft gehad, wordt door 75% van de in totaal 79 patiënten instemmend beantwoord. Van de patiëntengroep heeft 22% geen antwoord gegeven op de vraag, 1 patiënt vond het resultaat middelmatig en 2 mensen merkten verbetering, maar hadden ook last van één of meer exacerbaties.

Voor 37 patiënten (47%) was het resultaat zoals verwacht. Bij 13 patiënten (16%) oversteeg het resultaat hun verwachtingen. 6% had geen verwachtingen, maar zag wel verbetering. Ongeveer een kwart heeft deze vraag niet beantwoord. Voor slechts 5 patiënten voldeed het resultaat niet aan hun verwachtingen; 2 van hen geven aan dat zij op meer gehoopt hadden. Sommige patiënten geven aan dat de behandeling zwaar en tijdrovend, maar zeker de moeite waard is.

DISCUSSIE

Algemeen

Ondanks de kleine populatie ($N=79$) zijn er toch significante resultaten gevonden. Daarnaast hebben we inzicht gekregen in de effectiviteit van de dagbehandeling, missende data, psycholoogbezoek en patiëntervaringen, kortom de kwaliteit van behandeling in brede zin, met als doel verbeteringen in effectiviteit en patiënttevredenheid mogelijk te maken.

Skindex-29

Voor de gehele groep is 47 de gemiddelde startscore van de Skindex-29. Volgens de klinisch betekenisvolle afskapwaarden die Prinsen vastgesteld heeft, betekent dit dat er sprake is van een ernstige vermindering in kwaliteit van leven (zie figuur 9).⁹ Verder blijkt dat de startscore voor patiënten met eczeem significant hoger ligt dan die van patiënten met psoriasis ($54,5$ vs. $42,7$). De gedachte dat psoriasis veel minder impact zou hebben, blijkt echter niet juist te zijn, gezien de score van $42,7$. Ook veel patiënten met psoriasis hebben last van een matig

	Mild	Matig	Ernstig
Symptomen	≥ 39	≥ 42	≥ 52
Emoties	≥ 24	≥ 35	≥ 39
Functioneren	≥ 21	≥ 32	≥ 37
Totaal	≥ 25	≥ 32	≥ 44
Vuistregel	≥ 20	≥ 30	≥ 40

Figuur 9. Klinisch relevante afkapwaarden van de Skindex-29 voor mild, matig en ernstig verlies van kwaliteit van leven.⁹

tot ernstig verminderde kwaliteit van leven.

De data laten zien dat dagbehandeling een positief effect heeft op de kwaliteit van leven. Een gemiddelde eindscore van 22, met 20 als gemiddelde voor de psoriasisgroep en 25 voor de eczeemgroep, duidt op een forse verbetering van kwaliteit van leven. Toch blijft er ook na dagbehandeling een groep patiënten die kampt met een matig of ernstig verlies van kwaliteit van leven.

PASI en SCORAD

De klinische evaluatie van de dagbehandeling door middel van de PASI of SCORAD laat zien dat er ook klinisch sprake is van een duidelijke, significante verbetering (respectievelijk 10 vs. 2 en 44 vs. 15). Deze uitkomsten liggen in de lijn der verwachtingen, gezien de praktijkervaring met dagbehandeling. Het onderzoek onderstreept de effectiviteit van de dagbehandeling.

In een eerder onderzoek werd al gezien dat klinische evaluatie van een huidaandoening niet sterk correleert met de door patiënten ervaren kwaliteit van leven.¹⁰ Ook in onze groep patiënten werd voor zowel de PASI als de SCORAD geen correlatie met de hoogte van de Skindex-29 gevonden. Ook dit wijst op het belang van assessment van kwaliteit van leven naast de klinische scores.

Missende data

De hoeveelheid missende data was groter dan verwacht. Met name het aantal onverklaarbaar ontbrekende scores van de Skindex-29 is groot. De verpleegkundigen op de dagbehandeling, verantwoordelijk voor het afnemen van deze scores, verkeerden in de veronderstelling dat de hoeveelheid missende data gering was. Zij gaven aan dat een deel ontbreekt vanwege taalbarrière of mentale achterstand, maar achteraf bleek het grootste deel van de missende data niet door hen te verklaren.

Een pilotproject van de afdeling Dermatologie van het AMC en het Huidfonds, waarin het RdGG momenteel participeert, blijkt beter te scoren. Hierbij wordt de elektronische Skindex-29 geïmplementeerd in de klinische praktijk. Door alertheid van de verpleegkundigen is bij 100% van de patiënten die in het RdGG geïnccludeerd zijn, de Skindex-29 afgenomen.¹¹

Psycholoog

Patiënten zijn positief over het aanbieden van een consult bij de psycholoog. Vrijwel alle patiënten hebben van dit aanbod gebruikgemaakt, voor zover een psycholoog beschikbaar was. De data laten zien dat een consult bij de psycholoog zeker meerwaarde kan hebben. De vraag is of dit consult standaard aangeboden moet worden bij elke patiënt die dagbehandeling krijgt of dat dit afhankelijk moet zijn van de hoogte van de Skindex-29. Aangezien de gemiddelde startscores van de Skindex-29 duiden op een matig tot ernstig verminderde kwaliteit van leven bij aanvang van de dagbehandeling, vinden wij een consult bij de psycholoog, om problemen te kunnen detecteren en zo nodig te behandelen, een aanrader.

Patiëntervaringen

Ondanks een enkeling die vond dat de behandeling geen resultaat heeft gehad, dan wel niet aan zijn of haar verwachtingen voldeed, wordt de dagbehandeling door patiënten positief gewaardeerd. De tendens is dat de behandeling zwaar en tijdrovend is, maar zeker effect heeft.

CONCLUSIE

Zowel psoriasis als eczeem geven een matig tot ernstig verminderde kwaliteit van leven, waarbij de eczeemgroep er gemiddeld het slechtst aan toe is. Dankzij dagbehandeling is er sprake van een significante verbetering in kwaliteit van leven van beide patiëntgroepen. Dagbehandeling leidt ook tot een significante afname van de PASI en de SCORAD, wat wijst op een klinische verbetering. De hoogte van deze klinische scores correleert niet met de ervaren kwaliteit van leven.

Verder blijkt dat het bijhouden van scores, zoals de Skindex-29, PASI of SCORAD, goed mogelijk is in de dermatologische praktijk.

Een punt van aandacht is dat een aanzienlijk deel van de patiënten op de dermatologische dagbehandeling kampt met problemen op psychisch gebied ten gevolge van hun huidaandoening. Gezien de hoge Skindex-29 scores bij aanvang van de dagbehandeling is een standaard consult bij de psycholoog aan te raden.

Ten slotte kan gezegd worden dat dagbehandeling door patiënten weliswaar als tijdrovend wordt ervaren, maar dat zij de behandeling toch positief waarderen vanwege het goede effect.

OPMERKINGEN EN AANBEVELINGEN

1. Wees alert op het afnemen van scores. Uit ons onderzoek is gebleken dat de hoeveelheid missende data hoger kan liggen dan verwacht. Bekijk eens hoe dit op uw afdeling is en bespreek de uitkomsten met uw team. Bewustwording en alertheid kunnen leiden tot minder ontbrekende scores.
2. Draag de gegevens uit binnen de eigen organisatie. In het RdGG hebben we ervoor gekozen om de data in dit artikel te presenteren. Hierna

zal jaarlijks een overzicht gemaakt worden van alle scores en missende data, die opgenomen zullen worden in het jaarverslag.

3. Vraag je af of er meer patiëntgroepen zijn waarvoor het werken met scores relevant kan zijn. In het RdGG werden de Skindex-29 en de PASI of SCORAD al afgenomen bij patiënten die voor dagbehandeling komen. Bij patiënten met lichttherapie werden alleen klinische scores afgenomen. Per januari 2014 wordt de Skindex-29 bij aanvang en einde van de therapie ook afgenomen. Bij patiënten met biologicals (en op termijn ook andere systemische therapieën) zal bij aanvang en daarna jaarlijks de scores worden afgenomen. Blijf daarnaast bij elke individuele patiënt alert op (psychische) problemen.
4. Probeer de diverse scores te implementeren in het elektronisch patiëntendossier. In het RdGG wordt hieraan reeds gewerkt. Op deze manier is de klinische en psychologische toestand van de patiënt, nu en in het verleden, beter in beeld te brengen. Deze gegevens kunnen dan direct gebruikt worden in het consult.
5. Doe iets met de uitkomsten van de Skindex-29. Zoals eerder genoemd heeft Prinsen in haar proefschrift klinisch relevante afkapwaarden voor deze test gegeven. Spreek bijvoorbeeld af bij welke (deel)scores patiënten doorverwezen worden naar een psycholoog.
6. Bespreek de scores met patiënten. Het bespreken van scores is een tijdsinvestering, maar bespreking hiervan kan ten goede komen aan de kwaliteit van behandeling en de patiënttevredenheid. Zoek naar manieren om het bespreken in de praktijk mogelijk te maken. In het RdGG worden op de dagbehandeling de scores door de verpleegkundigen met patiënten besproken. Ook in consulten met de artsen wordt hier al meer aandacht aan besteed.

Uiteraard helpt het beschikbaar zijn van de scores in het elektronisch patiëntendossier om deze gegevens in het consult te gebruiken.

Kortom, het afnemen van scores en de toepassing van uitkomsten is van groot belang in de dermatologie. Zoek daarom naar manieren om dit in de praktijk mogelijk te maken.

