

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

Dr. M.W. Bekkenk (Domeingroep pigmentstoornissen)
Dr. A.M. van Coevorden (Domeingroep cosmetische dermatologie)
P.K. Dikrama (Domeingroep haar & nagels)
Dr. M.B.A. van Doorn (Domeingroep inflammatoire dermatosen)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
M. Tebbe-Gholami (Domeingroep oncologie)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGRUP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
F.M. Homan
Dr. M. Kroon
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen
J. Zweegers

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)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponsele

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.

INHOUD

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVDV, AMSTERDAM UMC, 6 NOVEMBER 2020

Gastredacteuren NTVDV: M.V. Starink, E.J.M. van Leent, M.A. de Rie
Secretariële ondersteuning: C.C. de Renner

3 Voorwoord

4 Programma

PIGMENTCELPATHOLOGIE

- 6 Weefselresidente T-geheugencellen in vitiligo en melanoom
- 9 Vitiligo: therapie nu en in de toekomst
- 12 De schemerzone in de diagnostiek van melanocytopathologie
- 17 Een pil tegen melasma

EVIDENCE BASED DERMATOLOGIE

- 20 Gezamenlijke besluitvorming in vogelvlucht
- 23 Gebruik van uitkomstparameters in de praktijk
- 26 Bewijs uit registratiestudies voor atopisch eczeem

PSYCHODERMATOLOGIE

- 30 Signaleren van psychosociale comorbiditeit bij chronische huidaandoeningen via eHealth
- 34 Bloed, zweet en tranen
- 37 Infestatiewaan, een glasharde overtuiging
- 40 Een hyperfocus op de huid: Body Dysmorphic Disorder in de dermatologie

INFECTIEZIEKTEN

- 43 Mutilerende primaire inoculatie tuberculose
- 47 Als een kat in de kelder: een occult anuscarcinoom en het belang van het rectale toucher bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen met anale dysplasie

AIOS PROGRAMMA

- 50 De dermatoloog van de toekomst

ALLERGOLOGIE

- 53 Diagnostiek bij chronische urticaria: to do or not to do?
- 56 De Tatooepoli: kliniek en onderzoek
- 60 Metalen en type-1 allergieën
- 63 Allergenen die voor ons allen relevant zijn

VERENIGING

- 66 VADV: Enquête werkdruk en burn-out aios dermatologie
- 69 Overpeinzing van een opleider: commentaar bij enquête VADV
- 70 Leidraad: De dermatoloog als medisch adviseur van een huidpatiëntenvereniging
- 71 Nieuwe consultkaart: Systemische behandeling van psoriasis
- 72 Maak kennis met ... Rinke Borgonjen

ILLUSTRATIE OMSLAG

Eric Coolen.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde

informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

LIFE CHANGES



If you like
Stelara,
you will love
Tremfya

TREMFYA® vergroot zowel de kans
op PASI 90 als PASI 100 respons
in vergelijking met Stelara®¹

- ✓ Tremfya heeft een vergelijkbaar
bijwerkingenprofiel als Stelara²
- ✓ Tremfya dosering is onafhankelijk
van lichaamsgewicht³
- ✓ Tremfya is beschikbaar in de
patiëntvriendelijke One Press⁴

Tremfya is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Stelara (ustekinumab) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat (MTX) of PUVA (psoraleen en ultraviolet A).

Stelara (ustekinumab) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescente patiënten van 6 jaar en ouder, bij wie andere systemische therapieën of fototherapieën geen adequate controle geven, of die daarvoor een intolerantie hebben.

Referenties en verkorte productinformatie van Tremfya en Stelara staan elders in deze uitgave.

 **Tremfya®**
(guselkumab)



© Janssen-Cilag B.V. – CP-166211 – 02-jul-2020

Janssen-Cilag B.V.

janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



R. Hoekzema¹, M.A. de Rie¹ | Fotografie: Marjolein Wintzen

Negen jaar geleden, toen ons werd gevraagd om de afdelingen dermatologie van AMC en VUmc als duo te besturen, hadden beide academische centra al plannen voor nadere samenwerking. Daarvoor werd de diplomatieke term 'alliantie' gebruikt, het beladen 'F-woord' (fusie) werd destijds nog niet uitgesproken uit zorg voor onrust en verzet aan weerszijden van de Amstel. De twee raden van bestuur organiseerden in die jaren regelmatig alliantiebijeenkomsten (altijd op een neutrale locatie), aan de hand van werkdocumenten met ambitieuze titels als *Op weg naar excellentie*.

Bij de voorbereidingen van de laatste wetenschappelijke vergaderingen van VUmc (juni 2015) respectievelijk AMC (juni 2016) beseften wij dat een volgende keer waarschijnlijk zou plaatsvinden ná de bestuurlijke fusie. Daarop anticiperend hadden onze afdelingen al enkele jaren een pioniersrol in de alliantie vervuld door het uitwisselen van zorg- en opleidingsonderdelen. Ook maakten wij in die periode plannen om de huisarts-verwezen dermatologische zorg van AMC en VUmc - en daarmee een deel van de opleiding - buiten de academische muren te organiseren: dit resulteerde op 2 januari 2018 in de opening van het Huid Medisch Centrum, een joint venture met Centrum Oosterwal.

Op 7 juni 2018 werd de fusie tot Amsterdam UMC beklonken, waarmee het voor de (eveneens gefuseerde) Raad van Bestuur legitiem werd om afdelingen strategisch over de locaties AMC en VUmc te verplaatsen, rekening houdend met bestaande en voor de toekomst gewenste locatieprofielen. Dermatologie werd aangewezen voor de eerste 'lateralisatie-wave', gepland voor eind 2018/begin 2019 (momenteel wordt lateralisatie-wave 3 voorbereid). Inmiddels is op locatie AMC sprake van een geïntegreerde afdeling dermatologie, met één opleiding tot dermatoloog, geconcentreerde researchactiviteiten en een gezamenlijk coschap voor studenten van UVA en VU.

Wel vereiste de lateralisatie nieuwe (soms moeilijke) keuzes, vanwege het opgetelde (te) grote aantal klinische expertisegebieden. Pigmentcelpathologie, *evidence-based* dermatologie, allergologie en infectieziekten zijn wetenschappelijk gezien onze belangrijkste speerpunten en vullen vandaag vanzelfsprekend sessies in het programma. Vanwege de unieke supra-regionale functie heeft ook de psychodermatologie een plaats gekregen. Tenslotte hebben wij onze aios gevraagd om geheel naar eigen keuze een blok voor hun rekening te nemen.



Het synchroon roeiend team symboliseert het samengaan van de twee academische afdelingen, laverend tussen beide zijden van de Amstel.

Door COVID-19 kon onze wetenschappelijke vergadering helaas niet als *live* bijeenkomst op de geplande datum van 12 juni plaatsvinden. Wij hopen dat de webinar die wij als alternatief voor u samenstelden, als voldoende leerzaam wordt ervaren. Het sociale samenzijn met lunch en borrel na afloop zal moeten wachten tot betere (lees: gevaccineerde) tijden.

CORRESPONDENTIEADRESSEN

Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@amsterdamumc.nl

Menno de Rie

E-mail: m.a.derie@amsterdamumc.nl

¹ Hoogleraar en afdelingshoofd Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

9.00 - 9.30	Ontvangst	11.30	Bloed zweet en tranen <i>J.E. Lommerts, C. Chandeck, M.A. Middelkamp Hup, P.M.H.J. Kemperman</i>
9.30 - 9.40	Opening		
9.40 - 10.20	PIGMENTCELPATHOLOGIE <i>Sessievoorzitters: M.W. Bekkenk en A. Wolkerstorfer</i>	11.40	Infestatiewaan, een glasharde overtuiging <i>A.S.H.J. Lokin, M.J. van de Kieft, P.M.H.J. Kemperman</i>
	9.40 Weefselresidente T-geheugencellen in vitiligo en melanoom <i>T.R. Matos, M. Willemsen, M.W. Bekkenk, W.J. Bakker, R.M. Luiten</i>	11.50	Een hyperfocus op de huid, BDD bij de dermatologie <i>M.M. van der Pol, N.C.C. Vulink, P.M.J.H. Kemperman</i>
	9.48 Therapie van vitiligo, nu en de toekomst <i>V.S. Narayan, R.M. Luiten, A. Wolkerstorfer, M.W. Bekkenk</i>	12.00 - 13.00	Huishoudelijke vergadering NVDV
	9.56 De schemerzone in de diagnostiek van melanocytopathologie <i>Y.S. Elshot, S.E. Uitentuis, R.M. Luiten, A. Wolkerstorfer, M.W. Bekkenk</i>	13.00 - 14.00	Lunch
	10.04 Een pil tegen melasma <i>A.S.H.J. Lokin, S.E. Uitentuis, A. Wolkerstorfer, M.W. Bekkenk. Spreker: S.E. Uitentuis</i>	14.00 - 14.40	INFECTIEZIEKTEN <i>Sessievoorzitter: H.J.C. de Vries</i>
	10.12 Discussie	14.00	Inleiding <i>H.J.C. de Vries</i>
10.20 - 11.00	EVIDENCE-BASED DERMATOLOGIE <i>Sessievoorzitter: P.I. Spuls</i>	14.05	Mutillerende primaire inoculaire tuberculose <i>J. Sillevs Smitt, N. Weil, H.J.C. de Vries</i>
	10.20 Gezamenlijke besluitvorming bij psoriasis en eczeem: hoe te implementeren in de tweedelij <i>A.M. van Huizen, G.E. van der Kraaij, M. Vermeulen, P.I. Spuls</i>	14:22	Anuscarcinoom: de kat in de kelder <i>E.J. Kuyvenhoven</i>
	10.30 Gebruik van uitkomstparameters in de klinische praktijk <i>P.I. Spuls, A.C. Fledderus, L.A.A. Gerbens</i>	14.40 - 15.20	AIOS PROGRAMMA <i>Sessievoorzitters: L.A.A. Gerbens, J.E. Lommerts, J.L. Klatte</i>
	10.45 Bewijs uit registratiestudies voor atopisch eczeem <i>AL. Bosma, L.A.A. Gerbens, M.A. Middelkamp Hup, P.I. Spuls</i>	14.40	De juiste zorg op de juiste plaats <i>S. Repping</i>
11.00 - 11.30	Koffie / theepauze	15.20 - 15.50	Koffie / theepauze
11.20 - 12.00	PSYCHODERMATOLOGIE <i>Sessievoorzitter: P.M.J.H. Kemperman</i>	15.50 - 16.30	ALLERGOLOGIE <i>Sessievoorzitter T. Rustemeyer</i>
	11.20 Signaleren van psychosociale comorbiditeit bij chronische huidaandoeningen middels eHealth. Een praktijkvoorbeeld <i>T. Blom, J.E. Arends, P.M.J.H. Kemperman</i>	15.50	Diagnostiek bij chronische urticaria: to do or not to do? <i>S.M. Franken, E.M. de Boer, T. Rustemeyer</i>
		16.00	De Tattoopoli: kliniek en onderzoek <i>S.A.S. van der Bent, K.I. Maijer, A. Wolkerstorfer, T. Rustemeyer</i>
		16.10	Type-1 allergieën voor metalen in de arbeidsdermatologie <i>G.J. de Groene</i>
		16.20	Nieuwe allergenen die voor ons allemaal relevant zijn <i>T. Rustemeyer</i>
		16.30 - 17.00	Afsluiting



De artsen en onderzoekers van de afdeling Dermatologie Amsterdam UMC.

