

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



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

THEMA

WETENSCHAP

VERENIGING

REDACTIE

P.K. Dikrama
Dr. M.B.A. van Doorn
Dr. R. van Doorn
Dr. J.J.E. van Everdingen
Dr. F.M. Garritsen
Dr. S.M. Habib
J.C.J. Hellenbrand-Hendriks
F.M. Homan
D.J.C. Komen
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer
Dr. C. Vrijman

WERKROEP 'IN HET KORT'

Dr. F.M. Garritsen
F.M. Homan
Dr. M. Kroon

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV. Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

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

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

INHOUD

SNNDV THEMADAG: KINDERDERMATOLOGIE

[gastredactoren: Y.J. Assen, dr. H. Stals]

- 3 Ten geleide
- 4 Programma

Artikelen

- 6 Niet te missen huidtumoren bij kinderen
- 10 Atopische dermatitis: aanpak van de atopie en de dermatitis
- 14 Acute kinderdermatologie
- 20 Geneesmiddelen in de kinderdermatologie
- 24 De aanpak van congenitale ichthyosis

WETENSCHAP

- 27 Samenvatting *Richtlijn Rosacea*
- 31 Samenvatting *Richtlijn Hidradenitis suppurativa 2019*
- 34 Samenvatting *Richtlijn Handeczzeem*
- 37 Samenvatting modulaire herziening *Richtlijn Constitutioneel eczeem 2019*
- 40 Géén dupilumab tijdens zwangerschap! Of toch wel?
- 43 Cutaan plaveiselcelcarcinoom: herziene richtlijn onder de loep
- 45 Reactie op Tokez et al. Herziene *Richtlijn cutaan PCC*
- 46 Varia: B-cel voorspelt of immuuntherapie aanslaat
- 47 Advies om routinematig sobitansesquioleaat te testen bij plakproeven
- 49 Varia: Aantal diagnoses huidkanker blijft stijgen
- 50 Plakproefdiagnostiek bij wolalcoholallergie
- 52 2-hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA)

VERENIGING

- 54 Richtlijndeskundige Esther van Zuuren over rosacea
- 56 Over de dermatologische archieven
- 57 Varia: frisch = fresh
- 58 VADV-Mentorstipendium - Ervaringen 2019
- 60 Maak kennis met ... Inge Bronckers

COVERFOTO

Cartoon van Sigmund, gemaakt door Peter de Wit.



SNNDV Themadag Kinderdermatologie

De Themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie (SNNDV) heet u van harte welkom op de Themadag *Kinderdermatologie* op zaterdag 7 maart 2020 in Den Bosch.

Geachte collega,

"Children are not just little people": huidaandoeningen bij kinderen vergen een specifieke aanpak. Daarom maakt onze enthousiaste Themadagcommissie Julie Leysen, Hilde Stals, Yvette Assen en Suzanne Pasmans ons deze keer wegwijs in het snel veranderende landschap van de pediatrie dermatologie. Klassiekers zoals atopisch eczeem en psoriasis, en hun specifieke behandeling bij kinderen, passeren de revue. Daarnaast worden de ins & outs van de huidbarrière en ichthyosis opgefrist, terwijl professor Laurence Boon onze kennis bijspijkt omtrent de aanpak van congenitale vasculaire malformaties en hemangiomen. Zoals u van de SNNDV gewend bent, doorspekken we het programma met een spannende carrousel van klinische gevallen. *Last but not least* toppen we het geheel af met 'niet te missen tumoren bij kinderen', en nemen we u mee naar de afdeling Spoedgevallen opdat u ook bij urgente kinderdermatosen het hoofd koel weet te houden.

Ik hoop u talrijk te mogen ontmoeten in Den Bosch!

Mede namens het bestuur en de Themadagcommissie van de SNNDV,

Olivier Aerts | Voorzitter

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl

LOCATIE

Congrescentrum 1931
Brabanthallen
Oude Engelseweg 1 | 5222 AA Den Bosch
Tel.: +31 73 6293212 | Website: www.1931.nl

SECRETARIAAT

Dr. Martina van Geel-Kucharekova
VieCuri Medisch Centrum
Tegelseweg 210 | 5912 BL Venlo
E-mail: mvgeel@viecuri.nl

BESTUUR SNNDV

Voorzitter

Prof. dr. Olivier Aerts

Secretaris

Dr. Martina van Geel-Kucharekova

Penningmeester

Dr. Marijke Kamsteeg

Website

Drs. Patrick Kemperman

Algemene leden

Drs. Yvette Assen

Prof. dr. Sofie De Schepper

Dr. Caroline Van den Keybus

Dr. Hilde Stals

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
John Franklinstraat 19-H | 1056 SW Amsterdam
Tel: +31 20 2082106 | E-mail: secretariaat@mediscon.nl

PROGRAMMA ZATERDAG 7 MAART 2020

09.00 - 09.25 uur	Ontvangst en registratie
09.25 - 09.30 uur	Welkomstwoord door de voorzitter
Voorzitters:	<i>Marijke Kamsteeg en Hilde Stals</i>
09.30 - 10.00 uur	Atopische dermatitis: aanpak van de atopie en de dermatitis <i>Margo Hagendorens en Julie Leysen</i>
10.00 - 10.30 uur	De huidbarrière: invloed van intrinsieke en extrinsieke factoren <i>Marieke Bolling</i>
10.30 - 11.00 uur	De aanpak van kinderen met congenitale ichthyosis <i>Sofie De Schepper</i>
11.00 - 11.30 uur	Koffiepauze
Voorzitters:	<i>Sofie De Schepper en Patrick Kemperman</i>
11.30 - 12.15 uur	Keynote lecture: congenital vascular malformations and hemangiomas <i>Laurence Boon</i>
12.15 - 13.30 uur	Lunch
Voorzitters:	<i>Julie Leysen en Yvette Assen</i>
13.30 - 14.00 uur	Niet te missen tumoren <i>Suzanne Pasmans</i>
14.00 - 14.30 uur	Carrousel van klinische gevallen <i>Dirk van Gysel</i>
14.30 - 15.00 uur	Systematiek van het kinderformularium: op weg naar Europees formularium <i>Tjitske van der Zanden</i>
15.00 - 15.30 uur	Koffiepauze
Voorzitters:	<i>Caroline Van den Keybus en Martina van Geel-Kucharekova</i>
15.30 - 16.00 uur	Psoriasis en biologicals bij kinderen <i>Tom Hillary</i>
16.00 - 16.30 uur	Acute kinderdermatologie <i>Flora de Waard</i>
16.30 - 16.35 uur	Slotbeschouwing
16.35 - 17.30 uur	Afsluitende borrel

SPREKERS

Dr. Marieke Bolling

Dermatoloog, stafid, afdeling dermatologie
Universitair Medisch Centrum Groningen
Hanzeplein 1 | 9713 GZ Groningen | Nederland
e-mail: m.c.bolling@umcg.nl

Prof. Laurence Boon

Coördinatrice du Centre des malformations vasculaires,
Division of Plastic Surgery
Cliniques Universitaires St-Luc
Avenue Hippocrate 10 | 1200 Brussel | België
e-mail: laurence.boon@uclouvain.be

Dr. Dirk Van Gysel

Kinderarts, Onze-Lieve-Vrouweziekenhuis
Moorselbaan 164 | 9300 Aalst | België
e-mail: dirk.van.gysel@olvz-aalst.be

Prof. dr. Margo Hagendorens

Kinderarts/allergoloog
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10 | 2650 Edegem | België
e-mail: margo.hagendorens@uza.be

Dr. Tom Hillary

Dermatoloog
UZ Leuven
Herestraat 49 | 3000 Leuven | België
e-mail: tom.hillary@uzleuven.be

Dr. Julie Leysen

Dermatoloog
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10 | 2650 Edegem | België
e-mail: julie.leysen@uza.be

Prof. dr. Suzanne G.M.A. Pasmans

(Kinder)dermatoloog/immunoloog
Afdeling dermatologie-Centrum Kinderdermatologie
Erasmus MC-Universitair Medisch Centrum Rotterdam -
Sophia Kinderziekenhuis
Wytemaweg 80 | 3015 CN Rotterdam | Nederland
e-mail: s.pasmans@erasmusmc.nl

Prof. dr. Sofie de Schepper

Dermatoloog
UZ Gent
C. Heymanslaan 10 | 9000 Gent | België
e-mail: sofie.deschepper@uzgent.be

Dr. Flora B. de Waard-van der Spek

(Kinder)dermatoloog
Franciscus Gasthuis & Vlietland
Postbus 10900 | 3004 BA Rotterdam | Nederland
e-mail: f.dewaard@franciscus.nl

Mw. T. van der Zanden

Managing Director
NKFK
Wijtemaweg 80 | 3015 CN Rotterdam | Nederland
e-mail: t.vanderzanden@erasmusmc.nl



Niet te missen huidtumoren bij kinderen

M.C.G. Tjong Joe Wai¹, S.G.M.A. Pasmans²

Huidtumoren bij kinderen worden regelmatig gezien. Het is belangrijk een maligniteit te kunnen herkennen en/of diagnosticeren. Zowel voor de diagnose als het behandelplan kan samenwerking binnen een multidisciplinair team van meerwaarde zijn. Wij illustreren dit aan de hand van enkele casus.

Binnen het spectrum van huidtumoren wordt er onderscheid gemaakt tussen: maligne, benigne en tussenvormen. Veel voorkomende maligne tumoren op kinderleeftijd zijn onder andere het fibrosaroom, rhabdomyosaroom, angiosaroom en een cutaan T-cel lymfoom. Eén tot twee procent van alle geëxcideerde huidtumoren bij kinderen zijn maligne. [1] De meest voorkomende benigne huidtumoren zijn onder andere het infantiel hemangioom, mastocytoom en pilomatricoom. Bij sommige benigne tumoren zoals congenitale melanocytische naevi en naevus sebaceus zijn maligniteiten beschreven. Daarnaast zijn er tussenvormen die extra aandacht behoeven vanwege geassocieerde comorbiditeiten zoals lokale doorgroei, anemie of trombocytopenie bij onder meer het dermatofibrosarcoma protuberans, kaposiform hemangio-endotheliom en het tufted angioom. [1] Het herkennen van een maligne huidtumor is essentieel. Echter, soms wordt een maligniteit ten onrechte aangezien voor een hemangioom of andere benigne huidtumor. Een recent onderzoek liet zien dat de gemiddelde verwijzings-“delay” 11 maanden was. [2] Derhalve vindt bij twijfel het diagnostische traject en de behandeling bij voorkeur plaats in een multidisciplinair team.

Er zijn vijf kenmerken voor maligniteiten op vroege leeftijd beschreven door Knight en Reiner [3]: ontstaan in neonatale periode, snelle groei, huidulceratie, groei tot de fascie en een vaste massa >3 cm.

De meeste huidtumoren bij een kind zijn voor de dermatoloog een diagnose à vue. Wanneer de diagnose niet meteen duidelijk is, dient er tijdens het consult extra aandacht te worden besteed aan:

- Anamnese: tijd van ontstaan (de novo), groei, pijnklachten, functionele beperking, voorgeschiedenis, eerdere behandelingen, behandelwens/-verwachting, sociale/psychische impact.
- Totale inspectie van de huid is essentieel. Van belang is te letten op de volgende kenmerken van de tumor: grootte, consistentie, vastligging aan de onderlaag, uitbreiding in de

diepte, souffle/thrills/pulsatie/aanwezigheid van flebolieten. Daarnaast worden de lymfeklieren gepalpeerd en algeheel lichamelijk onderzoek verricht.

- Diagnostiek: Echografie en magnetic resonance imaging (MRI) hebben een toegevoegde waarde voor het stellen van de diagnose en locatiebepaling van het biopt. Samen met het histopathologisch onderzoek en een multidisciplinair overleg leidt dit meestal tot een definitieve diagnose.

Hieronder volgen vier casus waarbij de diagnostiek of behandeling een multidisciplinaire benadering vereist.



Figuur 1. Casus 1, nasaal glioom.

Casus 1. Een twee weken oude jongen presenteerde zich met sinds de geboorte een vaste erythemateuze nodus op de neusrug (zie figuur 1). In de differentiële diagnose stond een nasaal glioom dan wel een encephalocèle of een congenitaal hemangioom. Echografisch onderzoek was niet conclusief.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² (Kinder)dermatoloog/immunoloog, hoogleraar kinderdermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en Centrum voor Kinderdermatologie, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Namens het multidisciplinaire team betrokken bij 'Multidisciplinair Spreekuur Tumoren' van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Tijdens follow-up na drie maanden was de kliniek onveranderd. Er werd een MRI verricht waarop een subcutane zwelling van 16*12*11 mm werd gezien, passend bij nasaal glioom, zonder intracraniale betrokkenheid. Na excisie werd de diagnose histopathologisch bevestigd.

Bespreking:

Een nasaal glioom is een benigne, langzaam groeiende tumor. Zestig procent bevindt zich extranasaal, de overige intranasaal of gemengd. [4] Derhalve is het essentieel eerst beeldvormend onderzoek te verrichten. Er is risico op deformatie, luchtweg-obstructie of visusbeperking. MRI en histopathologisch onderzoek bevestigen de diagnose. Karakteristiek is de aankleuring op GFAP (= gliaal fibrillair zuureiwit). Hiermee worden gliale cellen aangetoond, zoals bij onze patiënt. De voorkeursbehandeling is excisie. Er is een kans op recidief. [5]

Casus 2. Een 3-jarige jongen presenteerde zich met een elders tot tweemaal toe irradicaal geëxcideerde laesie. Bij lichamelijk onderzoek was er een litteken op de rug. Het histopathologisch onderzoek toonde in de subcutis een beeld van desmoïd-type fibromatose bestaande uit lange bundels van spoelcellen met licht eosinofiel cytoplasma. Het MRI-onderzoek liet littekenweefsel zien met aan de craniale zijde een nodus. Er volgde radicale excisie volgens Breuninger. Echter was er een jaar later een recidief en volgde wederom excisie volgens Breuninger.

Bespreking:

Een desmoïd-type fibromatose is een zeldzame en lokaal agressieve monoclonale fibroblastische proliferatie. Het komt vooral voor op de schouder, thorax, buikwand en hoofd. 5-10% van de desmoïd-type fibromatose is geassocieerd met familiäre adenomateuze polyposis (FAP). [6] Vaak is er histopathologisch een overexpressie van bèta-catenine. Vanwege kans op spontane regressie kan gekozen worden voor 'watchful waiting'. Bij tumorgroei kan alsnog worden overgegaan tot excisie. Bij inoperabiliteit of als er grote kans op morbiditeit na excisie is, zijn de alternatieve opties: radiotherapie, geïsoleerde ledemaatperfusie met tumornecrosisfactor (TNF) alpha, of medicamenteuze behandeling (bijvoorbeeld tamoxifen of tyrosinekinase-inhibitoren). [6] (Bij onze patiënt is met bloedonderzoek een pathogene variatie in het APC-gen gevonden. Bij deze mutatie kan er sprake zijn van FAP. Dan is er ook een verhoogd risico op het krijgen van poliepen [25-90%] en hepatoblastoom op kinderleeftijd [$<1\%$]). [7] De richtlijn [7] adviseert een sigmoidoscopie vanaf 10-12-jarige leeftijd en een gastrodudenoscopie vanaf 25-30-jarige leeftijd.

Casus 3. Een 10-jarig meisje presenteerde zich met sinds de geboorte een asymptomatische rode huidafwijking op de rug waarin de laatste maanden rode verkleuringen waren ontstaan (zie figuur 2A en B). Bij lichamelijk onderzoek werd een matig scherp begrensde, blauw doorschinerende atrofische macula gezien van 4*3 cm met daarin scherp begrensde, erythemateuze nodi. Histopathologisch onderzoek toonde een atypische mesenchymale CD34 positieve proliferatie passend bij een dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), er was aanwezigheid van COL1A1-PDGFB fusie gen. MRI-onderzoek sloot diepere invasie uit. Er volgde excisie volgens Breuninger, waarna primaire sluiting plaatsvond.



Figuur 2A en B. Casus 3, dermatofibrosarcoma protuberans.

Bespreking:

DFSP bij kinderen is zeldzaam, ongeveer 1 per 1.000.000. [8] Het kan congenitaal voorkomen en heeft vaak een heterogene presentatie: macula, atrofische plaque, sclerotisch of nodulair. Histopathologisch onderzoek bevestigt de diagnose. MRI is vaak nodig om de uitbreiding in de diepte te onderzoeken. Er is mogelijk een kleine kans op metastasering. Voorkeursbehandeling is excisie met een marge van 2-4 cm of Mohs micrografische chirurgie. Met Mohs micrografische chirurgie is er een lager recidiefkans. [9] Behandeling met imatinib, een proteïne-tyrosinekinaseremmer, wordt toegepast bij andere gemetastaseerde en irresectabele tumoren.

Casus 4. Een 5-jarig meisje presenteerde zich met sinds enkele maanden een groeiende huidafwijking ter plaatse van de rechter enkel. Initieel werd gedacht aan een verruca vulgaris (zie figuur 3A en B). Haar voorgeschiedenis vermeldt een psychomotore ontwikkelingsachterstand en dysplastische nieren e.c.i. waarvoor niertransplantatie. In verband met groei volgde excisie, waarbij de diagnose superficieel spreidend melanoom,



Figuur 3A en B. Casus 4, maligne melanoom.

breslowdikte >9 mm, werd gesteld. Na stadiëringsonderzoek middels CT-thorax/abdomen, schildwachtklierprocedure en lymfeklierdissectie bleek de definitieve diagnose: T4bN3Mo melanoom, AJCC 7^e editie stadium III. Patiënte werd nabehandeld met interferon Alpha.

Bespreking:

Incidentiecijfers van melanomen bij kinderen variëren van 1,1 tot 10,4 per 1.000.000. [10] Risicofactoren zijn: een congenitale melanocytair naevus (Projected Adult Size [PAS] van >20 cm) en/of met satelliet naevi, meer dan drie middelgrote (>1,5-20 cm) naevi en erfelijke tumorsyndromen zoals bij mutaties in het CDKN2A-gen. Bij kinderen zijn melanomen vaker amelanotisch, meer symmetrisch, nodulair en dikker met een hogere T-classificatie. Lymfekliermetastasen komen bij kinderen vaker voor dan bij volwassenen. Bij een kind met een melanoom wordt standaard een echo gedaan in het drainerende lymfekliergebied. [11] Bij patiënten met een stadium >IIA melanoom wordt een FDG-PET CT en MRI hersenen geadviseerd. Voor de behandeling wordt tot op heden vaak de volwassen richtlijn gevolgd.

Kinderen met complexe (maligne) huidtumoren worden in het Sophia Kinderziekenhuis van het Erasmus MC op het Multidisciplinair Spreekuur Tumoren (MDS-T) gezien. Hierbij wordt het kind door meerdere specialisten tegelijk gezien en kan er meteen overleg plaatsvinden tussen het kind, de ouders en het behandelteam. Overlegd wordt ook met de radioloog en patholoog. Wanneer systemische behandeling bij een kind met een maligniteit is vereist, vindt afstemming plaats met het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie.

Betrokken specialisten bij het Multidisciplinair Spreekuur Tumoren Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis rondom huidtumoren op de kindereleeftijd: prof. S. Pasmans, (kinder)dermatoloog/immunoloog; drs. E. Mendels, dermatoloog-aandachtsgebied kinderdermatologie; dr. A. de Vries, kinderoncoloog Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis/ Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie; dr. H. Langeveld, kinderchirurg; dr. P. de Laat, kinderarts-aandachtsgebied kinderoncologie en kinderarts WEVAR-team; dr. J. Damman, (dermato-)patholoog; dr. R. Waalboer-Spuij, dermatoloog-aandachtsgebied complexe huidtumoren; dr. N. de Graaf (kinder)radioloog, dr. S. Versnel, (kinder)plastisch chirurg

LITERATUUR

1. Hamm H, Hoger PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(20):347-53.
2. Hoornweg MJ, Theunissen CI, Hage JJ, van der Horst CM. Malignant differential diagnosis in children referred for infantile hemangioma. *Ann Plast Surg.* 2015;74(1):43-6.
3. Knight PJ, Reiner CB. Superficial lumps in children: what, when, and why? *Pediatrics.* 1983;72(2):147-53.
4. Penner CR, Thompson L. Nasal glial heterotopia: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 10 cases with a review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2003;7(6):354-9.

5. Harttrampf AC, Schupp W, Timme S, Niemeyer CM, Otten JE, Rossler J. Surgical management of extranasal nasal glioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1209-11.
6. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol.* 2017;28(10):2399-408.
7. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland WKO. Erfelijke tumoren: Richtlijnen voor diagnostiek en preventie 2017 [Available from: https://www.stoet.nl/wp-content/uploads/2017/04/STOET-Richtlijnenboekje-april2017_DEF.pdf].
8. Kornik RI, Muchard LK, Teng JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in children: an update on the diagnosis and treatment. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):707-13.
9. van Lee CB, Kan WC, Gran S, Mooyaart A, Mureau MAM, Williams HC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: re-excision and recurrence rates in the Netherlands between 1989 and 2016. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1160-5.
10. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:39-45.
11. Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D, Navid F, Sondak VK. Pediatric melanoma and atypical melanocytic neoplasms. *Cancer Treat Res.* 2016;167:331-69.

SAMENVATTING

Het spectrum van huidtumoren op kinderleeftijd verschilt van die op volwassen leeftijd. Zo zijn er specifieke kindertumoren, maar ook de prevalentie en kliniek kunnen verschillen. De meeste tumoren kunnen à vue door een dermatoloog worden gesteld. Bij twijfel over de diagnose is het advies extra te letten op tijd van ontstaan (congenitaal, de novo), groei, pijnklachten en (behandel)voorgeschiedenis. Bij het lichamelijk onderzoek is het belangrijk te letten op de grootte, beweeglijkheid ten opzichte van de onderlaag, uitbreiding in de diepte en de aanwezigheid van verdachte lymfeklieren. Samen met het aanvullend onderzoek (meestal echografisch onderzoek, MRI en/of histopathologisch onderzoek) leidt dit meestal tot een diagnose. Bij voorkeur wordt een plan voor behandeling en follow-up opgesteld in een multidisciplinair team. In het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis is er het Multidisciplinair Spreekuur Tumoren waarin kinderen met huidtumoren worden gezien.

TREFWOORDEN

huidtumoren – kinderen – glioom – dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – melanoom

SUMMARY

The spectrum of skin tumors in childhood differs from that in adulthood. There are specific child tumors, but the prevalence and clinic may also differ. Most diagnoses can be diagnosed by a (pediatric) dermatologist. However, when in doubt about the diagnosis, it is advisable to pay extra attention to time of onset (congenital, de novo), growth, pain complaints and (treatment) history. In the physical examination it is important to pay attention to the size, fixation or infiltration in surrounding tissue and the presence of suspicious lymph nodes. Together with the additional examination (usually ultrasound, MRI, histopathological examination), this usually leads to a diagnosis. If possible, the patient is seen in a multidisciplinary team. In the Erasmus Medical Center-Sophia Children's Hospital there is an outpatient clinic for children with skin tumors.

KEYWORDS

skin tumor – glioma – children – melanoma – dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marisa Tjong Joe Wai

E-mail: m.tjongjoewai@erasmusmc.nl



Atopische dermatitis: aanpak van de atopie en de dermatitis

M. Hagendorens¹, J. Leysen²

Atopische dermatitis (AD) is een frequent voorkomende chronische aandoening bij kinderen (geschatte incidentie bij kinderen is 10 tot 30%) maar kent in de meeste gevallen een mild verloop. Slechts bij 10% is er sprake van een ernstige vorm van atopische dermatitis die noodzaakt tot de inzet van systeemtherapie. AD begint vaak op vroege kinderleeftijd en is de eerste manifestatie van de 'allergische mars': kinderen met AD hebben een verhoogd risico op latere ontwikkeling van allergische rhinoconjunctivitis en/of astma.

PATHOGENESE

Bij AD vertoont de huid structurele afwijkingen (verminderde lipiden in het stratum corneum en/of filaggrine-deficiëntie) waardoor het transepidermaal vochtverlies verhoogt en de barrièrefunctie van de huid ernstig verstoord raakt. Hierdoor wordt de huid gemakkelijk penetreerbaar voor irritantia, pathogenen en allergenen die - samen met intrinsieke factoren - de inflammatoire cascade bij AD in gang zetten en onderhouden. Het is essentieel de patiënt (en diens ouders) goed te informeren over deze *genetische predispositie* (xerosis) en over de uitlokkende factoren.

Niet-specifieke triggers zijn onder andere de bekende irritantia (zeep, wol, synthetische kledij), maar ook regelmatige blootstelling aan uitlaatgassen en sigarettenrook worden gelinkt met een toename van krabben en een verergering van het eczeem.

Zeker bij jonge kinderen met matig tot ernstig AD worden bij ongeveer 1/3 van hen duidelijke *voedselgerelateerde exacerbaties* vastgesteld. De betrokken voedselallergenen zijn dan meestal koemelk, ei, soja, pinda; minder frequent zijn dat tarwe, vis, noten. Bijkomende diagnostiek is dan essentieel. Deze is gebaseerd op een grondige anamnese, aangevuld met huidtesten en/of bloedafname voor bepaling sIgE, waarna, bij bevestiging van een voedselallergie, een eliminatiedieet wordt opgestart. Verdere begeleiding is dan aangewezen omdat er in de toekomst mogelijk progressief klinische tolerantie kan optreden, bijvoorbeeld bij een voedselallergie voor koemelk, ei of soja. Wanneer echter de anamnese en/of uitgevoerde testen onvoldoende duidelijkheid brengen, kan een gestandaardiseerde voedselprovocatie nodig zijn.

Onvoldoende onderbouwde en uitgebreide dieetbeperkingen bij kinderen met AD dient men waar mogelijk te vermijden. Het 'blind' uitvoeren van uitgebreide allergiediagnostiek naar

voedselallergenen is contrageïndiceerd vanwege het grote risico op 'vals-positieve' testen. Dit fenomeen kan zich om verschillende redenen voordoen:

- door het vaak fors verhoogd totaal IgE bij kinderen met AD;
- de aanwezigheid van een gestoorde huidbarrière kan bij jonge kinderen een transdermale sensibilisatie induceren die eventueel, maar niet obligaats, kan leiden tot klinische relevante allergie.

Bij iets oudere kinderen met AD is er meestal geen belangrijke rol meer voor voeding, maar kunnen op allergisch vlak *inhaleatieallergenen* (huisstofmijt, pollen, dieren) een onderhoudende factor vormen voor AD. Diagnostiek kan doorgaan met huidtesten en/of bloedafname en aangepaste hygiënische maatregelen zijn dan nuttig. Wanneer er echter een boom- of graspollensensibilisatie is, kunnen pollengerelateerde voedingsmiddelen, zoals rauw fruit, groente en noten, tot klinische klachten leiden door de grote structuurgelijkenis tussen pollen en talrijke plantaardige voedselallergenen. Meest frequent gaat het dan om orale jeuk bij inname, wat oraal allergie syndroom (OAS) wordt genoemd. Dit treedt ongeveer bij 50% van de volwassenen op, bij kinderen komt dit minder vaak voor. De diagnose van OAS is klinisch. Patiënten met AD ervaren echter soms ook door deze voedingsmiddelen exacerbaties van AD zowel bij inname als bij huidcontact, onder andere met sappen van vruchten.

AANPAK

De doelstellingen van de ingestelde therapieën omvatten:

- Optimaliseren van de huidbarrière.
- Huidinflammatie reduceren bij exacerbatie van AD.
- Afremmen van de recurrentie en intensiteit van nieuwe exacerbaties.
- Controle van de jeuk.
- Vermijden van complicaties, zoals secundaire infecties (bacterieel, virus, fungaal).

¹ Kinderarts/allergoloog, afdeling Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Omdat talrijke en diverse factoren bijdragen tot AD, is vaak een gecombineerde aanpak nodig.

Ondanks de intrede van verschillende biologicals voor de behandeling van matig tot ernstig eczeem, blijft een correcte huidhygiëne en lokale behandeling zeer belangrijk. Educatie van de ouders komt hierbij op de eerste plaats. De compliance/therapietrouw stijgt wanneer de ouders meer inzicht krijgen in de multifactoriële etiologie van atopisch eczeem.

Bij een *correcte huidhygiëne* staat de behandeling van de gestoorde huidbarrièrefunctie centraal. Dit enerzijds door correcte reiniging van de huid. Bij voorkeur wordt hier gekozen voor kortdurend douchen of baden (max. 5 min) bij een temperatuur van 27-30°C. met gebruik van hypoallergene wasolie of overvette syndets. Badolie kan men het beste pas de laatste 2 minuten toevoegen aan het water. Deze aanpak zorgt er voor dat het transepidermaal waterverlies tot een minimum wordt beperkt. Antiseptica kunnen een toegevoegde waarde hebben, echter door hun korte werkingsduur blijft een mechanische reiniging belangrijk om crustae etc. te verwijderen. Zoutbaden zijn efficiënt om het dode keratine te verwijderen en zijn vooral nuttig bij ichthyosis of een sterke impetiginisatie.

Emollientia worden vervolgens best aangebracht kort na bad/douchen op een nog lichtjes vochtige huid. De meest gebruikte emollientia bevatten enerzijds een humectant (bevordering hydratatie stratum corneum) en anderzijds een occludent (verminderen vochtevaporatie). Ureum en glycerol zijn de meest gebruikte humectanten, waarbij bij kinderen glycerol de voorkeur geniet, daar jongere kinderen dit beter verdragen. Het is echter een fabeltje dat ureum niet gebruikt mag worden op jonge leeftijd; ook bij kinderen <2 jaar wordt geen toxische serumconcentratie gezien bij normaal gebruik. Petrolatum is de meest gebruikte occludent. Een emolliens wordt bij voorkeur 2x/dag aangebracht in een hoeveelheid conform de 'vingertip regel' (figuur 1) Aan het emolliens kunnen verder nog een aantal actieve ingrediënten toegevoegd worden zoals saponines, flavonoiden,

riboflavines. Grote vergelijkende langetermijnstudies ontbreken echter. Ichthammol blijft hier ook zeker zijn waarde behouden, met name in geval van corticofobie.

Wat wordt best vermeden?

- Propyleenglycol onder de leeftijd van 2 jaar.
- Frequentie contactallergenen, onder andere methylisothiazolinone.
- Gebruik van natuurlijke oliën als emolliens omdat deze de huid eerder uitdrogen door de bevordering van transepidermaal vochtverlies.