LITERATUUR

1. Zorginstituut Nederland [Internet]. Geraadpleegd op 11 maart 2014, van <http://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/toetsingskader+en+register/proms>.
2. NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg. PROMs Leidraad. Utrecht, 2014.
3. NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg [Internet]. Patient reported outcome measures, structuur en sturing van de zorg, de kwaliteit van zorg vanuit patiëntenperspectief. Geraadpleegd op 11 maart 2014, van <http://www.nivel.nl>.
4. Stichting Aquamarijn. Handleiding Nederlandstalige Skindex-29. Eerste versie, mei 2005.
5. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
6. European Academy of Dermatology and Venereology. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
7. Prinsen CAC. Health-related quality of life in dermatology: measurement, interpretation and application. [proefschrift] Amsterdam, Universiteit van Amsterdam, 2013:88-9.
8. Idem: 90.
9. Idem: 94-95.
10. Picardi Abeni D, Melchi CF, et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000;143:983-91.
11. Stichting Nationaal Huidfonds [Internet]. Projecten. Geraadpleegd op 4 februari 2014, van <http://www.huidfonds.nl/activiteiten/Projecten/>

SAMENVATTING

Het werken met *Patient Reported Outcome Measures* (PROMS) en andere kwaliteitsindicatoren is in opmars. Scores kunnen gebruikt worden voor kwaliteitsverbetering, externe verantwoording en wetenschappelijk onderzoek. Bovenal kan het werken met scores bijdragen aan een betere behandelwijze. Uit de resultaten van een onderzoek op de dagbehandeling Dermatologie van de Reinier de Graaf Groep naar klinische effectiviteit, kwaliteit van leven, psychologenbezoek en patiëntervaringen blijkt dat patiënten met psoriasis of eczeem kampen met een aanzienlijk verlies van kwaliteit van leven door hun huidaandoening en dat een deel van hen psychologische problemen hierdoor ondervindt. Dagbehandeling blijkt klinisch effectief en geeft ook een verbeterde kwaliteit van leven.

TREFWOORDEN

Patient Reported Outcome Measures – PROMS – kwaliteit van leven – patiëntgerichte zorg – dermatologische dagbehandeling – PASI – SCORAD – SKINDEX-29

SUMMARY

Working with Patient Reported Outcome Measures (PROMS) and other quality indicators is increasing. Scores can be used for quality improvement, external accountability and scientific research. Most important is its contribution to better treatment methods. The results of a study on clinical effectiveness, quality of life, visits to psychologists and patient experience of dermatology outpatients of the Reinier de Graaf Group shows that patients with psoriasis or eczema face a significant loss of quality of life because of their skin disorder. Some of them experience psychological problems. Day treatment, in an outpatient setting, seems to be clinically effective and also improves quality of life.

KEYWORDS

Patient Reported Outcome Measures – PROMS – quality of life – patient-centered care – dermatological outpatient treatment – PASI – SCORAD – SKINDEX-29

QUIZ

Dermatoscopie

M. Wakkee¹, N.A. Kukutsch²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

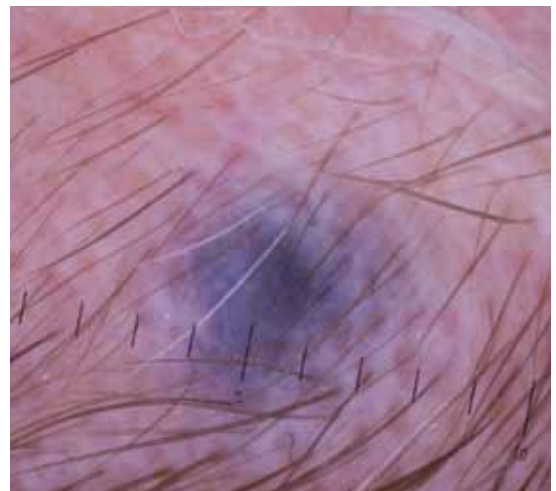
De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie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

CASUS 1

Vrouw, 74 jaar. Anamnese: sinds een half jaar een laesie boven de linkerwenkbrauw. De voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden, in de familie komen geen melanomen voor.

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

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 208.



VERENIGING

BESTUUR

Commotie over vergoedingen: een terugblik plus een voorstel

Yvette Assen

Lid bestuur NVDV

Van de apotheker van mijn ziekenhuis komt een mailtje: "Zijn jullie op de hoogte dat een hele lijst met geneesmiddelen niet meer vergoed wordt?" Vol verbazing lees ik de lijst vluchtig door: triamcinolon-crème, tretinoïne-crème en veel combinatiepreparaten. Kan dit zomaar? En hoe gaan dit soort dingen? Ondertussen druppelen de berichten via het bestuur binnen. Het blijkt een maatregel te zijn, waarover niet eerder is gecommuniceerd. Met wie hebben de zorgverzekeraars dit afgestemd? Was de Federatie van Medisch Specialisten (FMS) hierbij betrokken? Was er eerder contact hierover met de betrokken partijen? Een aantal zorgverzekeraars lijkt op eigen houtje te hebben gehandeld. Pas 2-3 weken later wordt één en ander duidelijk, als heel veel stof is opgewaaid en inmiddels weer is neergedaald.

Gelukkig heeft onze domeingroep Dermatotherapie niet stilgezeten, onder aanvoering van Jan Gerrit van der Schroeff. De domeingroep boog zich meteen over de lijst en somde argumenten op waarom bepaalde middelen toch echt tot de vergoede middelen moeten blijven behoren. Dat hebben we daarna ook op onze D-page gezet en dat riep weer een hoop reacties op van onze leden. Op dat moment toonde zich de kracht van de NVDV als vereniging: in samenwerking met de leden (vol met emoties, voorbeelden en verontwaardiging) kwam het finale NVDV-standpunt binnen enkele dagen gereed. Een breed gedragen plaatsbepaling bovendien.

Binnen een week na het mailtje van de apotheker zit de NVDV met de NVK (kinderartsen), NHG en LHV (huisartsen) aan tafel met afgevaardigden van de grote zorgverzekeraars, de apothekers (KNMP, NVPF en NVZA), de patiënten (NPCF), het Zorginstituut Nederland en de Z-index. Het blijkt niet zo zwart-wit. Het gaat 'alleen' om middelen die door de apotheek worden bereid en de doorgeleverde bereidingen. Dus tretinoïne 0,05% crème en triamcinolonacetonide 0,1% crème als kant-en-klaar product worden onverminderd vergoed. Het gaat, zoals gezegd, om de niet-geregistreerde middelen



die door de apotheek zelf worden bereid of die elders worden bereid en door de apotheek worden doorgeleverd. En het blijkt om achterstallig onderhoud te gaan. Een werkgroep van zorgverzekeraars heeft alle middelen, die volgens de wet niet meer vergoed zouden mogen worden, in één keer op een lijst gezet van middelen die niet in aanmerking komen voor vergoeding. Dat doen ze maandelijks, maar dan slechts met enkele middelen en daar communiceren ze al jaren op dezelfde manier over, via de Z-index. Nu ging het in één keer om een paar honderd middelen. Dat veroorzaakte alle commotie, vooral vanwege de slechte communicatie, alsmede het ontbreken van een heldere motivatie.

Al die commotie leidde er wel toe dat de zorgverzekeraars deels op hun schreden terugtraden. Een aantal middelen is na twee weken weer van de lijst gehaald en zal binnen twee maanden opnieuw beoordeeld worden, maar dan met alle betrokken partijen waaronder de voorschrijvers, verstrekkers en patiënten. De rest zal na de zomer worden doorgenomen bij het nieuw in te stellen jaarlijks overleg. De voorwaarden waar een middel aan moet voldoen, moet men voor iedereen inzichtelijk maken. Het blijkt dat zorgverzekeraars gebonden zijn aan afspraken met de overheid waardoor middelen die

ook in het schap liggen bij de drogist niet langer vergoed kunnen worden. Dit is bijvoorbeeld gebeurd bij de middelen tegen hyperhidrosis. Een fabrikant van deodorant begon met de verkoop van een extra-dry product met daarin aluminiumchloride 20%. Dit is goedgekeurd volgens de Warenwet en dus mogen de vergelijkbare middelen dan niet meer vergoed worden en moeten ze uit het pakket. Hetzelfde geldt voor miconazol en de daarop lijkende producten.

Mijn lol in het flebologiesprekkuur was met de vergoedingsperikelen rond varices al minder, maar nu dringt de zorgverzekeraar ook mijn dermatologiesprekkuur binnen. En als een patiënt mij vroeg waarom iets niet vergoed werd, kwam de zorgverzekeraar er in mijn verhaal niet goed af. Het leek

alsof de zorgverzekeraar maar wat besloot om weer minder geld uit geven. Het ligt toch allemaal ietwat genuanceerder.

De zorgverzekeraar voert in dit opzicht de wet uit en vraagt erom niet meer de boeman te worden genoemd in de spreekkamer. Er zijn regels opgelegd door de overheid, waardoor bepaalde middelen niet meer vergoed kunnen worden.

Maar als ze niet meer de boeman willen zijn, zullen zorgverzekeraars eerst moeten zorgen dat ze de voorschrijvers serieus nemen. Dat die snappen waarom een geneesmiddel niet meer wordt vergoed en dat ze de kans krijgen uit te leggen waarom bepaalde middelen misschien niet evidencebased zijn, maar wel degelijk een plaats hebben bij bepaalde indicaties.

PROEFSCHRIFTEN

Handeczeem: behandeling & contactallergieën

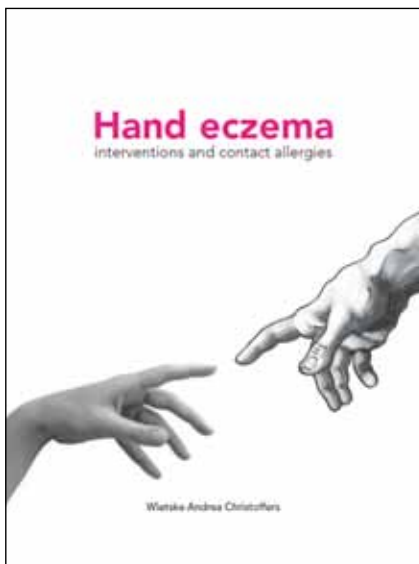
W.A. Christoffers

Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Dr. Wianda Christoffers

E-mail: w.a.christoffers@umcg.nl



Op 24 november is Wianda Andrea (Wianda) Christoffers gepromoveerd aan de Rijksuniversiteit van Groningen op het proefschrift *Hand eczema: interventions and contact allergies*. De afgelopen jaren heeft zij onderzoek gedaan onder begeleiding van prof. dr. P.J. Coenraads en dr. M.L.A. Schuttelaar, haar promotor en copromotor, aan de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

DE BEHANDELOPTIES VOOR HANDECZEEM

Handeczeem is een veelvoorkomende aandoening met een jaarprevalentie tot 10%, afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt. Hoewel handeczeem een veelvoorkomende aandoening is, is er opvallend weinig onderzoek naar gedaan. Het proefschrift van Christoffers bevat een cochrane review waarin alle gerandomiseerde klinische studies die gepubliceerd zijn tussen 1967 en 2013 zijn gebundeld. 55 verschillende klinische studies werden geïncludeerd, met een totaal van 4.619 deelnemers. De belangrijkste behandelopties waren: emollientia (n = 2), topicale corticosteroiden (n = 9), topicale calcineurineremmers (n = 9), lichttherapie (n = 8), systemische therapie (n = 7) en enkele onconventionele behandelingen zoals kruidentherapie. De meeste studies vergeleken een werkzaam middel zoals tacrolimus met een placebo. Slechts 5 studies vergeleken verschillende behandelgroepen; bijvoor-

beeld tacrolimus versus een topicaal corticosteroïd of lichttherapie versus een topicaal corticosteroïd. In het algemeen waren de studies erg divers wat betreft design, patiëntkarakteristieken, uitkomstmaten en duur van interventie en follow-up. Hierdoor was het niet mogelijk om de verschillende studies onderling te vergelijken.