- | | | | | |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1. Karin Goossens | 14. Patrick Kemperman | 27. Anna van Haersma de With | 40. Nils Veersema | 53. Marcel Teunissen |
| 2. Julia Klatte | 15. Edwin van Leent | 28. Louise Gerbens | 41. Yannick Elshot | 54. Wouter Ouwkerk |
| 3. Josephine Sillevius Smitt | 16. Thomas Rustemeyer | 29. Arne Meesters | 42. Pina Middelkamp Hup | 55. Karen Majjer |
| 4. Annelies Lommerts | 17. Sylvie Franken | 30. Mandy Kleipool | 43. Alexander Lokin | 56. Menno Gastra |
| 5. Menno de Rie | 18. Yoony Gent | 31. Celine Busard | 44. Markus Starink | 57. Albert Wolkerstorfer |
| 6. Rick Hoekzema | 19. Nicole Hendrix | 32. Vidhya Narayan | 45. Marcel Bekkenk | 58. Thijs Siegenbeek |
| 7. Mireille van der Linden | 20. Angela Bosma | 33. Myrna Bakker | 46. Frederike Fransen | 59. Gayle van der Kraaij |
| 8. Darryl Tio | 21. Sebastiaan van der Bent | 34. Huei Liem | 47. Dennis Hack | 60. Marjolein Wintzen |
| 9. Ellen Hamers | 22. Henry de Vries | 35. Mijke Hofhuis | 48. Ramon van der Zee | |
| 10. Sanne Uitentuis | 23. Tiago Matos | 36. Charlotte Chandeck | 49. Rosanna Kuin | |
| 11. Bart Nanninga | 24. Jan Mekkes | 37. Walbert Bakker | 50. Dave van der Zwaan | |
| 12. Phyllis Spuls | 25. Rosalie Luiten | 38. Astrid van Huizen | 51. Hannah Verhagen | |
| 13. Marcella Willemsen | 26. Lisette van Rooyen | 39. Annelie Musters | 52. Irene Holtslag | |

*Foto: Frank Wiersema,
bewerking: Renée Hoekzema*



Weefselresidente T-geheugencellen in vitiligo en melanoom

T.R. Matos¹, M. Willemsen², M.W. Bekkenk³, W.J. Bakker⁴, R.M. Luiten⁵

Tot voor kort werd gedacht dat T-cellen constant circuleren door bloed en lymfe op zoek naar ziekteverwekkers en kwaadaardige cellen. In de afgelopen decennia is er echter bewijs gevonden voor een populatie T-geheugencellen die niet circuleren, maar aanwezig blijven in perifere weefsels, waaronder de huid. Deze weefselresidente T-geheugencellen (afgekort tot TRM-cellen) werken als alarmerende sensoren, doden geïnfecteerde cellen en bieden een lokaal geheugen dat zich wijd kan verspreiden wanneer het weefsel opnieuw wordt geïnfecteerd met dezelfde ziekteverwekker. [1,2] Echter, wanneer de TRM-cellen in de huid niet goed werken, kunnen ze bijdragen aan verschillende huidaandoeningen, waaronder psoriasis, allergische contactdermatitis, cutaan T-cellymfoom en vitiligo. [2,3]

Het is waarschijnlijk dat autoreactieve TRM-cellen in vitiligo-laesies bijdragen aan de ontwikkeling en het ziekteverloop van vitiligo. [4] Het lijkt daarom aantrekkelijk een behandelingsstrategie te ontwikkelen die gericht is op deze cutane TRM-cellen. Uit muismodellen is gebleken dat het blokkeren van de vorming en het functioneren van TRM-cellen op efficiënte wijze het doden van melanocyten remt. [5,6] Verder onderzoek zal uitwijzen of deze behandelingsstrategieën effectief kunnen zijn voor de behandeling van vitiligopatiënten.

Auto-immuniteit en tumor immunologie zijn vaak gerelateerd, zoals geïllustreerd door de associatie tussen vitiligo en melanoom. Een specifieke immuunrespons kan zowel leiden tot het doden van melanoomcellen als ook het bevorderen van vitiligo, zowel bij muizen als bij mensen. Omgekeerd is de kans dat vitiligopatiënten melanoom ontwikkelen drie keer kleiner dan bij mensen met een gezonde huid. [7] Manipulatie van TRM-cellen lijkt ook succesvol te zijn voor het optimaliseren

van een anti-tumor immuunrespons. [4] Recentelijk onderzoek laat zien dat inductie van melanoom-reactieve TRM-cellen nodig is om effectieve bescherming tegen tumorgroei te bereiken. Vaccinatiestrategieën hebben met succes TRM-cel populaties gegenereerd die tumorgroei kunnen remmen in muismodellen met melanoom. [8-11] Deze therapieën vereisen echter nog aanvullend experimenteel onderzoek om meer inzicht te krijgen in het exacte fenotype en de functie van TRM-cellen bij muizen en mensen. Daarnaast is het cruciaal om de gegevens van muisexperimenten te valideren in klinische studies bij patiënten om het potentieel van behandelingsstrategieën gericht op TRM-cellen te kunnen inschatten. Nu meer kennis beschikbaar komt over de betrokkenheid van TRM-cellen bij auto-immuniteit en kanker, zal toekomstig onderzoek zich richten op het overwinnen van barrières om effectief TRM-cellen te blokkeren dan wel te induceren in de behandeling van vitiligo en melanoom.

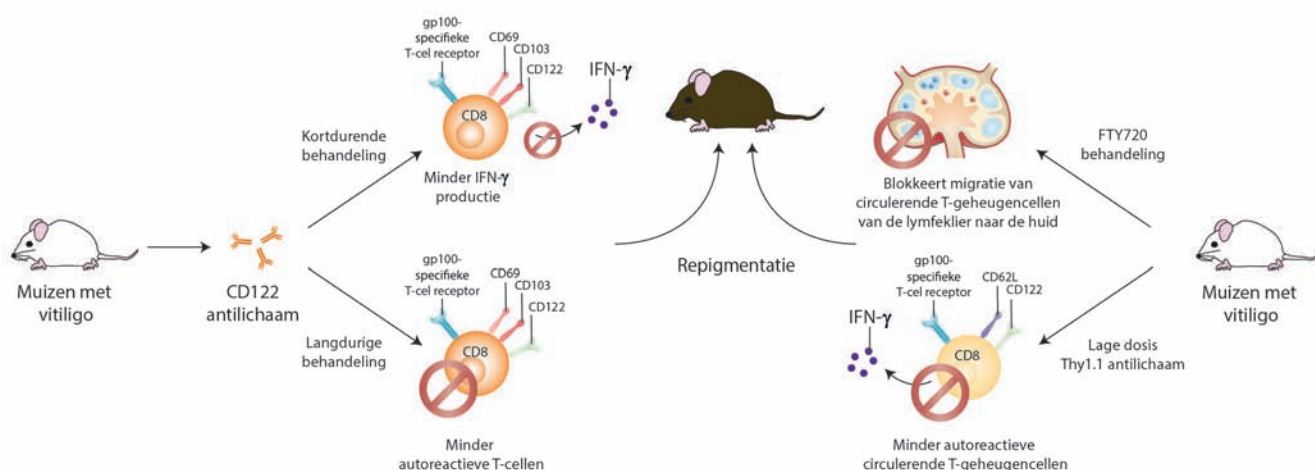
¹ Aios dermatologie en arts-onderzoeker, Amsterdam UMC

² Promovendus, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

⁴ Kanker onderzoeker / assistant professor, Amsterdam UMC

⁵ Hoogleraar en hoofd van het Laboratorium Experimentele Dermatologie, Amsterdam UMC



Richmond, Strassner, Zapata et al. 2018

Richmond, Strassner, Rashighi et al. 2018

Figuur. Therapeutische interventie bij vitiligo [6]

Twee muisstudies tonen aan dat behandelingen gericht op cutane TRM-cellen depigmentatie bij muizen met gevorderde vitiligo kan omkeren. Het linker model laat zien dat TRM-cellen een specifiek deel van de IL-15 receptor, namelijk CD122, tot expressie brengen en dat behandeling met een antilichaam gericht tegen CD122 leidt tot repigmentatie. Kortetermijnbehandeling leidde tot minder IFN- γ -productie door de TRM-cellen, lange termijn behandeling leidde zelfs tot minder autoreactieve TRM-cellen en andere T-geheugencellen. Het rechter model laat zien dat TRM-cellen en circulerende T-geheugencellen samenwerken voor het in standhouden van vitiligo. Vitiligomuizen behandeld met FTY20 (blokkeert migratie van T-cellen in de huid) of een lage dosis Thy1.1-antilichaam (leidt tot uitputting van circulerende T-geheugencellen) vertoonden na behandeling tekenen van repigmentatie.

LITERATUUR

- Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Science Translational Medicine*. 2015;7:279ra39.
- Dijkgraaf FE, Matos TR, Hoogenboezem M, et al. Tissue patrol by resident memory CD8+ T cells in human skin. *Nat Immunol*. 2019;20: 756-64.
- Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing alphabeta T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127:4031-41.
- Willemsen M, Linkute R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019; 32:612-22.
- Richmond JM, Strassner JP, Rashighi M, et al. Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2019;139:769-78.
- Richmond JM, Strassner JP, Zapata L Jr, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Science Translational Medicine*. 2018;10:450.
- Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013;168:162-71.
- Malik BT, Byrne KT, Vella JL, et al. Resident memory T cells in the skin mediate durable immunity to melanoma. *Sci Immunol*. 2017;2:10.
- Enamorado M, Iborra S, Priego E, et al. Enhanced anti-tumour immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8+ T cells. *Nat Commun*. 2017;8:16073.
- Gálvez-Cancino F, López E, Menares E, et al. Vaccination-induced skin-resident memory CD8+ T cells mediate strong protection against cutaneous melanoma. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1442163.
- Park SL, Buzzai A, Rautela J, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells promote melanoma-immune equilibrium in skin. *Nature*. 2018; 565:366-71.