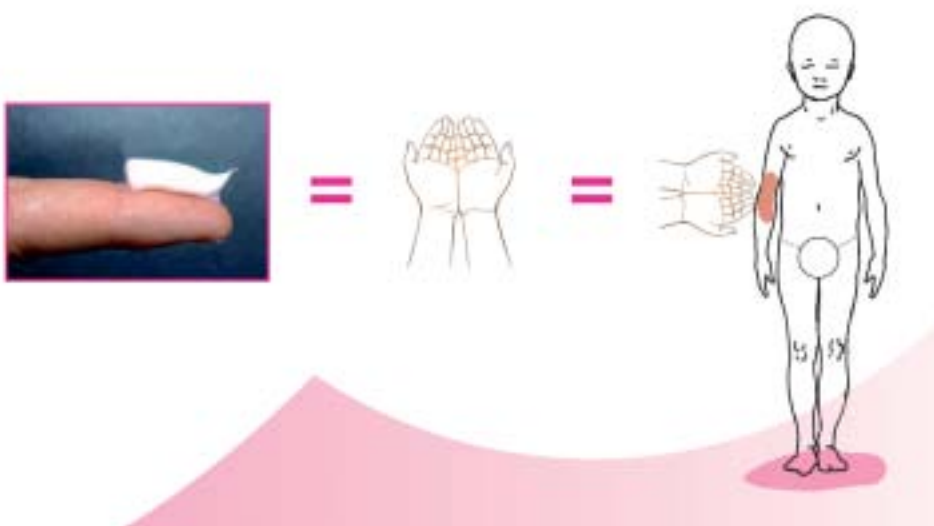
Wanneer deze basishuidhygiëne onvoldoende werkzaam is of in het geval van een eczeemexacerbatie, kan het noodzakelijk zijn om topische anti-inflammatoire medicatie toe te voegen (*corticoiden*), al dan niet in combinatie met *topische immuunmodulatoren*.

1. Corticoiden

Hierbij worden drie fundamentele principes gehanteerd: gebruik van een corticoïd van voldoende sterkte, gebruik van een voldoende dosis en het toepassen van een correcte smeertechniek.

De keuze van het corticoïd hangt af van de sterkte, de galenische vorm en de oppervlakte van de aangetaste huid. Lokale corticoiden worden idealiter 1x/dag aangebracht. Bij een acute exacerbatie kan het kortdurend 2x/dag aanbrengen zinvol zijn. Qua hoeveelheid wordt ook hier de 'vingertip regel' gehanteerd (figuur 1).

Topische corticoiden kunnen gesmeerd worden volgens het 'traditionele' regime waarbij de lesionale huid dagelijks behandeld wordt tot ze letselvrij én jeukvrij is. Vervolgens wordt de behandeling afgebouwd in frequentie dan wel in sterkte van corticoïd. Deze afbouw wordt traditioneel gedaan om een heropflakking na stopzetting te vermijden; echter, er zijn geen studies die deze aanpak onderbouwen. Naast het 'traditionele' regime, kan ook het 'pro-actieve' regime gehanteerd worden waarbij de anti-inflammatoire medicatie 2x/week aangebracht wordt op de voorheen door



Figuur 1. De vingertopeenheid komt overeen met de hoeveelheid zelf uit een standaardtube die in één lijn uitgeknepen precies op het laatste vingerkootje van de wijsvinger van een volwassene past. Hiermee kunt u een huidoppervlak insmeren ter grootte van circa 2 handen van een volwassene (ca. 250 à 300 cm²). Een vingertopeenheid komt overeen met 0,5 g product. Een tube van 30 g bevat 60 vingertopeenheden. (Bron: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org>)

eczeem aangetaste huid, dit in combinatie met het gebruik van emollientia over het ganse lichaam. Het pro-actieve regime wordt gestart wanneer de letsels succesvol behandeld werden.

Nevenwerkingen bij het gebruik van lokale corticoïden zijn de verdunning van de huid, vorming van telangiëctasiën/ kleine littekentjes/ecchymosen/striae distensiae, dirty neck en hypertrichosis. Bij langdurig gebruik van corticoïden in de luiersregio kan een granuloma gluteale infantum ontstaan. De kans op iatrogene cushing is heel beperkt als de volgende hoeveelheden, zelfs van sterke lokale corticoïden, niet overschreden worden: 15 g/maand voor baby's, 30 g/maand voor kinderen en 60-90 g/maand voor volwassenen.

2. Topische immuunmodulatoren

In tegenstelling tot de corticoïden, geven de *topische immuunmodulatoren* geen risico op verdunning van de huid en worden zij voornamelijk ingezet bij de behandeling van eczeem ter hoogte van gevoelige zones zoals het gelaat en de plooien. Dit bij voorkeur tijdens een remissiefase om zo de exacerbatievrije periodes te verlengen. Wanneer ze aangebracht worden op een geïnteammeerde huid, kunnen zij een exacerbatie uitlokken. Er zijn twee topische immuunmodulatoren, tacrolimuszalf en pimecrolimuscrème, beschikbaar voor de behandeling van

atopisch eczeem waarbij tacrolimus krachtiger blijkt dan pimecrolimus.

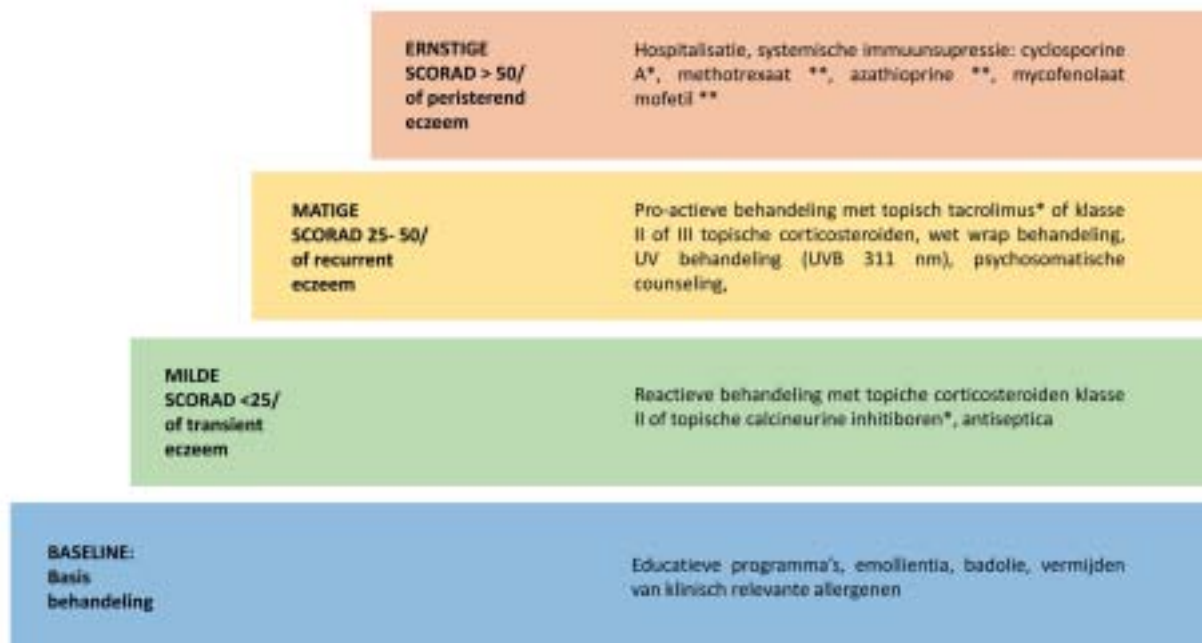
Beide producten zijn veilig te gebruiken in onze dagelijkse praktijk. Recent werden nog langetermijn veiligheidsdata gepubliceerd die deze veiligheid bevestigen. Clinici moeten echter wel op de hoogte zijn van de aanwezigheid van de 'black box warning' op de bijsluiter en dit met de ouders van de patiënten bespreken om de adherentie te verbeteren. Het voorkomen van eczema herpeticum en eczema molluscatum tijdens het gebruik van topische immuunmodulatoren wordt gezien maar echter niet in een verhoogde frequentie. De meest geobserveerde nevenwerking in de praktijk is een transiënt warmte, prikkend of brandend gevoel op de plaats van aanbrengen, dat verdwijnt na enkele dagen gebruik.

Naast de gekende corticoïden en topische immuunmodulatoren, maken verschillende andere topische behandelingen binnenkort hun opmars:

- Crisaborole (een selectieve PDE-4-esterase-inhibitor) werd reeds in de USA goedgekeurd voor de behandeling van matig tot ernstig atopisch eczeem bij patiënten ≥ 2 jaar. Studiedata zijn tot op heden beperkt en een relatief beperkte efficiëntie valt te verwachten.
- Andere topische PDE-4-inhibitoren (OPA-15406 en E6005) zijn in de onderzoeksfase net als de topische JAK-inhibitoren.

Aanbevelingen voor de behandeling van kinderen met atopisch eczeem

- Voor elke ernst van eczeem, dienen aanvullende therapeutische opties overwogen te worden
- Voeg antiseptica/antibiotica toe in geval van surinfectie
- Als de behandeling onvoldoende effect heeft, herbekijk de compliantie en de initiële diagnose
- * goedgekeurd voor de indicatie atopische dermatitis
- ** off-label behandelingsopties



Figuur 2. Behandelingsaanbevelingen voor kinderen met atopisch eczeem.

Overgenomen uit: Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV. 2018;32:657-82.

Jeuk vormt een zeer belangrijke component van AD en heeft een negatieve impact op de levenskwaliteit van de patiënt (en de ouders in geval van kinderen), onder andere door verstoorte slaapkwaliteit en concentratieproblemen. Door de jeuk-kraab-cyclus wordt de inflammatie van de huid onderhouden, komt het herstel van de eczeemletsels in het gedrang en verhoogt het risico op surinfectie. Er werd aangetoond dat patiënten met AD een lagere jeukdrempel hebben, zowel wat betreft de aangetaste, als niet-aangetaste huid; daarnaast lokken bij hen sommige niet-jeukende stimuli toch jeuk uit. Histamine is een bekende jeuk-uitlokkende stof, welke de inflammatoire effecten medieert bij AD. Vandaar dat soms topische, maar vooral systemische *antihistaminica* worden ingezet om jeuk te controleren bij AD. Wetenschappelijk bestaat hiervoor echter weinig evidentie: een meta-analyse van 16 RCT's in 1999 concludeert dat niet-sederende antihistaminica ineffectief zijn bij AD terwijl de sederende vormen mogelijk wel een goed effect kunnen hebben op de slaapkwaliteit. Enkele latere studies tonen dat niet-sederende antihistaminica (onder andere cetirizine, fexofenadine) toch enig gunstig effect kunnen hebben, zeker bij gebruik van hogere doses. Het staat echter vast dat de aanpak van de onderliggende inflammatie, onder meer met topische corticoiden en immuunmodulatoren, een veel beter jeukstillend effect heeft dan de toediening van antihistaminica. Bij patiënten met blijvende jeuk ondanks een adequate lokale therapie, kan het additionele effect van (sederende en/of niet-sederende) antihistaminica geëvalueerd worden, zeker wanneer er sprake is van een geassocieerde inhalatie-allergie. Zowel in Nederland als België zijn verschillende preparaten beschikbaar, ook voor jonge kinderen. De individuele respons per preparaat is soms verschillend en moet proefondervindelijk uitgetest worden.

Als ondanks het instellen van algemene maatregelen en een correcte lokale behandeling met topische corticoiden en calcineurine-inhibitoren, geen verbetering merkbaar is, moeten volgende aspecten overwogen worden:

- Is de therapietrouw adequaat? Is er sprake van corticofobie?
- Moet er een andere diagnose overwogen worden?
- Zijn er nog andere onderhoudende factoren die een bijkomende aanpak vragen, zoals surinfecties, (contact) allergieën?

Figuur 2 toont ten slotte een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van kinderen met atopisch eczeem.

LITERATUUR

1. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-26.
2. Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess.* 2019; 8(1):126-8.
3. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135:597-606.
4. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systemic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol.* 2018;33:685-8.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J EADV.* 2018;32:657-82.
6. Elmariah SB. Adjunctive management of itch in atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):373-94
7. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of anti-histamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1522-5
8. Chong M, Fonacier L. Treatment of eczema: corticosteroids and beyond. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):249-62.
9. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2019 Nov 11.

SAMENVATTING

Atopische dermatitis (AD) is één van de meest voorkomende chronische huidziekten bij kinderen. Aan de basis van deze huidaandoening ligt een gestoorde huidbarrière en er spelen zowel specifieke als allergische factoren een onderhoudende rol. De rol van allergenen verschilt naar mate de leeftijd van de kinderen: voedingsallergieën bij jonge kinderen, inhalatieallergieën bij oudere patiënten. Allergiediagnostiek moet gericht uitgevoerd worden op basis van de anamnese.

De aanpak van AD is multifactorieel: centraal staat het herstel van de huidbarrière met goede hydratatie, lokale anti-inflammatoire therapie en, waar aangewezen, systeemtherapie. Het comfort van de patiënt en het vermijden van complicaties is de belangrijkste doelstelling. Therapietrouw is essentieel: hiervoor moeten de patiënten voldoende geïnformeerd zijn en realistische verwachtingen hebben.

TREFWOORDEN

atopische dermatitis – antihistaminica – corticoiden

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic skin diseases of childhood. A defective epidermal barrier function is an important hallmark of AD and both non-specific as allergic factors participate in the pathogenesis of AD. The role of allergens varies with age: food allergies can be important in young children, in older patients inhaled allergens can trigger flares. Allergy diagnostics must be selectively performed, based on the case history. The approach of AD is often multifactorial: skin hydration with moisturizers to restore the barrier function is the cornerstone for AD treatment, additionally local anti-inflammatory therapy and where appropriate systemic therapy is used. The treatment aims to ensure patient comfort and to avoid complications. Therapy compliance is essential: patients must be sufficiently informed and have realistic expectations.

KEYWORDS

atopic dermatitis – eczema – corticosteroids – anti-histaminics

CORRESPONDENTIEADRESSEN

Margo Hagendorens **E-mail:** margo.hagendorens@uza.be

Julie Leysen **E-mail:** julie.leysen@uza.be



Acute kinderdermatologie

F.B. de Waard-van der Spek

Een grote verscheidenheid van huidafwijkingen bij pasgeborenen en kinderen kan een uiting zijn van een ernstige aandoening. Alarmerende symptomen zijn pijn in de huid, blaasjes en blaren, erythrodermie, purpura, mucosale betrokkenheid en bijkomende systemische klachten. Enkele alarmerende huidaandoeningen bij kinderen worden besproken.

Herkenning van huidafwijkingen bij acute ernstige en potentieel levensbedreigende aandoeningen is noodzakelijk om snel en adequaat te kunnen handelen. Hieronder vallen infecties, gebruik van geneesmiddelen, inflammatoire aandoeningen en auto-immuunziekten, en ook enkele genetische aandoeningen, bijvoorbeeld congenitale ichthyosis en epidermolysis bullosa. De tabel op pagina 16 toont een overzicht van enkele acute infecties, geneesmiddelenerupties en inflammatoire aandoeningen.

Ernstige huidafwijkingen door medicamenten ('severe cutaneous adverse drug reactions' [SCARs]) zijn zeldzaam maar potentieel levensbedreigend. Hieronder vallen het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxisch epidermale necrolyse (TEN), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), en huidafwijkingen met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms' [DRESS]). [1] Het exacte pathofysiologische mechanisme van SCARs is niet opgehelderd; een rol wordt toebedeeld aan een T-cel gemedieerde vertraagd type immunologische reactie met een mogelijke interactie tussen humaan leukocyten antigeen (HLA) moleculen en metaboliëten van een geneesmiddel. [2,3]

ECZEMA HERPETICUM

Wanneer een infectie met het herpes simplexvirus (HSV) aanleiding geeft tot een uitgebreide huidinfectie bij een kind met eczeem, is sprake van een eczema herpeticum. In de meeste gevallen betreft het kinderen met atopisch eczeem.

Klinisch ziet men vesikels op erythemateuze bodem met soms een centrale korst, verspreid over eczemateuze en niet-eczemateuze huidgebieden. De huidafwijkingen verschijnen in groepjes. De kinderen hebben meestal hoge koorts en zijn ernstig ziek. Grotere gebieden kunnen erosief of ulceratief worden (figuur 1). [4]

De Tzanck-test, waarbij een uitstrijk van de blaasjesbodem wordt gemaakt, is in ervaren handen een snelle bruikbare test en toont multinucleaire reuscellen. Specifiek HSV-DNA in blaasjesvocht wordt aangetoond in een PCR.

De behandeling vindt vaak klinisch plaats, en bestaat uit zo snel mogelijk starten met toediening van aciclovir per infuus. In milde gevallen kan de therapie symptomatisch zijn.

Een risico is het ontstaan van een herpes keratitis. Bij uitgebreide huidafwijkingen kan door veel vocht- en eiwitverlies de mineraalhuishouding verstoord worden. Secundaire bacteriële infectie kan tot sepsis leiden.

Helaas wordt een eczema herpeticum nog steeds regelmatig verward met impetigo en wordt gestart met antibacteriële therapie. [5] Bij een ongecompliceerde impetigo heeft het kind geen koorts en is het in het algemeen niet ziek.

'STAPHYLOCOCCAL SCALDED SKIN' SYNDROOM (SSSS)

'Staphylococcal scalded skin' syndroom (SSSS) komt meestal voor bij kinderen jonger dan 6 jaar. SSSS wordt veroorzaakt door een exfoliatine of exotoxine, geproduceerd door specifieke stafylokokkenstammen. Regelmatig zijn er mensen met een impetigo bullosa of furunkel in de omgeving van het kind. Er zijn drie fasen: prodromale fase, met erytheem rond de mond, de ogen en in de plooien (figuur 2).



Figuur 1. Eczema herpeticum bij een meisje van 12 weken oud met atopisch eczeem.

(Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam / Schiedam

Het maculeuze erytheem verspreidt zich snel over het lichaam, een erythrodermie kan ontstaan. De huid is erg pijnlijk. Een lichte temperatuurverhoging en bovensteluchtwegklachten zijn bijkomend. In de tweede, exfoliatieve fase, laat de huid los na vorming van grote slappe blaren (figuur 3). Dit stadium kan snel ontstaan, binnen 1-3 dagen. Het teken van Nikolsky is positief. Rondom de mond zijn blaren en korsten aanwezig en er is ook vaak een purulente conjunctivitis. De overige slijmvliesen blijven vrij. In de derde, desquamatieve fase, treden vervellingen op aan handen en voeten en aan de eerder schijnbaar niet aangedane gebieden.

De bacterie kan gekweekt worden uit de neus, de keel, het oor en/of het oog. Histopathologisch ziet men intra-epidermale blaarvorming. Meestal is geen uitgebreide necrose zichtbaar, zoals bij toxisch epidermale necrolyse (TEN).

Behandeling vindt klinisch plaats: antibiotica (intraveneus), bij voorkeur penicilline resistent smalspectrum penicilline (flucloxacilline). Daarnaast adequate vochttoediening en pijnbestrijding. Lokale behandeling wordt bij voorkeur niet toegepast, vanwege het gevaar van verdere loslating van de huid en secundaire contaminatie. Corticosteroiden zijn gecontraïndiceerd. [6] Gebruik van speciale wondbedekkers (Omiderm®, Suprathel®) kan bijdragen aan voorkomen van overmatig vochtverlies, verminderen van pijn en bevorderen van het genezingsproces. [7]

Indien het beloop ongecompliceerd is, geneest de huid zonder littekenvorming. Bij pasgeborenen heeft het ziektebeeld een hogere mortaliteit dan bij oudere kinderen. Secundaire huidinfecties en sepsis zijn gevreesde complicaties.

STEVENS-JOHNSON SYNDROOM (SJS) EN TOXISCH EPIDERMAL NECROLYSE (TEN)

SJS en TEN zijn ernstige mucocutane aandoeningen die worden gekarakteriseerd door uitgebreide epidermale necrose van huid en mucosa. De twee termen beschrijven fenotypes binnen een spectrum van ernst: SJS is de minst uitgebreide vorm en TEN de meest uitgebreide.



Figuur 2. Erytheem in de oksel en hals bij een neonaat met SSSS, prodromale fase.

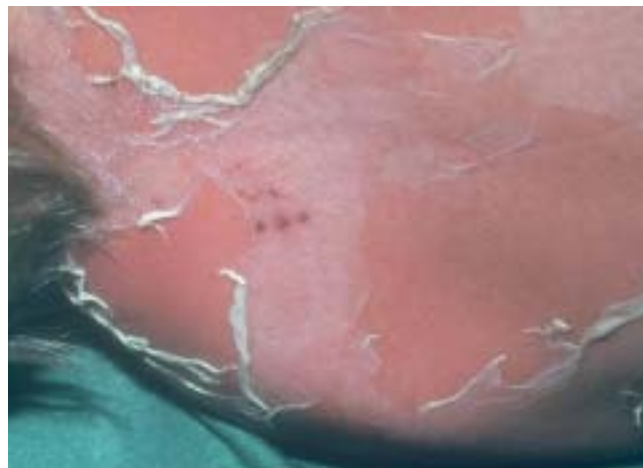
Infecties en geneesmiddelen zijn een belangrijke trigger van SJS/TEN bij kinderen. De meest betrokken geneesmiddelen zijn anti-epileptica en antibiotica. Paracetamol en ibuprofen hebben een onduidelijke associatie, mede omdat zij vaak gebruikt worden in het prodromale stadium. Nieuwe medicijnen, in het bijzonder die gebruikt worden bij kanker, beschouwt men ook als potentiële triggers. [8]

Er is een genetische predispositie voor SJS/TEN door bepaalde geneesmiddelen beschreven, bijvoorbeeld carbamazepine, en een rol voor HLA-typing in specifieke gevallen voorafgaand aan behandeling. [8]

Bij kinderen is luxatie door een infectie (onder andere door *Mycoplasma pneumoniae*) meer gebruikelijk dan bij volwassenen. Vrij recent werd de term 'Mycoplasma pneumoniae geïnduceerde ('induced') rash en mucositis' (MIRM) geïntroduceerd om de ervoor gebruikelijke duiding *M. pneumoniae* geïnduceerde SJS te vervangen. Ook andere infecties worden hiermee gecorreleerd. [9] Er is vooral mucosale betrokkenheid van de mondholte, met variabele betrokkenheid van de huid.

Na een (allogene stamcel)transplantatie kan acute 'graft versus host' ziekte (GVHD) een immunologische trigger voor 'TEN-like' reactie zijn. Het is vaak moeilijk onderscheid te maken tussen 'TEN-like' acute GVHD en TEN uitgelokt door medicatie. [10]

Klinisch zijn bulleuze huidafwijkingen en loslating van de huid in combinatie met slijmvliesafwijkingen kenmerkend, met systemische symptomen. In de prodromale fase gaan koorts, algemene malaise en bovensteluchtwegklachten vooraf aan de huidafwijkingen. Braken, diarree en oogklachten kunnen optreden. Deze fase duurt maximaal enkele dagen. Betrokkenheid van de mucosa van ogen, mond, neus en genitalia kan leiden tot erosieve en hemorrhagische mucositis. Pijn in de huid is een vroeg kenmerk, een alarmsymptoom voor de epidermale necrolyse. In grote gebieden ontstaat een confluerend erytheem, zeer pijnlijk bij aanraking. Het teken van Nikolsky is positief. Blaarvorming, uitgebreide necrose



Figuur 3. Exfoliatieve fase SSSS: uitgebreide loslating van de huid bij een kind.

van de huid en loslating van de huid geven aanleiding tot vochtverlies, waardoor elektrolytstoornissen kunnen ontstaan en sepsis door superinfectie van de huid, naast respiratoire insufficiëntie met beademingsbehoefte. SJS/TEN kan leiden tot multi-organfalen en dood.

Een vriescoupe van een blaardak geeft informatie over het splijtingsniveau in de huid (subepidermaal bij SJS/TEN, intrae-

pidermaal bij SSSS). Een Tzanck-test van de blaarbodem toont acanthocyten bij SSSS en cellulair debris, necrotische epidermale cellen en zeer veel polymorfonucleaire cellen bij SJS/TEN.

Histopathologisch vindt men in een huidbiopt bij SJS/TEN uitgebreide necrose in de epidermis met subepidermale blaarvorming.

Tabel. Enkele oorzaken van acute huidafwijkingen bij kinderen.

Aandoening	Enkele oorzaken	Belangrijke kenmerken
Infecties / reactie op infecties		
Eczema herpeticum	Herpes simplexvirus type 1 (of HSV-2)	Uitgebreide vesiculeuze huidafwijkingen, koorts, malaise bij patiënt met pre-existent eczeem.
'Staphylococcal scalded skin' syndroom (SSSS)	Exfoliatieve toxinen van <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Prodromale fase</i> : erytheem rond de mond, de ogen en in de plooien, snel uitbreidend maculeus erytheem, erythrodermie. Veel pijn, lichte temperatuurverhoging, bovensteluchtwegklachten. <i>Exfoliatieve fase</i> : loslating huid na vorming van grote slappe blaren, periorale blaren en korsten, purulente conjunctivitis. <i>Desquamatieve fase</i> : vervellingen.
Purpura fulminans	Sepsis (vaak door <i>Neisseria meningitidis</i>) Erfelijke proteïne C (PC) of proteïne S (PS) deficiëntie Verworven antilichamen tegen PC / PS, postinfectieus (b.v. na varicella)	Purpura, uitgebreide necrotische afwijkingen, hypotensie, gedissemineerde intravasale stolling.
Toxischeshocksyndroom	Toxine producerende stammen van <i>Staphylococcus aureus</i> en <i>Streptococcus pyogenes</i>	Scarlatiniform maculeus exantheem, vaak in pubisstreek, hyperemische conjunctivae, hoge koorts, hypotensie, gastro-intestinale verschijnselen, multiorgaan falen, vertraagde desquamatie (met name handpalmen, voetzolen, pubisstreek).
Geneesmiddelenreacties		
Stevens-Johnson syndroom (SJS)/Toxisch epidermale necrolyse (TEN)	Geneesmiddelen, o.a. antiepileptica, sulfonamides <i>Bij kinderen ook infecties (Mycoplasma pneumoniae e.a.)</i>	Koorts, algemene malaise en bovensteluchtwegklachten voorafgaand aan de huidafwijkingen; braken, diarree, oogklachten, erosieve en hemorrhagische mucositis. Veel pijn in de huid, grote gebieden confluërend erytheem. Blaarvorming en uitgebreide necrose van de huid, huidloslating, vochtverlies, elektrolyt stoornissen, respiratoire insufficiëntie met beademingsbehoefte.
Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) [20]	Geneesmiddelen o.a. terbinafine, paracetamol, amoxicilline-clavulaanzuur, sulphamides, hydroxychloroquine	Niet-folliculair gebonden steriele pustuleuze rash op een erythemateuze huid. Late fase met exfoliatieve dermatitis, koorts, neutrofiële leukocytose of milde eosinofilie. Gunstige prognose.
'Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms' (DRESS syndroom) [21]	Geneesmiddelen, vooral antiepileptica en antibiotica	Confluërende morbilliforme rash, koorts, eosinofilie, lymfadenopathie, leverfunctiestoornissen, nierfunctiestoornissen, aantasting milt.
Inflammatoire aandoening		
Ziekte van Kawasaki	Etiologie onbekend, mogelijk trigger door infectieus agens bij genetisch gepredisponeerde kinderen	Koorts, geïndureerd oedeem en erytheem aan handen en voeten, gevolgd door desquamatie vingertoppen en tenen; erytheem in luiergebied, polymorf exantheem, schietschijflaesies, conjunctivitis, rode lippen en aardbeientong, cervicale lymfadenopathie. Cardiovasculaire complicaties: aneurysmata, cardiale afwijkingen.

Het is van vitaal belang de oorzaak vast te stellen, zo snel mogelijk adequate maatregelen te nemen en elk verdacht geneesmiddel direct te staken. De behandeling is multidisciplinair en vooral gericht op het voorkomen van complicaties en ondersteunende therapie: vochtbeleid, pijnbestrijding, het voorkomen en beperken van beschadigingen aan de ogen.

Bij 'M. pneumoniae geïnduceerde 'rash' en mucositis' (MIRM) maakt gerichte anti-infectieuze behandeling de prognose gunstig. Er is een hogere kans op een recidief. [9]
Bij ernstig zieke patiënten is behandeling op een pediatrische intensive-care afdeling of in een brandwondencentrum aangewezen. Er zijn geen 'evidence-based' gestandaardiseerde behandeladviezen beschikbaar. [11]

Specifieke therapeutische maatregelen zijn controversieel, zoals gebruik van intraveneuze immunoglobulines (IVIG), ciclosporine en systemische corticosteroïden. Andere immunosuppressieve behandelingen, bijvoorbeeld met TNF- α -antagonisten infliximab en etanercept, gaven veelbelovende resultaten. Het risico van deze immunosuppressieve middelen moet worden afgewogen, en patiënten behoeven nauwkeurige controles op bijkomende infecties. [12,13]

Psychologische problemen vereisen adequate ondersteuning voor de kinderen en hun ouders/verzorgers.

DE ZIEKTE VAN KAWASAKI

De ziekte van Kawasaki is een acute aandoening, zich presenterend met persisterende koorts (> 5 dagen), geïnduceerd oedeem en erytheem aan de handen en voeten, roodheid van de lippen, aardbeientong, bilaterale conjunctivitis en cervicale lymfadenopathie, gevolgd door desquamatie van vingertoppen en tenen na 2 weken. De ziekte komt voornamelijk voor bij kinderen jonger dan 5 jaar. [14]

Men moet aan de ziekte van Kawasaki denken bij een jong kind met een 'luierruitslag', hoge koorts en gezwollen rode vingertjes.

Het etiologische mechanisme is niet opgehelderd. Een disregulatie van de immunrespons op een infectieus agens draagt mogelijk bij aan de pathogenese bij genetisch gepredisponeerde kinderen.

Een snelle herkenning is van belang. Ernstige complicaties zijn cardiovasculair van aard. Aneurysmata van de coronaire arteriën ontwikkelen zich in 15-20% van de onbehandelde patiënten, en in 5% van patiënten die binnen 10 dagen na start van de ziekte werden behandeld met intraveneuze immunoglobulines. [15] De prognose is sterk afhankelijk van de blijvende beschadiging van de coronairvaten.