Als onderdeel van de cochrane review werd de kwaliteit van iedere afzonderlijke studie beoordeeld op een aantal punten, de *risk of bias*, zoals randomisatie, blinding van deelnemers en onderzoekers, inconsistenties tussen protocol en gepubliceerde data en sponsoring. De kwaliteit van de studies was sterk wisselend. Voornamelijk de oudere studies vertoonden veel gebreken in het design en in de rapportage. Meer recente studies hielden zich in het algemeen goed aan de CONSORT-richtlijnen. Daarnaast is het tegenwoordig gebruikelijk het studieprotocol vooraf te publiceren in een trialregister. Doordat de uitkomstmaten al gepubliceerd zijn en vastliggen, is het niet mogelijk selectief te rapporteren op basis van bijvoorbeeld significantielevels. Daarnaast maakt het doorzoeken van deze trialregisters het mogelijk om studies met teleurstellende resultaten die niet gepubliceerd zijn alsnog te identificeren.

Topicale corticosteroiden en lichttherapie zijn de meest gangbare behandelopties voor chronisch handeczeem. Echter, er is weinig bewijs om een van deze behandelopties aan te bevelen. Door de wisselende kwaliteit van studies, de verschillende designs en het gebrek aan vergelijkende studies, kon gebaseerd op de cochrane review geen uniforme aanbeveling worden gedaan betreffende de behandeling van handeczeem.

De cochrane review bevat 7 studies met een totaal van 1.661 deelnemers over systemische behandeling van handeczeem. Alitretinoïne was onderzocht in 3 grote, goed opgezette studies, maar gesponsord door de farmaceutische industrie. Het bewijs voor de werkzaamheid van andere systemische behandelingen was zeer beperkt. Slechts een studie onderzocht de werkzaamheid van acitretine, en een studie onderzocht azathioprine. De effectiviteit van ciclosporine werd in een studie vergeleken met een topicaal corticosteroïd en in een studie met alitreti-

noïne, deze laatste *investigator initiated*-studie werd echter voortijdig afgebroken omdat er onvoldoende patiënten geïncubeerd konden worden. In het algemeen waren de studies betreffende systemische therapie goed opgezet met weinig tekortkomingen in het studiedesign. Voor alitretinoïne 10 mg konden de resultaten van twee studies geclusterd worden en dit middel was effectief voor de behandeling van chronisch handeczeem in RCT's met grote aantallen patiënten ($n = 1.468$). Het is echter niet mogelijk om uitspraken te doen over de superioriteit van alitretinoïne ten opzichte van andere behandelopties, omdat de enige studie die alitretinoïne met een ander middel (ciclosporine) vergeleek, prematuur werd beëindigd en er verder geen andere vergelijkende studies zijn uitgevoerd. De algemene conclusie van de cochrane review is dat er meer head-to-head studies nodig zijn. De cochrane review is door de European Society of Contact Dermatitis als basis voor de Europese handeczeem richtlijn gebruikt. Deze wordt binnenkort gepubliceerd.

Wetenschappelijke studies includeren vaak 'perfecte patiënten': jonge, gemotiveerde mensen zonder comorbiditeit en comedicaatie. Daarnaast doorlopen proefpersonen een strikt traject met vaste meetmomenten en een vaste einddatum. De resultaten van klinische trials zijn echter niet altijd direct vertaalbaar naar de dagelijkse praktijk: door comorbiditeit, farmacologische interacties en andere patiëntafhankelijke factoren is het meest effectieve middel niet altijd geschikt. Daarom hebben we de werking van ciclosporine (een off-labelbehandeloptie voor handeczeem) in 102 patiënten in de dagelijkse praktijk retrospectief onderzocht. De meerderheid van de patiënten (59,8%) reageerde goed op ciclosporine en had na drie maanden een verbetering van het handeczeem van 50%. Bij patiënten met vesiculeus handeczeem lag dit percentage nog hoger (66,7%). Gemiddeld gebruikten patiënten gedurende 10,3 maanden ciclosporine. Tijdens de eerste maanden stopten mensen voornamelijk in verband met bijwerkingen, alhoewel er geen ernstige of irreversibele bijwerkingen in ons cohort werden waargenomen. Gebaseerd op deze studie concluderen wij dat ciclosporine een waardevolle behandeloptie is voor patiënten met handeczeem, vooral bij vesiculeus handeczeem.

HANDECZEEM EN CONTACTALLERGIE

Handeczeem is veelal multifactorieel bepaald. Atopie, blootstelling aan irriterende stoffen, water of allergenen kunnen handeczeem veroorzaken of verergeren. In het proefschrift zijn de meest voorkomende contactallergenen in 1.571 handeczeempatiënten bestudeerd. In patiënten met vesiculeus handeczeem werd vaker een contactallergie (OR 1,55, 95%CI 1,10-1,70; $p < 0,001$) aangetoond dan patiënten met andere typen handeczeem. Bij patiënten met hyperkeratotisch palmar eczeem (OR 0,51, 95%CI 0,34-0,74; $p < 0,001$) of pulpitis (OR

0,44, 95%CI 0,28-0,80; $p = 0,003$) werd juist minder vaak een contactallergie gevonden. Daarnaast werden vaker sensibilisaties gevonden bij vrouwen en oudere patiënten. De meest voorkomende contactallergenen waren metalen (nikkelsulfaat, kobaltchloride), geurstoffen (parfummix I en parfummix II) en conserveringsmiddelen (methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone, methyldibromoglutaronitriël). Het verrichten van allergologisch onderzoek tijdens de diagnostische work-up van patiënten met handeczeem is essentieel, vooral bij patiënten met vesiculeus handeczeem, vrouwen en oudere patiënten.

Tevens worden in het proefschrift enkele gevallen van werkgerelateerd (hand)eczeem besproken. Hierbij is het belangrijk niet alleen allergologisch onderzoek te verrichten met de Europese standaardreeks, maar ook specifieke reeksen zoals een (meth)acrylatenreeks op indicatie te onderzoeken. Bovendien kunnen patchtesten met producten uit de werkomgeving van patiënt belangrijke aanvullende informatie geven. Tijdens het patchtesten van (meth)acrylaten is het belangrijk dat er weinig tijd zit tussen het klaarmaken van de patchtestkamers



Wianda Christoffers ontvangt haar bul.

en de plakproef, aangezien acrylaten erg vluchtig zijn. Daarnaast is een dag-7-aflezing belangrijk om eventuele late reacties niet te missen. Het belang van contactallergologisch onderzoek met eigen producten, verdunningsreeksen en het overwegen van nog onbekende allergenen zoals isobornyl acrylaat of ascaridole worden in het proefschrift besproken.

BEHANDELPLAN VOOR HANDECZEEM

Doelstelling van het proefschrift was om de clinicus handvatten te bieden om een specifieke patiënt met handeczeem te behandelen, rekeninghoudend met het subtype handeczeem. Daarom bevat de discussie van het proefschrift een behandelalgoritme waarin de kennis uit het proefschrift wordt gecombineerd. In dit algoritme wordt rekening gehouden met het subtype handeczeem. Daarnaast worden ook alternatieve behandelopties benoemd wanneer conven-

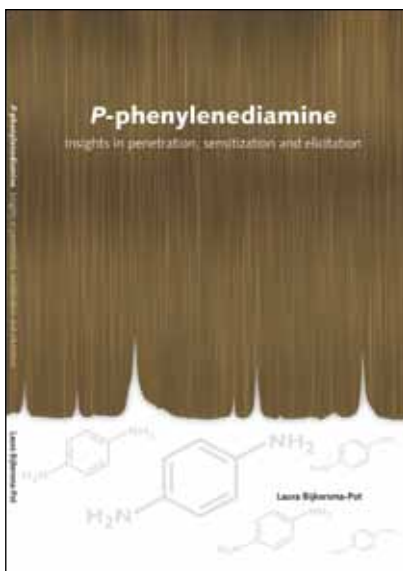
tionele behandelingen niet afdoende zijn. Mocht u geïnteresseerd zijn in dit behandelalgoritme of de rest van het proefschrift, dan kunt u dit inzien op <http://irs.ub.rug.nl/ppn/383477158>

SYMPOSIUM HAND ECZEMA AND CONTACT ALLERGIES

Wianda Christoffers promoveerde op dezelfde dag als haar collega Laura Bijkersma-Pot. Deze feestelijke aangelegenheid was voor het 'Expertisecentrum Eczemen en Arbeidsdermatosen' van het UMCG reden om een minisymposium te organiseren. Hier hielden onder andere prof. dr. Thomas Diepgen uit Heidelberg (Duitsland) en prof. dr. Magnus Bruze uit Malmö (Zweden) een voordracht over de meest recente ontwikkelingen op het gebied van handeczeem en contactallergie.