SAMENVATTING

T-geheugencellen (TRM) werken als alarmerende sensoren en bieden een lokaal geheugen dat zich wijd kan verspreiden wanneer het weefsel opnieuw wordt geïnfecteerd met dezelfde ziekteverwekker. Echter, wanneer de TRM-cellen in de huid niet goed werken, kunnen ze bijdragen aan verschillende huidaandoeningen, waaronder psoriasis, allergische contactdermatitis, cutaan T-cellymfoom en vitiligo. Het lijkt daarom aantrekkelijk een behandelingsstrategie te ontwikkelen, gericht op deze TRM-cellen. Manipulatie van TRM-cellen lijkt ook succesvol te zijn voor het optimaliseren van een anti-tumor immuunrespons. Recentelijk onderzoek laat zien dat inductie van melanoom-reactieve TRM-cellen nodig is om effectieve bescherming tegen tumorgroei te bereiken. Vaccinatiestrategieën hebben met succes TRM-cel populaties gegenereerd die tumorgroei kunnen remmen in muismodellen met melanoom. Nu meer kennis beschikbaar komt over de betrokkenheid van TRM-cellen, zal toekomstig onderzoek zich richten op het overwinnen van barrières om effectief TRM-cellen te blokkeren dan wel te induceren in de behandeling van respectievelijk vitiligo en melanoom.

TREFWOORDEN

vitiligo – melanoom – T-cellen – immunologie

SUMMARY

Tissue-resident memory T (TRM) cells function as alarming sensors providing a long-term local memory that can spread widely when re-infected with the same antigen or when suppressing cancer. However, when dysfunctional, skin located TRM cells can have a profound role in various skin disorders, including psoriasis, allergic contact dermatitis, cutaneous T cell lymphoma and vitiligo. Therefore, targeting TRM cells appears to be an attractive treatment strategy for vitiligo. The evidence on the contribution of TRM cells in cancer suppression also shows how the manipulation of TRM cells can be beneficial in optimizing the anti-tumor immunity. Vaccination strategies have successfully generated TRM cell populations that have effectively suppressed tumor growth in mouse models of melanoma. With more knowledge becoming available on the involvement of TRM cells in autoimmunity and cancer, future research will hopefully overcome barriers to effectively block or to promote effective responses of TRM cells to vitiligo and melanoma.

KEYWORDS

vitiligo – melanoma – T cells – immunology

(Financiële) belangenverstrengeling

Geen belangenverstrengeling gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Tiago R. Matos

E-mail: t.matos@amsterdamumc.nl

Tremfya (guselkumab) - Verkorte productinformatie: Productinformatie bij advertentie elders in dit blad.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek Bijwerkingen voor het rapporteren van bijwerkingen.

Samenstelling: Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing. Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing. Guselkumab is een geheel humaan immunoglobuline-G1-lambda (IgG1)-monoklonaal antilichaam (mAb) tegen het eiwit interleukine (IL)-23 en wordt met behulp van recombinant-DNA-technologie geproduceerd in ovariëncellen van de Chinese hamster (CHO-cellen). De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel. **Indicaties:** Tremfya is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Dosering en toediening:** Tremfya is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van plaque psoriasis. Dosering: De aanbevolen dosis van Tremfya is 100 mg via subcutane injectie in week 0 en week 4, gevolgd door een onderhoudsdosis eenmaal per 8 weken. Bij patiënten bij wie er na 16 weken behandeling geen respons is vastgesteld, dient te worden overwogen om de behandeling te stoppen. **Ouderen (≥ 65 jaar):** De dosis hoeft niet te worden aangepast. Er is beperkte informatie bij personen met een leeftijd van ≥ 65 jaar. **Nier- of leverinsufficiëntie:** Tremfya is niet bij deze patiëntengroepen onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering. **Pediatrie patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Tremfya bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening:** Subcutaan gebruik. Door psoriasis aangetaste huid dient zo mogelijk te worden vermeden als injectieplaats. Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten Tremfya injecteren als een arts beslist dat dit aangewezen is. De arts dient echter te zorgen voor een adequate medische opvolging van de patiënten. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de volledige hoeveelheid Tremfya te injecteren, overeenkomstig de in de doos bijgesloten 'Instructies voor gebruik'. Zie SmPC en de 'Instructies voor gebruik' voor verdere instructies voor de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen bij het gebruik. **Contra indicaties:** Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in SmPC vermelde hulpstoffen. Klinisch relevante actieve infecties (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen:** **Infecties:** Tremfya kan het risico op infectie verhogen. Bij patiënten met een klinisch relevante actieve infectie mag de behandeling met Tremfya niet worden begonnen voordat de infectie is verdwenen of adequaat is behandeld. Met Tremfya behandelde patiënten dienen te worden geïnstrueerd om medische hulp in te roepen wanneer er klachten of symptomen van een klinisch relevante chronische of acute infectie optreden. Als er zich bij een patiënt een klinisch relevante of ernstige infectie ontwikkelt of als een patiënt niet reageert op de gebruikelijke behandeling, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd en dient er met Tremfya te worden gestopt totdat de infectie is verdwenen. **Controle op tuberculose voorafgaand aan de behandeling:** Alvorens een behandeling met Tremfya te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose (tb) heeft. Patiënten die Tremfya krijgen dienen tijdens en na de behandeling te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van actieve tb. Antituberculotherapie dient te worden overwogen alvorens Tremfya te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tbc bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. **Overgevoeligheid:** Ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxie, zijn gemeld in de post-marketing situatie. Als er een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de toediening van Tremfya onmiddellijk te worden stopgezet en de gepaste behandeling te worden gestart. **Immunisaties:** Voordat er met de behandeling met Tremfya wordt begonnen, dient te worden overwogen om alle aangewezen immunisaties conform de huidige immunisatie richtlijnen uit te voeren. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten die met Tremfya worden behandeld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op levende of geïnactiveerde vaccins. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met Tremfya na de laatste dosis ten minste 12 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de SmPC voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bekomen gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. **Interacties:** **Interacties met substraten van CYP450:** Geneesmiddelinteracties tussen guselkumab en substraten van diverse CYP-enzymen (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP1A2) zijn niet waarschijnlijk. Een dosisaanpassing is niet nodig bij gelijktijdige toediening van guselkumab en CYP450-substraten. **Gelijktijdige immunosuppressieve therapie of lichttherapie:** De veiligheid en werkzaamheid van Tremfya in combinatie met immunosuppressiva - waaronder biologische geneesmiddelen - of lichttherapie zijn niet onderzocht. **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding:** Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 12 weken na de behandeling. Er zijn geen gegevens over het gebruik van guselkumab bij zwangere vrouwen. Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van Tremfya tijdens de zwangerschap vermijden. Het is niet bekend of guselkumab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of behandeling met Tremfya moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerking was infectie van de bovenste luchtwegen. **Lijst van bijwerkingen** waarbij de volgende definities worden gehanteerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Infecties en parasitaire aandoeningen:** zeer vaak: bovensteluchtweginfecties; vaak: gastro-enteritis, herpes simplex infecties en tinea-infecties; **Immuunsysteemaandoeningen:** soms: overgevoeligheid en anafylaxie; **Zenuwstelselaandoeningen:** vaak: hoofdpijn; **Maagdarmsstelselaandoeningen:** vaak: diarree; **Huid- en onderhuidaandoeningen:** vaak: urticaria; soms: rash; **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** vaak: artralgie; **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** vaak: injectieplaatsreacties. De bijwerkingen erythem op de injectieplaats en pijn op de injectieplaats waren de meest gemiddelde injectieplaatsreacties en waren in het algemeen licht tot matig in ernst; geen van deze bijwerkingen was ernstig en geen van deze bijwerkingen leidde tot stopzetting van Tremfya. In samengevoegde analyses van fase II en fase III studies ontwikkelden zich in een periode van maximaal 52 weken behandeling bij minder dan 6% van de met Tremfya behandelde patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel. Van de patiënten bij wie zich antilichamen tegen het geneesmiddel ontwikkelden, had ongeveer 7% antilichamen die als neutraliserend werden geclassificeerd, wat gelijkstaat aan 0,4% van alle patiënten die met Tremfya werden behandeld. Er was geen verband tussen de vorming van antilichamen tegen het geneesmiddel en een lagere werkzaamheid of de ontwikkeling van injectieplaatsreacties. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. **Verpakking:** Voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en een beschermop over de naald, uitgerust met een automatische naaldbeschermers en een voorgevulde glazen spuit, geassembleerd in een voorgevulde pen met een automatische naaldbeschermers. **Registratiehouder:** Janssen-Cilag Inter-national NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België. **Alfabetstatus:** UR. **ATC-code:** L04AC16. **Farmacotherapeutische categorie:** Immunosuppressiva, interleukine-remmers. **Uitgebreide productinformatie:** beschikbaar op www.janssen.com/nederland. **Datum:** 14 mei 2020.

Referenties: 1. Diels J, et al. Adjusted treatment comparisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS Analysis [published online October 25, 2019]. Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.18634. 2. Langley RG, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol 2018; 178: 114-123. 2017/06/22. DOI: 10.1111/bjd.15750. 3. TREMFYA® (guselkumab) Summary of Product Characteristics. 4. Ferris L et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. J Derm Treat 2020 Mar;31(2):152-159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145.

Janssen-Cilag B.V.

Janssen  Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen-Cilag

© Janssen-Cilag B.V. – CP-166211 – 02-jul-2020



Vitiligo: therapie nu en in de toekomst

V.S. Narayan¹, R.M. Luiten², A. Wolkerstorfer³, M.W. Bekkenk⁴

Stel je eens voor: een patiënt zit voor je met witte plekken op de huid. "Is het wel vitiligo, en zo ja, welke vorm is het en wat ga je adviseren?" Niet iedereen heeft er vrede mee, zoals bijvoorbeeld model Winnie Harlow. Integendeel, de meerderheid van de patiënten heeft er last van en wil graag behandeld worden. Wat zijn de huidige behandelingen en is er al uitzicht op nieuwe therapieën?

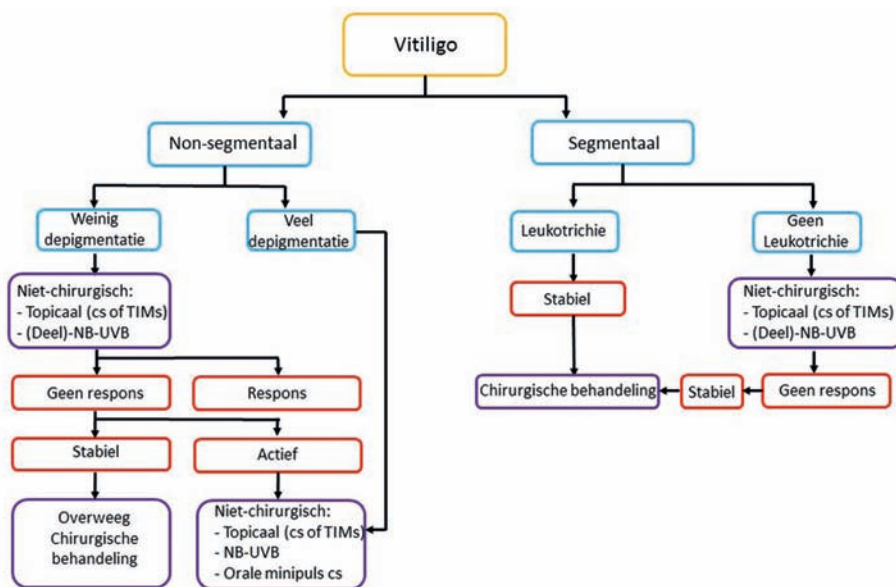
Vitiligo komt bij ongeveer 1 procent van de bevolking voor en dat zijn al meer dan 170.000 patiënten in Nederland. [1] "Ik wist niet dat er een behandeling voor is" of "ik dacht dat ik er mee moest leren leven" zijn uitspraken van patiënten die we nog regelmatig horen in de spreekkamer. Vitiligo wordt nog vaak afgedaan als een onschuldige ziekte met het idee dat "behoudens de witte maculae, patiënten weinig last hebben". Dat was ook de mening van de meeste dermatologen bleek uit een onderzoek van Njoo et al. [2] De meerderheid van de Nederlandse dermatologen (68%) adviseerde geen therapie, en gaf slechts uitleg over de aandoening.