PURPURA FULMINANS

Purpura fulminans (PF) is een zeldzame en snel progressieve aandoening als gevolg van intravasculaire trombose met hemorragische huidnecrose, geassocieerd met gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC). Mortaliteit en morbiditeit, door

bijvoorbeeld amputaties van ledematen, zijn hoog. In veel gevallen treedt PF op bij een ernstige bacteriële sepsis, vaak door *Neisseria meningitidis*. PF is zelden het eerste verschijnsel van ernstige erfelijke proteïne C- (PC) of proteïne S- (PS)deficiëntie in de neonatale periode. Het kan ook optreden als gevolg van verworven antilichamen tegen PC/PS. Postinfectieuze PF als gevolg van auto-antilichamen moet worden overwogen als een kind geen ernstige acute infectie heeft, maar bijvoorbeeld waterpokken heeft doorgemaakt. [16,17]

TOXISCH SHOCK SYNDROOM

Toxisch shock syndroom (TSS) is een levensbedreigende aandoening, die voornamelijk wordt veroorzaakt door toxine producerende stammen van *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*. Kenmerken zijn hoge koorts, hoofdpijn, hypotensie, gastro-intestinale verschijnselen, een snel voorbijgaand fijnvlekkig, maculeus exantheem, vaak vervloeiend in de pubisstreek, en een vertraagde desquamatie na 1-2 weken, in het bijzonder van handpalmen, voetzolen en de pubisstreek. Binnen enkele dagen ontstaan slijmvlieslesies en er kunnen petechiën ontstaan. Conjunctivae, orofaryngeale en genitale slijmvliesen zijn hyperemisch. Meerdere orgaansystemen raken betrokken. [18]

NAWOORD

Huidafwijkingen zijn vaak een vroeg symptoom bij ernstige aandoeningen bij kinderen. Schijnbaar onschuldige vlekjes kunnen in korte tijd overgaan in een fulminant beeld. Snelle herkenning en juiste diagnose zijn van levensbelang. De (kinder)dermatoloog heeft hierin een belangrijke taak. [19]

LITERATUUR

1. Dibek Misirliloglu E, Guvenir H, Bahceci S, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 May-Jun;5(3):757-63.
2. Illing PT, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. *Immunogenetics*. 2017;69:617-30.
3. Esmaeilzadeh H, Farjadian S, Alyasin S, et al. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. *Iran J Pharm Res*. 2019 Winter;18(1):506-22.
4. Liaw F-Y, Huang C-F, Hsueh J-T, et al. Eczema herpeticum: A medical emergency. *Can Fam Physician*. 2012 Dec; 58(12): 1358-61.
5. Studdiford JS, Valko GP, et al. Eczema herpeticum: making the diagnosis in the emergency department. *J Emerg Med*. 2011 Feb;40(2):167-9.
6. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr*. 2018 Apr;14(2):116-20.
7. Baartmans MG, Dokter J, den Hollander JC, Kroon AA, Oranje AP. Use of skin substitute dressings in the treatment of staphylococcal scalded skin syndrome in neonates and young infants. *Neonatology*. 2011;100(1):9-13.
8. McPherson T, Exton L, Biswas S, et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*. 2019;181:37-54. doi:10.1111/bjd.17841
9. Goyal A, Hook K. Two pediatric cases of influenza B induced rash and mucositis: Stevens Johnson syndrome or expansion of the Mycoplasma

pneumoniae induced rash with mucositis (MIRM) spectrum? *Pediatr Dermatol.* 2019; 00: 1–3.

10. Faraci M, Giardino S, Lanino E, et al. Toxic epidermal necrolysis-like reaction after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 May;39(4):254–8.
11. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, et al. A retrospective cohort study of the management and outcomes of children hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jan;7(1):244–50.e1.
12. Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis.* 2018 Jan;101(1): E15–E21.
13. Wang CW, Yang LY, Chen CB, et al; the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction (TSCAR) Consortium. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):985–96.
14. Moussa T, Wagner-Weiner L. Kawasaki Disease: Beyond IVIG and aspirin. *Pediatr Ann.* 2019 Oct 1;48(10):e400–e5.
15. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr.* 2018 Aug 30;44(1):102.
16. Olivieri M, Huetker S, Kurnik K, et al. Purpura fulminans - it's not always sepsis. *Klin Padiatr.* 2018 Jul;230(4):225–6.
17. van Ommen CH, van Wijnen M, de Groot FG, et al. Postvaricella purpura fulminans caused by acquired protein S deficiency resulting from antiprotein S antibodies: search for the epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Jun-Jul;24(5):413–6.
18. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, et al. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect.* 2017 Jun;74 Suppl 1:S147–S152.
19. Moon AT, Castelo-Soccio L, Yan AC. Emergency department utilization of pediatric dermatology (PD) consultations. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):1173–7.
20. Liccioli G, Marrani E, Giani T, et al. The First Pediatric Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused by Hydroxychloroquine. *Pharmacology* 2019;104:57–59
21. Metterle, L, Hatch, L, Seminario-Vidal, L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2019;00:1–6.

SAMENVATTING

Een grote verscheidenheid van huidafwijkingen bij pasgeborenen en kinderen kan een uiting zijn van een ernstige aandoening. Alarmerende symptomen zijn bijvoorbeeld pijn in de huid, blaasjes, blaren, erythrodermie, purpura, mucosale betrokkenheid, en bijkomende systemische klachten.

Herkenning van huidafwijkingen bij acute ernstige en potentieel levensbedreigende aandoeningen is noodzakelijk om snel een adequate behandeling in te zetten waardoor morbiditeit en mortaliteit beperkt kunnen worden. Eczema herpeticum wordt nog regelmatig verward met impetigo. Door juiste diagnose en behandeling kunnen ernstige complicaties voorkomen worden. 'Staphylococcal scalded skin' syndroom (SSSS) heeft bij pasgeborenen een hogere mortaliteit dan bij oudere kinderen. Snelle herkenning is van levensbelang. Ernstige huidafwijkingen door medicamenten zijn zeldzaam maar potentieel levensbedreigend. Ook bij de ziekte van Kawasaki is een directe herkenning van de huidverschijnselen belangrijk voor een snelle start van gerichte behandeling, waardoor cardiovasculaire complicaties beperkt of voorkomen kunnen worden. Enkele van de alarmerende huidaandoeningen bij kinderen worden besproken.

TREFWOORDEN

acute kinderdermatologie – eczema herpeticum – SSSS – SJS/TEN – purpura fulminans – toxisch shock syndroom – M. Kawasaki

SUMMARY

A wide variety of skin disorders in infants and children may be a sign of a serious condition. Alarming symptoms include pain in the skin, vesicles, blisters, erythroderma, purpura, mucosal involvement, and associated systemic symptoms.

Recognition of skin disorders in acute severe and potentially life-threatening conditions is necessary, rapid initiation of treatment may reduce morbidity and mortality. Eczema herpeticum is still often misdiagnosed as impetigo, timely diagnosis and treatment are important to avoid severe complications. Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) in newborns has a higher mortality rate than in older children. Rapid detection is vital. Severe skin disorders caused by medication are rare but potentially life-threatening. In cases of Kawasaki disease early recognition of the skin symptoms is important for prompt initiation of treatment and thereby restricting and/or preventing cardiovascular complications.

Some of the alarming skin disorders in children are discussed.

KEYWORDS

acute Pediatric Dermatology – eczema herpeticum – SSSS – SJS/TEN – purpura fulminans – toxic shock syndrome – Kawasaki disease

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Flora B. de Waard-van der Spek

E-mail: f.dewaard@franciscus.nl



Geneesmiddelen in de kinderdermatologie

T.M. van der Zanden^{1,2,3}, S.G.M.A. Pasmans⁴, S.N. de Wildt^{2,3,5}

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het Kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur, klinische ervaring en consensus, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid.

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Dat lijkt een open deur, maar gaat zeker op voor de werking en veiligheid van geneesmiddelen. [1] Door leeftijdgerelateerde veranderingen in de processen die opname en uitscheiding van medicijnen bepalen, zoals metabolisme, lichaamssamenstelling en nierfunctie, kunnen geneesmiddelendoseringen niet automatisch van volwassenen naar kinderen geëxtrapoleerd worden. Sommige kinderen zullen hierdoor een te hoge dosis krijgen, met risico op toxiciteit. Anderen krijgen een te lage dosis, met risico op therapiefalen.

Dit geldt ook voor de huid. De huid beslaat 13% van het totale lichaamsgewicht van te vroeg geboren baby's ten opzichte van 3% bij volwassenen. Het stratum corneum is volledig ontwikkeld bij een zwangerschapsduur van 30-37 weken. In de eerste weken na de geboorte past de huid zich aan de extra-uteriene omgeving door verdere maturatie van de huidstructuur en functies. De barrièrefunctie van de huid, de hydratatie van het stratum corneum en de zuurtegraad van de huid is volledig ontwikkeld bij een postnatale leeftijd van 2-4 weken voor zowel à terme als de meeste prematuur geboren kinderen. Alleen bij extreem vroeg geboren prematuren neonaten (zwangerschapsduur 23-25 weken) duurt de ontwikkeling van de barrièrefunctie langer. De microcirculatie van de huid ontwikkelt zich verder tot 14-17 weken na de geboorte. [2] Ondanks deze leeftijdgerelateerde verschillen ontbreken duidelijke aanwijzingen over hoe het dermatologische geneesmiddel toegepast moet worden bij kinderen in de verschillende leeftijdsgroepen in de officiële productinformatie. De registratiestatus van de meest gebruikte dermatologische middelen bij kinderen staan in de tabel.

In Nederland mag een geneesmiddel pas op de markt worden gebracht nadat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of de Europese Medicines Agency (EMA) heeft vastgesteld dat het geneesmiddel werkzaam en veilig is voor de toepassing waarvoor de fabrikant het geneesmiddel heeft bedoeld.

Deze geregistreerde toepassing wordt door de fabrikant beschreven in de *Summary of Product Characteristics* (SmPC). Totdat in 2007 op Europees niveau de *Paediatric Regulation* [3] in werking trad, waren fabrikanten niet verplicht hun geneesmiddelen ook te onderzoeken bij kinderen en dus zijn de meeste geneesmiddelen niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen. De oorzaak hiervan was tweeledig: enerzijds is de farmaceutische industrie matig geïnteresseerd in het doen van onderzoek in deze kwetsbare groep patiënten vanwege de hoge kosten, beperkte revenuen en verwachte hogere risico's bij deze kwetsbare populatie. Anderzijds werd het doen van onderzoek bij kinderen gehinderd door vermeende ethische beperkingen en methodologische problemen. Dit heeft tot gevolg dat de hoeveelheid informatie over het gebruik van een geneesmiddel bij kinderen beperkt is en het lastiger is om een zorgvuldige afweging te maken tussen werkzaamheid en veiligheid (schadelijkheid), zoals dat wel gebruikelijk is voor geregistreerde geneesmiddelen bij volwassenen.

Alle toepassingen die niet in de SmPC staan beschreven - te denken aan andere indicaties, andere leeftijdsgroepen, maar ook andere toedieningswegen en doseringen worden aangeduid met off-label gebruik. Afhankelijk van de setting - eerste lijn, algemeen ziekenhuis of academisch ziekenhuis - is 9% tot 78,7% van alle voorschriften aan kinderen [4,5] off-label. Er zijn aanwijzingen dat off-label gebruik kinderen blootstelt aan grotere risico's en nadelige effecten dan bij gebruik van geneesmiddelen in overeenstemming met de productregistratie, met name door frequent over- en onderdosereren. [6] Ook voor middelen die worden toegepast bij kinderen met huidproblemen geldt dat het merendeel van deze middelen off-label gebruikt wordt (tabel). In het geval van de toepassing van systemische middelen bij kinderen zijn deze middelen soms wel geregistreerd voor toepassing bij kinderen, maar niet voor de specifieke dermatologische toepassing bijvoorbeeld bij ernstig constitutioneel eczeem of psoriasis.

¹ Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

² Afdeling Farmacologie en Toxicologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Nederlands kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, Den Haag

⁴ Afdeling Kinderdermatologie, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

⁵ Afdeling Kinder-Intensive Care, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Tabel. Registratiestatus van geneesmiddelen die in de kinderdermatologie worden toegepast.

Lokale therapie	Registratie status in Nederland*		
Ciclopirox	Off-label	Adapaleen	Acne vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Clotrimazol	Dermatomycosen: off-label Vaginale schimmelinfecties: < 16 jaar: off-label ≥ 16 jaar: on-label	Adapaleen + benzoylperoxide	Acne vulgaris: < 9 jaar: off-label ≥ 9 jaar: on-label
Griseofulvine	Niet-geregistreerd in NL (unlicensed)	Benzoylperoxide	Off-label
Ketoconazol	Shampoo: off-label Crème: off-label	Clindamycine + benzoylperoxide	Acne Vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Miconazol	Off-label	Erythromycine	Acne Vulgaris: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Salicylzuur	Hyperkeratose: off-label Wratten (Formule W): 4.4 Voorzichtig gebruiken bij kinderen jonger dan 4 jaar.	Tretinoïne + clinda	Acne vulgaris met comedonen: < 12 jaar: off-label > 12 jaar: on-label
Seleensulfide	Off-label	Tretinoïne	Off-label
Sulconazol	Huidmycosen, veroorzaakt door schimmels: < 6 jaar: off-label ≥ 6 jaar: on-label	Koolteer	Psoriasis en seborroïsch eczeem (hoofd) huid: Kinderen ¹ : on-label
Terbinafine	Dermatomycosen: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label	Pimecrolimus	Atopische dermatitis: < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar on-label
Fusidinezuur	On-label	Tacrolimus	Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen onvoldoende reagerend op conventionele therapie < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label
Mupirocine	On-label	Systemische therapie	
Zilver sulfadiazine	On-label	Azathioprine	Kinderen ¹ : Auto-immuunziekten (juvenile idiopathische artritis, inflammatoire darmziekten): on-label Profylaxe transplantatafstoting: on-label Constitutioneel eczeem, psoriasis: off-label
Betametason-17-valeraat	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label	Ciclosporine	Transplantatie, nefrotisch syndroom: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label Andere indicaties: off-label
Clobetasol	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label Phimosis: off-label	Methotrexaat	Oncologische aandoeningen: on-label JIA: on-label M.Crohn: off-label Juvenile dermatomyositis: off-label Psoriasis: off-label
Clobetason	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: (Jonge) kinderen ¹ : on-label	Mycophenolaatmofetil	Niertransplantatie: < 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label Profylaxe transplantatieziekte na stamcel transplantatie: off-label
Desoximetason	Off-label ²	Prednisolon	< 1 jaar: off-label ≥ 1 jaar: on-label
Flumetason + salicylzuur	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: Kinderen ¹ : on-label	Terbinafine	< 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar on-label
Fluticason	Ontstekings- en pruritusverschijnselen van steroïdgevoelige dermatosen: < 3 mnd: off-label ≥ 3 mnd: on-label	Alitretinoïne	Off-label
Hydrocortison	Off-label ²	Isotretinoïne	Ernstige vormen van acne: < 12 jaar: off-label ≥ 12 jaar: on-label
Miconazol + hydrocortison	Off-label ²		
Mometason	< 2 jaar: off-label ≥ 2 jaar: on-label		
Triamcinolonacetonide	Off-label ²		

* Toepassing is gedefinieerd als on-label wanneer rubriek 4.1 (indicatie) of 4.2 (dosering) van de SmPC de toepassing bij kinderen beschrijft.

1: Leeftijd niet nader gespecificeerd.

2: Voor topicaal gebruikte corticosteroïden vermelden de verschillende SmPC's in rubriek 4.4 dat bij kinderen voorzichtigheid geboden is bij de toepassing op grote oppervlakken. Bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. Bovendien kan bij hen afscheiding van groeihormonen worden onderdrukt. Het verdient daarom aanbeveling om, wanneer langdurige behandeling noodzakelijk is, regelmatig lengte en gewicht te controleren, alsmede de plasmacortisolspiegel te bepalen.

Artikel 68 van de geneesmiddelenwet stelt dat off-label voorschrijven alleen verantwoord is wanneer dit off-label gebruik is opgenomen in door de beroepsgroep erkende standaarden of protocollen.

Het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) is in 2005 opgericht met als doel verbreding en verspreiding van kennis op gebied van geneesmiddelen-gebruik bij kinderen te realiseren. Hiertoe is in 2008 het landelijke Kinderformularium (www.kinderformularium.nl) gelanceerd. [7] Het Kinderformularium bundelt bestaande wetenschappelijke kennis over toepassing van geneesmiddelen bij kinderen aangevuld met expert opinie en maakt voor geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn voor toepassing bij kinderen alsnog de afweging tussen werkzaamheid en veiligheid, leidend tot doseeradviezen (zie kader). Het Kinderformularium verschaft zodoende helderheid over de wetenschappelijke basis van off-label geneesmiddelengebruik voor kinderen, zorgt voor uniformiteit in voorschrijfgedrag, maakt farmacotherapie aan kinderen controleerbaar en verbetert daardoor de medicatieveiligheid.

Door het Kinderformularium kunnen voorschrijvers op praktische wijze voldoen aan een van de voorwaarden van artikel 68 van de Geneesmiddelenwet [8] inzake off-label voorschrijven. Dit artikel stelt dat off-label voorschrijven alleen verantwoord is wanneer dit off-label gebruik is opgenomen in door de beroepsgroep erkende standaarden of protocollen. Bij het ontbreken van een erkende standaard dient de voorschrijver bij IEDER off-label voorschrift in overleg te treden met een apotheker om de rationale voor het voorschrift te achterhalen. Deze laatstgenoemde mogelijkheid om binnen de juridische kaders van de geneesmiddelenwet verantwoord off-label voor te schrijven zou in de dagelijkse praktijk een tijdrovende, kostbare en onwerkbaar situatie creëren voor artsen betrokken bij de zorg voor kinderen en (ziekenhuis)apotheker. Omdat het Kinderformularium de wetenschappelijke rationale voor off-label toepassing van geneesmiddelen bij kinderen beschrijft, hebben de KNMP, NVK, NVZA en de NVDV het Kinderformularium erkend als richtlijn voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen.

Op apotheek.nl kunnen ouders en kinderen vanaf twaalf jaar nalezen of geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn voor kinderen veilig kunnen worden gebruikt door kinderen.

CONCLUSIES

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid. Het kinderformularium ondersteunt zodoende de beroepsgroep bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

Werkwijze samenstelling doseeradviezen

Door middel van een protocollair vastgestelde zoekstrategie in de wetenschappelijk literatuur wordt beoogd de volgende vragen te beantwoorden:

- Wat is de effectieve en veilige dosering van het geneesmiddel voor verschillende leeftijdscategorieën, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende toedieningsvormen en leeftijdsgroepen?
- Welke farmacokinetische aspecten zijn beschreven?
- Welke bijwerkingen bij kinderen worden beschreven?
- Welke contra-indicaties bij kinderen worden beschreven?
- Welke waarschuwingen en voorzorgen (monitoring) rondom het gebruik van het middel bij kinderen worden beschreven?

SAMENVATTING

Veel dermatologische geneesmiddelen zijn niet of maar deels geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Het Kinderformularium heeft voor deze geneesmiddelen doseeradviezen opgesteld op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur, klinische ervaring en consensus, alsmede kindspecifieke informatie over veiligheid. Het Kinderformularium ondersteunt zodoende de beroepsgroep bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

kinderdermatologie – farmacotherapie – off-label gebruik – kinderformularium

SUMMARY

Many drugs used in children with skin problems are not registered for use in children. The Dutch Pediatric Formulary provides dosing guidance on these drugs based on available scientific literature, clinical experience and consensus. In addition, specific information on safety aspects of use in children is provided.

KEYWORDS

paediatric dermatology – pharmacotherapy – off-label use – paediatric drug formulary

CORRESPONDENTIEADRES

Tjitske van der Zanden

E-mail: t.vanderzanden@erasmusmc.nl



De aanpak van congenitale ichthyosis

S. De Schepper

De grote groep van congenitale ichthyosen wordt nog steeds geklasseerd op basis van de consensusclassificatie die in 2009 in Sorèze werd uitgeschreven. In 2019 werden de Europese richtlijnen voor de aanpak van congenitale ichthyosis gepubliceerd. Door de enorme vooruitgang in de moleculaire genetika en de opkomst van *next generation sequencing* is de diagnostiek van deze groep aandoeningen sterk verbeterd. Ook werd zeer recent grote vooruitgang geboekt voor wat betreft de etiopathogenese van ichthyosen waarbij een combinatie van Th17-gemedieerde immuundisregulatie en lipidenalteraties de hoekstenen zijn. Hierdoor ligt de ontwikkeling van doelgerichte therapieën voor het eerst binnen handbereik.

Congenitale ichthyosen dienen te worden onderscheiden van verworven ichthyosen die meer voorkomen in een oudere leeftijdscategorie (adolescenten en volwassenen) en kunnen veroorzaakt worden door maligniteiten, auto-immune of auto-inflammatoire aandoeningen, nutritionele deficiënties, metabole ziekten, endocriene, infectieuze aandoeningen en medicatie. [1] Congenitale ichthyosen, waar wij in dit artikel op zullen focussen, zijn een heterogene groep van genetische monogenische aandoeningen die zich reeds manifesteren vanaf de geboorte of vanaf zeer jonge leeftijd. Om de diagnose van een congenitale ichthyose te stellen, zullen wij naast een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek, met grondige controle van zowel het huidfenotype als eventuele extracutane manifestaties, meestal gebruik maken van genetische controle met *whole exome sequencing*. Een huidbiopsie kan aanvullend nog nuttig zijn voor een snelle exclusie van bijvoorbeeld het nethertonsyndroom door middel van een LEKTI immunohistochemische kleuring of een diagnose van epidermolytische hyperkeratose in het kader van een keratinopathische ichthyosis.

CLASSIFICATIE

De eerste wereldwijde ichthyosis consensusclassificatie uit 2009 (Sorèze, Frankrijk) staat in de tabel. Ichthyosis wordt ingedeeld in syndromale en niet-syndromale vormen. Ichthyosis vulgaris is de meest courante niet-syndromale vorm van ichthyosis voorkomend bij ongeveer 1/100 tot 1/5300 personen. Deze vertonen een hoger risico op geassocieerde atopische dermatitis (50%), allergische rhinitis (20%) en astma (20%). Recessieve X-gebonden ichthyosis (RXLI) is de tweede meest frequente vorm van ichthyosis (1/4000) veroorzaakt door een mutatie in het X-chromosoomgebonden steroïdsulfatase (STS)-gen en komt hierdoor alleen bij het mannelijk geslacht voor. Vrouwen zijn in de regel asymptomatische dragers, maar vertonen een hoger risico op een keizersnede of kunstbevaling door onvoldoende progressie van de arbeid. Daarnaast toonde recent onderzoek ook aan dat vrouwelijke dragers van een STS-genmutatie een verhoogd risico hebben op psychologische problemen zeker in het postpartum. [2] RXLI wordt

soms beschouwd als een syndromale vorm van ichthyosis door de mogelijke associatie met cryptorchidie (20%), ADHD (40%), autisme (25%) en symptoomloze corneale opaciteiten (50-100%).

Autosomaal recessieve ichthyosis (ARCI) is een stuk zeldzamer (1/138000-1/300000). Het is een genetisch complexe vorm waarbij intussen meer dan twaalf genen zijn beschreven onder andere TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22, ABCA12, PNPLA1, CERS3, LIPN, CASP14, SDR9C7, SLC27A4. We onderscheiden de congenitale ichthyosiforme erythrodermie (CEI), de lamellaire ichthyosis (LI) en de harlekijnichthyosis (HI). Deze laatste is veruit de zwaarste vorm van ichthyosis met hoge neonatale mortaliteit (figuur). Het is een indicatie voor snelle start van systemische retinoïden (acitretine 0,5-1 mg/kg/d) wat de overleving zal doen toenemen. Toch blijven neonataal de risico's hoog op infecties, voedingsproblemen, longventilatieproblemen en elektrolytenstoornissen.



Figuur. Harlekijnichthyosis.

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Gent, België

De groep van de keratinopathische ichthyosen heeft als belangrijkste vorm de epidermolytische ichthyosis (EI) (1/300000) veroorzaakt door een keratine 1- of 10-mutatie. Deze presenteert zich bij de geboorte als een CEI soms met blaarvorming. In de eerste levensmaanden verdwijnt deze blaarvorming en maakt plaats voor hyperkeratose voornamelijk ter hoogte van de oksels, nek en plooien. Soms is er een geassocieerde palmo-plantaire keratodermie. De superficiële epidermolytische ichthyosis (SEI) wordt veroorzaakt door een keratine 2-mutatie en is meestal milder en gelokaliseerder dan EI.

Meer en meer komt ook de congenitale reticulair ichthyosiforme erythrodermie onder de aandacht (CRIE), ook wel ichthyosis met confetti genoemd. Klinisch zien we een CEI-beeld met multiële uitsparingseilandjes met gezonde huid. Deze worden veroorzaakt door een gereverseerde mutatie door mitotische recombinatie ter hoogte van de keratine 1- of 10-mutatie. Ook hier is geassocieerde symptomatologie beschreven met oorafwijkingen, tepelhypoplasie, palmo-plantaire keratodermie, hypertrichosis, ectropion, en zeldzaam ook mentale retardatie, spasticiteit, faciale dysmorfie, symblefaron en afwijkingen ter hoogte van de vierde teen. [3]

ETIOPATHOGENESIS

Qua etiopathogenese zien we dat alle genen die bij de congenitale ichthyosen gemuteerd zijn, instaan voor componenten van de stratum corneum-barrière zijnde de intercellulaire lipidenlagen (ABCA12, steroidsulfatase, enzovoorts), de verhoorde celenvloep (TGM1), het keratinenetwerk en keratohyalineproducten (K1, K10, K2 en filaggrine). Deze verstoorde huidbarrière leidt vervolgens tot inflammatie, huidverdikking en schilfering. [4]

BEHANDELING

Dit jaar werden de Europese richtlijnen voor behandeling van congenitale ichthyosen uitgebracht. [5,6] De basistherapie bestaat uit topische behandeling met emollientia waar eventueel topische keratolytica aan worden toegevoegd. Dagelijks baden kan helpen om overvloedige schilfering te verwijderen. De hoeksteen van de behandeling blijft echter systemische retinoïden. Meestal wordt de voorkeur gegeven aan acitretine (0,5-1 mg/kg/d), behalve bij vrouwen op vruchtbare leeftijd waar isotretinoïne of alitretinoïne de voorkeur kan genieten. Bij HI kan een vroege start van retinoïden de prognose sterk verbeteren. Bij EI moeten retinoïden zeer voorzichtig worden

Tabel. Classificatie van congenitale ichthyosis gebaseerd op de eerste ichthyosis consensusconferentie in Sorèze (2009).

	Niet-syndromale vormen		Syndromale vormen
Common ichthyosis	Ichthyosis vulgaris	Syndromale X-gebonden ichthyosis	RXLI
	RXLI		IFAP-syndroom
ARCI	HI		Conradi-hunermann-happlesyndroom
	LI	Syndromale autosomale ichthyosis: huid	Nethertonsyndroom
	CIE		Ichthyosis-hypotrichosissyndroom
	(Acral) Self-healing collodion baby		Ichthyosis-sclerosing cholangitis syndrome
	Bathing suit ichthyosis		Trichothiodystrophy
Keratinopathische ichthyosis	Epidermolytische ichthyosis	Syndromale autosomale ichthyosis: neurologisch	Sjögren-larssonsyndroom
	Superficiële epidermolytische ichthyosis		Refsumsyndroom
	Annulaire epidermolytische ichthyosis		Medniksyndroom
	Curth-macklinichthyosis	Syndromale autosomale ichthyosis: fataal ziekteverloop	Gaucher disease, type 2
	Autosomaal recessieve ichthyosis		Multipiele sulfatase deficiëntie
	Epidermolytische nevus		CEDNIK-syndroom
			ARC-syndroom
Andere vormen	Loricrin keratoderma	Syndromale autosomale ichthyosis: andere geassocieerde symptomen	KID-syndroom
	Erythrokeratoderma variabilis		Chandrin-dorfman-syndroom
	Peeling-skin syndrome		Ichthyosis prematurity syndrome
	Congenital reticular ichthyosiform erythroderma (CRIE)		
	KLICK-syndroom		

gegeven omwille van het risico op blaarvorming. Het probleem is dat bij congenitale ichthyosen langdurige behandelingen vanaf jonge leeftijd vaak nodig zijn. De meeste (case) studies tonen aan dat acitretine een veilig medicijn is, ook voor kinderen, zonder skeletale afwijkingen, groeistoornissen, lipiden- of leverstoornissen doch grootschalige langetermijnstudies ontbreken. Om die reden wordt er aangeraden om de dosis zo laag mogelijk te houden en retinoïde 'pauzes' in te lassen waar mogelijk.

Daarnaast dient ook vermeld dat ichthyosispatiënten vatbaar zijn voor vitamine D-deficiëntie (<10 ng/ml in serum) doordat de dikke schilfers als een fysisch zonnescherm werken en doordat het barrièred defect ook de vitamine D-synthese aantast. 28,3% van alle kinderen met ichthyosis heeft een ernstig vitamine D-tekort. Er wordt dan ook aangeraden om bij alle patiënten met ichthyosis jaarlijks of 2x/jaar het vitamine D-gehalte in het bloed na te kijken. Bij ernstige deficiëntie (<10 ng/ml) dient aanvullend ook het serum parathormoon, calcium en fosfor te worden bepaald. Supplementatie in geval van deficiëntie (zonder symptomen van rachitis) gebeurt met cholecalciferol 60000 IU 1x/week gedurende 4 weken gevolgd door 400 IU (leeftijd <1 jaar) of 600 IU (leeftijd >1 jaar) als onderhoud. [6]

ICHTHYOSIS EN HUIDKANKER

Bij het KID-syndroom loopt het risico op spinocellulair carcinoom (SCC) van zowel de huid als mucosae (vooral acrale lokalisaties) op tot 15%. [7] Ook bij lamellaire ichthyosis, congenitale ichthyosiforme erythrodermie en nethertonsyndroom lijkt er een verhoogd risico op SCC te zijn. De oorzaak hiervoor is onduidelijk doch chronische inflammatie/infectie in combinatie met chronische keratinocytaire proliferatie spelen mogelijk een rol. Bij ichthyosis vulgaris en recessieve X-gebonden ichthyosis is tot op heden geen verhoogd risico op huidkanker vastgesteld. Een wereldwijd ichthyosisregister zou in de toekomst mogelijk meer duidelijkheid kunnen brengen over het huidkankerrisico bij de verschillende types congenitale ichthyosen. Tot dan is waakzaamheid geboden en wordt zeker bij KID, LI, CEI en NS aangeraden om reeds vanaf jonge leeftijd te screenen.