P-fenyleendiamine; inzichten in penetratie, sensibilisatie en elicitering

L.M. Bijkersma



Aios, afdeling dermatologie,
UMCG, heden bij afdeling
Psychiatrie, UMCG,
Groningen

Correspondentieadres
Dr. Laura M. Bijkersma
E-mail: l.m.bijkersma@umcg.nl

Op 24 november 2014 promoveerde Laura Bijkersma aan de Rijksuniversiteit van Groningen (RUG) op het proefschrift *P-fenyleendiamine. Insights in penetration, sensitization and elicitation*.

Haar promotoren waren prof. dr. P.-J. Coenraads (UMCG) en mw. prof. dr. B. Blömeke (Universiteit van Trier, Duitsland).

Dit proefschrift verschaft inzicht in belangrijke aspecten van allergisch contacteczeem door p-fenyleendiamine (PPD): penetratie, sensibilisatie en elicitering.

De review in hoofdstuk 2 beschrijft en resumeert de literatuur over PPD-penetratie door huid(analogen) en studies over de door PPD-gebonden aminozuren. Daarnaast worden de onlosmakelijk met PPD verbonden auto-oxidatie en N-acetylatieprocessen beschreven. PPD is intrinsiek instabiel wanneer het wordt blootgesteld aan de lucht of zich in oplossing bevindt en is gevoelig voor auto-oxidatie en conjugatiereacties. Er wordt verondersteld dat het zeer reactieve primaire oxidatieproduct van PPD, p-benzoquinonediimine (PBQD), verdere oxideconjugatiereacties ondergaat om zodanig dimeren, het trimeer Brandowski's base (BB), of zelfs pentameren te vormen. Naast deze oxido-conjugatiereacties hebben in-vitro- en ex-vivostudies laten zien dat PPD in de huid wordt gemetaboliseerd tot monoacetyl-PPD (MAPPD) en diacetyl-PPD (DAPPD). De review liet zien dat onder haarverfcondities een kleine hoeveel-

heid PPD, dat wil zeggen minder dan 1% van de aangebrachte dosis, de huid penetreert. Meer dan 80% van de PPD die penetreert, zal worden omgezet in de detoxificatieproducten MAPPD en DAPPD door het N-acetyltransferase 1 (NAT1)-enzym. Zodoende is de kleine hoeveelheid PPD die niet wordt ge-N-acetylerd, beschikbaar voor auto-oxidatiereacties waardoor er eiwitreactieve PPD-derivaten ontstaan. Deze derivaten kunnen binden aan specifieke aminozuren en een aantal van deze gevormde complexen is mogelijk verantwoordelijk voor sensibilisatie. Echter, daadwerkelijk in-vivobewijs ontbreekt en er zijn mogelijk vele onbekende (oxidatieve) PPD-derivaten waarvan de impact niet te voorspellen is. Er zijn dus vervolgstudies nodig die specifieke antigenen adducten die verantwoordelijk zijn voor naïeve T-celactivatie kunnen definiëren, om ons inzicht in het PPD-sensibilisatiemechanisme te verbeteren.

In hoofdstuk 3 wordt verder ingegaan op de penetratie van PPD. Hoewel de penetratie, auto-oxidatie en N-acetylatieprocessen uitgebreid bestudeerd zijn in in-vitro- en ex-vivostudies, ontbreekt in-vivo-inzicht in PPD-penetratiekarakteristieken en de locatie van en tijdsspanne waarin PPD-oxidatie en -acetylatieproducten worden gevormd. Voor het realtimevervolgen van penetratie van een topicaal aangebrachte chemische stof is de non-invasieve Confocale Raman Microspectroscopie (CRM) de methode bij uitstek. Om inzicht te verkrijgen in de in-vivopenetratie en klaring van PPD in de humane huid en de aanwezigheid van PPD-oxidatie of acetylatieproducten te bepalen, werden plakkers met 1% PPD in petrolatum aangebracht op de volaire zijde van de onderarm van twee gezonde proefpersonen. Hiertoe werden toenemende applicatieduren gebruikt en werden meerdere follow-upmetingen verricht. Direct na het verwijderen van een 30 minuten aangebrachte PPD-plakker konden significante hoeveelheden PPD (70 mg PPD/g keratine op 4 µm diepte) worden aangetoond tot op een diepte van 20 µm. De PPD-hoeveelheden waren het hoogst na herhaalde applicatie van 3 x 1 uur (330 mg PPD/g keratine), gevolgd door de enkele applicaties van 2 uur en 40 minuten, 2 uur en waren het laagst voor de enkele applicatie van 23 uur. Voor alle bestudeerde applicatietijden werd een afnemende hoeveelheid PPD gezien bij een toenemende diepte. De follow-upmetingen lieten zien dat na de 3 x 1 uur plakker 2-3 keer zoveel PPD de huid penetreerde als na de 2-uurplakker. De hoeveelheid PPD in de huid nam af in de tijd – meest duidelijk zichtbaar op een diepte van tussen de 0 en 10 µm – en naderde de uitgangswaarde op 20-24 µm onder het huidoppervlak. De halfwaardetijd was 3 uur. Er werden geen spectrale bijdragen van BB, MAPPD of DAPPD gedetecteerd. Samenvattend hebben we inzicht verkregen in de in-vivopenetratie van PPD in de menselijke huid, door middel van non-invasieve ramanspectroscopie. Penetratie in de huid was snel en de gedetecteerde PPD-concentratie in het stratum corneum was hoog. PPD werd zowel in het stratum corneum als de levende epidermis gedetecteerd. Er konden

geen geoxideerde of geacetylerde PPD-derivaten worden aangetoond.

In hoofdstuk 4 werd de rol van glutathion S-transferase (GST) polymorfismen in sensibilisatie voor PPD en andere xenobiotica onderzocht door middel van een associatie- en een meta-analyse. Wij concludeerden dat de prevalentie polymorfismen in de genen coderend voor de detoxificerende fase II-GST-enzymen geen grote rol spelen in de sensibilisatie voor PPD en andere xenobiotica. Zelfs bij het gecombineerde 'hoog risico' genotype GST(theta) T1*o/ GST(mu)Mr*o, waarbij mogelijk een synergetisch effect speelt, werd geen significante associatie met sensibilisatie voor PPD gevonden. Dit leidde tot de conclusie dat polymorfismen in GST-genen eerder een ziektemodificerend dan een ziekteveroorzakend effect hebben met maar een zwak biologische impact. Zoals eerder beschreven, is de identificatie van susceptibiliteitsloci in complexe multifactoriële ziekten zoals allergisch contacteczeem een uitdaging, zeker in het licht van de relatief lage frequentie in de populatie, genen met geringe invloed en etnische verschillen.

Deze aspecten werden ook aangehaald in hoofdstuk 5, in onze respons op een commentaar van Westphal et al., waarin we de verschillen die gevonden werden in de meta-analyse verklaren met het feit dat de GST verschillende werkingsmechanismen kent en dat detoxificatie van de bestudeerde xenobiotica niet alleen kan worden toegekend aan de onderzochte GST-genen. Aangezien elk individu vele verschillende enkel-nucleotide polymorfismen (SNPs) heeft welke samen een unieke DNA-sequentie vormen, kan SNP-gebaseerde genetische linkage-analyse gebruikt worden om ziekte loci in kaart te brengen en zo ziektesusceptibiliteitsgenen te bepalen. De ontwikkelingen op het gebied van SNP genotyping array technologie heeft associatiestudies betreffende het gehele genoom (WGAS) binnen bereik gebracht.

In hoofdstuk 6 werd de elicitatiereactie onderzocht van een interessante en goed gekarakteriseerde subgroep van personen die een zwakke reactie hadden op de diagnostische PPD-plakproef, maar niet reageerden op de eerder uitgevoerde haarverfplakproef. Door verschillende blootstellingscondities te gebruiken met toenemende blootstellingsduur en dus toenemende dosis, wilden we gedetailleerd inzicht verkrijgen in de dosisafhankelijkheid van de elicitatiereactie van deze personen. Bovendien relateerden we onze bevindingen aan de measured exposure level (MEL), die verwijst naar de dosis die daadwerkelijk in de huid beschikbaar komt voor elicitatie onder gesimuleerde haarverfcondities, in plaats van de aangebrachte dosis. Onze groep liet eerder zien, door ex-vivovarkenshuid te gebruiken, dat de daadwerkelijke dosis die voor elicitatie beschikbaar komt onder gesimuleerde haarverfcondities (aangebrachte dosis 3000 µg PPD cm⁻², MEL 6,8 µg PPD cm⁻²) meer dan 10 keer zo laag was als onder



V.l.n.r.: Prof. dr. P-J Coenraads (promotor), dr. L.M. Bijkersma-Pot (promovendus), drs. K.B. Gostyńska en drs. J.L. Dickinson-Blok (paranimfen).

plakproefcondities (aangebrachte dosis 400 µg PPD cm⁻², MEL 205 µg PPD cm⁻²). Er waren 6 proefpersonen beschikbaar voor deze vervolgstudie. Een van de zes personen reageerde met een + reactie op de haarverfplakproef welke gedurende 60 minuten was aangebracht. Vier van de vijf resterende proefpersonen hadden een elicitatiereactie op de vervolgens aangebrachte PPD TRUE test® en een van de vijf reageerde twijfelachtig. Op basis van deze resultaten konden we concluderen dat de dosis die nodig is om een allergische reactie te eliciteren in daadwerkelijke, maar voor PPD zwak gesensibiliseerde personen, ligt tussen de dosis die beschikbaar komt door diagnostische plakproeven en de dosis die beschikbaar komt na het aanbrengen van onze haarverf plakproef en dat deze dosis verschillend is voor elk individu. Het is belangrijk te vermelden dat deze verschillen in MEL alleen van belang lijken te zijn bij patiënten die tot de onderkant van het plakproef reactiviteitsspectrum behoren, aangezien alle eerdere personen met ++ en +++ reacties (bij diagnostische plakproeven) wel reageerden op de 2% PPD-haarverfplakproef. Concluderend kan worden gesteld dat voor deze specifieke groep van personen de diagnostische PPD-plakproef niet direct relevant lijkt te zijn voor reactiviteit tegen een PPD-concentratie van 2% onder gesimuleerde haarverfcondities. In deze gevallen wijst een positieve diagnostische PPD-plakproef dus alleen op sensibilisatie en voorspelt deze niet of er een contact allergische reactie zal optreden tijdens blootstelling aan PPD in het dagelijks leven, dat wil zeggen tijdens haarverven. Echter, gezien het beperkte aantal beschikbare proefpersonen voor deze studie zou een groter aantal proefpersonen nodig zijn om de resultaten die tot nu toe gevonden zijn te onderbouwen. Voorts bevestigden we met deze studie dat de MEL een bruikbaar

en beter middel is om de drempels voor elicitatie te bepalen dan de aangebrachte dosis alleen.