Vitiligo is echter niet louter een cosmetische aandoening. De meeste patiënten hebben wel degelijk last van de witte plekken. Naast enkele fysieke aspecten, zoals zonverbrandingen en jeuk, ervaren veel patiënten met name psychosociale

last van de aandoening. [3] Vooral mensen met een donkere huidtype, bijvoorbeeld uit Azië en Afrika, kunnen zich erdoor gestigmatiseerd voelen, met schaamte, psychosociale problematiek en een verminderde kwaliteit van leven tot gevolg. [3]

HUIDIGE THERAPIEËN

De huidige therapieën voor vitiligo verschillen per subtype (figuur 1). [4] Het is daarom belangrijk om hierin een onderscheid te maken. Segmentale vitiligo (SV) is unilateraal, ontstaat doorgaans in de kindertijd en stabiliseert vaak na 1 jaar. Als de ziekte gestabiliseerd is, kan een chirurgische behandeling (bijvoorbeeld huidtransplantatie via minigrafing of de cel-suspensie methode) overwogen worden om repigmentatie te verkrijgen. De non-segmentale variant (NSV) is de meest voorkomende vorm van vitiligo (80-85%). Deze vorm kan willekeurig op elke leeftijd ontstaan, is bilateraal



Figuur 1. Huidige behandelingschema vitiligo.

¹ Promovendus dermatologie, Amsterdam UMC

² Hoogleraar en hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

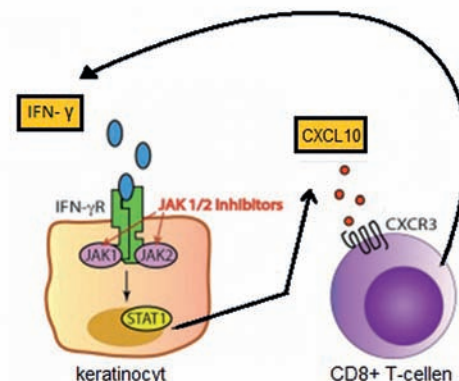
⁴ Dermatoloog, Amsterdam UMC

(vaak min of meer symmetrisch) verdeeld en heeft een auto-immuun pathogenese met onvoorspelbaar beloop. Bij dit subtype bestaat de eerstelijns behandeling uit topische therapie met calcineurine inhibitors en/of corticosteroiden (klasse 3 of 4). Indien dit niet of onvoldoende werkzaam is, kan NB-UVB therapie (3x/week) erbij worden gestart. Hierbij treedt er vaak binnen 3-6 maanden repigmentatie op. [4] Bij het Nederlandse Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) in het Amsterdam UMC hanteren we doorgaans een maximum van 1 jaar per lichtbehandeling. Helaas is er nog geen consensus bereikt over wat het optimale doseringsschema en de maximale cumulatieve dosis is voor NB-UVB behandeling. Aanbevelingen hierover variëren sterk tussen landen. Ook het risico op huidmaligniteiten na NB-UVB therapie is nog niet helemaal duidelijk. Twee studies hebben aangetoond dat er geen significant verhoogd risico op huidmaligniteiten was na NB-UVB behandeling, echter waren dit retrospectieve studies en grotendeels gebaseerd op psoriasis patiënten. [5,6] Omgekeerd, kan NSV juist beschermen tegen het ontstaan van melanoom. Uit ons onderzoek bij ruim 1000 vitiligo patiënten (van 50 jaar en ouder) bleek dat vitiligopatiënten een 3x kleiner risico hadden op het krijgen van melanoom dan controles zonder vitiligo, en deze correlatie werd niet verminderd door vitiligopatiënten die NB-UVB therapie hadden gehad. [7]

Indien NB-UVB therapie niet of onvoldoende aanslaat, kan men bij stabiele NSV een chirurgische behandeling overwegen. Bij actieve NSV die niet reageert op NB-UVB, kan een orale corticosteroïd “minipuls” behandeling gegeven worden met bethamethasone of dexamethasone voor 3-6 maanden om verdere uitbreiding te voorkomen. In figuur 1 wordt een behandelalgoritme weergegeven die voortkomt uit de richtlijn van de *Vitiligo Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum*. [4]

PATHOGENESE EN NIEUWE BEHANDELINGSOPTIES

Tot op heden variëren de resultaten van de huidige behandelingen enorm, wat leidt tot frequente ontevredenheid van patiënten. [4] Uit ons vragenlijstonderzoek onder 325 vitiligopatiënten van het SNIP/Amsterdam UMC blijkt dat 94% van mening is dat er nieuwe en betere behandelingen voor vitiligo nodig zijn. [8] Om deze nieuwe gerichte behandelingen te kunnen bieden, is er een beter begrip van de pathogenese nodig. Voor een lange tijd was er onder vitiligo-experts twijfel of NSV een auto-immuunziekte is. Wij hebben aangetoond dat cytotoxische T-lymfocyten die gericht zijn tegen melanocyten, aanwezig zijn in actieve vitiligolaesies en apoptose kunnen induceren van melanocyten in non-laesionale huid van dezelfde patiënt. [9] Epidemiologisch onderzoek liet zien dat vitiligo is geassocieerd met andere auto-immuunziekten zoals Hashimoto's thyreoiditis en diabetes type 1. [10] Ook erfelijke factoren spelen een rol. In internationale genoomwijde associatie studies (GWAS) en meta-analyses geleid door dr. Richard Spritz (University of Colorado, Denver, VS), zijn 48 genen geïdentificeerd die met vitiligo samenhangen. Deze genen zijn grotendeels betrokken bij de activatie van het immuunsysteem bij NSV en een klein deel betreft pigment-genen. [11] Preklinisch onderzoek in een vitiligo-muismodel door Harris et al. geeft aan dat de signaleringsroute via cytokines IFN- γ /CXCL-10



Figuur 2. IFN- γ /CXCL-10 signalerende pathway in vitiligo (aangepast figuur van Harris et al. [12])

betrokken is bij zowel de blijvende aanwezigheid als de uitbreiding van vitiligo (figuur 2). [12] Deze signaleringsroute, en in het bijzonder de onderliggende STAT1 of JAK1/2 activatie-eiwitten, biedt daarmee aangrijpingspunten voor ‘targeted therapy’ voor vitiligo. Een recente grote gerandomiseerde klinische studie (N=157) in de VS naar het effect van ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor crème) liet zien dat ruxolitinib (als monotherapie) substantiële repigmentatie gaf van vitiligolaesies in het gelaat en op het lichaam na 24 weken behandeling. [13] Apremilast (een phosphodiesterase 4-inhibitor), een andere middel dat via de cAMP-pathway een anti-inflammatoir effect heeft, maar ook de productie van CXCL-10 vermindert, was helaas niet effectief bij vitiligo patiënten. [14]

Daarnaast zijn ook andere mogelijkheden om repigmentatie op te wekken onderzocht. Afamelanotide is een hormoon dat pigmentatie induceert, en is onderzocht in een klinische studie bij vitiligopatiënten. [15] Afamelanotide induceerde weliswaar meer repigmentatie van de vitiligolaesies, maar aangezien de normale, gepigmenteerde huid ook duidelijk donkerder werd, en daardoor het contrast toenam tussen laesionale en non-laesionale huid, bood het onvoldoende voordeel aan patiënten.

Het onderzoek van de afgelopen jaren heeft meer inzicht in vitiligo opgeleverd onder andere op het gebied van de pathogenese en behandeling van vitiligo. Het huidige vervolg onderzoek richt zich op uitbreiding van deze kennis, om in de toekomst nog gerichtere en effectievere behandelingen aan patiënten te kunnen bieden.

LITERATUUR

- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, et al. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*. 1977 Jan 1 [cited 2020 Feb 21];113(1):47–52.
- Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*. 1999 Nov [cited 2020 Feb 21];38(11):866–72.
- Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, et al. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep [cited 2019 Oct 24];61(3):411–20.

4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84.
5. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 Sep [cited 2017 Nov 20];159(4):931–5.
6. Maren W, Blum A, Frank E, et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2004 Sep 1 [cited 2017 Nov 20];84(5):370–4.
7. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013 Jan [cited 2017 Nov 20];168(1):162–71.
8. Narayan VS, Uittenhuis SE, Luiten RM, et al. Patients' perspective on current treatments and demand for novel treatments in vitiligo. *Amsterdam UMC*; 2020 (submitted *J Am Acad Dermatol*).
9. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleman TAM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep [cited 2019 Apr 24];129(9):2220–32.
10. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug [cited 2019 Apr 24];53(2):220–3.
11. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet*. 2016 Nov [cited 2017 Oct 13];48(11):1418–24.
12. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- γ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*. 2015 Dec [cited 2020 Feb 21];3(21):343.
13. Harris JE, Pandya AG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of a 52-week, randomized, double-blind trial of ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo. 2019; (Presented at EADV Madrid and World Congress of Dermatology Milan 2019).
14. Khemis A, Fontas E, Moulin S, et al. Apremilast in combination to narrowband UVB in the treatment of vitiligo. A 52 weeks monocentric prospective randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan 28 [cited 2020 Feb 21].
15. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatology*. 2015 Jan [cited 2020 Feb 21];151(1):42–50.

SAMENVATTING

De huidige therapieën voor vitiligo verschillen per subtype, daarom is het belangrijk om hier een onderscheid in te maken. Huidige behandelingen bestaan uit topische therapie met calcineurineremmers en/of corticosteroïden, NB-UVB licht-therapie of een chirurgische aanpak. Tot op heden variëren de resultaten van deze behandelingen enorm tussen patiënten en zijn velen vaak ontevreden. De vraag naar nieuwe behandelingen is groot. Afgelopen jaren zijn er verschillende therapieën (apremilast en afamelanotide) onderzocht, maar zonder het gewenste resultaat. Ruxolitinib (JAK1/2 remmer) crème lijkt daarentegen wel effectief te zijn en wordt nu in klinische vervolgstudies verder onderzocht.

TREFWOORDEN

vitiligo – huidige behandelingen – nieuwe therapieën

SUMMARY

The treatment of vitiligo differs per subtype. Current treatments include topical agents with calcineurin inhibitors and corticosteroids, NB-UVB phototherapy or a surgical approach. So far, current treatment results vary between patients and are often unsatisfactory. The demand for new treatments is high. In the past few years various therapies (apremilast and afamelanotide) were studied, but unfortunately these did not yield favourable outcomes. However, Ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) seems to be effective and is currently investigated further in clinical trials.