DOELGERICHTE THERAPIE BIJ ICHTHYOSIS [8-11]

Recent toonden een aantal publicaties een IL17-dominant immuunprofiel aan in verschillende vormen van ichthyosis (in zowel huid als bloed van deze patiënten). Deze Th17-immuunrespons zou verantwoordelijk zijn voor het barrièred defect en uiteindelijk leiden tot inflammatie en schilfering. Deze bevinding leidde ertoe klinische studies op te zetten met IL17/IL23-remmers bij ichthyosis. Momenteel loopt in de VS een trial met secukinumabbehandeling (anti-IL17-antilichaam) in CEI, LI, EI en NS. Anderzijds impliceert het vinden van gestegen TH17/IL22-lymfocyten in perifeer bloed (vooral bij CEI en NS) ook de mogelijkheid tot systemische comorbiditeiten door deze chronische inflammatie. In de komende jaren zullen aanvullende studies nodig zijn om meer duidelijkheid te brengen welke vormen van ichthyosis gebaat zijn bij anti-IL17-behandeling of andere vormen van doelgerichte therapie.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De Sorèze consensusclassificatie klasseert de congenitale ichthyosen in syndromale en niet-syndromale vormen. Bij de niet-syndromale vormen, waar we ons in dit artikel op zullen focussen, onderscheiden we als grote groepen de common ichthyosen, de autosomaal recessieve ichthyosen en de keratinopathische ichthyosen. Recent werden de Europese richtlijnen voor behandeling van deze aandoeningen gepubliceerd. De combinatie van topische emollientia/keratolytica met systemische retinoïden vormt nog steeds de hoeksteen van deze behandeling. Door verdere ontrafeling van de etiopathogenese met Th17-immuunrespons ligt de weg echter open voor het ontwikkelen en bestuderen van nieuwe doelgerichte behandelingen. In de Verenigde Staten loopt momenteel een klinische studie met secukinumab voor ichthyosis.

TREFWOORDEN

ichthyosis – Th17 – Europese richtlijnen

SUMMARY

Congenital ichthyoses are classified according to the Sorèze consensus as syndromic and non syndromic forms. In this paper we will focus on the non-syndromic forms with common ichthyoses, autosomal recessive ichthyoses and keratinopathic ichthyoses being the main subtypes. The European guidelines of care for these diseases were published in 2019. Combining topical emollients/keratolytics with systemic retinoids remains the corner stone of treatment. Further unraveling of the etiopathogenesis using the Th17 immune response paves the way for development of new targeted therapies for ichthyoses. A clinical trial with secukinumab is currently ongoing in the USA.

KEYWORDS

ichthyosis – Th17 – European guidelines

Gemelde (financiële) belangenverstengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Sofie De Schepper

E-mail: sofie.deschepper@uzgent.be



Samenvatting *Richtlijn Rosacea*

L.S. van der Schoot¹, M.M.D. van der Linden², B.W.M. Arents³, E.J. van Zuuren⁴, namens de werkgroep Rosacea.

Het onderdeel rosacea in de NVDV Richtlijn Acneïforme Dermatosen 2014 (acne, hidradenitis suppurativa en rosacea) was gebaseerd op een systematische Cochrane review uit 2005. [1] Deze review is voor het laatst geüpdatet in 2018 en gepubliceerd in 2019. [2] Na de review van 2005 zijn er nieuwe interventies en publicaties beschikbaar gekomen. De nieuwe Richtlijn Rosacea is gebaseerd op de systematische review 2019 en bevat een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met rosacea. De richtlijn is volledig volgens de GRADE-methode uitgewerkt.

Rosacea is een chronische, inflammatoire aandoening die gepaard gaat met voorbijgaande én persisterende veranderingen van de huid, waarbij wangen, neus, ogen, kin en voorhoofd kunnen zijn aangedaan. Rosacea komt veel voor. De prevalentie van rosacea wordt geschat op 5,4% van de algemene bevolking (95% BI 4,91-6,04). Het voorkomen van rosacea bij mannen en vrouwen is mogelijk gelijk. Rosacea wordt het vaakst gezien bij mensen met een licht huidtype, maar er is mogelijk sprake van onderrapportage van rosacea bij donkere huidtypes. De exacte pathofysiologie is complex en grotendeels nog onbekend. De meest actuele hypothese is dat rosacea het gevolg is van disregulatie van de 'aangeboren' immuunrespons en de 'adaptieve' immuunrespons, en van neurovasculaire disfunctie bij individuen die gepredisposeerd zijn voor rosacea. Daarnaast spelen ook genetische factoren en omgevingsfactoren een rol. Onder andere warmte, koude, stress, ultraviolet licht, gekruid voedsel, warme dranken, roken, alcoholconsumptie, bepaalde medicijnen en micro-organismen zoals *Demodex folliculorum* kunnen als trigger van rosacea fungeren.

DIAGNOSTIEK EN KLINISCH BEELD

De diagnose rosacea wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Nader onderzoek is slechts geïndiceerd om andere diagnoses uit te sluiten.

De verschijnselen van rosacea zijn erytheem, papels (pukkels), pustels (puistjes), teleangiëctasieën, oedeem en phyma. Deze zijn vooral zichtbaar in het centrale deel van het gelaat (centrofaciaal), op de wangen, de neus, het voorhoofd en de kin. De klachten van rosacea zijn roodheid, branden, steken, jeuk, flushing, ontstekingen en verdikking van de huid. Ongeveer twee derde van de patiënten heeft op enig moment in het ziekteverloop klachten en/of verschijnselen van de ogen. Oculaire manifestaties zijn teleangiëctasieën op de ooglidranden, crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, meibomklierdisfunctie,

interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis. In het ergste geval kunnen er ulcera van de cornea ontstaan en ook verlies van visus. Klachten kunnen bestaan uit een 'vreemdlichaamgevoel' in het oog, zandkorrelgevoel, droogheid, branden, steken, jeuk, roodheid, fotofobie, tranen, wazig zien en verminderd zien.

De classificatie van rosacea is recentelijk van subtypes overgegaan in een indeling uitgaande van specifieke fenotypische kenmerken. [3,4]

De diagnose kan worden gesteld bij één van de volgende *diagnostische kenmerken*: persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering, en phymateuze veranderingen. [3,4]

De diagnose kan ook worden gesteld in aanwezigheid van ten minste twee van de volgende *hoofdkenmerken*: papels en pustels, flushing, teleangiëctasieën, of specifieke oculaire manifestaties. [3,4]

Secundaire kenmerken als branden, steken, oedeem, droge huid en overige oculaire manifestaties kunnen optreden naast diagnostische en hoofdkenmerken, maar zijn op zichzelf geen diagnostische criteria (tabel). [3,4]

In de differentiële diagnose van rosacea passen onder andere seborroïsche dermatitis, acne vulgaris, dermatitis perioralis, flushing, contactdermatitis, lupus erythematosus, chronisch actinische schade en sarcoïdose. [5]

KWALITEIT VAN LEVEN

Rosacea heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en kan leiden tot gevoelens van stigmatisering, verlies van zelfvertrouwen, laag gevoel van eigenwaarde, depressie en angststoornissen.

¹ Voormalig arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

³ Patiëntvertegenwoordiger Huidpatiënten Nederland, Nieuwegein

⁴ Dermatoloog, LUMC, Leiden, voorzitter van de werkgroep

Tabel. Fenotypes van rosacea.

Diagnostische kenmerken	Hoofdkenmerken	Secundaire kenmerken
Persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering Phymateuze veranderingen	Flushing Papels en pustels Teleangiëctasieën Oculaire manifestaties: teleangiëctasieën op de ooglidranden, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis	Branden Steken Oedeem Droogheid Oculaire manifestaties: crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie (verminderde traanfilm)

Aangepast naar Tan et al. 2017 en Gallo et al. 2018 [3,4]

De kwaliteit van leven is niet alleen afhankelijk van de symptomen, ook de behandeling van rosacea kan van invloed zijn. Op dit moment is er voor rosacea geen geschikte vragenlijst om gevalideerd en eenvoudig de kwaliteit van leven in de klinische praktijk vast te stellen. Het wordt aanbevolen om in de praktijk specifiek te vragen naar kwaliteit van leven, inclusief de belangrijkste klacht, tevredenheid met de therapie, sociaal en professioneel functioneren, en het algemeen psychisch welbevinden. Mogelijk kan op basis daarvan de therapie geoptimaliseerd worden.

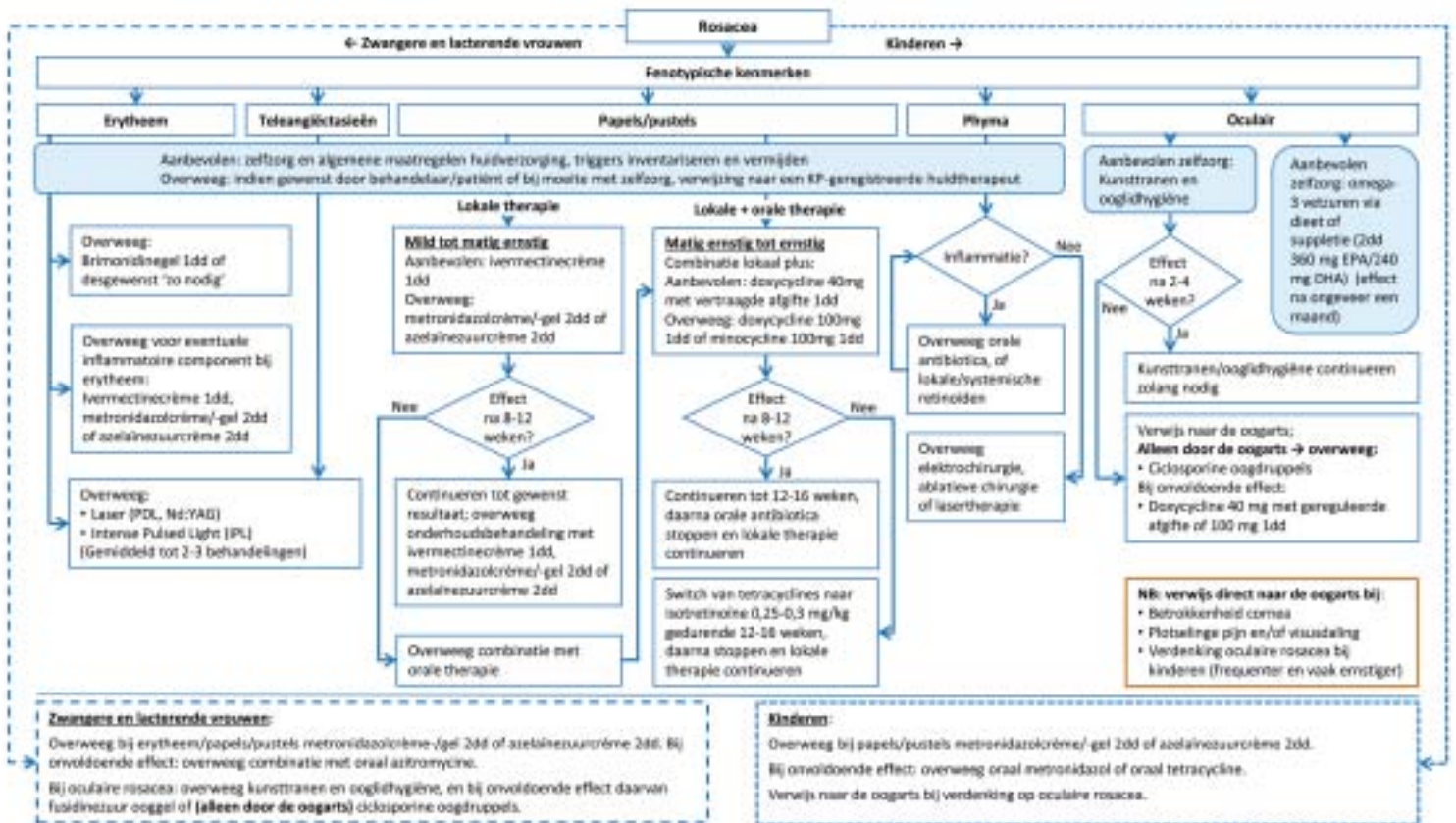
BEHANDELING

Behandeling van rosacea vindt plaats op basis van fenotypische kenmerken: erytheem, teleangiëctasieën, papels/pustels,

phyma en oculaire rosacea, zoals in 2017 opgesteld door het internationale ROSacea Consensus Panel (ROSCO). [3] Zie het behandelalgoritme (figuur) voor een overzicht van de behandeling van patiënten met rosacea. Middelen waarover onvoldoende wetenschappelijk bewijs werd gevonden, staan niet in deze samenvatting. Hiervoor verwijzen wij u naar de richtlijn-tekst. Dat geldt ook voor middelen die bewezen *niet* effectief zijn.

ZELFZORG BIJ ROSACEA

Vanwege de grote impact op kwaliteit van leven, is het essentieel de patiënt een duidelijke uitleg te geven over het chronische karakter van de aandoening, het vermijden van provocerende factoren, de zogenoemde triggers, en adviezen



Rosacea – Richtlijn 2020

Figuur. Behandelalgoritme van rosacea.

ten aanzien van zelfzorg. Overweeg de patiënt te verwijzen naar een geregistreerde huidtherapeut (kwaliteitsregister paramedici) voor meer informatie en begeleiding over zelfzorg. Hierbij moet vermeld worden dat deze behandeling niet vergoed wordt uit de basisverzekering, maar soms wel uit een aanvullende verzekering (polisafhankelijk).

ERYTHEEM

Overweeg brimonidinegel 1dd voor tijdelijke reductie van erytheem. Let wel, brimonidine geeft slechts bij een gedeelte van de patiënten een bevredigend resultaat, kan mogelijk erytheem verergeren en gaat met kosten gepaard.

Bij een eventuele inflammatoire component bij erytheem kunnen lokaal ivermectine 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd worden overwogen. Bespreek met de patiënt waar diens voorkeur naar uitgaat.

Laserbehandeling (LPDL/PDL of Nd:YAG) en *intense pulsed light*-behandeling (IPL) zijn alternatieven voor de reductie van erytheem. Er zijn gemiddeld tot 2-3 behandelingen nodig. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename van erytheem en purpura, alsmede de kosten van de behandeling. Bereid de patiënten erop voor dat de verbetering van erytheem meestal beperkt is. Benadruk dat inflammatoir erytheem niet of nauwelijks verbetert met een laser of IPL.

TELEANGIËCTASIEËN

Overweeg behandeling met laser (LPDL/PDL of Nd:YAG) of IPL voor teleangiëctasieën in het kader van rosacea, waarbij aangegeven moet worden dat LPDL iets effectiever lijkt. Er zijn gemiddeld tot 2-3 behandelingen nodig. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename van erytheem en purpura en de kosten van de behandeling.

PAPELS/PUSTELS

Mild tot matig-ernstig

Overweeg ivermectinecrème 1dd boven metronidazolcrème/-gel 2dd te verkiezen voor de behandeling van papels/pustels bij rosacea. Ivermectinecrème is iets effectiever dan metronidazolcrème/-gel en gebruiksvriendelijker, maar gaat gepaard met kosten voor de patiënt. Metronidazolcrème/-gel is iets minder effectief en minder gebruiksvriendelijk, maar wordt wel volledig vergoed. Een andere optie is azelaïnezuurcrème 2dd. Azelaïnezuurcrème wordt alleen vergoed indien metronidazol onvoldoende effectief is gebleken.

Evaluatie van de behandeling vindt plaats na 8-12 weken. Bij voldoende effect kan men de behandeling continueren. Overweeg tevens een onderhoudsbehandeling met lokaal ivermectinecrème 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Indien er onvoldoende effect is, overweeg dan een combinatie met systemische therapie.

Matig-ernstig tot ernstig

De behandeling van matig-ernstige tot ernstige papels/pustels bij rosacea bestaat uit een combinatie van lokale en

systemische therapie. Lokale behandeling bestaat uit ivermectinecrème 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Als systemische therapie beveelt de werkgroep doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1dd aan. Overweeg doxycycline 100 mg 1dd of minocycline 100 mg 1dd bij patiënten met onvoldoende tevredenheid over het resultaat. Overweeg minocycline 100 mg 1dd bij patiënten die bijwerkingen ervaren door het gebruik van doxycycline.

Doxycycline en minocycline hebben vanwege het bijwerkingenprofiel en gebruikersgemak de voorkeur boven tetracycline. Bij gebruik van minocycline moeten patiënten wel worden geïnformeerd over het risico op zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen.

Evaluatie vindt plaats na 8-12 weken. Bij een gewenst effect kan men de behandeling continueren tot 16 weken. Hierna worden de orale antibiotica gestopt en continueert men de lokale therapie om remissie zo lang mogelijk te handhaven. Indien na 8-12 weken onvoldoende resultaat/tevredenheid is bereikt, kan isotretinoïne 0,25-0,3 mg/kg gedurende maximaal 12-16 weken worden overwogen. Ook hierna continueert men de lokale therapie.

COMBINATIETHERAPIE

Hoewel er slechts weinig wetenschappelijke onderbouwing voor bestaat, is het de ervaring van de werkgroep dat combinatietherapie effectiever is dan monotherapie. Voorbeelden hiervan zijn orale systemische therapie in combinatie met lokale therapie, of lokale therapie in combinatie met laser of IPL.

PHYMA

Overweeg elektrochirurgie, ablatieve chirurgie of lasertherapie als behandeling van niet-inflammatoire phyma's. Bij actieve inflammatie adviseert de werkgroep voorafgaand hieraan behandeling met systemische antibiotica of lokale of systemische retinoïden. Bespreek van tevoren de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten gewenste resultaat.

OCULAIRE ROSACEA

Voor de behandeling van droge ogen bij oculaire rosacea met kunsttranen komen op lipiden en hp-guar gebaseerde kunsttranen in aanmerking (zo nodig; maximaal elke vier uur), zoals Systane® en OPTI-FREE® PRO, hoewel deze niet vergoed worden. Voor de behandeling van blefaritis en meibomklierdisfunctie is het van belang patiënten te wijzen op goede ooglidhygiëne en hen hierover door middel van een folder van informatie te voorzien.

Licht patiënten ook voor over de mogelijke effectiviteit van omega-3-vetzuren bij oculaire rosacea. Suppletie van omega-3-vetzuren kan door aanpassingen in het dieet of door het nemen van supplementen (tweemaal daags 360 mg EPA of 240 mg DHA).

Indien na 2-4 weken kunsttranen en/of ooglidhygiëne onvoldoende effect is opgetreden, is een verwijzing naar de oogarts geïndiceerd. De oogarts kan ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea overwegen. Bij onvoldoende effect kan doxycycline 100 mg overwogen worden, waarbij ook de therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw moet worden genomen.

Verwijs naar een oogarts bij:

- Persisterende oculaire klachten, ondanks ooglidhygiëne en kunsttranen;
- Vermoeden op betrokkenheid van de cornea;
- Plotselinge pijn en/of visusdaling (dan met spoed).

Bij kinderen worden deze criteria laagdrempeliger toegepast, omdat oculaire rosacea bij deze groep frequenter voorkomt, dan vaak ernstiger vormen aanneemt en ook nog eens weinig symptomen kan geven.

ZWANGERSCHAP

Overweeg bij erytheem/papels/pustels tijdens zwangerschap of lactatie metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Bij onvoldoende effect kan men kiezen voor een combinatie met oraal azitromycine. Bij oculaire rosacea kan naast kunsttranen en ooglidhygiëne fusidinezuur ooggel overwogen worden. Ciclosporine oogdruppels kunnen eventueel door de oogarts voorgeschreven worden.

KINDEREN

Rosacea komt weinig voor bij kinderen. Oculaire klachten en verschijnselen staan vaak op de voorgrond, soms met ernstige vormen. Overweeg bij kinderen met papels/pustels lokaal metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Indien dit onvoldoende effect heeft, kan systemische behandeling met oraal metronidazol of oraal tetracycline worden overwogen. Verwijs naar de oogarts bij verdenking op oculaire rosacea.



Rosacea rond de ogen.

LITERATUUR

1. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003262.
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2019;181:65-79.
3. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:431-8.
4. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:148-55.
5. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.

CORRESPONDENTIEADRES

Esther van Zuuren

E-mail: e.j.van_zuuren@lumc.nl



Samenvatting *Richtlijn* *Hidradenitis suppurativa* 2019

M.F. Hofhuis¹, B. Horváth², H.H. van der Zee³

De oorspronkelijke richtlijn dateert uit 2010. Een modulaire herziening volgde in 2017 en recent in 2019. Deze modulaire herziening bevat updates van de hoofdstukken *Chirurgische behandeling*, *Kwaliteit van leven* en *Leefmaatregelen* alsmede een nieuw hoofdstuk: *Laser- en lichtbehandeling*. Deze samenvatting geeft een overzicht van de nieuw opgeleverde hoofdstukken.

KWALITEIT VAN LEVEN

Hidradenitis suppurativa (HS) gaat vaak gepaard met een negatieve impact op de kwaliteit van leven (KvL). [1] Het verdient aanbeveling expliciet aandacht te besteden aan de verschillende domeinen binnen de KvL om patiënten met HS optimale begeleiding te kunnen aanbieden.

Vragenlijsten zoals de DLQI, VAS/NRS, HADS en ASEX kunnen waardevolle aanvullingen zijn ter bepaling van respectievelijk de kwaliteit van leven, mate van pijn/jeuk, depressie en impact op seksualiteit. [2]

Het is van belang om patiënten adequate (medisch) psychologische en/of seksuologische hulp aan te bieden als onderdeel van het behandeltraject.

LEEFSTIJLMAATREGELEN

De drie belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van HS zijn erfelijke aanleg, roken en overgewicht. [3] Maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen kunnen een bijdrage leveren aan de behandeling/verbetering van HS. [4,5] Dermatologen kunnen patiënten hierin begeleiden via een Gecombineerde Leefstijlinterventie (GLI)-programma of verwijzing naar een diëtist en/of fysiotherapeut voor hulp bij afvallen en meer bewegen.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Er zijn verschillende mogelijkheden voor de behandeling van HS, grofweg in te delen in medicamenteuze therapieën en chirurgische interventies. Chirurgisch ingrijpen vindt hoofdzakelijk toepassing als lokaal curatieve behandeling bij recidiverende inflammatoire nodi dan wel abscessen of bij architectuurverstoring van de huid (sinustrajecten). Operatieve ingrepen worden zowel door dermatologen, chirurgen als plastisch chirurgen uitgevoerd. Er zijn diverse ingrepen mogelijk (zie kader).

Chirurgische ingrepen bij de behandeling van HS

1. Incisie en drainage
2. Deroofing
3. Excisie
 - a. Beperkte excisie
 - b. Ruime/uitgebreide excisie
4. Deroofing of excisie met CO₂-laser



Lesions from hidradenitis suppurativa.

Wat de meest optimale chirurgische ingreep is bij de verschillende varianten van HS is niet duidelijk. Hiernaar is geen vergelijkend onderzoek verricht. De lokalisatie, stadiëring en eventuele bijkomende problematiek (comorbiditeit, medicatie) van de patiënt spelen een rol bij de uiteindelijke keuze voor de meest optimale behandeling.

¹ Destijds arts-onderzoeker, NVDV Utrecht, momenteel aios Amsterdam UMC

² Dermatoloog en afdelingshoofd afdeling Dermatologie, UMC Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Incisie en drainage

Incisie en drainage van een abces helpen de acute pijn te verlichten, zij het meestal kortdurend en tijdelijk. Een abces recidiveert vrijwel altijd: er is een recidiefkans van 100% binnen drie maanden. Om die reden beschouwt men incisie en drainage niet als curatieve behandeling maar als symptoomverlichting. [6] Incisie en drainage van fluctuerende abcessen bij HS zijn nuttig omdat het de acute pijn verlicht. Het verdient aanbeveling deze patiënten binnen enkele weken terug te zien om te beoordelen of het probleemgebied via een radicale chirurgische ingreep te verwijderen valt en voor welke vervolgbehandeling deze patiënten in aanmerking komen.

Deroofing

Deroofing blijkt een effectieve behandeling bij lokaal recidiverende abcessen en geëpithelialiseerde sinustrajecten in patiënten met Hurley stadium I en II; de recidiefkans is beperkt. [7] Lokaal lijkt deroofing weinig recidieven te geven, echter in de onbehandelde huid blijft de ziekte actief. Ook bij minder uitgebreide HS (Hurley stadium I) lijkt vroeg chirurgisch ingrijpen zinvol. Deroofing en andere chirurgische ingrepen worden vooral geadviseerd als een ontsteking of nodus of fistel steeds op dezelfde plek problemen veroorzaakt. De werkgroep beveelt deroofing aan als er bij HS Hurley I en II sprake is van recidiverende abcessen en/of sinustrajecten, door via een sonde communicerende trajecten op te sporen en waar nodig chirurgisch te behandelen.

Lokaal lijkt deroofing weinig recidieven te geven, echter in de onbehandelde huid blijft de ziekte actief. Ook bij minder uitgebreide HS (Hurley stadium I) lijkt vroeg chirurgisch ingrijpen zinvol.

Beperkte en ruime lokale excisie

Tot op heden bestaat er geen uniforme definitie van de verschillende soorten chirurgische excisies voor de behandeling van HS. In de literatuur van de afgelopen twee decennia beschrijven de auteurs grofweg twee soorten excisies, met uiteenlopende chirurgische marges; beperkte lokale excisie, *limited excision* en ruime lokale excisie, *wide excision*. De verschillende typen excisies hebben als gemeenschappelijk doel het bereiken van lokale genezing. Een vooraf bepaalde marge is daarvoor niet nodig. In beide gevallen is het noodzakelijk alle sinussen (ook wel tunnels), (inflammatoire) nodi, abcessen en zichtbaar ontstekingsweefsel tot in het niet aangedane weefsel weg te snijden. [8,9]

Vanwege het ontbreken van vergelijkende studies is het in de richtlijn niet mogelijk een uitspraak te doen over welke chirurgische techniek superieur is. De aanbeveling luidt: maak per situatie een inschatting over de meest geschikte chirurgische techniek en nabehandeling.

Deroofing of excisie met CO₂-laser

De effectiviteit van CO₂-laserchirurgie is onvoldoende aangetoond. In de praktijk zet men een CO₂-laser in voor deroofing en voor lokale excisie. De gemiddelde recidiefkans daarbij lijkt gering. [10] CO₂-laserexcisie of evaporatie beveelt de werkgroep aan als een mogelijk alternatief voor elektrochirurgische deroofing of excisie bij lokaal recidiverende abcessen, nodi of sinustrajecten (HS Hurley I en II).

Anesthesietechnieken

De chirurgische behandeling gaat altijd gepaard met een vorm van anesthesie. Bij incisie en drainage van kleine abcessen is dat in alle gevallen lokale verdoving, bij voorkeur via *field block*-anesthesie. Bij grote abcessen is de inzet vereist van een anesthesioloog. Bij deroofing of excisie van afwijkingen in een gebied van beperkte grootte (hiervoor gebruikt men vaak een oppervlak van ca. 1 hand [palm en vingers]) is *field block*-anesthesie mogelijk. Voor de behandeling van grotere gebieden biedt tumescente lokale anesthesie een uitkomst. Indien excisie van een uitgebreid aangedaan gebied geïndiceerd is en anesthesie via *field block* of tumescente anesthesie onmogelijk blijkt, volgt verwijzing van de patiënt naar de anesthesioloog.

Sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorg

Na lokale excisie verdient secundaire wondgenezing de voorkeur; dat geeft cosmetisch acceptabele littekens en weinig postoperatieve bewegingsbeperking. [11] Na excisie van HS-laesies zijn er diverse opties om de wond te sluiten, zoals primaire sluiting, *partial thickness* (gedeeltelijke dikte) huidtransplantatie, ook wel split-skin graft (SSG) genoemd, transpositielappen (lokaal en op afstand) en andere verschuivingsplastieken, dan wel een vrij transplantaat. Primair sluiten is een optie bij beperkte defecten waar men weinig spanning op de wond verwacht. Bedekking van defecten met een SSG of transpositielap blijft gereserveerd voor ernstige en/of grotere defecten met name in de inguinale of perianale regio. Transpositielappen zijn een optie bij ernstige en/of grotere axillaire defecten.

Postoperatieve wondbehandeling vergt een individuele aanpak vanwege verschil in sluitings- en bedekkingstechnieken en het verschil in lokalisatie van de wond. Zorg daarbij voor een adequate postoperatieve wondzorg met niet-verklevende absorberende verbanden, rekening houdend met de fase van wondgenezing en de conditie van de huid. Ook de ervaring van de zorgverlener speelt een rol bij de keuze van het wondverband.

Informeer de patiënt over wat hij kan verwachten van de chirurgische behandeling en het postoperatieve traject bij HS. Ter voorkoming van contacturen moeten patiënten gedoseerd postoperatief bewegen. Een fysiotherapeut kan hierbij ondersteuning bieden.

Chirurgische interventies en biologicals

Op basis van de literatuur lijkt er geen toename van complicaties van operaties op te treden onder gelijktijdige behandeling met infliximab. [12] Het is dus niet nodig systemische anti-TNF-behandeling te onderbreken of te staken bij chirurgische interventies in HS.

LASER- EN LICHTBEHANDELING

Verschillende lasertherapieën staan in de literatuur beschreven als behandeling bij HS, zoals de Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG)-laser ter behandeling van ontstekingen. Behandeling met Intense Pulsed Light (IPL) zou thermale schade geven in de haarfollikel, met een mogelijk effect op de folliculaire occlusie bij HS. Daarnaast beschrijft men fotodynamische therapie (PDT, waarbij een lichtgevoelige stof op of in de huid wordt aangebracht, gevolgd door lichtblootstelling) voor semiselectieve weefseldestructie bij HS-laesies. De kwaliteit van bewijs is beperkt, evenals de ervaring in de praktijk; als alternatief van chirurgisch ingrijpen, geeft de werkgroep derhalve geen aanbeveling voor de inzet van de Nd:YAG-laser, IPL, intralesionale diodelaser en intralesionale PDT, gericht op de behandeling van chronische HS-laesies (Hurley II en III).

Ervan uitgaande dat occlusie van de haarfollikel de primaire gebeurtenis van de pathogenese van HS is, hanteert men in de (huidtherapeutische) praktijk verschillende lasers ter permanente verwijdering van de beharing in het aangedane gebied. Op basis van de literatuur vormt de medische ontharingslaser bij HS-patiënten met Hurley I een therapeutische benadering om ziekteactiviteit en symptomen te verminderen. [13] Elektromagnetische ablatie lijkt niet effectief als behandeling voor axillaire HS Hurley I en wordt afgeraden voor de behandeling van HS. [14]

LITERATUUR

1. Wolkenstein P, Loundou A., Barrau K, Auquier P, Revuz J, quality of life group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-3.
2. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol* 2007;127:2726-39.
3. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis

suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(3):460-7. doi:10.1016/J.JAAD.2014.04.001.

4. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2014;171(4):819-24. doi:10.1111/bjd.13090.
5. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GBE. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2014;94:553-7. doi:10.2340/00015555-1800
6. Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol Surg* 2016;42(9):1030-40.
7. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:475-80.
8. Blok JL, Boersma M, Terra JB, et al. Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1590-7.
9. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:164-8.
10. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* 2010;36:208-13.
11. Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, et al. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:459-62.
12. Van Rappard DC, Mekkes JR. Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *Br J Dermatol* 2012;167:206-8.
13. Vossen A, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser hair removal alters the disease course in mild hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(7):901-3.
14. Vossen A, van Huijkelom M, Nijsten TEC, et al. Aggravation of mild axillary hidradenitis suppurativa by microwave ablation: results of a randomized intra-patient controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2019(80);3:777-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Hessel van der Zee

E-mail: h.vanderzee@erasmusmc.nl



Samenvatting *Richtlijn Handeczeem*

L.S. van der Schoot¹, W.A. Christoffers², J.A.F. Oosterhaven³, M.L.A. Schuttelaar⁴,
namens de werkgroep handeczeem | Illustratie: Lilian ter Horst

Handeczeem maakte onderdeel uit van de NVDV *Richtlijn Contacteczeem 2013*, maar met name het beleid van handeczeem werd hierin onderbelicht. Daarop is besloten om de *Richtlijn Handeczeem* separaat uit te brengen. Deze samenvatting van de *Richtlijn Handeczeem 2019* bevat een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met (chronisch) handeczeem. Verder bevat deze samenvatting de work-up van handeczeem, waarin aanbevelingen worden gedaan over de anamnese, indeling in subtypen, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek.

WORK-UP VAN HANDECZEEM

De werkgroep is van mening dat er een work-up gewenst is voor elke patiënt met handeczeem. Deze work-up bestaat uit een gedetailleerde anamnese, een lichamelijk onderzoek en eventueel aanvullend onderzoek.

In de anamnese worden de frequentie en duur van blootstelling aan irritatieve factoren uitgevraagd. Voorbeelden zijn watercontact, nat werk, frictie, contact met zepen of schoonmaakmiddelen en contact met potentiële contactallergische factoren zoals nikkel, haarverf of conserveringsmiddelen. Hou er rekening mee dat handschoenen zelf ook irriterend kunnen werken of een contactallergie kunnen veroorzaken. Tevens wordt de mogelijke aanwezigheid van arbeidsgerelateerd handeczeem geëvalueerd. Denk hierbij niet alleen aan ortho-ergische factoren; ieder beroep heeft ook eigen potentiële contactallergenen. Verbetering van het handeczeem tijdens weekenden of vakanties is een aanwijzing voor arbeidsgerelateerd handeczeem, hoewel bij langer bestaand, ernstig handeczeem deze verbetering kan uitblijven. Aandacht voor handeczeemgerelateerd arbeidsverzuim is van belang in de anamnese, evenals aandacht voor atopische constitutie en overige huidziekten. In het geval van arbeidsgerelateerd handeczeem wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de bedrijfsarts.

De werkgroep adviseert om de gehele huid van de patiënt ten minste éénmaal te inspecteren. Hierbij let men onder andere op de aanwezigheid van tekenen van constitutioneel eczeem. Denk voor de differentiële diagnose bovendien aan psoriasis of een dermatomycose met mogelijke ide-reactie (reactieve blaasjes op de handen bij een voetschimmel). Het dermatologisch onderzoek van de handen richt zich op de ernst en uitgebreidheid van het handeczeem en idealiter ook op de mogelijkheid om het handeczeem te subtyperen. De morfologische subtypen die hierbij gebruikt kunnen worden, zijn chronisch gefissureerd handeczeem, vesiculeus handeczeem (blaasjeshandeczeem), hyperkeratotisch palmar handeczeem,

pulpitis (vingertopcezem), interdigitaal handeczeem en nummulair handeczeem. De voorgestelde etiologische subtypen zijn allergisch contacteczeem, irritatief contacteczeem, atopisch handeczeem en proteïnegeassocieerd contacteczeem. In de richtlijn wordt chronisch handeczeem gedefinieerd als handeczeem dat langer dan drie maanden duurt, of vaker dan twee keer per jaar verergert ondanks adequate behandeling.

MEETINSTRUMENTEN

Het is van belang de ernst van het handeczeem vast te stellen. Hiervoor kunnen de *Photographic guide* en/of de *Hand Eczema Severity Index* (HECSI) worden gebruikt. [1,2] Bij de *Photographic guide* wordt de ernst van het handeczeem in vier categorieën ingedeeld (mild, matig, ernstig, zeer ernstig) en per categorie zijn er vier foto's als voorbeeld. Hierdoor kan de clinicus snel de ernst van het handeczeem inschatten met de voorbeeldfoto's als referentie. De HECSI meet de ernst van het handeczeem in vijf verschillende gebieden (vingertoppen, vingers, handpalmen, handruggen en polsen). Hierbij wordt de ernst van zes klinische symptomen (roodheid, induratie/papels, vesikels, fissuren, schilfering en oedeem) gescoord op een schaal van 0 (niet) tot 3 (ernstig). Daarnaast scoort men de uitgebreidheid op een schaal van 0 tot 4 (0=0%; 1=1-25%; 2=26-50%; 3=51-75%; 4=76-100%). Door dit te vermenigvuldigen wordt een score tussen de 0 en de 360 bepaald. De mogelijke HECSI-scores zijn: geen handeczeem=0; mild=1-16; matig=17-37; ernstig=38-116; zeer ernstig ≥ 117 . [3]

Omdat de impact van handeczeem op de kwaliteit van leven vaak aanzienlijk is, is het van belang een ziektespecifieke vragenlijst te gebruiken, zoals de *Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire* (QOLHEQ). De QOLHEQ bevat 30 vragen over de symptomen, de emoties, de beperkingen in het dagelijks functioneren en de invloed van de behandeling op het dagelijks leven. Deze vragenlijst is in 2019 beschikbaar gekomen voor gebruik in Nederland. [4]

¹ Voormalig arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, UMCG, Groningen

³ Aios Dermatologie, UMCG, Groningen

⁴ Dermatoloog, UMCG, Groningen, voorzitter van de werkgroep

EPICUTAAN ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

De werkgroep adviseert, in overeenstemming met verschillende Europese richtlijnen, bij iedere patiënt met chronisch handeczeem epicutaan allergologisch onderzoek te verrichten met de Europese basisserie, aangevuld met patiëntspecifieke reeksen op basis van eventuele blootstellingen. Hierbij valt te denken aan een kappersreeks bij kappers of een (meth)acrylatenreeks en tandheelkundige screeningreeks bij tandartsen. Eventueel volgt verwijzing naar een landelijk expertisecentrum met een toprerefente functie (TRF Expertise Centra) voor uitgebreide epicutane allergietesten of wordt in samenspraak met de bedrijfsarts een arbeidsexpertisetraject opgestart voor meer toegespitste allergietesten. Tijdens een arbeidsexpertisetraject wordt de relatie tussen het werk en het handeczeem nauwkeurig onderzocht.

Bij verdenking op een ide-reactie wordt onderzoek naar een schimmelinfectie elders verricht. Bij twijfel over de diagnose handeczeem kan histopathologisch onderzoek meer inzicht geven, met name voor onderscheid met psoriasis. Let wel, bij chronisch hyperkeratotisch handeczeem geeft de histopathologie niet altijd duidelijkheid.

BEHANDELING VAN HANDECZEEM

Voorlichting en begeleiding

Goede behandeling begint met voorlichting omtrent blootstelling (inclusief arbeidsgelateerde blootstelling), huidbescherming en -verzorging. Aangezien zelfmanagement bij handeczeem essentieel is, richt de voorlichting en de begeleiding zich op zowel de lichamelijke als psychosociale aspecten van het hebben van handeczeem. Bij arbeidsgelateerd handeczeem vindt overleg met de bedrijfsarts plaats.

Voorlichting en begeleiding kan ook door gespecialiseerde verpleegkundigen worden verzorgd. Tevens dient voorlichting schriftelijk te worden ondersteund, zoals met de folder *Handeczeem* van de NVDV. Na vaststelling van een contactallergie via de epicutane allergietesten, worden er een allergiepaspoort en losse folders over de desbetreffende allergenen verstrekt.

Handschoenen

Verbandhandschoenen beschermen de handen tegen externe agentia van irritatieve, allergische of biologische aard. Verbandhandschoenen zorgen voor een betere fixatie van zalf op de huid, het vergroten van compliance met betrekking tot het inzalfen van de handen, het verminderen van frictie op de huid van de handen en het beperken van invloed van factoren zoals uitdroging/vochtigheid en krabben/manipuleren. Uit de literatuur komt geen duidelijke voorkeur naar voren voor een bepaald type handschoen. Er zijn maar heel weinig studies verricht naar de beschermende werking van handschoenen tegen verergering van handeczeem. Los daarvan is men het er over eens dat het vermijden van irritantia een beschermend effect heeft.

Handschoenen zijn in te delen in vloeistofdicht, semi-occlusief en gemaakt van verbandmiddelen. Daarnaast is er onderscheid te maken op basis van de dikte van de handschoen: hoe dunner de handschoen, des te minder invloed is er op de

tastzin van handen en vingers. Al naar gelang het doel, de situatie en de voorkeuren van de patiënt kiest men voor handschoenen die de best mogelijke combinatie geven van bescherming en handfunctie. Wanneer het noodzakelijk is om de handen te beschermen met occlusieve handschoenen tegen externe agentia, gaat de voorkeur uit naar verbandhandschoenen onder de occlusieve handschoenen. Tevens krijgt de patiënt het advies de occlusieve handschoenen zolang te dragen als nodig is, maar zeker niet te lang, en regelmatig de handschoenen te wisselen. Bij de keuze van occlusieve handschoenen houdt men rekening met de stof waaraan de patiënt wordt blootgesteld. Voor acrylaten zijn dat bijvoorbeeld 4H-handschoenen; deze zijn echter niet geschikt voor fijne werkzaamheden. Wanneer men de handschoenen slechts kort draagt, kunnen nitril handschoenen uitkomst bieden, maar gebruik hiervan vereist goede voorlichting en arbeidshygiëne. Om na te gaan aan welke stoffen iemand in zijn werk wordt blootgesteld en wat hiervoor de juiste handschoenen zijn, kan de patiënt het advies krijgen contact op te nemen met de bedrijfsarts of arbeidshygiënist.

Indifferente middelen

Indifferente middelen vormen de basis van de behandeling van handeczeem en werken ook preventief. De werkgroep adviseert minimaal tweemaal daags gebruik van indifferente middelen en direct na contact met water. Bij het voorschrijven van indifferente middelen is de voorkeur van de patiënt belangrijk om de compliance te vergroten. Denk hierbij aan de snelheid waarmee het middel intrekt, de vettigheid en/of de cosmetische acceptatie. De compliance is te vergroten door de patiënt in de spreekkamer of thuis verschillende opties te laten proberen. Houd bij het voorschrijven van indifferente middelen rekening met de mogelijkheid van eventuele aanwezigheid, relevante contactallergieën, zoals voor wolvet. Goede voorbeelden van wolvetvrije middelen zijn unguentum leniens (koelzalf FNA), paraffine-vaseline of vaseline album. Tevens is de zalfkiezer op www.huidziekten.nl bruikbaar. Overleg eventueel met de bedrijfsarts voor een huidverzorgingsprogramma op het werk.

Lokale therapie

Lokale corticosteroiden zijn de eerste keus in de medicamenteuze behandeling van handeczeem. Bij de keuze van het lokale corticosteroid hebben sterk (klasse 3) en zeer sterk (klasse 4) werkzame middelen de voorkeur bij alle vormen van handeczeem. Het is belangrijk lokale corticosteroiden altijd te combineren met een indifferent middel (echter niet gelijktijdig aanbrengen gezien het verdunnende effect).

Bij aanvang wordt aanbevolen om maximaal zes weken eenmaal daags een sterk/zeer sterk corticosteroid (klasse 3-4) te gebruiken. Daarna - of eerder, op geleide van effectiviteit - wordt afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling van twee tot drie keer per week. Baseer, indien mogelijk, de onderhoudsfase op een intermitterend schema met de laagst mogelijke klasse die nog effectief is.

Indien lokale corticosteroiden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn of indien corticofobie een rol lijkt te spelen, overweeg dan tacrolimuszalf 0,1%. Gebruik ook tacrolimuszalf na

een inductieperiode van maximaal zes weken tweemaal daagse applicatie, in een intermitterend schema van eenmaal daags twee keer per week. Voor de effectiviteit van de andere lokale calcineurineremmer pimecrolimuscrème is geen overtuigend bewijs gevonden in de huidige literatuur.

Bij hyperkeratotisch handeczeem kan men overwegen om salicylzuur toe te voegen vanwege het keratolytisch effect, of een salicylzuurhoudend of ureumhoudend indifferent middel adviseren.

Fototherapie

Op basis van de beperkte huidige literatuur beveelt de werkgroep PUVA (en UVA-1) aan boven UVB voor de behandeling van patiënten met matig ernstig handeczeem. Fototherapie is een behandeloptie voor patiënten met contra-indicaties voor systemische therapie of een tussenstap voordat op systemische therapie wordt overgegaan. Het is echter wel een intensieve therapie die goed voorgelichte en gemotiveerde patiënten vereist. Daarnaast is naar mening van de werkgroep het effect vaak slechts tijdelijk.

Systemische therapie

Alitretinoïne is in Nederland het enige geregistreerde middel voor chronisch handeczeem. Er wordt geadviseerd bij ernstig handeczeem dat onvoldoende reageert op 6 weken potente lokale corticosteroiden, te starten met alitretinoïne 30 mg.



Evalueer na 12 weken de effectiviteit van de behandeling. Indien de behandeling effectief is, kan de behandeling tot 24 weken verlengd worden. Hierna wordt gewoonlijk gestopt, omdat de effectiviteit en veiligheid van langdurige behandeling met alitretinoïne niet is onderzocht. Indien de patiënt een exacerbatie heeft kan het middel na een pauze opnieuw worden gegeven. Bij onvoldoende effect na 12 weken, overweeg dan een ander systemisch middel. Men moet daarbij beseffen dat de evidence voor de overige systemische middelen beperkt is. Heeft een patiënt veel last van bijwerkingen, kies dan voor een lagere dosis alitretinoïne van 20 of 10 mg per dag. Informeer bij start van systemische therapie de huisarts van de patiënt vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Indien er sprake is van vesicleus handeczeem, kan behandeling met ciclosporine-A 5 mg/kg (off-label) worden overwogen. Alitretinoïne is namelijk in studies minder effectief bij volwassenen met vesicleus handeczeem dan bij chronisch gefissureerd handeczeem of hyperkeratotisch handeczeem.

Overige systemische middelen waarvoor off-label gekozen kan worden bij de behandeling van chronisch handeczeem zijn methotrexaat, azathioprine of acitretine. Er is op het moment van schrijven geen overtuigend wetenschappelijk bewijs om een van deze middelen boven een andere aan te bevelen. Baseer de keuze op patiëntgebonden factoren zoals contra-indicaties, interacties of een eventuele zwangerschapswens.

De werkgroep raadt continu of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroiden bij patiënten met chronisch handeczeem af. Orale corticosteroiden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie bij de behandeling van exacerbaties of als overbruggende therapie naar een traagwerkend niet-steroïde immuunmodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals azathioprine en methotrexaat.

LITERATUUR

1. Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152(2):296-301.
2. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005;152(2):302-7.
3. Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index (HECSI). *Br J Dermatol* 2019 Jul 1. doi: 10.1111/bjd.18295. [Epub ahead of print]
4. Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA. Validation of the Dutch Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Br J Dermatol* 2019 Sep 27. doi: 10.1111/bjd.18558. [Epub ahead of print]

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Samenvatting modulaire herziening *Richtlijn Constitutioneel eczeem 2019*

M.F. Hofhuis¹, L.S. van der Schoot¹, T.M. Le², M.S. de Bruin-Weller²

De oorspronkelijke *Richtlijn Constitutioneel eczeem* dateert uit 2006 en werd in 2014 en 2019 modulair herzien. In de modulaire herziening 2019 is een update van het hoofdstuk *Conventionele systemische therapie* uitgevoerd en is een hoofdstuk over biologics toegevoegd dat betrekking heeft op dupilumab. Daarnaast zijn twee addenda in de richtlijn opgenomen, over ureumbevattende indifferente middelen en over de vroege introductie van voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (CE).

CONVENTIONELE SYSTEMISCHE THERAPIE

De afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van systemische immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen, zo ook voor de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem. [1,2]

Momenteel zijn de volgende conventionele systemische immunosuppressieve middelen in gebruik voor de behandeling van CE; ciclosporine A (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA), mycofenolaatmofetyl (MMF) en mycofenolzuur (MPA) en glucocorticosteroiden. Het is belangrijk te realiseren dat in Nederland alleen CsA geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE, de andere middelen worden in toenemende mate off-label voorgeschreven.

Bij start met een systemische immunosuppressieve therapie brengt de dermatoloog de huisarts hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Ciclosporine A

Ciclosporine A (CsA) komt in aanmerking voor de behandeling van volwassenen en kinderen >2 jaar met ernstig CE, die onvoldoende reageren op lokale therapie. CsA is een alternatief voor langdurige behandeling (>1 jaar) maar vergt regelmatige controles van bloeddruk en laboratoriumwaarden in verband met toenemende kans op bijwerkingen, zoals verminderde nierfunctie, hypertensie of huidmaligniteiten.

Azathioprine (off-label)

Azathioprine (AZA) kan worden overwogen als off-labelbehandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect van AZA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. AZA kan tevens worden ingezet als langdurige behandeling (>1 jaar). Er zijn in verband met potentiële bijwerkingen regelmatige controles noodzakelijk met name op lymfopenie, afname van de

nier-, lever-, of beenmergfunctie, ontwikkeling van huidmaligniteiten en monitoring op lymfomen. In het algemeen start men met een proefdoserings van 50 mg/dag. Verhoging van de dosering geschiedt op basis van subjectieve klachten en bloedbeeld. De bepaling van het TPMT (thiopurine methyltransferase)-gehalte voorafgaande aan de behandeling wordt aanbevolen. Ook bij normale TPMT-activiteit is het verstandig de proefdoserings van 50 mg aan te houden, en blijft intensieve controle van bloedbeeld noodzakelijk.

MMF en MPA (off-label)

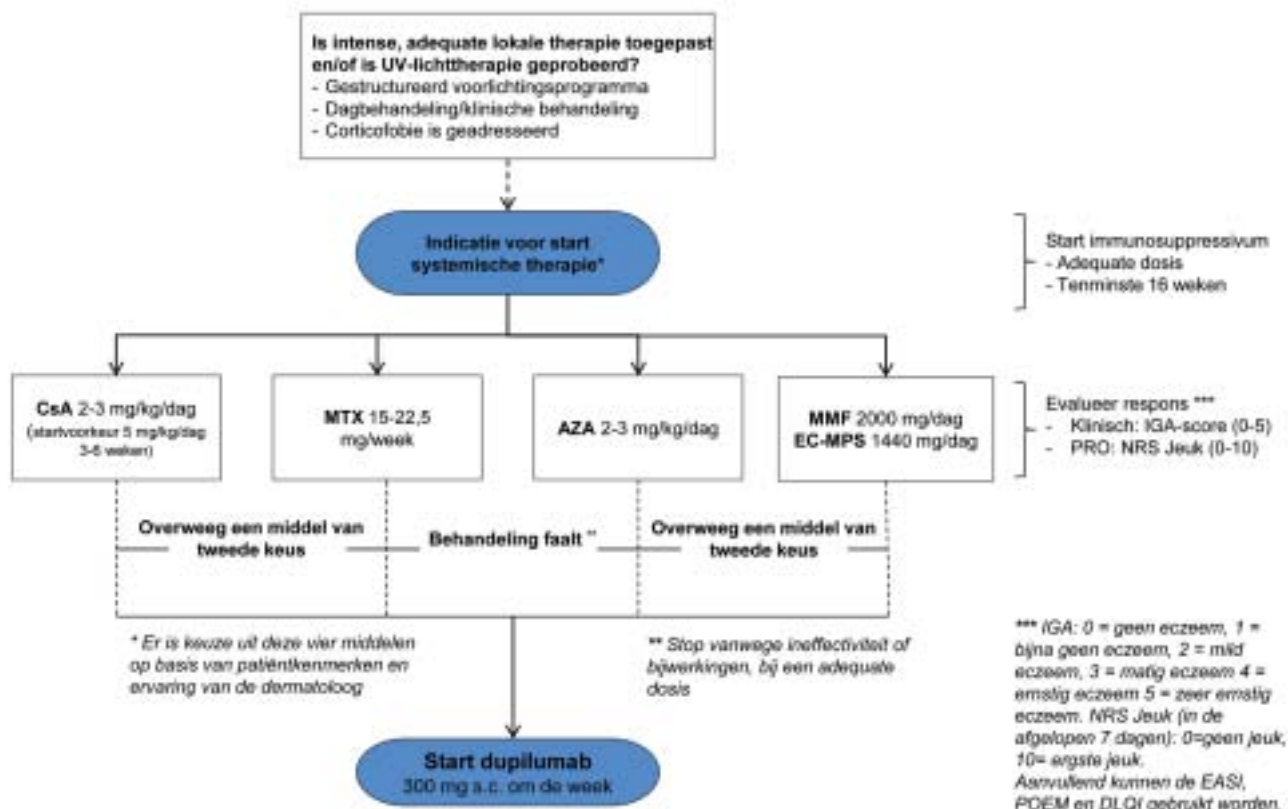
Ook mycofenolaatmofetyl (MMF) en *enteric-coated* mycofenolzuur (MPA) kunnen overwogen worden als off-labelbehandeling bij volwassenen met ernstig CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Bij kinderen is tot nu toe alleen beperkte ervaring met MMF (kinderen >2 jaar). Het klinisch effect van MMF en MPA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MMF en MPA kunnen langdurig worden gebruikt. Let wel, er is weinig literatuur over effecten op lange termijn (>30 weken). Bij voorschrijven van MMF en MPA is intensieve controle van laboratoriumwaarden noodzakelijk.

Methotrexaat (off-label)

Ook methotrexaat (MTX) kan men toepassen als off-labelbehandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MTX kan worden overwogen voor langdurige behandeling (>1 jaar). Evenals de bovengenoemde middelen vergt MTX regelmatige laboratoriumcontroles in verband met bijwerkingen, onder andere in de vorm van beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit. De therapietrouw wordt aanzienlijk verhoogd bij een éénwekelijkse orale dosis. Bij gastro-intestinale klachten kan inname volgens het weinsteinschema of toediening via éénwekelijkse injecties mogelijk verlichting geven. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

¹ Voormalig arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht



Figuur. Behandelalgoritme systemische therapie.

Orale corticosteroïden

Orale corticosteroïden zijn effectief, maar worden niet aanbevolen als langdurige monotherapie bij de onderhoudsbehandeling van ernstig CE. Orale corticosteroïden kan men kortdurend geven als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals AZA, MMF/MPA of MTX.

BIOLOGICS

Dupilumab

Dupilumab is het eerste geregistreerde biologic voor patiënten met CE.

Volwassen patiënten met ernstig CE komen in aanmerking voor behandeling met dupilumab bij ontoreikende respons op intensieve lokale therapie en het falen van minimaal één systemisch immunosuppressivum (met adequate dosering en duur)*. Hiervoor is een behandelalgoritme opgesteld (zie figuur). De aanbevolen dosering van dupilumab voor de behandeling van volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een oplaaddosis van 600 mg s.c. gevolgd door 300 mg s.c. om de week.

*Sinds september 2019 is dupilumab ook beschikbaar voor adolescenten met ernstig constitutioneel eczeem (12-17 jaar). De voorwaarden voor voorschrijven voor deze groep zijn geformuleerd in een standpunt van de NVDV (2020, nr 1, pagina 56 en 57).

Een veelvoorkomende bijwerking van dupilumab is conjunctivitis. Het is belangrijk hier alert op te zijn en bij controles specifiek naar oogklachten te vragen. Patiënten met conjunctivitis die niet goed reageren op behandeling met indifferente oogdruppels verwijst men naar de oogarts.

UREUMBEVATTENDE INDIFFERENTE MIDDELEN

In 2019 werd aan de richtlijn een addendum toegevoegd over ureumbevattende indifferente middelen onder andere gebaseerd op de cochrane review *Emollients and moisturisers for eczema* uit 2017. Daaruit komt naar voren dat indifferente middelen op basis van ureum de ziekte-ernst en het aantal opvlammingen bij CE kan verminderen. Ureumhoudende producten hebben een toegevoegde waarde bij de behandeling van CE, met name bij patiënten met een ichthyosiforme huidafwijkingen, en bij onvoldoende werkzaamheid van indifferente middelen zonder ureum. Hogere concentraties van ureum (>5%) kunnen irritatie geven. Houd bij het maken van een keuze rekening met de basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, en de ervaring van de patiënt.

VROEGE INTRODUCTIE VOEDINGSALLERGENEN

Kinderen met CE hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Volgens het NVK-standpunt 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' is het belangrijk om bij kinderen met matig-ernstig CE hoogallergene voedingsmiddelen zoals kippenei en pinda vroeg te introduceren. [3] De NVDV sluit zich hierbij aan en richt zich in het addendum specifiek op kinderen met CE. De aanbevelingen zijn als volgt:



Aan alternatieve hulpmiddelen geen gebrek.

- Bewerkt kippenei-introductie kan het beste zo vroeg mogelijk (van 4 tot en met 6 maanden) plaatsvinden. Voor pinda is dit van 4 tot en met 11 maanden, maar bij voorkeur vóór de leeftijd van 8 maanden.
- Introductie van kippenei en pinda bij kinderen met eczeem gebeurt met hulp van introductieschema's, waarbij het voedingsmiddel thuis in oplopende doseringen wordt gegeven.
- Na een succesvolle introductie streeft men naar inname van pinda en kippenei met een frequentie van minimaal 2x per week.
- Het is vooralsnog onbekend wat de duur van wekelijks inname moet zijn van het desbetreffende voedingsallergeen. Voor kippenei wordt geadviseerd dit ten minste 6 maanden vol te houden en voor pinda 5 jaar.
- Overweeg om eerst sensibilisatie met een huidpriktest met het betreffende voedingsallergeen (pinda/kippenei) te doen bij kinderen met:
 - a. een ernstig eczeem EN leeftijd >6 maanden en/of;
 - b. een voedselallergie voor andere voedingsmiddelen of reactie op andere voedingsmiddelen en/of;
 - c. leeftijd >8 maanden, ongeacht ernst van het eczeem.
 Bij een positieve huidpriktest met een diameter van >4 mm is het risico op allergie groter. Zodoende vindt de eerste presentatie aan het allergeen klinisch plaats, kort na uitvoering van de huidpriktest.
- Daarnaast is het van belang dat het CE adequaat behandeld wordt.

Mede namens de andere leden van de NVDV-richtlijnwerkgroep constitutioneel eczeem: B.W.M. Arents, M.A. Breukels, F.M. Garritsen, M. de Graaf, I.M. Haeck, A.C. Knulst, W.N.M. Kouwenhoven, S.G.M.A. Pasmans, T. Rustemeyer, M.L.A. Schuttelaar, R. Tupker.

LITERATUUR

1. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-38.
2. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-49.
3. Stadermann M, Meijer Y, Klok Y. Standpunt vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedsel-allergie. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 15 november 2017. Beschikbaar via www.nvk.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

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



Géén dupilumab tijdens zwangerschap! Of toch wel?

S.R.P. Dodemont¹, R.H.J. Verstegen² | *Fotografie: Dreamstime.com*

Atopische dermatitis (AD) is een veelvoorkomende inflammatoire huidaandoening bij volwassenen in de reproductieve leeftijd. Desalniettemin bevatten de verschillende richtlijnen voor AD beperkte adviezen met betrekking tot het gebruik van medicatie bij patiënten met een kinderwens en vrouwen die zwanger zijn. In de praktijk zijn de farmaceutische industrie en artsen vaak conservatief, waardoor medicatie frequent wordt gestopt. Dit kan echter leiden tot ongewenste gezondheidsrisico's voor moeder én kind. Door middel van de volgende casus illustreren wij hoe een afweging gemaakt kan worden bij geneesmiddelen waarover beperkte informatie beschikbaar is, zoals dupilumab.

CASUS

Op de polikliniek Dermatologie komt een 29-jarige patiënte ter controle voor AD. In het verleden gebruikte zij methotrexaat met onvoldoende effect en gastro-intestinale bijwerkingen. Ciclosporine (3 mg/kg/dag) gaf een duidelijke verbetering van haar huidbeeld. Echter, hierbij ontwikkelde zij hoofdpijn en hypertensie. Zij gebruikt nu sinds enkele maanden dupilumab. Hiermee is haar huid goed onder controle, mits zij dagelijks emollientia gebruikt en regelmatig bijsmeert met een klasse III-corticosteroïd. Tijdens het consult geeft de patiënte aan dat ze lange tijd haar kinderwens heeft uitgesteld door de AD. Nu haar aandoening onder controle is, wil ze graag zwanger worden.

EVALUATIEPROCES

Het voortzetten van medicatie tijdens de zwangerschap is een complexe afweging waarbij zorgverleners, de patiënte en haar partner betrokken zijn. In de tabel staan de vragen die beantwoord moeten worden om een weloverwogen besluit te kunnen nemen.

Als eerste dient duidelijk te zijn wat het effect van de aandoening is op een zwangerschap, en hoe de zwangerschap de aandoening beïnvloedt. Zwangerschap kan zowel leiden tot toename als tot afname van de ziekteactiviteit. Afhankelijk van de betreffende aandoening kan toename van ziekteactiviteit significante gevolgen hebben voor de patiënte, haar zwangerschap en het kind. Ook moet nagedacht worden over het risico op toename van ziekteactiviteit ná de bevalling. Ten tweede dient gekeken te worden naar de veiligheidsinformatie met betrekking tot het gebruik van medicatie tijdens de zwangerschap. Er zijn veel uitkomsten die van belang zijn zoals fertiliteit, spontane abortus, prematuriteit en congenitale afwijkingen. Voor de interpretatie moeten de uitkomsten

vergeleken worden met de algemene populatie. Zo is het populatiegemiddelde voor congenitale afwijkingen 3-4%, en eindigt ~20% van de zwangerschappen bij AD in een spontane abortus. [1]

Alleen door beide risico's in kaart te brengen voor de huidige medicatie, en eventuele alternatieven, kan een keuze gemaakt worden die past bij de patiënte.