In hoofdstuk 7 onderzochten we de elicitatiereactie op 2-methoxymethyl-PPD (ME-PPD) onder gesimuleerde haarverfcondities in 30 PPD-allergische proefpersonen met een +, ++ of +++ diagnostische plakproefreactie volgens de ICDRG-classificatie. 100 µl van 2% ME-PPD bevattende haarverf werd aangebracht op een van der Bend® plakproefkamer en deze werd op de volaire zijde van de onderarm van de proefpersonen geplaatst. Een kleurvrij testproduct werd gebruikt als controle. Kruisreactiviteit tegen de ME-PPD bevattende haarverf werd opgewekt in 9/30 (30%) van de proefpersonen, terwijl bij 70% geen reactie werd opgewekt. Deze kruisreactiviteit werd gezien bij 2 van de 4 patiënten met een +++ reactie, 3 van de 10 met een ++ reactie en 4 van de 16 patiënten met een + reactie. Het controletestproduct wekte geen reacties op. In een eerdere studie werd er onder verder identieke condities door een PPD-bevattende haarverf in 21 van de 27 PPD-allergische patiënten een reactie opgewekt. In 18 van deze 21 individuen was ofwel de sterkte van de kruisreactie op ME-PPD verlaagd of er trad geen reactie op. Samenvattend laten onze resultaten zien dat er onder gesimuleerde haarverfcondities een significant lagere mate van kruisreactiviteit tegen ME-PPD plaatsvond (30%) dan eerder werd gerapporteerd voor PPD (84%). Mogelijk reflecteert de waargenomen afname in reactiesterke binnen alle drie de plakproefgraderingen het verminderde sensibilisatiepotentieel van ME-PPD, mogelijk inclusief beperkte T-celherkenning. Zorgvuldige dermatologische evaluatie blijft echter nodig om kruisreactiviteit tegen ME-PPD in haarverf allergische patiënten te beoordelen.

Complications after permanent soft-tissue fillers

J.A. Kadouch

Mohs Klinieken Amsterdam & Medisch Centrum 't Gooi te Bussum

Correspondentieadres:

Dr. Jonathan A. Kadouch

E-mail: j.kadouch@mohsklinieken.nl



Op 4 december 2014 promoveerde Jonathan A. Kadouch aan VU medisch centrum op zijn proefschrift getiteld *Complications after permanent soft-tissue fillers*. Zijn promotor was prof. dr. R. Hoekzema, zijn copromotor dr. R.B. Karim.

WEKEDELENVULLERS

Behandelingen met injecteerbare wekedelen-vullers, kortweg 'fillers' genoemd, zijn in de afgelopen decennia een populair en minimaalinvasief alternatief geworden voor

gezichtsverjonging. Bij behandelingen met fillers is geen anesthesie of uitgebreide voorbereiding nodig en de injecties zijn relatief simpel en snel uitvoerbaar. Bovendien is het risico op complicaties over het algemeen gering. Het gebruik van zogenaamde 'permanente' (d.w.z. niet-biologisch afbreekbare) fillers leidt echter vaker tot complicaties dan bij 'tijdelijke' fillers. Het predicaat 'permanent' verwijst dan ook niet zozeer naar het blijvend resultaat als wel naar de persisterende aanwezigheid van de fillerdepots op de injectieplaats met een daaruit voortvloeiend blijvend risico op complicaties. De behandeling van complicaties van permanente fillers is in de praktijk vaak moeizaam en teleurstellend: het lukt zelden om het geïnjecteerde materiaal volledig te verwijderen, waarna de klachten kunnen persisteren of recidiveren. Complicaties van permanente fillers vormen daarom voor patiënten een behoorlijke belasting en voor behandelaars een grote uitdaging. In dit proefschrift worden complicaties die optreden na injecties met permanente fillers nader onderzocht

en geanalyseerd, en hebben we ons verdiept in de potentiële diagnostische onderzoeksmethoden en de behandelmogelijkheden van de verschillende soorten complicaties die door ons werden waargenomen.

COMPLICATIES NA INJECTIE VAN PERMANENTE FILLERS IN HET GELAAT

Van 2005 tot 2011 includeerden wij 85 patiënten (40 mannen, 45 vrouwen) met late complicaties (> 2 weken) na injectie met permanente fillers in het gelaat. Wij evalueerden de factoren die het ontstaan en de aard van de complicaties beïnvloeden. Onder de gebruikte fillers waren verschillende middelen behorend tot de familie van de acrylaten (als homogen gel of als partikels in een oplosbaar vehiculum), en vloeibaar injecteerbare siliconen (LIS). De meeste patiënten ondergingen fillerinjecties voor gezichtsverjonging (60%), terwijl 40% bestond uit hiv-positieve individuen behandeld voor 'combinatie antiretrovirale therapie' (CART) geïnduceerde faciale lipatrofie (FLA). De type complicaties en het moment van ontstaan gerekend vanaf de injectie(s) varieerden per fillermateriaal. In de hiv-positieve subgroep werden significant meer fillerabscessen gezien ($p = 0,001$) en was er vaker chirurgisch ingrijpen nodig ($p = 0,027$). Zowel de intrinsieke eigenschappen van de geïnjecteerde filler als de immunestatus van de patiënt blijken dus belangrijk voor het moment van optreden en het type late complicatie. Daarnaast had 28% van de patiënten voorafgaand aan hun complicatie een invasieve behandeling ondergaan in het aangezicht of in de mond (bij tandarts of mondhygiënist). Het exacte onderliggende mechanisme verantwoordelijk voor het ontstaan van dit soort complicaties blijft tot op heden onbekend. Op grond van onze ervaringen doen wij in dit hoofdstuk een voorstel voor de behandelstrategie bij vertraagd optredende complicaties na injecties met permanente fillers in het aangezicht.

BEELDVORMEND ONDERZOEK BIJ COMPLICATIES NA INJECTIE VAN PERMANENTE FILLERS IN HET GELAAT

In onze ervaring kan het vaststellen van de aard en omvang van fillercomplicaties in een poliklinische setting moeilijk zijn. Voor dergelijke casus analyseerden wij de waarde van MRI als aanvullend

beeldvormend onderzoek, in een cohort van 32 patiënten (16 mannen, 16 vrouwen) met laatoptredende complicaties van permanente fillers in het gelaat. In totaal werden 107 locatiespecifieke evaluaties verricht naar de correlatie tussen de klinische en radiologische bevindingen. Voor de lokalisatie van de fillerdepots en de waargenomen complicaties werd een aanzienlijk tot sterke correlatie gevonden (respectievelijk 83% en 65%). Van de soorten complicaties bleek vooral migratie van fillermateriaal vanuit de injectieplaats klinisch moeilijk vast te stellen (klinisch-radiologische correlatie 9%). Tevens zagen wij dat migratie veelvuldig voorkwam bij depots met (gelijktijdige) inflammatie (45%) of abcesvorming (50%). In de subgroepen met klinisch vastgestelde laaggradige inflammatie ($n = 14$) of abcesvorming ($n = 14$) werd de behandelstrategie in 25% van de gevallen aangepast naar aanleiding van de MRI-resultaten. Onze bevindingen suggereren dat MRI behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek en therapeutische besluitvorming voor patiënten met inflammatoire complicaties van permanente fillers die neigen tot migratie (bijvoorbeeld polyalkylamide en polyacrylamide gels). Tevens formuleren we de mogelijke indicaties voor het gebruik van MRI bij de aanpak van complicaties van permanente fillers.

(IMMUNO-) HISTOLOGISCH ONDERZOEK BIJ COMPLICATIES NA INJECTIE VAN PERMANENTE FILLERS

Granulomateuze vreemdlichaamreacties (*granulomatous foreign-body reactions*, GFBRs) worden vaak als oorzaak aangewezen voor fillercomplicaties. Klinisch wordt meestal het beeld gezien van zwellingen of bulten, zonder de overige klassieke tekenen van ontsteking (*rubor, calor, dolor*). De exacte

pathogenese van fillergeïnduceerde GFBRs of 'fillergranulomen' is nog niet opgehelderd. Verschillende auteurs hebben fillergranulomen vergeleken met de 'naakte' granulomen die men histologisch ziet bij sarcoïdose. Ook zijn er forse 'sarcoïdale' GFBRs op permanente fillerdepots beschreven na systemische therapie met interferon- α (IFN- α). Omdat plasmacytoïde dendritische cellen (pDCs) de belangrijkste bron zijn van IFN- α , was onze hypothese dat IFN- α producerende pDCs betrokken zijn bij het ontstaan van fillergranulomen en hebben wij dit onderzocht. Om pDCs te detecteren hebben we huidbiopten van 19 patiënten met laatoptredende GFBRs op permanente fillers (acrylaatafgeleiden en LIS) immunohistochemisch gekleurd met monoklonale antilichamen tegen CD123, dat sterk tot expressie komt op pDCs. De histologische kenmerken van de fillerdepots zelf en de aanwezige GFBRs kwamen overeen met beschrijvingen in eerdere publicaties, maar de hoeveelheid aanwezig inflammatoir infiltraat in de onderzochte biopten bleek niet te correleren met de klinisch waargenomen tekenen van inflammatie. Immunokleuring met CD123 liet geen noemenswaardige aantallen pDCs zien in de biopten met LIS en de acrylaatafgeleide homogene gels. Echter, bij de fillers op basis van acrylaatafgeleide partikels werd in alle biopten clusters pDCs aangetroffen, in de lymfocyttaire infiltraten rond fillerpartikels en grenzend aan sarcoïdale granulomen. Onze resultaten suggereren dat pDCs geen belangrijke rol spelen in GFBRs op de meeste permanente fillers, maar mogelijk wel een bijdrage leveren aan de sarcoïdale fillergranulomen die kunnen ontstaan in reactie op acrylaatafgeleide partikels. Wellicht oefenen vanuit de bloedbaan aangetrokken pDCs hun pro-inflammatoire effecten uit door afgifte van IFN- α ter plaatse van deze fillerpartikels.