KEYWORDS

vitiligo – current therapies – novel treatments

(Financiële) belangenverstrengeling

Geen belangenverstrengeling gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Vidhya Narayan

E-mail: v.s.narayan@amsterdamumc.nl



De schemerzone in de diagnostiek van melanocytopathologie

Y.S. Elshot¹, S.E. Uitentuis², R.M. Luiten³, A. Wolkerstorfer⁴, M.W. Bekkenk⁵

De dermatoscoop en Wood's lamp zijn niet meer weg te denken uit de spreekkamer van de dermatoloog. Ondanks de bewezen klinische voordelen blijft er sprake van een diagnostisch grijs gebied waardoor er de laatste jaren steeds meer aandacht is voor nieuwe niet-invasieve diagnostiek.

INTRODUCTIE

Melanocytopathologie is grofweg in te delen in drie groepen: 1) teveel pigment (bijvoorbeeld melasma), 2) te weinig pigment (zoals vitiligo) en 3) atypisch melanocyten (bijvoorbeeld melanoom). Met name ten gevolge van de toegenomen incidentie van huidkanker is er de laatste decennia is er wereldwijd veel aandacht voor niet-invasieve diagnostiek met als doel de diagnostische accuratesse te verbeteren. Een aantal voorbeelden hiervan zijn optische coherentietomografie, Raman spectroscopie en reflectie confocale microscopie. De implementatie van deze technieken wordt echter vaak beperkt door de aanschaffkosten en eventuele leercurve. Er zijn echter ook minder kostbare, maar effectieve technieken beschikbaar zoals de UV-camera.

UV-CAMERA IN DE BEOORDELING VAN VITILIGO

Bij de initiële diagnostiek en bij follow-up van vitiligo bij patiënten met een licht huidtype wordt er in de praktijk vaak gebruik gemaakt van foto's met UV-licht in de vorm van de Wood's lamp. Het menselijk oog en conventionele camera's zijn echter niet in staat dit spectrum van licht vast te leggen. In een prospectieve cohortstudie werd de kwaliteit en betrouwbaarheid van de foto's van vitiligo laesies met de UV camera vergeleken met foto's van een conventionele camera met UV-belichting (figuur 1). Een totaal van 31 vitiligolaesies van 17 patiënten werden geïncloseerd. [1] De kwaliteit van de foto's werd als (zeer) goed beoordeeld in 100% van foto's van de UV camera ten opzichte van 26% van de conventionele camera. Daarnaast waren hypopigmentatie en confetti-laesies op foto's met de UV-camera duidelijk zichtbaar, terwijl die niet of minder goed zichtbaar waren met foto's van de conventionele camera. Kortom, de UV-camera is een veelbelovend hulpmiddel bij de beoordeling van vitiligo, met name bij patiënten met een licht huidtype.

REFLECTIE CONFOCALE MICROSCOPIE IN DE DIAGNOSTIEK VAN MELANOCYTAIRE LAESIES

In de melanoom diagnostiek blijft er, ondanks de significant toegenomen sensitiviteit door gebruik van de dermatoscoop, sprake van een diagnostisch grijs gebied. Dit grijze gebied leidt tot een verminderde specificiteit en een toename in de zogenaamde 'number needed to excise', of in andere woorden: om geen melanoom te missen, worden er laagdrempelig benigne naevi geëxcideerd. De cijfers in de literatuur laten een verhouding zien van 1:9 of 1:15, afhankelijk van de ervaring van de dermatoloog. [2-3]

Reflectie confocale microscopie (RCM) is een techniek waarmee cellulaire morfologie tot op het niveau van de papillaire dermis in beeld gebracht kan worden. Het contrastverschil komt tot stand door de verschillende refractaire index van de cellulaire inhoud. In de afgelopen jaren zijn er gevalideerde criteria en algoritmen beschreven in de beoordeling van melanocytair afwijkingen. [4] In twee recente meta-analyses over het gebruik van RCM voor het beoordelen van naevi varieerde de specificiteit, afhankelijk van de studie opzet, van 56-86% en 38-49% voor RCM en dermatoscopie respectievelijk, met een sensitiviteit van ongeveer 90%. [5-6]. Het gebruik van RCM lijkt hierdoor onnodige excisies te kunnen voorkomen door de toegenomen specificiteit.

Naast het beoordelen van naevi, kan RCM ook een rol spelen in de diagnostiek van gepigmenteerde afwijkingen in het gelaat. Het dermatoscopisch pigmentnetwerk buiten het hoofd-halsgebied is het resultaat van toename van melanine/melanocyten langs de retelijsten. Wegens het afvlakken van deze retelijsten in het gelaat, spreekt men hier van een zogenaamd 'pseudonetwerk' bestaande uit gepigmenteerde gebieden onderbroken door de adnexale ostia. Dit pseudonetwerk kan naast lentigo maligna (LM) ook gezien worden in onder andere gepigmenteerde actinische keratose, lentigo solaris, verruca

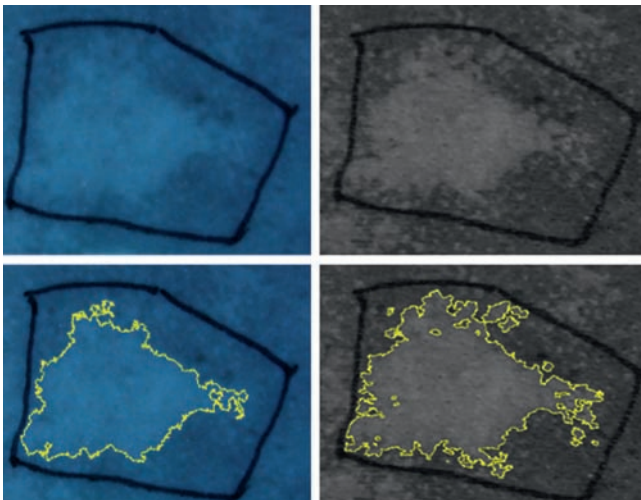
¹ Aios, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam; tevens arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam

² Aios/arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

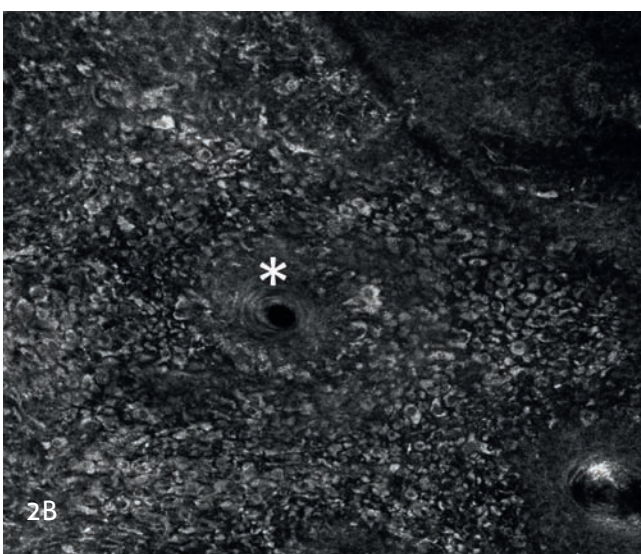
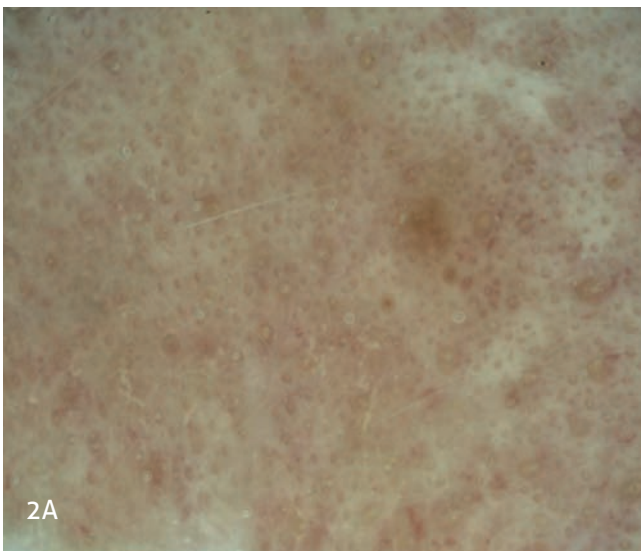
³ Hoogleraar en hoofd van het Laboratorium Experimentele Dermatologie, Amsterdam UMC

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

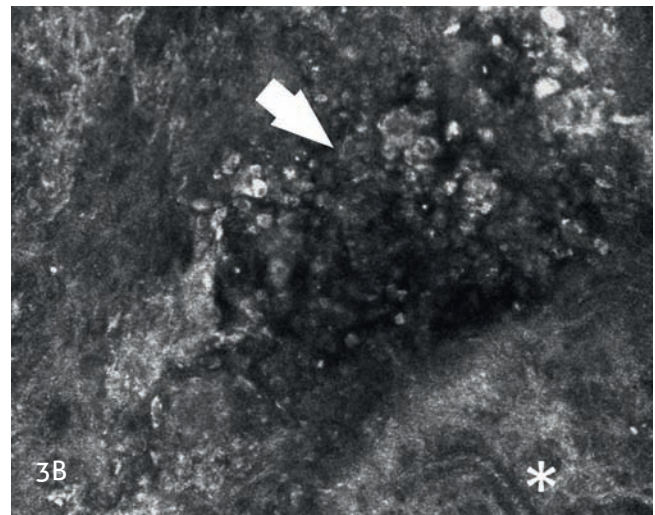
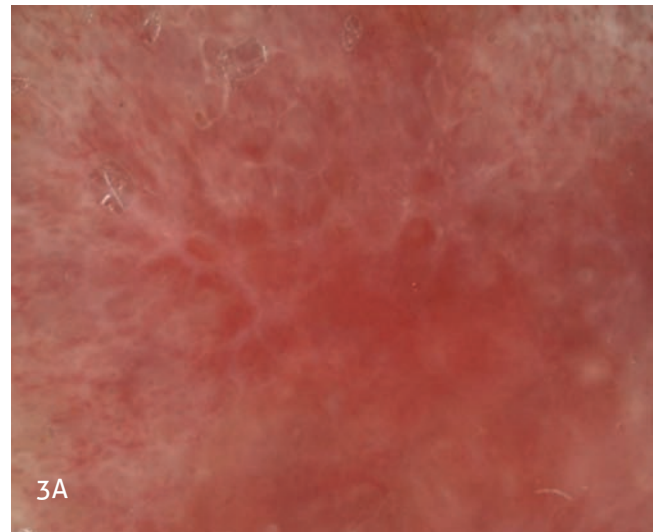
⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam



Figuur 1. Vergelijking van fotografie en oppervlakteberekening van ultraviolet belichting (Wood's lamp) met een conventionele camera (links) en met de UV-camera (rechts).