BESCHIKBARE INFORMATIEBRONNEN

Er zijn verschillende informatiebronnen beschikbaar die geraadpleegd kunnen worden om inzicht te krijgen in de potentiële risico's van specifieke medicatie. De productinformatie – zoals deze beschikbaar is in het *Farmacotherapeutisch Kompas* – bevat doorgaans weinig informatie. Het is goed te

Tabel. Vragen voor het vaststellen van een individueel medicatie-risicoprofiel tijdens zwangerschap.

1. Wat zijn de risico's voor de moeder en het (ongeboren) kind indien de maternale conditie niet behandeld wordt?
 - Wat is het effect van de aandoening op de zwangerschap?
 - Wat is het effect van de zwangerschap op de aandoening?
2. Welke veiligheidsinformatie is er bekend over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap met betrekking tot:
 - Fertiliteit
 - Spontane abortus
 - Intra-uteriene groeiretardatie
 - Congenitale afwijkingen, indien aanwezig: is er een risicoperiode?
 - Prematuriteit
 - Neurocognitieve ontwikkelingsuitkomst
 - Immunologische effecten
 - Carcinogeniteit
3. Zijn er alternatieven beschikbaar? Zo ja,
 - Heeft het alternatief een vergelijkbare behandeluitkomst?
 - Welke veiligheidsinformatie over het gebruik tijdens de zwangerschap is er beschikbaar? (zie hierboven)

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Kinderarts-reumatoloog, klinisch farmacoloog, afdeling Kindergeneeskunde, divisie Klinische Farmacologie en Toxicologie, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

weten dat fabrikanten direct benaderd kunnen worden met vragen over het gebruik van hun product tijdens zwangerschap. Zij hebben vaak data afkomstig uit fase IV-onderzoek (post-marketing surveillance).

Aangezien een volledige literatuurstudie vaak onmogelijk is, kunnen (digitale) bronnen gebruikt worden die een overzicht geven van de beschikbare data. Er bestaan diverse richtlijnen van diverse beroepsgroepen met betrekking tot het gebruik van immunosuppressieve medicatie tijdens zwangerschap en lactatie. Hierbij moet men met name denken aan de Europese/Amerikaanse verenigingen voor dermatologie, gastro-enterologie en reumatologie.

In Nederland bestaat de Teratologie Informatie Service (TIS) die onderdeel is van Lareb (<https://www.lareb.nl/tis-knowledge>). Andere, meer uitgebreide informatie kan doorgaans gevonden worden in betaalde (digitale) publicaties zoals *Drugs in Pregnancy and Lactation* van Briggs, of op de website van Reprotox.

ATOPISCHE DERMATITIS EN ZWANGERSCHAP

Er is weinig bekend over het natuurlijke beloop van AD tijdens de zwangerschap. [2] Volgens beperkt onderzoek verslechtert AD bij ongeveer 50% van de zwangerschappen, met name in het tweede en derde trimester. [3,4] Bij 25% van de patiënten treedt verbetering op, en in de resterende patiënten blijft de ziekteactiviteit onveranderd. [3,4]

Het is nooit aangetoond dat AD zelf schadelijk is voor de foetus, desondanks kunnen complicaties van AD wel een risico vormen. Voornamelijk eczema herpeticum en *Staphylococcus aureus*-infecties hebben een risico op ernstige complicaties voor moeder en het ongeboren kind. [5]

Verder kan een exacerbatie van AD onder andere leiden tot een verminderde kwaliteit van leven, angst en stemmingswisselingen. Het effect van depressiviteit en angststoornissen op de zwangerschap en het ongeboren kind zijn aanzienlijk. Zo bestaat er onder andere een verhoogd risico op prematuriteit en intra-uteriene groeiretardatie. [6,7] Ook zijn er studies die aantonen dat stress tijdens de zwangerschap een hoger risico geeft op AD in het nageslacht. [8]

BESCHIKBARE DATA DUPILUMAB

Dupilumab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan de interleukine-4- en 13-receptor alfa (IL4/IL13Ra), waardoor de signaaltransductie via deze receptor onderbroken wordt. Er zijn geen data beschikbaar over de rol van IL4/IL13 in de normale embryogenese.

Tot op heden zijn er geen publicaties over het gebruik van dupilumab tijdens zwangerschap. Alle informatie in deze paragraaf werd verstrekt door Sanofi Genzyme. Er zijn meerdere dierstudies gedaan tijdens het ontwikkelingsproces van dupilumab. Als eerste, werden CD1-muizen getest door het gebruik van een IL4Ra-remmer. Hierbij werd gebruikgemaakt van een surrogaat antilichaam aangezien dupilumab niet bindt aan de IL4-receptor van muizen. Bij het gebruik van doseringen tot en met 200 mg/kg/dosis werden geen nadelige effecten gezien op klinische kenmerken en groei. Ook werd er geen nadelig effect waargenomen op de fertiliteit en overleving van de foetussen.

Bij een onderzoek met apen werd een surrogaat IL4Ra-antilichaam gebruikt in doseringscategorieën van 25 tot 100 mg/kg/dosis. Zwangere apen ontvingen het middel gedurende 21 weken. Er werden geen nadelige effecten waargenomen bij de moeder en er waren geen congenitale afwijkingen. Daarnaast werd geen toename gezien van spontane abortussen of doodgeboorten. Ook was er sprake van normale groei, neurocognitieve en immunologische evaluaties tot 6 maanden na geboorte. Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van dupilumab tijdens zwangerschap omdat zwangere vrouwen werden uitgesloten van de klinische studies. Desalniettemin is er blootstelling geweest bij vrouwen die zwanger zijn geworden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Bij het vaststellen van de zwangerschap werd de toediening van het geneesmiddel gestaakt.

Tot 30 september 2016 werden er 26 zwangerschappen vastgesteld tijdens het gebruik van dupilumab. 6 zwangerschappen eindigden in een spontane abortus, 2 in electieve abortus. Er zijn 10 gezonde kinderen geboren, inclusief een tweeling. Ten tijde van de analyse waren 6 vrouwen nog steeds zwanger en 3 vrouwen konden niet opgevolgd worden.

Ook is er een afzonderlijke analyse beschikbaar die data bevat tot 29 juli 2017 met betrekking tot drie klinische studies voor patiënten met astma. In deze groep werden 21 zwangerschappen vastgesteld, waarvan een deel reeds vermeld is in de voorgaande paragraaf. Er was sprake van een miskraam bij 5 patiënten (23,9%). Van de 9 kinderen die zijn geboren, werd bij één kind het syndroom van Turner vastgesteld. Er zijn vooralsnog geen langeretermijndata bekend.

ALTERNATIEVE BEHANDELOPTIES

Er bestaan verschillende behandelopties voor AD. Topicale behandelingen met corticosteroiden, tacrolimus en emollientia zijn compatibel met zwangerschap en lactatie. Ultraviolet B-fototherapie geeft geen verhoogd risico op malformaties. Wel moet men rekening houden met verlaging van de foliumzuurconcentraties en zwangere vrouwen dienen extra suppletie te krijgen. [9] Alhoewel systemische behandeling met corticosteroiden in het algemeen gepaard gaat met een ongunstig bijwerkingsprofiel, is het gebruik tijdens zwangerschap mogelijk. Er bestaat mogelijk wel een licht verhoogd risico op schisis bij gebruik tijdens het eerste trimester (1,2/1.000 in plaats van 1/1.000). [10]

Cyclosporine en azathioprine kunnen gebruikt worden, alhoewel sommige auteurs adviseren de dosering van azathioprine met 50% te verlagen. [11] Methotrexaat en mycophenolaatmofetil zijn beide bekende teratogenen en zijn gecontra-indiceerd tijdens conceptie en zwangerschap.

CONCLUSIE EN BELOOP

Er is vooralsnog weinig informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van dupilumab tijdens zwangerschap. Desondanks concluderen wij dat er op basis van theorie en de huidige klinische ervaring geen absolute contra-indicatie bestaat. De beschikbare informatie werd besproken met de patiënte in deze casus, waarop zij besloot over te stappen naar azathioprine. Als deze behandeling onvoldoende effectief blijkt, zal zij herstarten met dupilumab.



De keuze om een behandeling voort te zetten tijdens zwangerschap is niet altijd eenvoudig. Het is aannemelijk dat door de introductie van nieuwe immunosuppressieve geneesmiddelen in de dermatologie deze dilemma's zich vaker voor zullen doen. Wij hebben geprobeerd in deze casus te illustreren hoe een afweging gemaakt kan worden indien beperkte informatie beschikbaar is. Het is vooral belangrijk niet alleen naar het geneesmiddel te kijken, maar ook naar de mogelijke negatieve effecten van een on- of onderbehandelde aandoening op de zwangerschap. Daarnaast moet gestreefd worden naar een gezamenlijke besluitvoering door de betrokken specialisten (zoals dermatoloog, gynaecoloog, kinderarts en/of klinisch-farmacoloog), de patiënte en haar partner.

Met dank aan Sanofi Genzyme voor het beschikbaar stellen van de informatie omtrent het gebruik van dupilumab tijdens zwangerschap.

DISCLAIMER

Alhoewel de beschreven casus is gebaseerd op een werkelijke patiënt, zijn details aangepast voor educatieve doeleinden. Sanofi Genzyme heeft de beschikbare data rondom zwangerschap en dupilumab met ons gedeeld. In onze communicatie met hen, hebben zij nadrukkelijk geen behandelingsadvies gegeven en/of gesuggereerd dat dupilumab buiten de vastgestelde indicaties gebruikt kan worden. Sanofi Genzyme heeft geen rol gehad in de totstandkoming van deze publicatie.

LITERATUUR

1. Seeger JD, Lanza LL, West WA, Fernandez C, Rivero E. Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases. *Dermatology* 2007;214:32-9.
2. Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66: 654-63.
3. Cho S, Kim HJ, Oh SH, Park CO, Jung JY, Lee KH. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol* 2010;22:180-5.
4. Kim EL, Hohmuth B. Eczema herpeticum in early pregnancy. *Cmaj* 2017;189:E505.
5. Gurvits GE, Nord JA. Eczema herpeticum in pregnancy. *Dermatol Reports* 2011;3:e32.
6. Rejzo G, Lundholm C, Oberg S, et al. Maternal anxiety, depression and asthma and adverse pregnancy outcomes - a population based study. *Sci Rep* 2019;9:13101.
7. Uguz F, Yakut E, Aydogan S, Bayman MG, Gezgin K. The impact of maternal major depression, anxiety disorders and their comorbidities on gestational age, birth weight, preterm birth and low birth weight in newborns. *J Affect Disord* 2019;259:382-5.
8. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlunssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy* 2016;71:15-26.
9. El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, Seddeik AK, Elsaie ML. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci* 2011;26:481-5.
10. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:489-502.
11. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93-101.

SAMENVATTING

Dupilumab is een IL4/IL13-receptorantagonist die in toenemende mate wordt gebruikt voor atopische dermatitis. Echter, door het ontbreken van veiligheidsdata in zwangerschap wordt dit geneesmiddel vaak ontraden. In deze klinische les illustreren we de benadering waarmee een weloverwogen keuze gemaakt kan worden voor het gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap. Daarnaast delen we de huidige stand van zaken omtrent dupilumab.

TREFWOORDEN

atopische dermatitis – dupilumab – zwangerschap – reproductieve toxicologie

SUMMARY

Monoclonal antibodies are increasingly being used for atopic dermatitis, including the anti-IL4/IL13 receptor blocking agent dupilumab. Due to the lack of safety data on its use in pregnancy, physicians tend to avoid this medication. In this review we describe a general approach to the use of medication during pregnancy, as well as the current evidence regarding dupilumab.

KEYWORDS

atopic dermatitis – dupilumab – pregnancy – reproductive toxicology

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Sharon Dodemont

E-mail: sharon.dodemont@catharinaziekenhuis.nl



Cutaan plaveiselcelcarcinoom: herziene richtlijn onder de loep

S. Tokez¹, J. Slob², R.R. van den Bos³, R. Waalboer-Spuij³, A.J. Onderdijk⁴, A.L. Mooyaart⁵, M. Wakkee³

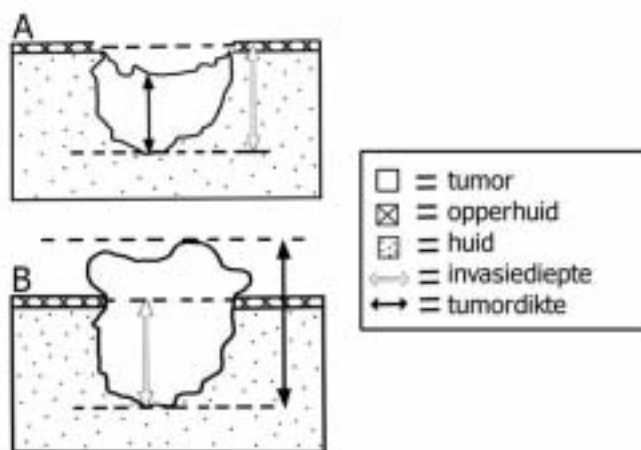
In september 2018 is de Nederlandse *Richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid* herzien. [1,2] Ondanks de vele aanbevelingen die worden gedaan in deze richtlijn, blijken in de praktijk onduidelijkheden te bestaan omtrent de stadiëring van het cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC). In dit stuk zullen wij enkele van deze onduidelijkheden ter discussie stellen en illustreren aan de hand van eigen cijfers.

Conform de cPCC-stadiëring volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition [3], koos de richtlijnwerkgroep voor de mogelijkheid cPCC's kleiner dan 4 cm ($\pm 90\%$ van de cPCC's) [4] op te schalen van een T1- of T2- naar een T3-cPCC bij aanwezigheid van een of meer van de volgende kenmerken: tumorinvasie voorbij het subcutane vet, dieptegroei van meer dan 6 mm zonder invasie van het foramen of de schedelbasis, minimale boterosie en perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen [$>$ dermis]) (tabel). Tumorinvasiediepte blijkt dus een belangrijke risicofactor als het gaat om de hiërarchie in de stadiëring en de kans op metastasering. [5,6] Volgens de richtlijn dient de patholoog de invasiediepte in een biopt te meten vanaf de aangrenzende, intacte huid tot aan de tumorbodan. Daarnaast moet een invasie >6 mm aparte vermelding krijgen in de conclusie. Hoewel deze criteria op papier duidelijk zijn, blijken deze niet praktisch in de uitvoering. Daar men voor een PCC verdachte huidafwijking in de meeste gevallen een stansbiopt afneemt met een ronde biopteur, kan zich een aantal problemen voordoen die de preoperatieve stadiëring bemoeilijkt:

Tabel. Stadiëringcriteria voor cutane plaveiselcelcarcinomen volgens de AJCC 8^e editie.

T-stadium	Risicofactoren
T1	Tumordiameter < 2 cm
T2	Tumordiameter ≥ 2 cm en < 4 cm
T3	Tumordiameter ≥ 4 cm of minimale boterosie of perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen [$>$ dermis]) of diepe invasie*
T4a	Tumor met bot/beenmerginvasie
T4b	Tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasisforamen betrokkenheid

* Diepe invasie = invasie voorbij het subcutane vet of > 6 mm.



Figuur 1. Afbeelding ter illustratie van het verschil tussen een endofytische (A) en exofytische (B) groeiwijze van een tumor.

- 1) Het biopt bevat lang niet altijd 'aangrenzend normale epidermis', waardoor de patholoog de tumorinvasie vaak meet op basis van het zichtbare tumorweefsel. Op deze manier bestaat het risico dat ulcererende/endofytische tumoren (figuur 1A) zonder aangrenzend gezonde epidermis in het biopt te laag worden gescoord en exofytische tumoren (figuur 1B) mogelijk te hoog;
- 2) Wanneer er sprake is van fragmentatie van het biopt bij afname of een tangentiële aansnijding bij de verwerking ervan, is bepaling van de invasiediepte niet betrouwbaar (figuur 2);
- 3) Meestal reikt een biopt niet tot 6 mm diepte dan wel tot voorbij het subcutane vet, terwijl een tumor wel regelmatig aanwezig is tot in de bodem van het biopt. Van de ruim honderd opeenvolgende patiënten met verdenking op een stadium II of hoger cPCC, bij wie er tussen 2015 en 2018 een huidbiopt werd afgenomen of gereviseerd in het Erasmus MC, werd er slechts bij twee patiënten tumorinvasie van 6 mm of

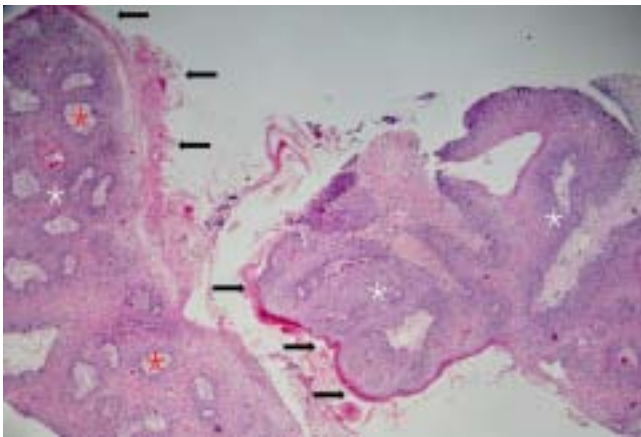
¹ Promovendus, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

² Masterstudent geneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

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

⁴ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

⁵ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam



Figuur 2. Histologische coupe van een tangentieel aangesneden tumor-biopt. De zwarte pijlen wijzen naar een hoornlaag die mogelijk het stratum corneum is, wat suggereert dat het biopt omgeklapt is. Over het gehele biopt zijn atypische plaveiselcellige, proliferatieve cellen te zien, te beschouwen als een cPCC (witte asterisken). De dermale papillen zijn te zien als ronde structuren, wat wederom pleit voor een tangentiële aansnijding (rode asterisken). Onduidelijk in dit biopt blijft op welke hoogte er is gesneden en hoe te oriënteren, waardoor bepaling van de invasiediepte van het cPCC niet mogelijk is.

dieper beschreven. Daarentegen werd bij de helft van de patiënten (n=50) tumorinvasie beschreven reikend tot in de bodem van het biopt, wat in lijn ligt met cijfers uit eerder onderzoek uit Maastricht. [7] Vanwege het feit dat al deze biopoten <6 mm diep waren, kan preoperatief dus geen uitspraak worden gedaan over de tumorinvasiediepte en dus ook niet over de noodzaak tot het eventuele opschalen van het cPCC; 4) Ten slotte is er in een 3 à 4 mm biopt maar een beperkte hoeveelheid weefsel aanwezig waarop vastgesteld moet worden of er sprake is van perineurale groei. Waarbij het in de vorige richtlijn louter ging om wel of geen perineurale invasie, is perineurale groei in de huidige richtlijn strenger gedefinieerd. Tumoren met perineurale invasie in zenuwen dikker dan 0,1 mm of in zenuwen dieper dan de dermis, waarvoor dan dus ook een voldoende diep biopt moet worden afgenomen, dient men nu te scoren als T3.

Het is dus vaak niet goed mogelijk om aan de hand van de huidige histopathologische criteria de T3-cPCC's vóór behandeling op basis van een biopt te identificeren. Dit zou echter wel wenselijk zijn voor het bepalen van indicaties tot bijvoorbeeld preoperatieve echografie van de drainerende lymfeklieren of (postoperatieve) radiotherapie waarvoor soms een andere reconstructie nodig is en verwijzing naar een (Hoofd-Hals) Oncologisch Centrum. In de praktijk lijkt het pas mogelijk om definitief de stadiëring vast te stellen nadat een excisie heeft plaatsgevonden. Echter, om het risico op een recidief cPCC te verkleinen vindt in toenemende mate de excisie van cPCC's in het hoofd-halsgebied plaats door middel van Mohs micrografische chirurgie, [8] een operatietechniek waarbij door de vereiste weefselbewerking de invasiediepte niet meer (betrouwbaar) te meten is. Ook perineurale groei zal in dit geval alleen kunnen worden opgemerkt wanneer deze zich bevindt in de buitenste resectieranden.

Recent onderzoek op het gebied van cPCC's onderbouwt het belang van een goede stadiëring, omdat het risico op het optreden van metastasen bij patiënten met een T3-cPCC (gestadiëerd volgens de AJCC 8^e editie) ongeveer acht keer zo hoog is als bij patiënten met een T1-cPCC. [9] Het is dus belangrijk dat patiënten goed gestadiëerd worden om een gerichte prognosebepaling, therapie en follow-up te kunnen waarborgen. Helaas wordt dat op dit moment bemoeilijkt vanwege bovengenoemde gebrekkigheden in de herziene richtlijn.

Als alternatief voor de recentelijk voorgestelde nieuwe stadiëring stellen wij daarom voor om T1- en T2-cPCC's waarbij er sprake is van een goed beoordeelbaar, diepreikend huidbiopt waarbij de tumor reikt tot in de bodem, de stadiëring automatisch te verhogen naar T3. Het risico van deze aanpassing is natuurlijk overstadiëring, overdiagnostiek en overbehandeling, maar aangezien tumorinvasiediepte zo'n prominente, prognostische factor is in de nieuwe stadiëringsrichtlijn [5,6] lijkt dit de beste mogelijkheid om deze groep niet te missen. Na een therapeutische excisie kan de vastgestelde stadiëring eventueel worden aangepast. Indien de keuze valt op Mohs micrografische chirurgie, moeten dermatoloog en patholoog in de vriescoupes extra aandacht hebben voor aanwijzingen op tumorgroei in de fascie of de spier. Dit is immers inherent aan tumorgroei voorbij het subcutane vet, wat passend is voor een T3-cPCC. Echter, in geval van een ruime marge bij de eerste mohsronde bestaat de mogelijkheid dat dit niet wordt gezien in de vriescoupes en kan er overwogen worden om alsnog het verwijderde weefsel verder op te snijden bij deze groep patiënten.

Door de introductie van de herziene richtlijn voor het cPCC zullen preoperatief dus vaker aannames moeten worden gemaakt over de stadiëring. Door hantering van het hierboven beschreven alternatief, waarbij de stadiëring zo nodig in twee tempi wordt bepaald, denken wij in ieder geval de nieuwe stadiëring zo goed mogelijk te kunnen toepassen in de praktijk.

De literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl



Reactie op Tokez et al.

Herziening Richtlijn cutaan PCC

G. Krekels¹, J.B. Terra², G.F.H. Diercks³ | Cartoon: Peter de Wit

We danken Selin Tokez en haar medeauteurs voor hun zorgvuldige reactie. We nemen de gelegenheid te baat die reactie van een weerwoord te voorzien. De richtlijnherziening uit 2018 betrof een modulaire herziening. Een modulaire herziening betekent dat de werkgroep enkel deelvragen beantwoordt. Bovendien wordt er bij het schrijven van elke richtlijn of herziening van een richtlijn een tijdvak afgebakend voor het al dan niet opnemen van literatuur ter beoordeling van de wetenschappelijke waarde. Dit tijdvak betrof alle literatuur tot eind 2017; literatuur van na die datum bleef bij die herziening dus buiten beeld.

In het geval van de herziening PCC, bestonden de deelvragen uit:

1. Welk classificatiesysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen?
2. Ten aanzien van prognose/metastasering - Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?
3. Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?
4. Ten aanzien van aanvullende diagnostiek - In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij hoogrisicotumoren bij niet-immuungecompromitteerden?
5. Ten aanzien van therapie - Welke rol speelt Mohs micrografische chirurgie (MMC) bij PCC? Wat zijn de indicaties hiervoor?
6. Ten aanzien van transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten - Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoogrisicocategorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immunosuppressie?

TOELICHTING OP OVERWEGINGEN

De Richtlijncommissie heeft zich dan ook beperkt tot het beantwoorden van bovenstaande vragen.

Het artikel van Tokez et al. heeft vooral betrekking op vraag 1 en 3 van de herziening: Welk classificatiesysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen en welke dieptegroei in mm dient te worden gehanteerd?

Deze vragen werden in de herziening behandeld en de Richtlijncommissie besloot dat in de Richtlijn vanaf 2018 de AJCC, 8th edition (American Joint Committee on Cancer) te hanteren voor de stadiëring van PCC. Ten opzichte van de vorige editie is juist de dieptegroei relatief minder belangrijk geworden (6 mm in plaats van 4 mm).

Het artikel van Tokez et al. heeft vooral betrekking op de diagnostiek van het PCC. Hierover stelt de richtlijn dat "een biopsie of excisie met voldoende diepte dient te worden afgenomen". Deze aanbeveling is in 2010 opgenomen in de richtlijn van dat jaar en is in 2018 niet aangepast.



¹ Dermatoloog, MohsA Huidkankercentrum, Venray/Eindhoven

² Dermatoloog, Isala Dermatologisch Centrum, Zwolle

³ Dermato-patholoog, UMCG, Groningen

Het is evident dat een biopsie niet altijd representatief is voor de uiteindelijke tumor, tumorinvasiediepte en/of tumorkenmerken. Een biopsie van 3-4 mm geeft informatie over een fractie van de uiteindelijke tumor. Dit feit dient te worden meegewogen door de clinicus, die op grond van beschikbare histopathologie en klinische kenmerken tot een tumorclassificatie komt.

Het is vervolgens aan de clinicus om een tumorbehandelplan op te stellen en daarbij rekening te houden met beschikbare histopathologische informatie. Indien nodig kan de stadiëring worden bijgesteld op grond van aanvullende informatie (zoals excisie). Ook valt een diagnostische (wig)excisie te overwegen indien een biopsie onvoldoende informatie over aangrenzend normale epidermis zou kunnen opleveren. Tevens is het mogelijk om aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld echografie van de drainerende lymfeklieren) plaats te laten vinden na de uiteindelijke excisie/stadiëring.

Het is inderdaad zo dat bij mohschirurgie dermatoloog en patholoog zich ervan bewust moeten zijn dat vriescoupes met horizontale coupes zich niet lenen voor een bepaling van de

uiteindelijke dieptegroei van de tumor. Het toepassen van slow (Mohs) micrografische chirurgie kent dit probleem niet, waarbij mogelijke over- of onderdiagnostiek kan worden vermeden. Het is vervolgens aan de clinicus om te bepalen wat voor de patiënt in kwestie de beste behandeling is: excisie met standaard-marge; slow (Mohs) micrografische chirurgie of mohschirurgie.

CONCLUSIE

In de huidige richtlijn is ruimte voor het nemen van een excisiebiopsie/diagnostische excisie indien er preoperatief twijfel is aan de juistheid van de stadiëring op grond van een 3-4 mm biopsie. De aanbevelingen van Tokez et al. vallen buiten de scope van de modulaire herziening van 2018. In de toekomstige modulaire herzieningen kunnen publicaties vanaf 2018 worden beoordeeld, zo nodig worden meegenomen in de aanbevelingen en is de suggestie van Tokez et al. een interessante deelvraag.

CORRESPONDENTIEADRES

Gertruud Krekels

E-mail: g.krekels@mohsa.nl



Varia

B-cel voorspelt of immuuntherapie aanslaat

De aanwezigheid van B-cellen binnen groepjes samendromende afweercellen rondom een tumor kan voorspellen of een behandeling met immuuntherapie zal aanslaan. Drie studies beschrijven dit onafhankelijk van elkaar voor drie soorten kanker: uitgezaaid melanoom, weke-delensarcoom en niercelcarcinoom. Tot vorig jaar werd voor dit doel alleen naar een ander type afweercellen gekeken, de T-cellen, waar immuuntherapie zich op richt. De B-cellen hebben onderzoekers pas sinds kort in het vizier. De studies verschenen in januari in *Nature*.

Immuuntherapie versterkt het afweersysteem van een kankerpatiënt. Zogeheten checkpointremmers activeren T-cellen, zodat die tumorcellen doden. De afgelopen jaren zijn verschillende vormen van immuuntherapie ontwikkeld. Die werken soms verbluffend goed, maar lang niet voor alle patiënten. Gemiddeld verbeteren of verdwijnen de tumoren slechts bij een vijfde van de patiënten. Wetenschappers zoeken dan ook naar manieren om van tevoren te ontdekken of de behandeling zal aanslaan.

B-cellen maken antistoffen waarmee ze ziekteverwekkers of kankercellen markeren. Soms zitten ze in grote aantallen in zogeheten tertiaire lymfoïde structuren (TLS): clusters van afweercellen, voornamelijk B- en T-cellen. De studies laten zien

dat patiënten bij wie veel van die TLS met B-cellen rondom en in de tumor zaten, ook de meeste kans hadden om goed op de behandeling te reageren. In de studie naar melanoom was dat een kwart van de patiënten.

“Uit deze onderzoeken blijkt een duidelijk verband tussen de aanwezigheid van B-cellen of TLS en een goede respons op de immuuntherapie”, zegt oncoloog en immunoloog John Haanen van het Nederlands Kanker Instituut. “Dat wil niet zeggen dat een behandeling het niet doet bij mensen zonder TLS”, benadrukt hij.

“Wat ze nog niet laten zien is of B-cellen of TLS daadwerkelijk nodig zijn voor een goede reactie op de medicijnen.” Dat is wel denkbaar, zegt hij. “B-cellen zijn in staat om tumordodende T-cellen te activeren. Maar of de gevonden B-cellen ook inderdaad antistoffen tegen de tumorcellen produceren, is nog niet aangetoond.”

Het is dan ook nog te vroeg om nieuwe immuuntherapieën te richten op B-cellen of TLS. “B-cellen kunnen ook kwaad doen. Zolang we nog niet begrijpen wat ze precies doen, gaan we daar nog niet mee aan de slag.”

Bron: *NRC Handelsblad*, 15 januari 2020.



Advies om routinematig sorbitansesquioleaat te testen bij plakproeven

A. de Groot

Bij patiënten, die wegens verdenking op contacteczeem epicutane allergietesten krijgen, worden vaak positieve reacties gevonden op het parfummengsel I (*fragrance mix I*, FM I). Deze testsubstantie bevat 5% sorbitansesquioleaat (SSO), een emulgator die zelf ook contactallergie kan veroorzaken. Bij individuen die allergisch zijn voor SSO kan een positieve reactie op FM I, veroorzaakt door SSO, ten onrechte worden geïnterpreteerd als parfumallergie. Dat leidt tot een verkeerde diagnose en een onterecht advies om parfums en geparfumeerde producten te vermijden. Om dit ongewenste scenario te voorkomen, is het aan te raden SSO te testen bij iedere patiënt die plakproeven krijgt. [1]

WAT IS SORBITANSESQUIOLEAAT?