Dr. Jonathan Kadouch ontvangt zijn bul van prof. dr. R. Hoekzema.

COMPLICATIES NA INJECTIE VAN PERMANENTE FILLERS IN DE MANNELIJKE GENITALIA

Fillergerelateerde complicaties kunnen ook elders op het lichaam optreden en in talrijke studies worden complicaties beschreven na injecties met permanente fillers in de borsten of billen. Wij beschrijven zes patiënten die wij zagen vanwege complicaties (zwellingen, nodi, infecties, huiddefecten) na injecties met permanente fillers in penis en/of scrotum. De injecties vonden plaats in Nederlandse, Belgische, Duitse, Turkse en Amerikaanse privéklinieken en de gebruikte fillers waren LIS, polyalkylamide gel en polyacrylamide gel. Bij vijf van de zes patiënten was chirurgisch ingrijpen noodzakelijk en bij drie patiënten waren meerdere operatieve ingrepen nodig. Het cosmetisch resultaat van deze ingrepen was in alle gevallen teleurstellend. In een literatuurreview werden door ons geen publicaties gevonden over augmentatie van de penis met polyalkylamide of polyacrylamide gel. De meeste artikelen over het gebruik van LIS voor deze indicatie geven aan dat injecties in de penis tot ernstige complicaties kunnen leiden. Het is opmerkelijk dat, volgens informatie die ons bereikte ten tijde van het indienen van dit manuscript ter publicatie, polyacrylamide gel nog steeds in meerdere privéklinieken in Nederland en België werd gebruikt als permanente filler voor penisvergroting.

BEHANDELMETHODEN VOOR FACIALE LIPO-ATROFIE

Een aanzienlijk deel van onze populatie met fillercomplicaties bestond uit hiv-positieve patiënten met FLA. Het hiv-geassocieerde lipodystrofiesyndroom (hiv-LS), en in het bijzonder FLA als onderdeel hiervan, is een bekende bijwerking van CART. Vooral de eerste generatie thymidine nucleoside reverse-transcriptase remmers (tNRTIs) en de oudere proteaseremmers (PIs) zijn hiervoor verantwoordelijk. De atrofische veranderingen in het gelaat bij hiv-LS hebben een sterk negatieve sociale en psychologische impact: de patiënten voelen zich verminkt, gestigmatiseerd en geïsoleerd. De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar mogelijke systemische behandelingen van hiv-LS en mogelijkheden voor lokale behandeling van FLA. De resultaten uit deze studies hebben we uiteengezet in een review. Er zijn aanwijzingen dat systemische behandeling met leptine, uridine, thiazolidinedionen en groeihormoon *releasing hormone* (GHRH) een gunstig effect heeft op zowel de metabole afwijkingen als de 'centrale' lipohypertrofie bij hiv-LS. Er zijn ons echter geen studies bekend die aantonen dat vetverlies in het gelaat als gevolg van hiv-LS onder invloed van deze systemische therapieën herstelt. De lokale behandel mogelijkheden voor FLA bestaan vooral uit injecteerbare fillers. Gezien het hogere risicoprofiel van permanente fillers en de betere resultaten met tijdelijke fillers lijkt vooral voor de laatste categorie een rol weggelegd bij de behandeling van FLA. Ook lipofilling, gebruikmakend van lichaamseigen vet, lijkt veelbelovend. De beste manier om FLA te voor-

komen blijft echter het weren van tNRTIs uit het CART-schema bij de behandeling van hiv-infecties.

BEHANDELING VAN CART-GEÏNDUCEERDE FLA MET TIJDELIJKE FILLERS

Vele studies hebben al aangetoond dat behandeling van FLA met fillers de kwaliteit van leven (KvL) verbetert en depressieve gevoelens vermindert. Vanwege het hoger risico op complicaties bij gebruik van permanente fillers verdienen de tijdelijke fillers polymelkzuur (PLLA), calciumhydroxylapatiet (CaHA) en 'gemodificeerde' hyaluronzuur (HA) op dit moment de voorkeur. PLLA en CaHA verschillen ten opzichte van HA vanwege hun 'bio-stimulator' effect: ze stimuleren de productie van neocollageen door fibroblasten in de omliggende dermis. In deze prospectieve studie includeerden wij 82 hiv-geïnfecteerde patiënten met FLA (77 mannen, 5 vrouwen) voor behandeling met PLLA of CaHA, waarna we analyseerden in hoeverre het volumevergroterend effect van beide fillers op basis van MRI overeenkwam met veranderingen in KvL. Bij vrijwel alle patiënten werd een jaar na behandeling een significante toename geconstateerd in de totale subcutane dikte (*total subcutaneous thickness*, TST) van de geïnjecteerde gebieden. Deze volumetoename berustte op goed afgrensbare, pleomorfe, hypo-intens subcutaan weefsel, door ons geduid als passend bij neocollageen. Na de fillerbehandelingen verbeterden de geestelijke gezondheid en het sociaal functioneren van de patiënten en namen depressieve symptomen af. Concluderend lijkt de KvL bij de onderzochte patiënten positief geassocieerd met de toegenomen TST dankzij de fillerbehandelingen. Bovendien laat deze studie zien dat het mogelijk is om de behandel effecten van PLLA en CaHA bij patiënten met FLA door MRI te kwantificeren.

CONCLUSIE

Zowel natuurlijke veroudering als CART-geïnduceerde FLA zijn dynamische en continue processen, waardoor op termijn altijd aanvullende volumecorrigerende fillerinjecties ('touch-ups') nodig blijven. Dergelijke periodieke, aanvullende injecties in gebieden met bestaande fillerdepots houden altijd een risico in op infectie of andere soorten complicaties. Ons inzien zouden permanente fillers niet gebruikt moeten worden voor cosmetische doeleinden, laat staan in dynamische gebieden (o.a. genitaliën) en in grote volumes. Individuen waarbij permanente fillers al gebruikt zijn zouden hier voorzichtig mee om moeten gaan, aangezien (microscopische) traumata in staat lijken complicaties te triggeren. Onderzoek suggereert een belangrijke rol voor intrinsieke, gastheerspecifieke factoren in het ontstaan van fillercomplicaties. Toekomstig onderzoek naar gastheerfactoren, die de individuele lokale (immun-) respons tegen fillers bepalen, zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van (genetische) screeningsmethoden om te detecteren welke patiënten een verhoogd risico hebben op het ontstaan van fillercomplicaties.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een ongewone presentatie van een veelvoorkomende huidaandoening

T.M. Le¹, E.H. Jaspars², E. Cuperus³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Tergooi Hilversum/Blaricum

² Patholoog, afdeling Pathologie, Tergooi Blaricum en VUmc, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi Hilversum/Blaricum

Correspondentieadres:

Dr. T.M. Le

E-mail: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl

Op de polikliniek zagen wij een 54-jarige man wegens sinds een week bestaande huiduitslag op zijn linkerarm. De huidafwijkingen waren aan de linkerhand begonnen en hadden zich naar proximaal uitgebreid. Patiënt gaf een branderig gevoel ter plaatse aan, doch voelde zich niet ziek en had geen koorts. In de medische voorgeschiedenis was patiënt bekend met reumatoïde artritis waarvoor hij methotrexaat, hydroxychloroquine en adalimumab gebruikte. Patiënt had een hond als huisdier, geen vissen/aquarium.

Dermatologisch onderzoek toonde erythemateuze, livide, pseudobulleuze plaques op de linkerhandpalm en erythemateuze papels op de linkeronderarm en handrug (figuur 1A t/m 1C). Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan morbus Sweet, herpes zoster of een infectie met atypische mycobacteriën.

Histologisch onderzoek van de huid toonde een uitgebreide dermale ontstekingsreactie met grensvlakcomponent en intra-epidermale splijting ten gevolge van degeneratie van keratinocyten met epitheliale reuscelvorming, zeer suggestief voor een herpesinfectie (figuur 2). De PCR van een huidswab bleek positief voor varicellazostervirus. Patiënt werd gedurende een week behandeld met valaciclovir 3 dd 1000 mg p.o. waarop het huidbeeld regredieerde.