Figuur 2A. Dermatoscopie (boven) van een lentigo maligna bij huidtype I. 2B: Op confocale microscopie (onder) atypische kernhoudende cellen ter hoogte van het grensvlak met uitbreiding langs het adnexale epitheel (*).



Figuur 3A. Dermatoscopie (boven) van een amelanotisch lentigo maligna melanoom (pT1a; Breslow 0,5mm zonder ulceratie). 3B: Op confocale microscopie (onder) een volledig verstoorde dermo-epidermale overgang met atypische melanocytair nesten (pijl) met neovascularisatie (*).

seborrhoïca en benigne lichenoïde keratose. Ook is er een diagnostische overlap van de bekende Stolz-criteria voor LM (melanoom) met de dermatoscopie van deze benigne gepigmenteerde laesies in het gelaat. [7-8]

Voorgaande studies hebben aangetoond dat RCM geschikt is LM te onderscheiden van andere gepigmenteerde maculae in het hoofd-halsgebied (zie figuur 2 en 3) evenals het identificeren van subklinische uitbreiding. [9-10]. Indien gekozen wordt voor een chirurgische behandeling van LM/LMM is deze geassocieerd met irradicaliteit en lokale recidieven vanwege de frequente subklinische verspreiding van atypische melanocyten. Het nut van de dermatoscoop blijft hierin beperkt, omdat het niet in staat is om individuele atypische melanocyten aan de periferie van de laesie te detecteren. De potentiële toepassingen van RCM in het gelaat bestaan uit niet-invasieve diagnostiek, pre-chirurgische margebepaling en een hulpmiddel in de follow-up van (niet-chirurgische) behandelingsrespons.

LITERATUUR

1. Uitentuis SE, Heilmann MN, Verdaasdonk RM, et al. Ultraviolet photography in vitiligo: image quality, validity and reliability. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan 28.
2. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: a web-based international dermoscopy society study. *JAMA Dermatol.* 2016 Jul 1;152(7):798-806.
3. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):54-9.
4. Guitera P, Menzies SW, Longo C, et al. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2012;132(10):2386-2394.
5. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, et al; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 4;12:CD013190.
6. Pezzini C, Kaleci S, Chester J, et al. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan 29. [Epub ahead of print]
7. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2000;42(1 Pt 1):25-32.
8. Lallas A. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol.* 2014 Jan-Feb;32(1):94-100.
9. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2010;130(8):2080-2091.
10. Yelamos O, Cordova M, Blank N, et al. Correlation of handheld reflectance confocal microscopy with radial video mosaicing for margin mapping of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *JAMA Dermatology.* 2017;153(12):1278-1284.

SAMENVATTING

In de diagnostiek van melanocytopathologie hebben de Wood's lamp en de dermatoscoop een centrale rol. Het menselijk oog en conventionele camera's zijn echter niet in staat het UV-spectrum vast te leggen waardoor de rol van de Wood's lamp tijdens de follow-up van vitiligo beperkt blijft. Met de UV-camera zijn we in staat met foto's van hoge kwaliteit een volledig beeld te krijgen van de uitgebreidheid van vitiligolaesies. In het geval van dermatoscopische beoordeling van naevi is er sprake van een diagnostisch grijs gebied. Door het gebruik van reflectie confocale microscopie kunnen we de specificiteit van de diagnostiek van het melanoom verhogen. Ook is de techniek bruikbaar in de diagnostiek, pre-chirurgische margebepaling en follow van lentigo maligna.

TREFWOORDEN

vitiligo – UV camera – melanoom – reflectie confocale microscopie

SUMMARY

Wood's lamp examination and the dermatoscope play a significant role in the diagnosis of melanocyte pathology. The use of an UV camera results in a more complete picture of the extent of vitiligo lesions. By using reflection confocal microscopy, we can increase the specificity in the assessment of naevi in case of dermatoscopic equivocal lesions. There are also potential applications in the diagnosis of lentigo maligna, pre-surgical margin assessment and a tool in the follow-up of (non-surgical) treatment response.

KEYWORDS

vitiligo – UV camera – melanoma – reflectance confocal microscopy

(Financiële) belangenverstrengeling
Geen belangenverstrengeling gemeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick S. Elshot

E-mail: y.elshot@amsterdamumc.nl

Irritatieverminderende intensieve verzorging

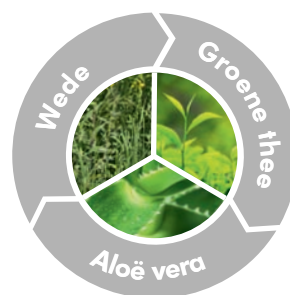


“Het beschermende schild voor mijn huid”

Vitop forte

Voor geïrriteerde, droge huid
ook bij neurodermitis

- Kan het ontstaan van jeuk en ontstekingen voorkomen
- De huid kan effectief worden gekalmeerd
- Duurzame vermindering van rode vlekken
- Bij regelmatige toepassing kan het de perioden tussen de klachten verlengen
- Actief ademende, niet-vette beschermende film op de huid



100 ml | GTIN 4260149618566 200 ml | GTIN 4260149618610

DERMASENCE
MEDIZINISCHE HAUTPFLEGE



Voor u
in de
apotheek

vacature : dermatoloog 0,8 fte



OLVG is hét stadsziekenhuis van Groot Amsterdam. Al ruim anderhalve eeuw staan wij midden in de samenleving van deze unieke stad. Wij willen een sleutelrol vervullen in de zorg en gezondheid van iedereen in onze stedelijke omgeving. Voor een beter leven in een gezonder Amsterdam.

Wil jij als allround dermatoloog in OLVG bijdragen aan onze topklinische patiëntenzorg?

Kijk voor meer informatie op werkenbijolvg.nl

of neem contact op met mw. dr. J.J. Hoefnagel, dermatoloog en unitleider, via telefoonnummer 020-510 66 28 of j.hoefnagel@olvg.nl.

Of met mw. L. Meijerink-van 't Oost, dermatoloog en plaatsvervangend unitleider, via telefoonnummer 020-599 23 75 of l.meijerink-vantoost@olvg.nl.

Werken bij OLVG. Op eigen wijze.





Een pil tegen melasma

A.S.H.J. Lokin¹, S.E. Uitentuis², A. Wolkerstorfer³, M.W. Bekkenk⁴

Melasma is een veel voorkomende, chronische huidziekte die gepaard kan gaan met een hoge ziektelast. Tot op heden werden patiënten voornamelijk behandeld met de gouden standaardtherapie: triple therapie, oftewel hydrochinon 5% gecombineerd met tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II. Deze behandeling is niet altijd effectief en wordt niet door elke patiënt verdragen. Andere behandelingen zoals peelings en lasertherapie geven risico op blijvende huidbeschadiging. De vraag naar nieuwe behandelopties blijft derhalve aanwezig. Zou oraal tranexaminezuur een antwoord kunnen zijn?

INTRODUCTIE

Melasma is een veel voorkomende chronische huidaandoening, die zich uit in epidermale hyperpigmentatie op specifieke locaties in met name het gelaat. De exacte etiologie van melasma is niet volledig bekend; waarschijnlijk betreft het een complexe interactie tussen melanocyten, fibroblasten, keratinocyten en endotheelcellen. [1] Melasma kan een negatieve invloed hebben op kwaliteit van leven en bijdragen aan emotionele en psychologische stress. [1] Bekende behandelingen zijn blekende crèmes die onder andere hydrochinon of azelaïnezuur bevatten, zoals de huidige gouden standaardtherapie: triple therapie, oftewel hydrochinon 5% gecombineerd met tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II. Daarnaast worden ook chemische peelings en laserbehandeling met een verscheidenheid aan apparaten beschreven; hoewel deze behandelingen soms verbetering geven is er een reëel risico op huidbeschadiging en postinflammatoire hyperpigmentatie. [2] Daarnaast kunnen bij het gebruik van hydrochinon ongewenste bijwerkingen optreden zoals irritatie met mogelijke post inflammatoire hyperpigmentatie. [2] In de hoop een effectievere en/of blijvende behandeling te ontvangen voor hun melasma bezoekt een groot aantal patiënten de Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP). Een nieuwe behandeloptie voor melasma is oraal tranexaminezuur; naar de effectiviteit daarvan zijn reeds meerdere studies gedaan. [3] In hoeverre is oraal tranexaminezuur een behandeloptie bij faciale melasma wanneer de gouden standaard, lokale behandeling, onvoldoende blijkt?

In de literatuur is sinds 1979 steeds meer geschreven over orale behandeling via tranexaminezuur. [4] Tranexaminezuur (merknaam Cyklokapron) is geregistreerd als hemostaticum en wordt onder andere gebruikt in de gynaecologie in orale dosering 3-4x per dag 1000 tot 1500 milligram. [5] De werking van tranexaminezuur bij melasma wordt waarschijnlijk verklaard door remming van de melaninesynthese in melanocyten

door verstoring van de interactie tussen melanocyten en keratinocyten, via remming van het plasminogeen/plasmine systeem. [6] Tranexaminezuur wordt zowel lokaal (crème applicatie of intradermale injectie) als oraal toegepast bij melasma. [7] De lokale toepassing zal in dit artikel buiten beschouwing blijven. De optimale orale dosering en behandelduur zijn niet bekend. In de literatuur worden dosering toegepast variërend van 500mg tot 1500mg per dag. [7,8]

EFFECTIVITEIT TRANEXAMINEZUUR

In de literatuur zijn meerdere onderzoeken verschenen over oraal tranexaminezuur bij melasma. Een recente meta-analyse van Zhang et al. beschrijft 10 studies met in totaal 753 patiënten naar oraal tranexaminezuur (meestal 2dd 250mg) bij melasma. [7] Zij concluderen dat tranexaminezuur een effectieve en veilige behandeling lijkt voor melasma, maar dat harde conclusies nog niet mogelijk zijn, gezien het tekort aan studies met hoge methodologische kwaliteit. [7] Er zijn verschillende vergelijkende studies uitgevoerd naar de behandeling van tranexaminezuur bij melasma. In een studie van Lajevardi et al. uit 2016 werden 88 patiënten met faciale melasma geïncludeerd. [9] Hiervan werden 45 patiënten 3 maanden behandeld met tranexaminezuur 3dd 250mg in combinatie met hydrochinon 4% crème, en 43 patiënten alleen met hydrochinon 4% crème. In de tranexaminezuur-groep daalde de gemiddelde MASI (mate van activiteit melasma; range 0-48 punten) significant van 8,20 naar 5,90, terwijl bij de alleen hydrochinon 4% crème-groep de gemiddelde MASI van 9,85 niet-significant daalde naar 8,69. Na staken van therapie traden in beide groepen recidieven op: 3 maanden na staken was de gemiddelde MASI bij de tranexaminezuur-groep gestegen naar 10,17 en bij de alleen hydrochinon 4% crème naar 11,15. [9]

BIJWERKINGEN EN VEILIGHEID

Tranexaminezuur is een hemostaticum; gezien het werkingsmechanisme moet men dus bedacht zijn op ontwikkeling van

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC

² Aios dermatologie en promovendus, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

⁴ Dermatoloog, Amsterdam UMC

veneuze of arteriële trombose. Om deze reden zijn in studies naar tranexaminezuur bij melasmapatiënten met verhoogd risico op trombose meestal geëxcludeerd. In een grote retrospectieve studie met 561 patiënten die 2dd 250mg tranexaminezuur kregen trad bij 1 patiënte een diep veneuze trombose op. Achteraf bleek dat deze patiënte een familiäre proteïne S deficiëntie, een voorgeschiedenis had van spontane abortus en een positieve familieanamnese voor trombo-embolische events bij twee gezinsleden. [10] In diverse andere studies rapporteert men geen trombo-embolische events.