SSO is een emulgator die veel gebruikt wordt in cosmetica, lokaal toegepaste geneesmiddelen (corticosteroiden, antibiotica, antimycotica), wondbedekkers, luiers en producten voor mondhygiëne, waaronder tandpasta's. Ook wordt SSO toegepast in chemicaliën voor de agrarische sector, inkt, verven en metaalbewerkingsvloeistoffen. [1] Het is aanwezig in FM I om een stabiele en homogene verdeling van de acht parfumgrondstoffen in het mengsel te garanderen. Ook is het een onderdeel van een aantal andere testmaterialen, waaronder Myroxylon pereirae hars (perubalsem) en hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) van Chemotechnique, die onderdeel uitmaken van de Europese basisserie (tabel 1). [1]

FREQUENTIE VAN CONTACTALLERGIE VOOR SSO

Over het voorkomen van contactallergie in Europese landen in groepen patiënten, die vanwege verdenking op contacteczeem routinematig getest worden, zijn weinig recente gegevens bekend. In Denemarken was de frequentie in de periode 2010-2014 0,2%, in Duitsland in 2016-2018 0,8% en in België werd in de periode 2002-2011 een prevalentie van 1,5% positieve reacties op SSO gevonden. In de tweede helft van de jaren 1990 werden in dat laatste land frequenties waargenomen van 2,9% en 5,2%. In andere Europese landen varieerde het percentage positieve reacties op SSO tussen de 0,2% en 0,7%. [1] Echt veelvoorkomend lijkt allergie voor SSO dus niet te zijn, ofschoon de frequenties van 0,8% in Duitsland en 1,5% in België hoog genoeg zijn om op basis daarvan (dus los van het mogelijke probleem met FM I) in aanmerking te komen voor een plek in de Europese basisserie. [2]

Tabel 1. Plakproefmaterialen die sorbitansesquioleaat bevatten (2019).

Chemotechnique Hapteen/allergeen	Conc. SSO	SmartPractice Europe/Canada (Allergeaze) ^d Hapteen/allergeen	Conc. SSO
Decylglucoside 5% vas.	2%	Cinnamal 1% vas.	1%
DMDM hydantoin 1% vas.	1%	Parfummengsel I (FM I) 8% vas. ^a	5%
Ethyleenureum, melamineformaldehyde 5% vas.	5%	Parfummengsel [B] 8% vas.	1%
Formaldehyde 1% vas.	1%	Hydroxycitronellal 1% vas.	1%
Parfummengsel I (fragrance mix I, FM I) 8% vas. ^a	5%	Isoeugenol 1% vas.	1%
Glutaraldehyde 0,5% en 0,2% vas.	5%	Eikenmos (oakmoss) absoluut 1% vas. ^b	5%
Hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) 2% vas. ^a	1%	Boommoss (treemoss) absoluut 1% vas. ^c	5%
MCI/MI 0,01% en 0,02% vas.	1%		
Melamineformaldehyde 7% vas.	1%		
Methylisothiazolinon 0,2% vas.	1%		
Myroxylon pereirae hars (perubalsem) 25% vas. ^a	5%		
Eikenmos (oakmoss) absoluut 2% vas. ^b	5%		
Parfummengsel 6% vas.	1%		
Tolueen-2,5-diamine 1% vas.	1%		

^a Aanwezig in de Europese basisserie
^b Evernia prunastri extract
^c Evernia furfuracea extract
^d SmartPractice is de producent van Allergeaze testsubstanties die door de meeste Nederlandse dermatologen gebruikt worden en geleverd worden door de firma Van der Bend
MCI/MI: methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon
vas.: vaseline (petrolatum)

Dermatoloog np, Wapserveen

RELATIE CONTACTALLERGIE VOOR SSO EN FM I

De relatie tussen contactallergie voor SSO en FM I is weergegeven in tabel 2. Als de 5% SSO in FM I een positieve reactie kan veroorzaken bij patiënten die allergisch zijn voor SSO, dan zou er in de groep van FM I-allergische patiënten een hogere frequentie van allergie voor SSO (kolom 3) moeten zijn dan in de totale groep (kolom 4). Ook het omgekeerde zou moeten opgaan: de frequentie van allergie voor FM I zou hoger moeten zijn in de groep van SSO-allergische patiënten (kolom 5) dan in de totale geteste groep (kolom 6). Dat is inderdaad het geval, zoals blijkt uit tabel 2.

In enkele andere studies met minder complete gegevens reageerden 46% [4], 62% [5] en 100% [6] van de patiënten met allergie voor SSO ook op FM I. Deze gegevens laten zien dat patiënten met contactallergie voor SSO ongeveer 6-8 keer vaker op FM I reageren dan SSO-negatieven en omgekeerd dat, bij patiënten met FM I-allergie, reacties op SSO ongeveer 6-8 keer vaker voorkomen dan in de totale populatie (SSO-positieven en SSO-negatieven). Hieruit kan de conclusie getrokken worden dat de 5% SSO in FM I voldoende is om een positieve reactie te geven bij (ten minste een aantal van de) patiënten met SSO-allergie en dat zeer waarschijnlijk in een aantal van deze gevallen de reactie op FM I ten onrechte zal worden geïnterpreteerd als parfumallergie.

ROL VAN SSO-ALLERGIE BIJ BREAKDOWN-TESTEN

Bij patiënten die een positieve reactie hebben op FM I moeten idealiter daarna alle acht bestanddelen en SSO apart getest worden om de individuele parfumallergenen aan te tonen of SSO als oorzaak van de positieve reactie. Een probleem hierbij is dat een van de acht bestanddelen van Chemotechnique en vier van de acht van SmartPractice (de producent van Allergeaze testsubstanties) SSO bevatten (tabel 1). De resultaten van enkele studies waarin deze *breakdown* werd uitgevoerd, zijn dan ook moeilijk te interpreteren en onderling slecht vergelijkbaar. [1,3,5,6]

Niettemin kon eruit geconcludeerd worden dat ook de 1% SSO in de parfumbestanddelen een positieve reactie kan geven bij SSO-allergische patiënten en dat deze reacties vaak geen parfumallergie aanduiden. [1] In een studie uit het Verenigd Koninkrijk werden veertien patiënten met een positieve reactie op FM I (met 5% SSO) getest met de acht bestanddelen die *geen* SSO bevatten. [6] Twaalf van de veertien (86%) hadden geen enkele positieve reactie op een bestanddeel, zodat deze studie duidelijk aantoonde dat de grote meerderheid van positieve FM I-reacties bij SSO-allergische patiënten niet duidt (althans in deze studie) op parfumallergie. [6]

ETHISCHE OVERWEGINGEN

Artsen zijn verplicht om optimale zorg te bieden aan hun patiënten. Omdat bekend is dat er SSO-allergische patiënten zijn die een positieve reactie tonen op FM I zonder parfumallergisch te zijn, verlenen zij suboptimale zorg door SSO niet te testen. Dan kan het principe van *primum non nocere* in het gedrang komen. De patiënt krijgt namelijk het advies om parfum en geparfumeerde producten te vermijden, wat voor sommigen kan leiden tot verminderde kwaliteit van leven (geen parfum meer, geen geparfumeerde deodorant meer, mogelijke problemen in sociale interacties), terwijl dat niet nodig is. Ook kunnen deze individuen met extra kosten te maken krijgen omdat niet-geparfumeerde cosmetica doorgaans duurder zijn.

CONCLUSIES

Patiënten met allergie voor SSO kunnen een positieve reactie hebben op FM I maar niet allergisch zijn voor parfum. Hoe vaak dat bij patiënten in Nederland optreedt, is niet bekend, in andere landen ging het om 1,4% (Denemarken), 5,5% (IVDK, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken [Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland]) en 8,9% (België) van alle patiënten die positief reageerden op FM I. [1,3] Wanneer SSO niet bij de eerste plakproefsessie wordt getest, wordt dit fenomeen gemist, en zal de patiënt vaak ten onrechte gediagnosticeerd worden als parfumallergisch en het advies krijgen parfums te vermijden, wat kan resulteren in verminderde kwaliteit van leven en extra kosten. Ook kunnen dan reacties op Myroxylon pereirae hars (perubalsem) en hydroxyethylmethacrylaat in de basisserie en diverse andere allergenen (tabel 1) onjuist geïnterpreteerd worden. Omdat slechts een kleine minderheid van de patiënten een *breakdown*-test met de acht bestanddelen en SSO zal krijgen, is de enige mogelijkheid om iedereen met SSO te testen door SSO 20% in vaseline toe te voegen aan de reeks die routinematig wordt getest (meestal de Europese basisserie). [1]

AANBEVELINGEN

De auteur raadt alle Nederlandse dermatologen aan om SSO 20% in vaseline routinematig te gaan testen bij epicutane allergietesten. De European Society of Contact Dermatitis is verzocht om te overwegen SSO onderdeel te maken van de Europese basisserie. [1] De fabrikanten van allergietestmaterialen zijn opgeroepen om te proberen niet-allergene alternatieven voor SSO te vinden. Dat is vooral ook belangrijk voor de bestanddelen van FM I, aangezien *breakdown*-testen door de aanwezigheid van SSO in 1-4 van de bestanddelen moeilijk te interpreteren zijn. [1]

Tabel 2. Relatie tussen allergie voor SSO en FM I.

Land en jaren van onderzoek	Aantal patiënten	SSO-positief in groep van FM-positieven	SSO-positief in totale groep	FM I-positief in groep van SSO-positieven	FM I-positief in totale groep	Ref.
Denemarken 2010-2014	4637	1,4%	0,2%	75%	9,0%	3
IVDK 2016-18	25752	5,5%	0,5%	45%	6,2%	1
België 2002-11	5284	8,9%	1,5%	61%	9,9%	1

IVDK: Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland)

SAMENVATTING

Het parfummengsel I (*fragrance mix I*, FM I) in de Europese basisserie voor epicutane allergietesten geeft vaak positieve plakproefreacties. FM I bevat 5% sorbitansesquioleaat (SSO), een emulgator die zelf ook contactallergie kan veroorzaken. Bij patiënten die allergisch zijn voor SSO kunnen positieve plakproefreacties op FM I optreden, die niet op parfumallergie duiden, maar wel als zodanig worden geïnterpreteerd, wanneer SSO niet getest wordt en de allergie voor SSO dus niet bekend is. Om te voorkomen dat een onjuiste diagnose wordt gesteld en onterechte adviezen aan de patiënt worden gegeven om parfums en geparfumeerde producten te vermijden, adviseert de auteur alle Nederlandse dermatologen om SSO 20% in vaseline met de Europese basisserie mee te gaan testen bij alle patiënten bij wie plakproeven worden verricht.

TREFWOORDEN

sorbitansesquioleaat – contactallergie – parfumallergie – Europese basisserie – parfummengsel 1

SUMMARY

The fragrance mix I (FM I) in the European baseline series for epicutaneous testing often gives positive patch test reactions. FM I contains 5% sorbitan sesquioleate (SSO), an emulsifier which may cause contact allergy in its own right. In SSO-allergic individuals this may lead to positive patch tests to FM I that do not indicate fragrance allergy, but may be interpreted as such when SSO is not also patch tested and hence the allergy to SSO is unknown. To avoid making an incorrect diagnosis and giving the wrong advice to the patient to avoid fragrances and fragranced products, the author advises to routinely test SSO 20% in petrolatum along with the European baseline series.

KEYWORDS

sorbitan sesquioleate – contact allergy – fragrance allergy – perfume allergy – European baseline series – fragrance mix I

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl



Aantal diagnoses huidkanker blijft stijgen

Huidkanker is de meest voorkomende kankersoort in Nederland. In 2019 kregen bijna 73.000 mensen die diagnose. Daarmee stijgt huidkanker het hardst van alle kankersoorten. Dat blijkt uit nieuwe cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) uit februari 2020. Inmiddels betreft meer dan de helft van alle kankergevallen in Nederland huidkanker. Borstkanker komt met 13 procent op de tweede plaats.

Het hoge aantal huidkankerdiagnoses zit hem voornamelijk in het basaalcelcarcinoom (BCC). In 2019 kregen ongeveer 50.000 mensen deze diagnose te horen. Omdat het BCC pas sinds 2017 landelijk wordt geregistreerd en om de vergelijkbaarheid van de verschillende kankersoorten mogelijk te maken, telt het IKNL het BCC nog niet mee bij het landelijk aantal nieuwe kankerpatiënten.

De overige typen huidkanker, waartoe ook melanomen behoren, zijn de afgelopen vijf jaar explosief gestegen. Waar vijf jaar

geleden nog ruim 15.000 mensen die diagnose kregen, is dat aantal in vijf jaar tijd met bijna de helft gestegen tot bijna 23.000 gevallen van huidkanker. In 7.000 gevallen was er sprake van een melanoom. Die stijging is volgens het IKNL te wijten aan toegenomen blootstelling aan uv-straling van zon en zonnebank, de vergrijzing, en de toegenomen aandacht voor huidkanker. Daardoor gaan mensen eerder met een verdacht plekje naar de dokter en krijgen zij dus ook in een vroeger stadium een diagnose.

Afgezien van de ongeveer 50.000 BCC-diagnoses kregen afgelopen jaar in totaal 118.000 mensen de diagnose kanker. Dat zijn zo'n 2.000 patiënten meer dan het jaar ervoor (een stijging van 2 procent). Vergeleken met vijf jaar geleden kwamen er zo'n 13.000 kankerpatiënten bij: een stijging van ruim 12 procent. De oorzaken voor deze stijging zijn de bevolkingsgroei en vergrijzing, omdat mensen op oudere leeftijd een grotere kans op kanker hebben.



Plakproefdiagnostiek bij wolalcoholallergie

J. Knijp¹, D.P. Bruynzeel², T. Rustemeyer³

Wolvet is een natuurlijk product dat wordt verkregen uit schapenwol. [1-3] Het bestaat uit drie componenten in een wisselende samenstelling: wolalcoholen, vetalcoholen en vetzuren. [1,4] Vanwege het vette karakter en de emulgerende werking worden wolalcoholen verwerkt in cosmetische producten, zoals dagcrèmes, zeep en make-up. Daarnaast worden wolalcoholen gebruikt in (therapeutische) zalven en crèmes, zoals Eucerin, cetomacrogolcrème en lanettecrème. [2,4,5] Wolalcoholen worden chemisch gemodificeerd ('gereinigd'), wat maakt dat er verschillende eindproducten bestaan. [3] Bekende wolalcoholen zijn bijvoorbeeld lanolinealcohol, Amerchol L101 en adeps lanae. Cetylalcohol, stearylalcohol en cetearylalcohol zijn fracties van wolalcoholen. [4]



Sensibilisatie voor wolalcoholen ontstaat door langdurige expositie, met name op de reeds beschadigde huid. [6] Het betreft een type IV-overgevoelighedsreactie die een eczeem veroorzaakt. [7,8] Uit de literatuur blijkt dat 1% tot 7% van de patiënten die plakproeven ondergaat, wordt gediagnosticeerd

met een wolalcoholallergie. [5,10-13] Het percentage is afhankelijk van het soort en aantal gebruikte plakproefallergenen en ligt bij tertiair verwezen patiënten nog hoger. In een recente studie op de afdeling Dermato-Allergologie van het UMC Amsterdam werden patiënten getest met meerdere verschillende wolalcoholpreparaten. 28,6% van de patiënten had een positieve reactie op één of meerdere wolalcoholen. Bij het testen met één enkel standaardallergeen (lanolinealcohol 30% in vaseline) lag het percentage rond de 10%. [14] Deze studiepopulatie bestond uit patiënten met een relatief hoge verdenking op een wolalcoholallergie.

Patiënten met atopisch eczeem, veneuze stasis dermatitis of beenulcera vormen risicogroepen voor het ontwikkelen van een wolalcoholallergie. [2,5,10,11,15,16] Een allergie voor wolalcoholen vormt specifiek in deze patiëntengroepen een klinisch probleem, omdat zij vaak gebruikmaken van wolalcoholbevattende (therapeutische) zalven.

PLAKPROEFDIAGNOSTIEK

Plakproeven spelen een belangrijke rol in de diagnostiek van een wolalcoholallergie. In de meeste klinieken wordt als standaard allergeen lanolinealcohol 30% in vaseline gebruikt. Er kunnen echter diagnoses worden gemist wanneer er wordt getest met enkel dit allergeen. Meerdere studies pleiten dan ook voor aanvullende plakproeven met andere wolalcoholpreparaten. [2,13,17] Een veelbesproken preparaat is Amerchol L101 50% in vaseline, een mengsel van wolalcoholen en mineraaloliën. Plakproefdiagnostiek met dit allergeen geeft een hoger aantal positieve reacties en heeft een additionele waarde in het diagnosticeren van een wolalcoholallergie. [2,9,13,14,18]

Dit artikel is een aangepaste versie, met toestemming overgenomen van: Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol 2019;19(4).

¹ Anios interne geneeskunde, Flevoziekenhuis, Almere

² Dermatoloog n.p.

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam namens de Domeingroep Allergie-Eczeem

Aanvullende plakproeven met andere wolalcoholpreparaten, zoals gezuiverde fracties en wolalcoholbevattende zalven, hebben geen aanvullende waarde in het primair diagnosticeren van een wolalcoholallergie. Op indicatie kan aanvullend getest worden met andere wolalcoholpreparaten, zoals gezuiverde fracties of zalven die wolalcohol bevatten, zodat de patiënt gerichte adviezen kan krijgen over de te mijden producten.

Wel kunnen deze plakproeven informatie geven over het specifieke allergeen dat de patiënt zal moeten mijden. [14]

CONCLUSIE EN AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Een contactallergie voor wolalcoholen komt relatief vaak voor bij patiënten die worden verwezen voor plakproefdiagnostiek. De prevalentie is afhankelijk van het soort en aantal allergenen dat wordt getest bij plakproefdiagnostiek.

Bij een verdenking op een wolalcoholallergie is het aan te bevelen om te testen met zowel lanolinealcohol 30% in vaseline als Amerchol L101 50% in vaseline. Dit leidt tot een hoger aantal relevante diagnoses en is daardoor effectief. Op indicatie kan er in gespecialiseerde centra aanvullend worden getest met andere wolalcoholpreparaten.

Bij therapieresistente eczeemklachten moet altijd worden gedacht aan een mogelijke wolalcoholallergie. Bij patiënten met atopisch eczeem is het verstandig om zalven en crèmes voor te schrijven die geen wolalcoholen bevatten. Op huidziekten.nl staat een overzicht van (therapeutische) zalven die wel of geen wolalcoholen bevatten, dat kan helpen bij het maken van de juiste keuze. [4]

LITERATUUR

1. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin L. *Contact dermatitis*, 5th edition. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
2. Lee B, Warshaw E. Lanolin allergy: history, epidemiology, responsible allergens, and management. *Dermatitis* 2008;19:63-72.
3. Schlossman ML, McCarthy JP. Lanolin and derivatives chemistry: relationship to allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979;5:65-72.
4. Mekkes JR. Wolvet en wolalcoholen, met bijlage: Producten die wolalcoholen bevatten. Beschikbaar via: <http://www.huidziekten.nl/formularium/opmerkingen/wolalcohol.htm>. Geraadpleegd op 10 januari 2019.
5. Warshaw EM, Nelsen DD, Maibach HI, et al. Positive patch test reactions to lanolin: cross-sectional data from the north american contact dermatitis group, 1994 to 2006. *Dermatitis* 2009;20:79-88.
6. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;69:28-36.
7. Lachapelle JM, Maibach HI. *Patch testing and prick testing - a practical guide*, 3th edition. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
8. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
9. Matthieu L, Dockx P. Discrepancy in patch test results with wool wax alcohols and Amerchol L-101. *Contact Dermatitis* 1997;36:150-1.
10. Wakelin SH, Smith H, White IR, et al. A retrospective analysis of contact allergy to lanolin. *Br J Dermatol* 2001;145:28-31.
11. Fransen M, Overgaard LEK, Johansen JD, et al. Contact allergy to lanolin: temporal changes in prevalence and association with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2018;78:70-5.
12. Trummer M, Aberer W, Kranke B. Clinical relevance of + patch test reactions to lanolin alcohol. *Contact Dermatitis* 2002;46:118.
13. Miest RY, Yiannias JA, Chang YH, Singh N. Diagnosis and prevalence of lanolin allergy. *Dermatitis* 2013;24:119-23.
14. Knijp J, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Diagnosing lanolin contact allergy with lanolin alcohol and Amerchol L101. *Contact Dermatitis* 2019;80:298-303.
15. Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevs Smitt JH, et al. Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis - a retrospective analysis. *Contact Dermatitis* 2017;76:151-9.
16. Machet L, Couhe C, Perrinaud A, et al. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004;150:929-35.
17. Mortensen T. Allergy to lanolin. *Contact Dermatitis* 1979;5:137-9.
18. Uter W, Schnuch A, Geier J. Contact sensitization to lanolin alcohols and Amerchol(R) L101 - analysis of IVDK data. *Contact Dermatitis* 2018;78:367-9.

SAMENVATTING

Wolalcoholen worden verwerkt in cosmetische producten en therapeutische zalven. Een contactallergie voor wolalcoholen komt relatief vaak voor, met name bij patiënten met atopisch eczeem. Het aantonen van een wolalcoholallergie vereist adequate plakproefdiagnostiek. De combinatie van de allergenen lanolinealcohol 30% in vaseline en Amerchol L101 50% in vaseline blijkt effectief voor het aantonen van een contactsensibilisatie.

TREFWOORDEN

contactallergie – plakproeven – lanolinealcohol – Amerchol L101 – wolalcoholen

SUMMARY

Lanolin is used in cosmetic products and topical medications. Lanolin contact allergy is frequently seen in patients with atopic dermatitis. Lanolin contact allergy is diagnosed by patch testing. The combination of lanolin alcohol 30% in petrolatum and Amerchol L101 50% in petrolatum is effective in patch testing for diagnosing lanolin contact allergy.

KEYWORDS

contact allergy – patch testing – lanolin alcohol – Amerchol L101 – lanolin

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



2-hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA)

Toevoegen aan de Europese basisserie als marker voor acrylaatallergie

K.I. Maijer¹, E.M. de Boer², T. Rustemeyer²

Allergie voor acrylaten blijkt vaker voor te komen dan vroeger. De in steeds bredere kring groeiende populariteit van acrylnagels doet de vraag rijzen hoe veilig deze vrolijk ogende, soms waarlijk artistieke kunstnagels eigenlijk zijn. Onschuldige ogende modieuze decoratie kan verstrekkende medische gevolgen hebben, ook met beroepsmatige consequenties. Voorlichting en preventie zijn nodig.

ACRYLATEN

Acrylaten kennen veel uiteenlopende toepassingen en worden zowel beroepsmatig als niet-beroepsmatig regelmatig toegepast. Zo worden ze gebruikt in de tandheelkunde voor vullingen en protheses, als UV-licht hardende drukinkten, verf, lak, afdichtingskit, weefsellijm, lijm voor valse wimpers en nog veel meer. [1] Sinds 1941 is al bekend dat men allergisch kan worden van contact met acrylaatmonomeren. In een Deens onderzoek uit de periode 1977-1998 werd een arbeidsgerelateerde acrylaatallergie in 58% toegeschreven aan tandheelkundige blootstelling, 25% aan werk met drukinkt, verf en lak en 12% aan kit en lijm. [2]

De laatste jaren zien we steeds frequenter acrylaatallergie onder nagelstylistes en schoonheidsspecialistes gerelateerd aan het toenemend gebruik van acrylnagels (figuur 1). [3] Deze worden gebruikt voor het verstevigen en het verlengen van de natuurlijke nagel en bieden meer artistieke mogelijkheden dan klassieke nagellak. Meestal betreft het een type 4-allergie. Vaak is het eczeem hierbij gelokaliseerd aan de handen, met name de vingers, en via manueel contact en aerogeen in het gelaat.



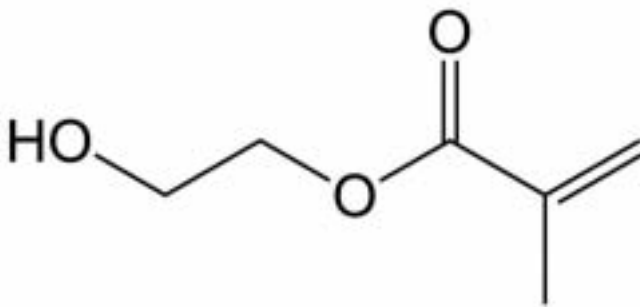
Figuur 1. Acrylnagels die acrylaatallergie kunnen veroorzaken bij nagelstylistes en schoonheidsspecialistes.

Tijdens bijvoorbeeld vijlen komen veel fijne deeltjes vrij in de lucht. Andere klachten die kunnen ontstaan zijn irritatieve huidafwijkingen, paronychia en onychodystrofie en zelfs toxiciteit van het centrale zenuwstelsel met onder andere hoofdpijn, moeheid en slaapproblemen zijn beschreven. [2]

Acrylaten zijn esters of zouten van acrylzuur. In de plastic-industrie worden acrylaten en methacrylaten als monomeren gepolymeriseerd tot lange ketens. Bij polymerisatieprocessen met behulp van ultraviolet licht of warmte blijven weinig vrije monomeren over. Daarentegen blijven vooral bij snel hardende koude polymerisatie veel meer vrije monomeren aanwezig. Acrylaatmonomeren zijn allergeen, in tegenstelling tot polymeren, die te groot zijn om de huidbarrière te passeren. [2] Hulpstoffen die tijdens de polymerisatie gebruikt worden, zoals benzoylperoxide, kunnen eveneens allergeen zijn.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

De Europese basisserie voor epicutaan allergologisch onderzoek bestaat uit vele allergenen(mengsels), maar bevatte tot voor kort geen (meth)acrylaten. Wereldwijd worden acrylaten dus nauwelijks routinematig getest. Op indicatie plakt men in veel centra wel reeksen commercieel verkrijgbare acrylaten. Van de acrylaten is 2-hydroxyethylmethacrylaat, 2-HEMA, CAS 868-77-9, het meest frequente allergeen (figuur 2).



Figuur 2. 2-Hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA).

¹ Aios, afdeling Dermatologie-Allergologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie-Allergologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

2-HYDROXYETHYLMETHACRYLAAT (2-HEMA)

In een grote prospectieve multicenterstudie in het VK werd routinematig 2-HEMA aan de routinereeks toegevoegd bij 5920 patiënten. In geval van een positieve reactie of bij anamnestic vermoeden van acrylaatallergie werd een reeks van acht acrylaten getest. Het bleek dat 1,7% van alle patiënten positief reageerde op 2-HEMA. Een derde van de patiënten met allergisch contacteczeem ten gevolge van (meth)acrylaten zou gemist worden bij testen met de Europese basisserie zonder 2-HEMA. Weliswaar toonden veel patiënten positieve reacties op meerdere andere acrylaten, maar de meeste patiënten (73%) zouden reeds gedetecteerd zijn met enkel testen met 2-HEMA. [4] In deze studie en in meerdere andere bleek sensibilisatie voor 2-HEMA vaker bij vrouwen voor te komen dan bij mannen, in sommige studies zelfs tot viermaal hoger. [5] Er is een grote spreiding wat betreft de leeftijd waarop patiënten zich presenteren met een 2-HEMA-sensibilisatie, gemiddeld ligt deze rond de 40 jaar. Mede op grond van deze bevindingen beval de British Society for Cutaneous Allergy aan om 2-HEMA 2% in vaseline toe te voegen aan de basisserie als marker van contactallergie voor acrylaten. Sedert begin 2019 is 2-HEMA nu geïncorporeerd in de Europese basisserie voor epicutaan allergologisch onderzoek. [6]

Door 2-HEMA toe te voegen aan de Europese basisserie als marker voor acrylaatallergie wordt ook in geval van een niet duidelijk verdachte anamnestic allergie opgespoord. Het is van groot belang deze allergie adequaat op te sporen in verband met invaliderend eczeem en andere klachten die kunnen ontstaan. Met name nagelstylisten en schoonheidsspecialisten worden getroffen, maar ook hun cliënten.

PREVENTIE EN BEHANDELING

Preventie van sensibilisatie bij nagelstylisten heeft alleen een kans van slagen bij consequent doorgevoerde maatregelen, die inspanning, investering en tijd vergen en vooral motivatie. Dit is cruciaal en dient direct bij aanvang van de opleiding aan bod te komen. Men moet consequent nitril handschoenen dragen. Andere handschoenen zoals pvc, latex of polyethyleen laten acrylaten al heel snel door. De tijdsintensieve 'gel'-methode met UV-uitdaging levert minder blootstelling op aan monomeren en is dus veel veiliger dan de 'liquid'/poeder/2-componentenmethode. Goede ventilatie in de werksruimte met afvoer van lucht door een rooster in het werkblad is vereist. Vanaf het begin van de opleiding aanleren zorgvuldig te werken, is belangrijk om onnodige blootstelling te voorkomen. Het creëren van bewustwording van het risico op sensibilisatie, en daarmee het einde van het beroep als nagelstylist, kan niet vroeg genoeg beginnen.

CONCLUSIE

Toevoeging van 2-HEMA aan de epicutane Europese basisserie zal bijdragen om personen met contactallergie voor acrylaten vaker en eerder te identificeren. Behandeling en begeleiding kunnen eerder, hopelijk tijdig, ingesteld worden.

LITERATUUR

1. Voller LM, Warshaw EM. Acrylates: new sources and new allergens. *Clin Exp Dermatol* 2019; doi: 10.1111/ced.14093 (Epub ahead of print).

2. Meinardi MMHM, Bruynzeel DP. Huidreacties op tandheelkundige materialen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2002;109:233-9.
3. Montgomery R, Stocks SJ, Wilkinson SM. Contact allergy resulting from the use of acrylate nails is increasing in both users and those who are occupationally exposed. *Contact Dermatitis* 2016;74:110-27.
4. Rolls S, Chowdhury MM, Cooper S, et al. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol* 2019;doi: 10.1111. (Epub ahead of print).
5. Stingoni L, Tramontana M, Bianchi L, et al. Contact sensitivity to 2-hydroxyethyl methacrylate in consecutive patients: A 1-year multicentre SIDAPA study. *Contact Dermatitis* 2019; doi: 10.1111 (Epub ahead of print).
6. Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.