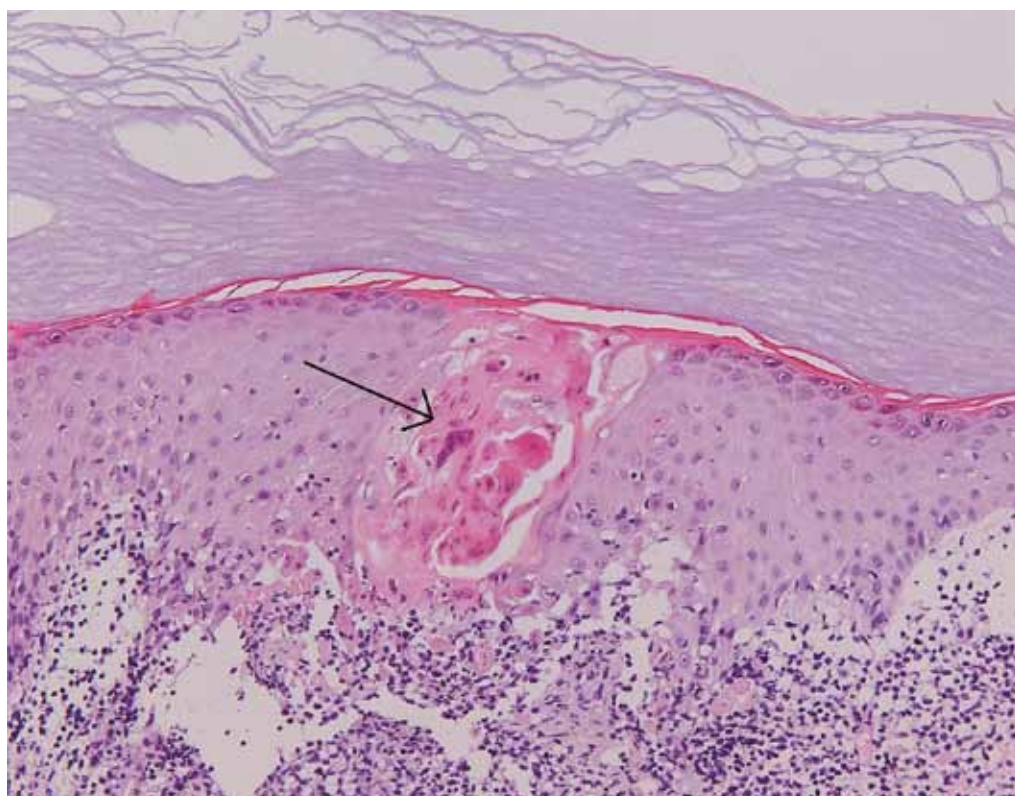
Herpes zoster is een veelvoorkomende huidaandoening met een incidentie van circa 3 per 1.000 per jaar, oplopend tot 8 per 1.000 per jaar bij 70-jarigen. Het geeft een typisch klinisch beeld met gegroepeerde vesikels in het verloop van een dermatoom, vaak gepaard gaand met hevige pijn. Doorgaans is de diagnose dan ook niet moeilijk te stellen. Herpesinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen zich echter presenteren met een atypisch klinisch beeld en een afwijkend beloop. Zo ook bij de patiënt in deze casus bij wie meerdere dermatomen aangedaan waren. Bij immuungecompromitteerde patiënten kan herpes zoster ook ernstiger verlopen en zelfs gedissimineerd voorkomen. Verder kunnen de klachten langer aanhouden en is er grotere kans op postherpetische neuralgie. Behandeling is onder andere geïndiceerd bij immuungecompromitteerden, ernstige infecties, patiënten > 50 jaar, betrokkenheid van de n. ophthalmicus en bij meerdere dermatomen. De behandeling bestaat uit valaciclovir p.o. 1000 mg 3 dd, famciclovir p.o. 500 mg 3 dd of aciclovir i.v. 10 mg/kg 2 dd gedurende 7-10 dagen, waarbij de dosering aangepast dient te worden bij een gestoorde nierfunctie.

DIAGNOSE

Herpes zoster.



Figuur 1. Erythemateuze livide pseudobulleuze plaques op de handpalm (A). Erythemateuze papels op de handrug en onderarm die meerdere dermatomen behelsen (B en C).



Figuur 2. Het huidbiopt (HE, 400x) toont in de epidermis een focus van gedegenerende keratinocyten met epitheliale reuscelvorming (pijl) en intra-epidermale splijting. In de dermis een dicht ontstekingsinfiltraat met grensvlaakaan-tasting.

De ziekte van fox-fordyce (apocriene miliaria)

C.V. Bakker¹, B.Horvath²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. C.V. Bakker

UMCG

Afdeling Dermatologie,

Hanzeplein 1

9713GZ Groningen

E-mail: c.bakker@umcg.nl

Wij zagen een 54-jarige vrouw op onze polikliniek wegens drie jaar bestaande, spontaan ontstane, licht jeukende papels ter plaatse van de oksels, liezen en submamair. Het viel patiënte op dat zweten aldaar minder goed lukte. Ze gebruikte geen lokale crèmes of cosmetica. Haar dermatologische voorgeschiedenis vermeldde hidradenitis suppurativa, eveneens axillair en in de liezen, die redelijk onder controle was met minocycline 100 mg 1dd p.o. en een na PUVA-therapie in remissie zijnde pustulosis palmo-plantaris.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij beiderzijds in de oksels, liezen en submamair circumschrikt folliculair gebonden, licht erythmateus tot gelige papels van 1-3 mm. Tevens waren littekens zichtbaar in het kader van de hidradenitis suppurativa. Een huidbiopt van een papel rechts axillair toonde folliculaire occlusie met een hoornplug in het infundibulum.

Op basis van het klinisch beeld in combinatie met de histopathologie stelden wij de diagnose: ziekte van Fox-Fordyce (synoniem: apocriene miliaria). Bij dit ziektebeeld wordt er verondersteld dat de apocriene zweetklier, waarvan de afvoergang uitmondt in het bovenste gedeelte van de haarfollikel, verstopt raakt door een keratineplug in de haarfollikel. Hierdoor ontstaat zweetretentie, dat een inflammatoire reactie kan geven met jeuk. In onze casus kan dit het moeizame zweten verklaren. De klassieke presentatie is in de plooien (zoals de oksels) bij vrouwen tussen de 15 en 35 jaar. In de literatuur is de associatie met hidradenitis suppurativa (opval-



Folliculair gebonden erythmateus tot gelige papels axillair rechts, bij pre-existente hidradenitis suppurativa.

lend genoeg) slechts enkele malen beschreven.¹ Behandeling is lastig, maar therapeutische opties bestaan uit tretinoïne 0,02% crème of tacrolimus 0,1% zalf (tegen de jeuk). Alternatief is bijvoorbeeld CO₂-laser.

DIAGNOSE

Ziekte van Fox-Fordyce (apocriene miliaria).

LITERATUUR

1. Scheinfeld, N, Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J* 2013;19:18558.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

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

Histopathologische beschrijving (figuur 2 en 3)

De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten met een brede hyperkeratotische hoornlaag en een (pseudo) stratum lucidum. Er is opvallende hypergranulose en in het stratum spinosum wordt een apoptotische keratinocyt gezien. De dermo-epidermale overgang is enigszins vervaagd. In de papillaire dermis worden wolkige deposities gezien van amorf eosinofiel materiaal dat positief is met immunohistochemie voor pankeratine. Er is geringe pigmentincontinentie. Rondom de oppervlakkige vaatjes wordt een minimale hoeveelheid lymfocytair ontstekingsinfiltraat aangetroffen. De reticulaire dermis en subcutis zijn niet afgebeeld.

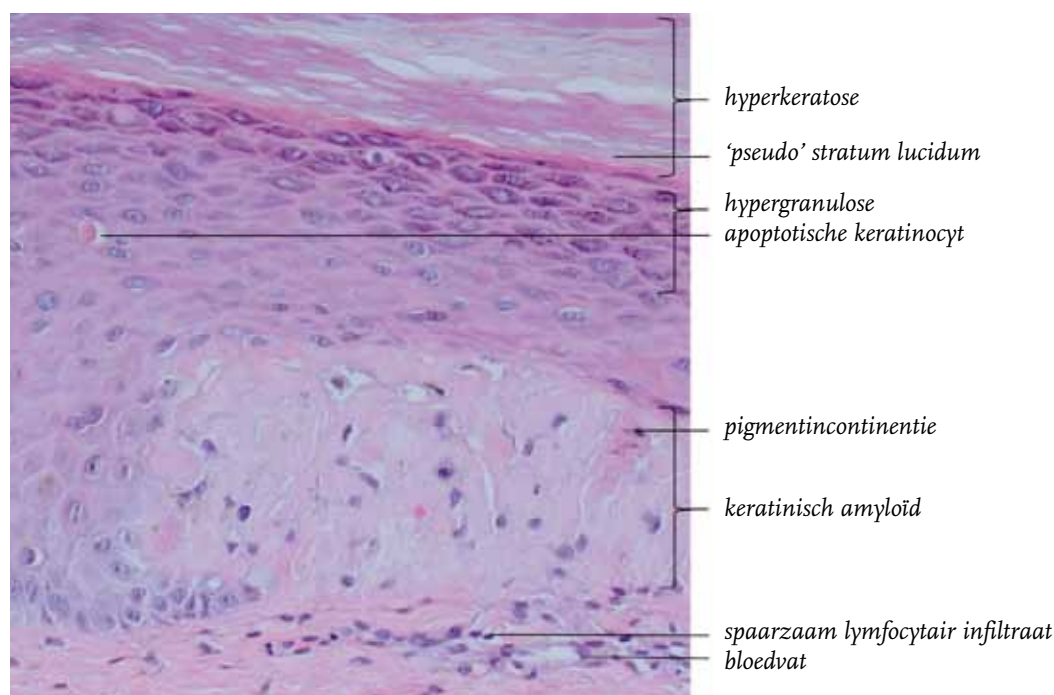
Diagnose

(Keratinische) amyloïdose.