De meeste studies beschrijven weinig of milde bijwerkingen. Het meest beschreven zijn maag- en darmklachten zoals brandend maagzuur en buikpijn. Sommige studies beschrijven enkele gevallen van oligomenorroe, hypopigmentatie, wazig zicht, urticariële uitslag met angio-oedeem, milde myalgie, voorbijgaande hoofdpijn, angst en depressie. [7] Het optreden van bijwerkingen varieert sterk in diverse artikelen die tranexaminezuur 2dd 250mg voorschreven van 10,4% tot 63,6%. [9,11]

DAGELIJKSE PRAKTIJK

Sinds vorig jaar wordt bij de SNIP een kleine groep patiënten behandeld met oraal tranexaminezuur in een dosering van 2dd 250mg gedurende 12 weken. De volgende anamnestiche exclusie criteria worden aangehouden:

- trombo-embolische events of stollingsziekten in voorgeschiedenis;
- familieanamnese positief voor stollingsziekten of (diep veneuze) trombose;
- comorbiditeiten: ernstige nierfunctiestoornis, maligniteit of cardiovasculaire medicatie: hormonale therapie (orale anticonceptie, hormoonsuppletie) en/of anticoagulans;
- roken.

Tot op heden zijn er geen trombo-embolische events opgetreden. Omdat een recidief van melasma frequent optreedt, wordt na staken van tranexaminezuur gestart met dagelijks hydrochinon 2% crème. Desalniettemin zal op den duur de melasma vaak recidiveren, ondanks hydrochinon 2% crème onderhoudsbehandeling en adequate zonprotectie (essentieel!). Het herstarten van tranexaminezuur kan men dan overwegen.

CONCLUSIE

Behandeling met orale tranexaminezuur bij therapie refractaire melasma in de dosering van 2dd 250mg gedurende 12 weken lijkt effectief en veilig. Onze ervaringen zijn nog beperkt, maar lijken positief. Net zoals bij andere behandelopties van melasma is het optreden van recidief na staken geen uitzondering en zodoende moet een goede individuele afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van dit middel.

LITERATUUR

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):689–97.
2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):699–714.
3. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):814–25.

4. Nijor T. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 1979;13:3129–31.
5. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tranexaminezuur_bij_fibrinolyse
6. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *J Heal Sci - J Heal SCI.* 2007 Jul 1;53:389–96.
7. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, et al. Tranexamic acid for adults with melasma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
8. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatology.* 2019;29(1):55–8.
9. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):235–42.
10. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):385–92.
11. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):363–9.

SAMENVATTING

Melasma is een veel voorkomende aandoening, die zich uit in hyperpigmentatie op specifieke locaties, voornamelijk in het gelaat en kan een significante impact op kwaliteit van leven geven. Behandelingen remmen de aanmaak en/of stimuleren de afbraak van melanine, maar een recidief treedt bijna altijd op na stoppen van de behandeling. Veel patiënten in de Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) worden behandeld met triple therapie die wereldwijd als gouden standaard wordt beschouwd (hydrochinon 5%, tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II). Toch is deze toegepaste therapie niet altijd effectief. Oraal tranexaminezuur, een hemostaticum, wordt sedert 1979 in lage dosering toegepast als behandeloptie bij melasma. De resultaten in de literatuur zijn hoopgevend en onze eerste ervaringen bij de SNIP lijken eveneens gunstig. Om het risico op tromboembolische events te verlagen zijn selectiecriteria van toepassing. Dit in ogenschouw nemend, kan oraal tranexaminezuur een reële behandeloptie zijn voor therapieresistente melasma.

TREFWOORDEN

melasma – tranexaminezuur – behandeling – melanine

SUMMARY

Melasma is a common skin disorder, presenting with hyperpigmentation on specific locations, mostly in the face, and can have a significant impact on quality of life. Treatments inhibit hyperpigmentation, but a recurrence almost always occurs. Many patients at the Netherlands Institute for Pigment Disorders (SNIP) are treated with the gold standard therapy hydroquinone 5% combined with tretinoin 0.05% and triamcinolone acetonide 0.1% in cremor lanette II (triple therapy). Yet this therapy is not always effective. Oral tranexamic acid, a procoagulant agent, has been used in low-dose since 1979 as a treatment option for facial melasma. The results in the literature are promising and our first experiences at the SNIP also seem show favorable results. Selection criteria apply to lower the risk of thromboembolic events. Taking this into account, oral tranexamic acid can be considered as a treatment option for therapy resistant melasma.

KEYWORDS

melasma – tranexamic acid – treatment – melanin

Belangenverstrengeling: geen gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander Lokin

E-mail: a.s.lokin@amsterdamumc.nl

Verkorte productinformatie Dupixent®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beropenbeveelungen in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

Samenvatting: Dupixent® 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen bevat per voorgevulde spuit of pen voor eenmalig gebruik 200 mg dupilumab in een oplossing van 1,14 ml (175 mg/ml). **Werkings:** Dupilumab is een volledig humaan monokonaal antilichaam gericht tegen interleukine (IL)-4 receptor α dat de IL-4/IL-13-siginaaltransductie blokkeert. **Indicatie:** Atopische dermatitis Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor een systemische behandeling. **Atopia** Dupixent is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedserum IgE en/of verhoogde FeNO, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde ICS plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling. **Chronische rhinofinitis met neuspolypen (CRSwNP)** (alleen 300 mg) Dupixent is geïndiceerd als aanvullende therapie met intranasale corticosteroiden voor de behandeling van volwassenen met ernstige CRSwNP voor wie behandeling met systemische corticosteroiden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt. **Dosering:** De behandeling dient te worden opgestart door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met de diagnose en behandeling van de aandoeningen waarvoor dupilumab is geïndiceerd. **Atopische dermatitis:** Volwassenen: De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Adolescenten: De aanbevolen dosis dupilumab voor adolescenten van 12 tot 17 jaar is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Bij minder dan 50 kg is de initiële dosis 400 mg (twee injecties van 200 mg) en volgende doses eenmaal per twee weken 200 mg. Bij 60 kg of meer is de initiële dosis 600 mg (twee injecties van 300 mg) en volgende doses eenmaal per twee weken 300 mg. Dupilumab kan gebruikt worden met of zonder behandeling met topische corticosteroiden. Het is mogelijk topische calcineurineremmers te gebruiken, maar dit zou moeten worden beperkt tot enkel de probleemgebieden, zoals het gezicht, de hals, intertriginale gebieden en de genitaliën. Als patiënten na 16 weken behandeling voor atopische dermatitis geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 16 weken. Als een onderbreking van de behandeling met dupilumab noodzakelijk wordt, kunnen patiënten nog steeds met succes opnieuw behandeld worden. **Astma:** De aanbevolen dosering dupilumab voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) is: •Voor patiënten met ernstig astma en die orale corticosteroiden gebruiken of voor patiënten met ernstig astma en comorbide matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis of volwassenen met comorbide ernstige chronische rhinofinitis met neuspolypen, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. •Voor alle andere patiënten een initiële dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg), gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Patiënten die gelijktijdig orale corticosteroiden ontvangen, kunnen hun dosis steroiden verlagen als er klinische verbetering is opgetreden met dupilumab. Het verlagen van steroiden dient gelijktijdig te gebeuren. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling dient ten minste jaarlijks geëvalueerd te worden op basis van de beoordeling van de arts op de mate van astmacontrole van de patiënt. **Chronische rhinofinitis met neuspolypen (CRSwNP):** De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een initiële dosis van 300 mg, gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. Als patiënten na 24 weken behandeling voor CRSwNP geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 24 weken. **Kinders:** De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met atopische dermatitis jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met ernstig astma jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. CRSwNP doet zich normaal gesproken niet voor bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met CRSwNP jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Ouderen:** voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast. **Verminderde leverfunctie:** er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. **Verminderde nierfunctie:** er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. **Lichaamszwaarte:** De dosis hoeft niet te worden aangepast aan het lichaamsgewicht aanbevelen voor patiënten met astma van 12 jaar en ouder of bij volwassenen met atopische dermatitis. Voor patiënten van 12 tot 17 jaar met atopische dermatitis is de aanbevolen dosis om de week 200 mg (< 60 kg) of 300 mg (> 60 kg) eenmaal per twee weken. **Contra-**