SAMENVATTING

De laatste jaren zien we steeds frequenter acrylaatallergie onder nagelstylisten en schoonheidsspecialistes gerelateerd aan het toenemend gebruik van acrylnagels. Over het algemeen betreft het een type 4-allergie. Gezien deze toenemende prevalentie werd recent de 2-hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA) toegevoegd aan de Europese basisserie voor epicutaan allergologisch onderzoek als marker hiervoor. Deze toevoeging zal bijdragen tot het vaker en eerder identificeren van personen met acrylaatallergie. Behandeling en begeleiding kunnen vervolgens eerder geïnitieerd worden.

TREFWOORDEN

2-hydroxyethylmethacrylaat – 2-HEMA – contactallergie – allergen

SUMMARY

During the last couple of years allergy for acrylates is encountered more often amongst nail technicians and beauticians. This is caused by the increased use of acrylate nails. In general type 4 reactions occur. Because of this rise in prevalence, 2-hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) was recently added to the European baseline series for epicutaneous testing as a marker for contact dermatitis to (meth)acrylates. Hereby, acrylate allergy will be detected more often and at an earlier stage and thus management of the patient can then also be initiated earlier.

KEYWORDS

2-hydroxyethyl methacrylate – 2-HEMA – contact dermatitis – allergen

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Richtlijndeskundige Esther van Zuuren over rosacea

Bureau NVDV | Fotografie: Hanno Pijl

De aloude richtlijn rosacea was gebaseerd op een Cochrane review van 2005. Er volgden in de jaren daarna drie updates: in 2011, 2015 en in 2019. Hoog tijd voor een herziening van de NVDV-richtlijn. Die is inmiddels verschenen (zie pagina 27 in dit nummer). Grote gangmaker en inspirator is dermatoloog Esther van Zuuren (LUMC), één van de zelfbenoemde 'drie musketiers'. Een terugblik op de wordingsgeschiedenis van de richtlijn en de nieuwste inzichten.

Van de genoemde Cochrane reviews was je destijds de motor. Wat komt er allemaal bij kijken om een systematische review te schrijven en die vervolgens om te vormen tot een richtlijn. Hoeveel tijd gaat daar wel niet in zitten?

“De huidige richtlijn is volledig gebaseerd op een systematische review, in 2019 gepubliceerd in de *British Journal of Dermatology*. De eerste review werd door ons in 2004 gepubliceerd in de Cochrane Library met 22 gerandomiseerde onderzoeken; onze laatste update bevat er 152. Omdat die review destijds mijn eerste systematische review was, is het altijd een beetje mijn kindje gebleven. Het verrichten van een systematische review kost heel veel tijd en energie. Als ik aan een review werk, ben ik daar gemiddeld 30 à 40 uur per week mee bezig in mijn vrije tijd. Je moet een uitgebreide screening doen met allerlei zoekmachines en in diverse trialregisters. Daarna moet je, samen met een coauteur, checken welke gepubliceerde onderzoeksresultaten aan de inclusiecriteria voldoen. Vaak moeten we ook artikelen vertalen of laten vertalen. Vervolgens moeten we veel details uit de studies halen die we nodig hebben en ook kijken hoe de studies zijn uitgevoerd en of ze netjes gerapporteerd zijn (zogenaamde *risk of bias assessment*). Alle stappen gebeuren door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. We vergelijken alle data met elkaar en proberen zo mogelijk resultaten samen te nemen (*poolen/meta-analyse*).”

OMVANGRIJK

“Vervolgens moet je ook beschrijven hoe zeker je bent van de gevonden resultaten. Dit gebeurt met de GRADE-methodologie. Hierbij kijk je naar de grootte van het effect, het risico op bias van de studies, naar de betrouwbaarheidsintervallen, of de studies in de juiste patiëntenpopulatie gedaan zijn, of de verschillende studies min of meer hetzelfde resultaat laten zien of juist niet (heterogeniteit) en of er een verdenking is op publicatiebias. Voor de verschillende therapieën maak je dan zogenaamde samenvattingstabellen waarin voor iedere uitkomst die het auteursteam van tevoren belangrijk heeft geacht hoe effectief en hoe veilig een bepaalde therapie is (kwaliteit van bewijs). De laatste versie van onze review was in totaal 750 bladzijden en dat hebben we in 6 maanden gedaan. Uiteraard is het geen doen om dit in zijn geheel te lezen en daarom hebben voor de *British Journal Dermatology* een



samenvatting geschreven; daaraan is echter de gehele review als appendix gehangen zodat iedereen alles kan checken. Het voordeel van een goed uitgevoerde systematische review is dat het heel goed kan fungeren als basis voor een richtlijn. Heel veel stukken uit de review hoefden we slechts te vertalen naar het Nederlands. Maar als het komt op aanbevelingen dan wordt er ook weer naar diverse andere dingen gekeken zoals

de balans tussen gunstige effecten en eventuele nadelige effecten, kosten, voorkeuren van patiënten, gebruiksgemak verkrijgbaarheid en dergelijke. Samen met de kwaliteit van bewijs uit de systematische review en de zojuist genoemde andere items kom je dan tot een sterke of een zwakke aanbeveling. En dit kan dan voor een bepaalde therapie zijn of tegen een bepaalde therapie (dat je het middel juist beter niet kan geven). We hebben met onze werkgroep in feite in drie maanden op deze manier na publicatie van de systematische review de conceptrichtlijn kunnen maken. Het was dus echt een 'rapid' guideline. Daarna moeten de andere dermatologen er natuurlijk naar kijken en ook andere betrokken specialisten zoals oogartsen, plastisch chirurgen, huisartsen e.a. Dat laatste kost dan ook natuurlijk weer de nodige tijd en dan worden er aanbevelingen zo nodig aangepast. Inmiddels hebben we dit proces van onze Nederlandse richtlijn rosacea, tezamen met het behandelalgoritme, ook gepubliceerd in de *British Journal of Dermatology*."

Dat alles past in haar leven: "Vanaf 2009 tot vorig jaar was ik heel intensief bezig voor Cochrane. Niet alleen schreef ik meer dan 40 systematische reviews, maar werkte ik ook als Methods editor, en 'GRADE expert'. Door mijn ervaring met evidence-based medicine rolde ik van het een in het ander en nu werk ik ook al vijf jaar als *Recommendations editor* bij DynaMed, en sinds vorig jaar als consultant voor OxfordPharmagenesis en Veritas Health Sciences, onder andere om te helpen bij het uitvoeren van systematische reviews."

HOUVAST BIEDEN

Denk je dat deze richtlijn artsen en patiënten meer houvast biedt? Zijn er onderdelen waarvan je vermoedt dat die op weerstand stuiten of weinig navolging vinden?

"Ik denk dat de aanbevelingen en het behandelalgoritme, alsmede de tabellen met triggers en zelfzorgadviezen, zeker houvast zullen bieden. Daarnaast zijn wellicht nog niet alle dermatologen vertrouwd met de indeling van rosacea op basis van fenotypische kenmerken. Wat het meest op weerstand zal stuiten is, denk ik, het advies om doxycycline 40 mg met vertraagde afgifte voor te schrijven. De studies die verricht zijn, gaan uit van doxycycline 40 mg met vertraagde afgifte verlicht. Daarop zijn ook de effectiviteit en veiligheid gebaseerd. De dosering van 100 mg of het doormidden breken van een tablet van 100 mg zijn niet geregistreerd als behandeling voor rosacea en 50 mg heeft ook geen vertraagde afgifte. Daarnaast heeft 100 mg vier keer zoveel bijwerkingen als de variant met 40 mg; maar omdat 100 mg goedkoper is dan wel een halve tablet ervan, kiezen artsen hier wel vaak voor."

Zou je anderen – dermatologen én patiënten – willen stimuleren om te participeren in richtlijnwerkgroepen? Wat levert dat voor die mensen op?

"Ik vind dat de patiënt altijd centraal moet staan, dan vind ik het ook van essentieel belang dat patiënten participeren. Artsen denken vaak te weten wat patiënten willen en denken maar hebben het vaak bij het verkeerde eind. Daarom is het belangrijk, zeker bij het maken van een richtlijn maar ook bij het inzetten van een behandeling, te weten hoe patiënten er

Artsen denken vaak te weten wat patiënten willen en denken maar hebben het vaak bij het verkeerde eind. Daarom is het belangrijk, zeker bij het maken van een richtlijn maar ook bij het inzetten van een behandeling, te weten hoe patiënten er tegenaan kijken, wat zij belangrijk vinden, wat zij er voor over hebben.

tegenaan kijken, wat zij belangrijk vinden, wat zij er voor over hebben. Al bij aanvang van een richtlijn is de input van patiënten heel belangrijk bij het formuleren van uitgangsvragen. Waar willen zij graag antwoorden op krijgen? Het participeren in een richtlijnwerkgroep kost vaak veel tijd maar je leert er ook erg veel van en ik denk wat dat betreft dat het toch goed is dat iedereen ooit een keer in een richtlijnwerkgroep participeert. Van de andere kant denk ik dat iedereen gewoon moet doen waar hij goed in is; sommigen zijn bijvoorbeeld goed in patiëntenzorg en wat minder goed in richtlijnen maken. Maar als iemand ervoor kiest om aan een richtlijn te gaan werken, moet hij dat ook tot prioriteit verheffen. Anders ontaardt het in een erg langdradig proces en duurt het langer dan twee jaar. Ik werk voor al mijn projecten of het nu reviews zijn of richtlijnen het liefst samen met een klein groepje mensen van wie ik weet dat ze er meerdere keren in de week aan willen en kunnen werken en altijd goed bereikbaar zijn."

Je bent veeleisend ...

Schouderophalend: "Dan gaat het gewoon van begin tot eind als een trein en heeft iedereen er een tevreden gevoel over. Zo heb ik werkelijk heerlijk samengewerkt met Mireille van der Linden en Bernd Arents aan de systematische review en aansluitend de richtlijn. Dagelijks contact, dagelijks eraan gewerkt, we noemden onszelf ook 'de drie musketiers'."

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Over de dermatologische archieven

Op Urk heeft de *Stichting Centrum voor medisch-historische documentatie en medisch erfgoed* sinds de oprichting in 2013 ruimten ingericht voor het bewaren van medisch-historisch materiaal. Sinds februari 2018 heeft de NVDV haar dermatologische-historische verzameling ondergebracht in dit *Trefpunt Medische Geschiedenis*.

Vervolgens zijn de eerste boeken, dissertaties en tijdschriften in maart 2018 naar Urk getransporteerd. Het archief van de vereniging daarentegen huist in Haarlem, bij het Noord-Hollands archief. Hoe staat het met het historische geweten van de NVDV? Een kort vraaggesprek met Auguste Glastra, secretaris van de NVDV-werkgroep Geschiedenis van de dermatologie, daarbij zijdelings ingefluisterd door werkgroepvoorzitter William Faber.

Waarom is gekozen voor Urk?

“Mart van Lieburg, emeritus-hoogleraar medische geschiedenis, huurde op Urk een loods op het industrieterrein, waar hij vele verzamelingen - onder andere de medische bibliotheek van het Koninklijk Instituut voor de Tropen - van een wisse ondergang wist te redden. Bijna alle medisch specialisten, verpleegkundigen, verloskundigen, fysiotherapeuten en farmaceuten kennen dit Trefpunt Medische Geschiedenis en brengen daar hun archief onder. Daarnaast is er ook een verzameling paraferalia van velerlei aard, bijvoorbeeld een antieke apotheek, waardoor het hier en daar ook museale trekken heeft gekregen. Er zijn inmiddels drie goedgevulde loodsen. Verder doet het Trefpunt de naam eer aan: er zijn vergaderingen, lezingen, uitwisselingen op het gebied van medische geschiedenis tussen diverse disciplines, boekpresentaties et cetera.”



De archieftijgers, van achteren naar voren: Johan Toonstra, Auguste Glastra, Marijke den Boer, William Faber en Jannes van Everdingen.

Ontsluiting

Wat ligt daar opgeslagen over de geschiedenis van de dermatologie en de NVDV?

“Zoals ik al zei: het archief van de NVDV (alle beleids- en vergaderstukken) ligt grotendeels in Haarlem opgeslagen. Op Urk staat de dermatologische historische verzameling met ook veel fraaie oude (leer)boeken uit de 19e eeuw.”

Is al dat materiaal goed ontsloten?

“De werkgroep is druk bezig vorm te geven aan deze verzameling en een systeem te bedenken om de boeken te catalogiseren. Belangstellende leden worden van harte uitgenodigd mee te werken en zich bij de werkgroep aan te sluiten!”

Is de locatie toegankelijk voor onze leden? En zo ja, moeten zij zich dan ergens vooraf melden. Zo ja, bij wie?

“Natuurlijk is de locatie openbaar, maar het is prettig als een belangstellend lid vooraf contact opneemt met onze werkgroepvoorzitter William Faber, om wellicht aan te sluiten bij een al ingeplande afspraak op Urk. Melden moet sowieso bij het Trefpunt want de mensen daar plannen zorgvuldig wie wanneer op de betreffende gang werkt; dit in verband met de beperkte ruimte.”

Geen archief is volledig. Wat missen jullie nog?

“Wat het archief betreft: vanaf 1990 is er niet veel. Ook door de voortschrijdende digitalisering, wat problemen oplevert hoe dit te archiveren en toegankelijk te maken. Natuurlijk zijn er vanaf 1896 veel meer stukken geproduceerd dan bewaard, dus wie in eigen kast, kelder of op zolder nog iets vindt: we zijn daar erg blij mee! Wat de verzameling op Urk betreft: mooie boeken zijn welkom, veel mensen ruimen wel eens op. Als men iets aan te bieden heeft, stuur dan bij voorkeur een foto naar de werkgroep. Dan kunnen wij zien of de betreffende werken al aanwezig zijn. Er zijn namelijk al veel duplicaten gevonden in de aangeboden stapels. Daarnaast willen we overbodig transport graag voorkomen. Voor de universiteitsafdelingen: gooi oude boeken niet zomaar in de cliko, maar laat ons eerst kijken. De Rotterdamse en Utrechtse verzamelingen zijn via alerte collega's op die manier gered.”

Is de werkgroep formeel de beheerder van het archief?

“Het archief is overgedragen aan het Noord-Hollands archief en is openbaar. De verzameling op Urk is van de NVDV; de werkgroep geschiedenis beheert deze.”

Hoe vaak komen jullie daar zelf?

“We proberen daar elk kwartaal een dag te werken, overleggen dan ook en genieten dan tevens van een Urker lunch met vis.”

Historische studies

Van wat voor stukken denken jullie: dat is een nadere studie waard? Zit er bijvoorbeeld een mooie opdracht in voor een student geneeskunde of een aios?

“Tja, we zijn al blij dat alles nu een beetje naar onderwerp op de planken ligt ... maar wij denken dat het interessant kan zijn een bepaalde huidziekte te volgen in de tijd, bijvoorbeeld aan de hand van proefschriften. We denken dat we alle Nederlandse proefschriften vanaf het midden van de 19e eeuw op de plank hebben. Natuurlijk zijn er ook veel boeiende leerboeken die een nadere studie waard zijn. Maar er resteert nog veel uitzoekwerk.”

Waar blijven jullie eigen studies op basis van al dat materiaal?

“Het eerste stadium behelst het uitzoekwerk. Pas daarna komt er ruimte voor het opperen van creatieve ideeën. Leden met historische belangstelling en nieuwsgierigheid naar het verleden van de NVDV kunnen op beide locaties (Urk en Haarlem) hun slag slaan.”

Glastra staat bekend om haar enthousiasmerend vermogen. Zo blijkt opnieuw: “De werkgroep roept belangstellende leden op zich aan te sluiten. Ook het contact met collega’s uit verschillende disciplines, zoals dat mogelijk is in het Trefpunt, is heel waardevol en leidt tot goede ideeën. Daarnaast biedt het lidmaatschap van de Nederlandse Vereniging voor Medische Geschiedenis interessante perspectieven. Er worden boeiende bijeenkomsten en cursussen georganiseerd. Geschiedenis is niet stoffig maar heel levendig!



Varia

Frisch = fresh

Het kon de hygiënisten uit de 19e eeuw niet schoon genoeg zijn. Rond 1870 introduceerde men in Engeland de eerste groot-schalige reclamecampagne rond het merk Pears' Soap. De Nederlandse arts Huet had in zijn boekje over de huid tien jaar eerder aangedrongen op het goed wassen van de huid en benadrukte het belang daarvan voor lichaam en geest: ‘Wie uwer heeft het niet ondervonden, hoe een frisch bad, eene voldoende reiniging van lichaam opwekkend en verlevendigd werkt op ons gemoed? Ja - laat ik het zeggen - hoe men zich dan min of meer schaamt over zichzelf, terwijl na eene reiniging een verhoogd gevoel van eigenwaarde daarvoor plaats maakt.’





VADV-Mentorstipendium

Ervaringen 2019

Het VADV-Mentorstipendium wil excellente en proactieve aios-dermatologie de kans geven zich te profileren en professioneel te ontwikkelen in een interessegebied. In dit kader kiest de aios een mentor en verdiept hij/zij zich in diens werkveld. Dit kan medisch-inhoudelijk binnen de dermatologie zijn, maar ook binnen een ander vakgebied. Het betreft primair gebieden waarin de reguliere opleiding niet voorziet en is juist bedoeld voor projecten die anders niet tot stand komen door reisafstand, financiering of spreekuurverplichtingen. Het initieert bovendien een langdurige relatie tussen mentor en protégé en leiderschapspotentie bij de aios door ontplooiing van bepaalde activiteiten tijdens de opleiding.

De VADV stelt samen met de NVDV een beurs van maximaal 1000 euro beschikbaar voor de aios als vergoeding voor reizen en verblijfskosten. Er worden per jaar maximaal drie mentorstipendia gehonoreerd, waarbij de aanmeldingen worden beoordeeld door de commissie VADV-Mentorstipendium. De mentorstipendia worden tijdens de jaarlijkse Dermatologedagen uitgereikt.

De duur van het VADV-Mentorstipendium bedraagt twee weken. Deze tijd kan aaneengesloten ingezet worden, maar mag ook opgedeeld worden. De aios moet bereid zijn op de

VADV-aios dag in het daaropvolgend jaar een voordracht te houden over het betreffende stipendium en een stukje te schrijven voor het tijdschrift.

De aanvragen worden beoordeeld door de commissie VADV-Mentorstipendium:

- Mevrouw B. Horváth, afgevaardigd vanuit het Concilium NVDV, voorzitter jury, voorzitter COCOM
- Mevrouw C.L.M. van Hees, voorzitter NVDV
- Mevrouw I.M.G.J. Bronckers, voorzitter VADV

Beroepsbelangen

M.C. Urgert

Aios dermatologie UMCG, Groningen

In de afgelopen jaren ben ik als dermatoloog in opleiding in het UMCG vakinhoudelijk breed ontwikkeld, zowel klinisch redenerend als dermatochirurgisch. Louter medisch inhoudelijk bekwaam zijn, is echter onvoldoende; een bredere kennis van het beroep dermatoloog is noodzakelijk. Er zijn veel veranderingen gaande in de zorg en daarmee ook in ons vakgebied. Het mentorstipendium biedt een unieke mogelijkheid om vakoverstijgend meer ervaring op te doen. Tijdens mijn baan als arts-onderzoeker bij de NVDV in 2014 mocht ik al kennis maken met het bestuur van de NVDV, de vele commissies zoals de BBC, en de Federatie Medisch Specialisten. Die ervaring onderstreepte het belang van een bredere kennisontwikkeling.

Het afgelopen jaar mocht ik één van de drie VADV-mentorstipendia ontvangen, met als onderwerp de Beroepsbelangencommissie (BBC) van de NVDV, onder begeleiding van dr. Saskia de Mare, voorzitter van de BBC en Beleidsadviseur beroepsbelangen.

Wat houdt dit mentorstipendium in? Tot nu toe heb ik verschillende vergaderingen bijgewoond over uiteenlopende onderwerpen: de normtijden, een bestuursvergadering van de NVDV alsmede bijeenkomsten met stakeholders over, onder andere, de normtijden binnen de dermatologie. Daarnaast bijvoorbeeld ook het bijwonen van de recente themamiddag 'netwerkgeneeskunde' van de NVDV, waarbij verschillende ideeën aan de orde kwamen over onder andere de rol van de dermatoloog in anderhalvelijnszorg en de ontwikkelingen in e-health. Het is bijzonder om op deze manier een kijkje in de keuken van onze beroepsvereniging te mogen nemen, met specifieke focus op de beroepsbelangen. Dat alles onder begeleiding van een mentor met zeer veel expertise op dit gebied. Kortom, een rijkgeschakeerde mentorstage en een mooie kans tot verdere verdieping in een vakoverstijgend onderwerp. In zijn geheel een bijdrage die mijn ontwikkeling als dermatoloog i.o. ten goede komt.

CORRESPONDENTIEADRES

Merel Urgert

E-mail: m.c.urgert@umcg.nl

Vulvopathologie

K. van Mierlo

Aios dermatologie LUMC, Leiden

In de periode van juli tot december 2019 heb ik een dagdeel per week meegekeken tijdens het spreekuur van dr. Ter Harmsel in de Rooseveltkliniek te Leiden. Als gynaecoloog met aandachtsgebied vulvopathologie behandelt hij vrouwen met vulvovaginale problematiek zoals lichen sclerosus, eczeem en lichen planus. Door zijn jarenlange samenwerking met dermatoloog Colette van Hees op de vulvapolikliniek in Delft, heeft hij naast kennis van gynaecologie en seksuologie, ook veel kennis over de huid in het algemeen, de soorten zalven en optimale smeerschema's. Enkele aanvullende redenen waarom ik deze stage bij hem wilde volgen, was het leren van een probleemgerichte anamnese, diagnostiek en herkenning van vulvovaginale ziektebeelden, waarbij respect en openheid in het gesprek op de voorgrond staan.

Op al deze punten is de stage geslaagd. Door bovenstaande huidafwijkingen veel te zien, heb ik nu een beter beeld van de verschillende uitingsvormen en kan ik het lichamelijke onderzoek op systematische wijze uitvoeren, het huidbeeld herkennen en een beleid voorstellen. Misschien nog wel leerzamer was de interactie tussen arts en patiënte, waardoor ik hand-

vatten kreeg voor het voeren van een prettig gesprek voor en na het lichamenlijk onderzoek, het creëren van een vertrouwde sfeer bij dit intieme onderwerp en het onderkennen van de impact van de ziekte op het (seks)leven van de patiënten.

Naar aanleiding van de stage mocht ik het internationale congres en de *postgraduate* course voor vulvovaginale ziekten in Turijn bijwonen, waar bovenstaande onderwerpen en andere zaken centraal stonden, zoals seksuologie en bekkenfysiotherapie, het bespreekbaar maken van vulvovaginale aandoeningen onder patiënten en artsen, en het vaginaal microbiom. Het was indrukwekkend te zien hoe zorgverleners van over de hele wereld met passie proberen de zorg voor vrouwen met een vulvovaginale aandoening te verbeteren, van elkaar te leren en onderzoek te doen. Dit heeft me nog verder gesterkt om hieraan te willen bijdragen, tijdens en na de opleiding.

Het mentorstipendium heeft ervoor gezorgd dat ik een fantastische stage kon lopen, veel kennis, kunde en nieuwe ervaringen kon opdoen omtrent dit onderwerp, en een begin kon maken met het opbouwen van een netwerk.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim van Mierlo

E-mail: k.m.c.van_mierlo@lumc.nl

Nagelziekten en -chirurgie

N. Ramakers

Aios dermatologie MUMC, Maastricht

Gedurende de maanden november 2019 t/m januari 2020 kon ik dankzij het mentorstipendium 1 keer per week bij de afdeling dermatologie van het Radboudumc terecht voor verdieping in nagelziekten en -chirurgie, onder begeleiding van dr. Marcel Pasch. Het mentorstipendium vroeg ik aan vanwege een grote interesse in nagelziekten en -chirurgie maar onvoldoende kennis en kunde hieromtrent. Derhalve was dit een mooie gelegenheid om van een specialist in een ander academisch centrum te kunnen leren. De stage werd ingericht met wekelijks afwisselend nagelsprekuren en nagel-OK. Daarnaast heb ik wekelijks enkele casus voorbereid om te bespreken voor grotere bewustwording inzake nagelproblematiek. Na afloop van deze verdiepingsstage zal ik mijn opgedane kennis in het academisch centrum waar ik mijn opleiding volg (MUMC+) presenteren zodat ook mijn collega's

profijt hebben van de opgedane kennis. Het volgen van een mentorstipendium zou ik ten eerste aan andere aios aanraden vanwege de mogelijkheid tot verdere ontwikkeling via aanvullende verdieping, ook buiten het eigen academische opleidingscentrum.

CORRESPONDENTIEADRES

Nadine Ramakers

E-mail: nadine.ramakers@mumc.nl



Inge Bronckers

Fotografie: Rob Bronckers

Geen mens is zonder dromen. Zo ook Inge Bronckers (31). Een geboren Brabantse met internationale ziel, momenteel derdejaars aios in het Radboudumc Nijmegen, en sinds juli 2019 voorzitter van de VADV.

Wat was als klein meisje je toekomstdroom?

“Topsporter. Ik was al op jonge leeftijd vaak op het hockeyveld te vinden. Trainen, competitie spelen op landelijk niveau. Ik was ontzettend fanatiek en wisselde na enkele jaren van hockeyclub om frequenter en op hoger niveau te kunnen trainen. Hoewel ik een goaltjesdief was, realiseerde ik me het belang van een goede opleiding/studie. Ik werd toegelaten tot de opleiding geneeskunde en vanaf dat moment wist ik het zeker – dokter *it is!*”

Sporten blijft echter een favoriete bezigheid: “tennisen, hockey en een enkele keer skiën” net als alledaagse dingen als “bijkletsen met vriendinnen, samen koken of een weekendje erop uit met mijn vriend. Mijn zusje woont in Zwitserland; een weekend naar de sneeuw of shoppen in Zürich is dan heel verleidelijk.”

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

“Een latere liefde. Tijdens de bachelor fase had kindergeneeskunde, neonatologie in het bijzonder, mijn interesse. Ik kwam in contact met een neonatoloog in het Radboudumc en kreeg de kans om nog voor mijn coschappen gedurende een jaar een research-fellowship neonatologie te doen aan Cambridge University. Een geweldige en ontzettend leerzame ervaring. Tijdens mijn coschappen maakte ik kennis met de combinatie van beschouwend en snijdend, de diversiteit binnen het vak dermatologie tijdens mijn coschap in het Jeroen Bosch Ziekenhuis, en daarna draaide de wind. Dermatologie is in alle opzichten mijn vak.”

VUURDOOP

Kinderdermatologie heeft je speciale belangstelling: waar komt die fascinatie vandaan? Wat is het onderwerp van je proefschrift precies?

“Mijn proefschrift spitst zich toe op systemische behandelingen voor (ernstige) psoriasis bij kinderen en het definiëren van mogelijke voorspellers voor ziekte-ernst in deze populatie. Ik kwam in mijn laatste studiejaar in contact met Marieke Seyger, (kinder)dermatoloog in het Radboudumc. Via haar ontstond ook het contact met Amy Paller, een vooraanstaande kinderdermatoloog aan Northwestern University Medical Center, Chicago. Ik kan me nog goed herinneren dat we voor het eerst bijeen zaten tijdens de European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) meeting in Kiel, brainstormen over de internationale studie waaraan uiteindelijk twintig centra wereldwijd zouden deelnemen. Ik vertrok voor vier maanden naar Chicago, werkte 24/7 aan het onderzoek dat uiteindelijk mijn promotieonderzoek zou gaan worden en draaide tevens kinderdermatologie spreekuren. Een vuurdoop.” In dit antwoord schuift Marieke Seyger in beeld: “We zeggen wel eens



Inge Bronckers: “een dosis gedrevenheid, oprechte interesse en nieuwsgierigheid.”

gekscherend tegen elkaar dat ik haar tweede dochter ben en zij mijn tweede moeder. Zo voelt het ook af en toe. We hebben vanaf het eerste uur ontzettend intensief samengewerkt op onderzoeksgebied en inmiddels ook in de kliniek, maar ook heel veel gelachen. Dat is ook haar kracht. Marieke heeft een enorm hart voor het vak. Dat waardeer ik enorm.”

Hoe ben je in het VADV-bestuur gerold?

Koffiemomenten blijken doorslaggevend: “Daar maakte Lieke Stolman-Lamboog, inmiddels werkzaam als dermatoloog in het Streekliekenhuis Koningin Beatrix, mij op zaterdagochtenden warm voor een bestuursfunctie. Het mogen organiseren van en meedenken over logistieke en vakinhoudelijke zaken die voor de aios dermatologie belangrijk zijn: daar zet ik mij de komende jaren graag voor in.”

Welke lessen heb je als voorzitter inmiddels al geleerd?

“Focus. Durf ‘nee’ te zeggen, want zodra je dingen half doet, komt er niks van terecht. Mijn combinatie van bezigheden dwingt me tot keuzes maken en vaker ‘nee’ te zeggen.”

Wat is de belangrijkste functie van de VADV? Wat zijn jullie prioriteiten?

“De VADV dient primair de belangen van de aios dermatologie te behartigen, zowel binnen de NVDV als bij externe organisaties, zoals *De Jonge Specialist*. Daarnaast organiseren wij de landelijke aios-dag dermatologie, wordt jaarlijks het VADV-mentorstipendium toegekend en is de manpowerplanning een terugkerend punt van aandacht.”

Ze vervolgt: “Wat absoluut prioriteit heeft, is de professionalisering en zichtbaarheid van de VADV. Zonder zichtbaarheid kan de VADV niet groeien, noch het maximale betekenen voor collega’s.”

Ben je een medicus practicus of meer een onderzoeker en/of beleidstijger?

“De combinatie van alle drie. Klinkt misschien cliché maar het is zo. Dat maakt ook precies waarom ik mijn opleiding combineer met mijn promotieonderzoek en VADV-voorzitterschap. Die combinatie kan alleen slagen met een dosis gedrevenheid, oprechte interesse en nieuwsgierigheid. En past ook bij mijn uitgangspunt ‘iets goed doen of niet doen’.

LAND ROVER

Waarvoor mogen ze je ‘s nachts wakker maken?

“Skiën (en après-ski)! Ik ben opgegroeid met wintersport en skiën vanaf mijn derde jaar. Wintersport is inmiddels uitgegroeid tot een ware familietraditie. Hoe vol de agenda’s ook zijn, ieder jaar gaan we een weekje met z’n allen naar de sneeuw.”

Wat is je guilty pleasure?

“Auto’s, absoluut. Klinkt niet typisch vrouwelijk, maar ik hou van stoere auto’s, rijd ook graag en veel. Ik werd onlangs uitgenodigd voor een *Land Rover Experience-tour*, een dag off-road rijden met de nieuwe Land Rover modellen. Fantastisch.”