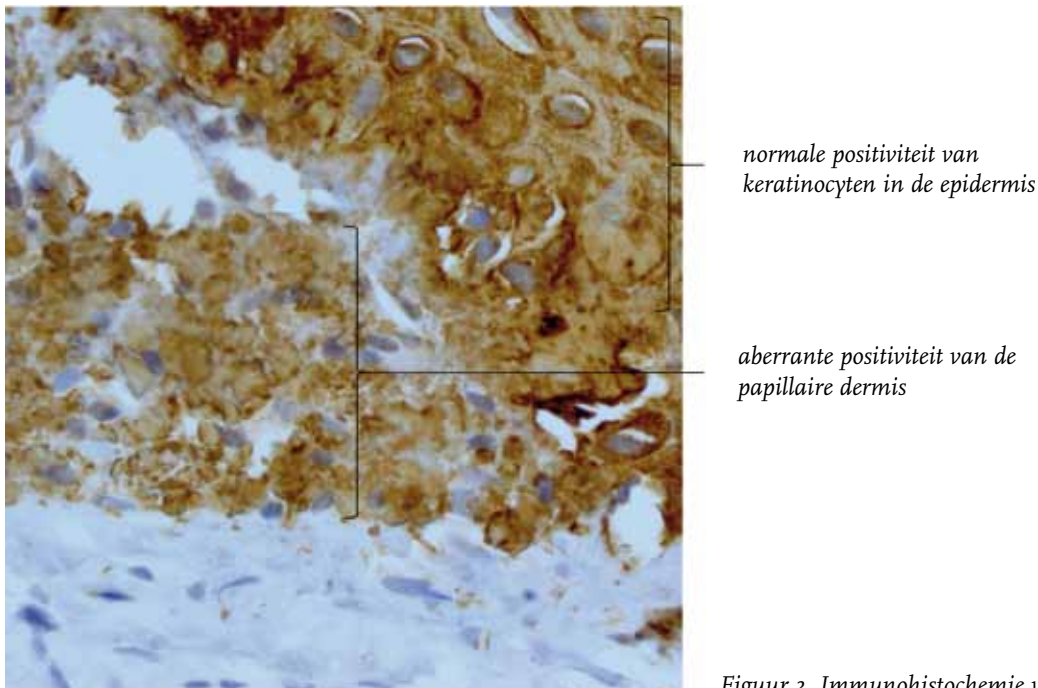
Bespreking

Amyloïdose verwijst naar een verscheidenheid aan ziektebeelden met als gezamenlijke factor de extracellulaire depositie van amyloïd. Amyloïd bestaat uit een netwerk van verkeerd gevouwen eiwitfibrillen met een overeenkomstige structuur, het zogenoemde β -vouwblad. De eiwitfibrillen kunnen van verschillende typen eiwitten afkomstig zijn en derhalve kunnen verschillende ziektebeelden leiden tot amyloïdose. Om tussen deze ziektebeelden te differentiëren dient het voorlopereiwit getypeerd te worden. De meest voorkomende soorten amyloïd zijn AA-amyloïd, gevormd door een acute fase eiwit bij ontstekingsprocessen, AL-amyloïd, door kappa of lambda lichte ketens bij plasmaceldyscrasieën, en ATTR-amyloïd, door transthyretine waardoor ook ouderdomsamyloïdose wordt veroorzaakt. Amyloïd is positief in een congoroodkleuring waarbij het een appelgroene kleur krijgt als het wordt bekeken met gepolariseerd licht ('dubbelbreken'). Amyloïd kan zowel lokaal als systemisch neerslaan en leidt zo tot verstoring van de normale functie van de organen. Wanneer amyloïd neerslaat in de huid wordt gesproken van cutane amyloïdose, hetgeen zowel primair cutaan of als onderdeel van systemische amyloïdose kan voorkomen. **Primair cutaan gelokaliseerde amyloïdose** wordt onderverdeeld in keratinische amyloïdose en nodulaire amyloïdose.

Keratinische amyloïdose bestaat uit deposities van keratineresten afkomstig van beschadigde keratinocyten uit de basale laag van de epidermis, zoals ook het geval is in de casus. Dit ontstaat meestal door chronisch krabben of wrijven maar kan ook secundair voorkomen ten gevolge van andere huidafwijkingen. Er worden twee varianten onderscheiden: **maculaire amyloïdose** en **lichen amyloïdose**. Maculaire amyloïdose wordt gekenmerkt door jeukende, grijsbruine huidafwijkingen met of zonder lichenificatie en krabeffecten die op het hele lichaam kunnen voorkomen, maar vaker op de rug en schouders. Lichen amyloïdose presenteert zich met pretibiaal gelokaliseerde, roodbruine, keratotische papels die eveneens jeuken. Er



Figuur 2. (Keratinische) amyloïdose (HE).



Figuur 3. Immunohistochemie voor pankeratine.

wordt gedacht dat het verschillende uittingsvormen van hetzelfde ziekteproces zijn en het histopathologisch beeld komt dan ook overeen. In beide varianten worden er amyloïddeposities aangetroffen in de papillaire dermis. Andere histopathologische kenmerken, onder andere veroorzaakt door chronisch krabben of wrijven (zoals ook duidelijk aanwezig in de casus), zijn hyperkeratose, een (pseudo) stratum lucidum, acanthose met hypergranulose, pigmentincontinentie, apoptotische keratinocyten en basale vacuolisatie. Soms wordt een dunne band samengeperst collageen aangetroffen tussen de epidermis en het amyloïd of kan er transepidermale eliminatie van het amyloïd optreden. Keratinische amyloïdose kan bevestigd worden door immunohistochemie voor keratine te verrichten. De term amyloïdose zou hier als misnomer kunnen worden opgevat omdat het materiaal uit keratineresten bestaat en niet uit neergeslagen eiwitfilamenten. Alleen een overkleurde congorood zal zwak positief zijn maar niet appelgroen dubbelbreken.

Nodulaire amyloïdose, een zeldzame vorm van primair cutaan gelokaliseerde amyloïdose, presenteert zich in het hoofd-halsgebied of de genitale regio met één of meerdere weke noduli met of zonder atrofie van de epidermis en teleangiëctasieën. Hoewel er geen systemische plasmaceldyscrasie kan worden aangetoond, zijn de noduli opgebouwd uit AL-amyloïd, en is het amyloïd positief met congorood. Immunohistochemie voor keratine is negatief, hetgeen differentiëert met keratinische amyloïdose. Histopathologisch worden er bij nodulaire amyloïdose grote massa's amyloïd in de dermis en subcutis aangetroffen met opvallende lokalisatie rondom vaatjes en huidadnexen. Aan de rand van de laesie kunnen plasmacellen gezien worden, mogelijk in het kader van een lokale plasmaceldyscrasie.

Naast de primair cutane gelokaliseerde vormen kan amyloïdose voorkomen in de huid bij ongeveer een derde van de patiënten met **systemische amyloïdose** waarbij het alle soorten amyloïd kan betreffen. De ziekte presenteert zich dan meestal in de vorm van purpura ten gevolge van kleine traumata. De oorzaak hiervan is dat het amyloïd neerslaat in de wand van bloedvaten waardoor deze fragiel worden en gemakkelijk kapot gaan. In verder gevorderde stadia kan amyloïd vrijwel overal in de dermis en subcutis aanwezig zijn, hetgeen klinisch het beeld geeft van papels, plaques en noduli met een week en hemorrhagisch aspect. De laesies zijn meestal gelokaliseerd rondom de ogen, mond en mucocutane overgangszones. Ook komt frequent macroglossie voor.

Tabel 1. Keratinische amyloïdose, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
papels en golvende lijntjes verlopend in huidlijnen	ophoping van keratinisch amyloïd in de papillaire dermis en met name de papiltoppen
grijsbruine kleur	pigmentincontinentie en in mindere mate acanthose
keratose	hyperkeratose
lichenificatie	acanthose, hypergranulose en hyperkeratose (krabeffecten)

ANTWOORDEN

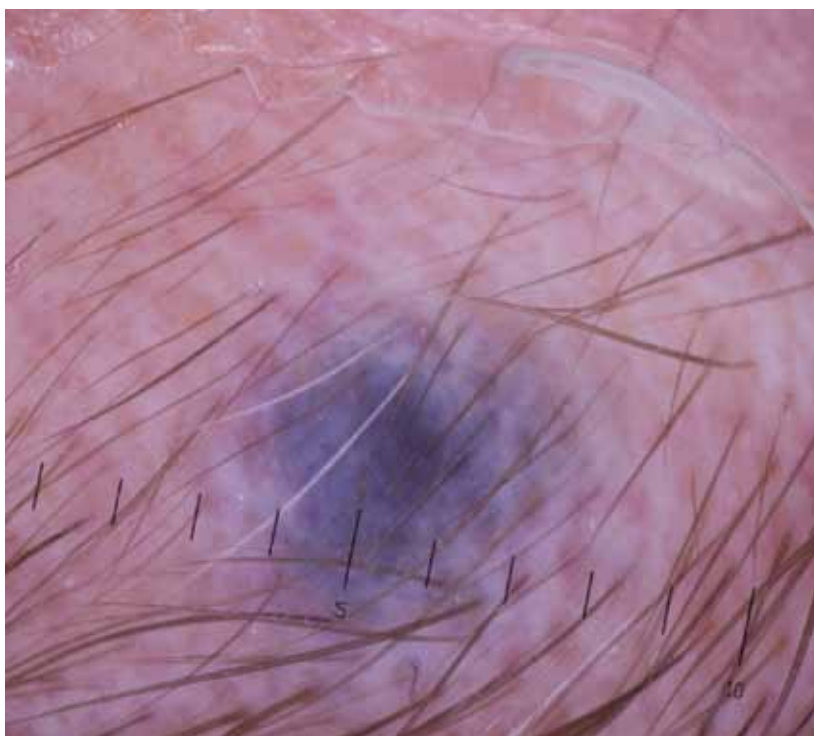
DERMATOSCOPIE

1. Bij dermatoscopie zagen wij een homogene blauwe verkleuring zonder andere prominente structuurelementen.
2. Op basis van de kliniek en dermatoscopie konden wij geen definitieve diagnose stellen. De differentiaal diagnostische overwegingen gerangschikt naar mate van verdenking waren: blue naevus, angioom, apocrien hydrocystoom, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom, nodulair melanoom, melanoom metastase, angiosarcoom.
3. Omdat een nodulair melanoom niet met zekerheid op het klinische beeld en de anamnese (laesie was pas zes maanden geleden op oudere leeftijd ontstaan) kon worden uitgesloten werd een diagnostische excisie verricht. Histopathologisch onderzoek toonde een **apocrien hydrocystoom**.

Wanneer in de praktijk het klinische beeld klassiek is voor een hydrocystoom kan de laesie, als deze als storend wordt ervaren, ook worden gepuncteerd. De cyste zal dan direct slinken.

Apocrien hydrocystoom is een exofytisch groeiende benigne cyste uitgaande van de apocriene zweetklieren. De kleur van een apocrien hydrocystoom kan variëren van huidskleurig tot blauwzwart zoals bij onze casus. De blauwe kleur ontstaat mogelijk door het tyndalleffect waarbij blauw licht meer dan rood licht wordt weerkaatst bij de overgang tussen cyste en het subcutane weefsel, maar er wordt ook geopperd dat de kleur veroorzaakt kan worden door aanwezigheid van lipofuscine, melanine of ijzer in de cyste. Dermatoscopische kenmerken die in een serie van 22 casus werden beschreven waren doorschmerende, homogene gebieden over de gehele laesie, aanwezigheid van vaatstructuren (vertakkende en lineaire vaatjes), witte gebieden bij een kwart van de casus. Maar men dient bij aanwezigheid van deze kenmerken ook aan een (gepigmenteerd) basaalcelcarcinoom te denken.

Apocriene hydrocystomen kunnen voorkomen in het kader van een aantal syndromen, maar bovengenoemde patiënte was gezond en had verder ook geen andere huidafwijkingen.



LITERATUUR

1. Zaballos P1, Bañuls J, Medina C, et al. Dermoscopy of apocrine hidrocystomas: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:378-81.