indicaties: overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de vermelde hulpstoffen). **Waarschuwingen:** dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acute astmasymptomen of acute exacerbaties. Dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acuut bronchospasme of status asthmaticus. Bij initiële van de behandeling met dupilumab mag men niet abrupt stoppen met het gebruik van systemische, topische, of geïnjecteerde corticosteroiden. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren en onder rechtstreeks toezicht van een arts. Een verlaging van de dosis corticosteroiden kan samenhangen met systemische ontwenningssymptomen en/of kan aandoeningen aan het licht brengen die voorheen door de systemische behandeling met corticosteroiden werden onderdrukt. Type 2 ontstekingsbiomarkers kunnen worden onderdrukt door systemisch gebruik van corticosteroiden. Dit dient men in overweging te nemen om de type 2 status vast te stellen bij patiënten die orale corticosteroiden gebruiken. **Overgevoeligheid:** Vindt er een systemische overgevoelheidsreactie (ormiddelelijk of vertraagd) plaats, stop dan onmiddellijk met het toedienen van dupilumab en start met de van toepassing zijnde behandeling. Er zijn gevallen van een anafylactische reactie, angio-oedeem, serumeukzie of een serumeukzieachtige reactie gemeld. De gevallen van een anafylactische reactie en angio-oedeem hebben zich vanaf enkele minuten tot maximaal zeven dagen na de injectie met dupilumab voorgedaan. **Eosinofiele aandoeningen:** Gevallen van eosinofiele pneumonie en gevallen van vasculitis die overeenkomt met eosinofiele granulomatose met polyangitis (EGPA) zijn gemeld bij dupilumab bij volwassen patiënten die deelnamen aan het ontwikkelingsprogramma voor astma. Gevallen van vasculitis in overeenstemming met EGPA zijn gemeld bij dupilumab en placebo bij volwassen patiënten met comorbide astma in het CRSwNP-ontwikkelingsprogramma. Artsen dienen te letten op vasculitis rashes, verslechterende pulmonaire symptomen, cardiale complicaties, en/of neuropathie die zich presenteren bij hun patiënten met eosinofilie. Patiënten die worden behandeld voor astma kunnen ernstige systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van eosinofiele pneumonie of vasculitis die overeenkomt met eosinofiele granulomatose met polyangitis, aandoeningen die vaak worden behandeld met systemische corticosteroiden. Deze voorvallen hangen vaak, maar niet altijd, samen met het verlagen van de behandeling met orale corticosteroiden. **Intestinale worminfectie:** dupilumab kan invloed hebben op de reactie van het immuunsysteem op intestinale worminfecties, omdat het de IL-4/IL-13-siginaaltransductie blokkeert. Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men dupilumab opstart. Als patiënten gelijktijdig raken gedurende de behandeling met dupilumab en zij reageren niet op een behandeling tegen intestinale wormen, stop dan met dupilumab tot de infectie is verholpen. **Aan conjunctivitis gerelateerde voorvallen:** patiënten die worden behandeld met dupilumab en die conjunctivitis ontwikkelen die zich niet met standaardbehandeling laat verhelpen, dienen een oogonderzoek te ondergaan. **Patiënten met atopische dermatitis of CRSwNP met comorbide astma:** Patiënten die dupilumab gebruiken voor matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis of ernstige CRSwNP en met comorbide astma mogen hun behandeling voor astma niet aanpassen of stoppen zonder hierover eerst met hun arts te overleggen. Patiënten met comorbide astma dienen zorgvuldig te worden opgevolgd na stopzetting van dupilumab. **Vaccinaties:** Levende en levende verzakte vaccins dienen niet tegelijk met dupilumab te worden toegediend aangezien de klinische veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Het is aanbevolen om patiënten te vaccineren met levende en levende verzakte immunisaties in overeenstemming met de huidige richtlijnen voortgaand aan de behandeling met dupilumab. **Interacties:** Patiënten die met dupilumab worden behandeld, mogen gelijktijdig vaccinaties met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan. **Zwangerschap:** Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dupilumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van deronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductie-toetsen. Men zou dupilumab alleen bij zwangerschap moeten gebruiken als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** Volwassenen met atopische dermatitis: Zeer vaak reacties op de injectieplaats. Vaak conjunctivitis, orale herpes, eosinofilie, hoofdpijn, allergische conjunctivitis, oculaire pruritus, blefaritis. Adolescenten met atopische dermatitis: Het langtermijnveiligheidsprofiel van dupilumab waargenomen bij adolescenten was consistent met dat bij volwassenen met atopische dermatitis. **Atopia:** Zeer vaak injectieplaatserythem. Vaak injectieplaatsoedeem, injectieplaatspruritus, injectieplaatsreacties. **Chronische rhinofinitis met neuspolypen (CRSwNP):** Vaak reacties op de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, conjunctivitis en eosinofilie. **Overgevoeligheid:** Er zijn na toediening van dupilumab gevallen van een anafylactische reactie, angio-oedeem, serumeukzie of een serumeukzieachtige reactie gemeld. **Verpakking:** Dupixent® 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde spuiten (EU/17/17/229/010), Dupixent® 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde pennen (EU/17/17/1229/018). Dupixent® 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde pennen (EU/17/17/1229/014). **Aflevering:** U.R. Voor prijzen zie de Z-index box. Deze informatie is het laatst herzien in juni 2020. Voor meer informatie zie de gereguleerde productinformatie Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: sanofi-aventis groep. SA, rue La Boétie, 75008 Paris - Frankrijk. Lokale vertegenwoordiger: sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel. +31 20 245 4000. Sanofi Genzyme and Regeneron are committed to providing resources to advance research in dermatology in areas of unmet medical needs among patients with poorly controlled moderate-to-severe atopic dermatitis.



Gezamenlijke besluitvorming in vogelvlucht

G.E. van der Kraaij¹, A.M. van Huizen², F.M. Vermeulen², P.I. Spuls³

Dit artikel bevat een samenvatting van de artikelen 'Samen Beslissen stand van zaken in de dermatologie en ontwikkeling van een keuzehulp psoriasis', 'Consultkaarten binnen de dermatologie' en 'Keuzehulp Psoriasis Systemische Medicatie'. Voor de volledigheid verwijzen we u naar de eerder verschenen artikelen in dit tijdschrift over gezamenlijke besluitvorming. [1-4]

Initiatief en ontwikkeling van de consultkaart

Het initiatief voor Nederlandse consultkaarten komt vanuit de FMS en Patiëntenfederatie Nederland. De consultkaarten atopisch eczeem zijn ontwikkeld namens de NVDV en Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). De projectgroep voor beide consultkaarten bestond uit dr. R. Tupker, drs. F.M. Vermeulen, drs. D. v.d. Veen, F. Das, H. Blaauwbroek, R. Kranenbrug MSc, J. v.d. Kraan MSc, S. Snoeijis MSc en T. Geltink MSc o.l.v. prof. dr. P. Spuls. De consultkaarten psoriasis zijn ontwikkeld namens de NVDV, Huidpatiënten Nederland en Psoriasispatiënten Nederland. De projectgroep voor de consultkaart biologics en apremilast bestond uit drs. G. v.d. Kraaij, F. Das, H. Blaauwbroek, R. Kranenburg MSc, J. v.d. Kraan MSc, S. Snoeijis MSc en dr. A. Bijlsma-Rutte o.l.v. prof. dr. P. Spuls. Voor systemische medicatie bestond de werkgroep uit dr. L. Lecluse, drs. F. Korving, A.M. van Huizen MSc, S. Groot, I. van Ee, D. Rutgers en K. Venhorst MSc o.l.v. prof. dr. P. Spuls.

Initiatief en ontwikkeling van de keuzehulp

De Keuzehulp Psoriasis is ontwikkeld namens de NVDV en tot stand gekomen in samenwerking met drs. G.E. van der Kraaij (arts-onderzoeker), dr. E.M. Baerveldt (dermatoloog), drs. P. Smeets (arts-assistent dermatologie), Psoriasispatiënten Nederland bestaande uit I. van Ee en G. Tafuni en PATIENT+ bestaande uit dr. M.C.S. Boshuizen, dr. D. Determann en dr. T. Teunis o.l.v. prof. dr. P. Spuls.

Voor Samen Beslissen is momenteel veel aandacht binnen de geneeskunde, zowel in Nederland als internationaal. Bij Samen Beslissen maken arts en patiënt gezamenlijk de keuze voor de behandeling (of diagnostiek) die het beste bij de patiënt past. Het betrekken van de patiënt bij de behandelkeuze is niet nieuw. Het is zelfs één van de drie pijlers waarop Evidence-based medicine berust: het beste beschikbare bewijs, de klinische expertise van de behandelaar en de waarden en wensen van de patiënt. [5] Argumenten voor Samen Beslissen zijn vooral van ethische aard, zoals respect voor de persoonlijke waarden en autonomie van de patiënt. [4,6]

Om het niveau van Samen Beslissen in de Nederlandse Dermatologie te onderzoeken werden er twee vergelijkbare vragenlijsten per e-mail verstuurd naar dermatologen en dermatologen in opleiding – ((aspirant)leden van de NVDV) en patiënten (leden van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem – VMCE - en Psoriasispatiënten Nederland - PN). 147 dermatologen en 219 patiënten (139 patiënten met eczeem en 80 patiënten met psoriasis) hebben de vragenlijst ingevuld. Beide groepen gaven aan graag samen te beslissen bij het maken van een keuze voor een behandeling. Patiënten rapporteerden minder Samen Beslissen te ervaren in hun consulten dan dermatologen. Er blijkt dus ruimte voor verbetering. Training aan artsen en informatie over Samen Beslissen aan patiënten zijn mogelijkheden om Samen Beslissen verder te ontplooiën. Bovendien zijn er verschillende hulpmiddelen ontwikkeld en onderzocht, welke eerder in dit tijdschrift werden toegelicht. [4]

Een voorbeeld van beschikbare hulpmiddelen zijn de consultkaarten. De consultkaarten zijn gericht op de verschillende behandelingen van constitutioneel eczeem en psoriasis. Ze zijn zo vormgegeven dat patiënten een helder overzicht hebben van de behandelkeuzes inclusief de voor- en nadelen. Voor constitutioneel eczeem is er een consultkaart die alle topicale

¹ Aios dermatologie en arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

³ Hoogleraar, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

Is bij u de diagnose constitutioneel eczeem gesteld? Deze Consultkaart kan u en uw arts helpen als jullie overleggen over de mogelijkheden voor behandeling. Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt. Overwegen u en uw arts een systemisch medicijn? Gebruik dan ook de Consultkaart "Constitutioneel eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen". Een systemisch medicijn is een medicijn dat in het hele lichaam terechtkomt.

BEHANDEL- MOGELIJKHEDEN	ZALF, CRÈME OF LOTION SMEREN			LICHTTHERAPIE (UVA1, UVB)	SYSTEMISCHE MEDICIJNEN
	CORTICOSTEROÏDEN	CALCINEURINE REMMERS	TEER		
Hoe werkt de behandeling?	U smeert de corticosteroiden 1 of 2 keer per dag op uw huid. Dit doet u 2 tot 7 keer per week. Hoe lang u moet smeren, hangt af van: - De ernst van het eczeem. - De sterkte van de corticosteroiden. Sterkte: 1, 2, 3 of 4, waarvan 4 het sterkst is. - Hoe vaak u smeert. - Waar u op uw lichaam smeert.	U smeert de calcineurine-remmers 1 of 2 keer per dag op uw huid. Dit doet u 2 tot 7 keer per week. U kunt dit veilig voor lange tijd gebruiken.	U smeert de teer 1 of 2 keer per dag op de huid, dit mag iedere dag. U kunt dit veilig voor lange tijd gebruiken.	U komt 2 tot 3 keer per week naar het ziekenhuis voor de behandeling. Dit doet u 6 tot 12 weken. Eventueel kunt u de behandeling thuis doen in overleg met uw arts.	Hoe vaak en hoe lang u de medicijnen slikt, hangt af van het soort medicijn. - U slikt de medicijnen 1 keer per week tot 2 keer per dag. - U doet dit een aantal weken tot meerdere jaren.
Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?	Dit hangt af van de sterkte, hoe vaak u smeert en of het een zalf, crème of lotion is: - Goed effect op de klachten. - Goed effect op de jeuk.	Dit hangt af van de sterkte: - Redelijk tot goed effect op de klachten. - Redelijk tot goed effect op de jeuk.	- Redelijk effect op de klachten. - Mogelijk goed effect op de jeuk.	- Redelijk tot goed effect op de klachten. - Redelijk tot goed effect op de jeuk.	Dit hangt af van het medicijn: - Redelijk tot zeer goed effect op de klachten. - Redelijk tot zeer goed effect op de jeuk.
Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?	Dit hangt af van de sterkte, hoe vaak u smeert en waar u smeert: - Puistjes - De huid kan lichter worden - Rode, jeukende bultjes rond de mond - De huid wordt dunner. Hierdoor kunnen kleine, zichtbare vaatjes ontstaan en kunnen bloedinkjes optreden. Ook kunnen er huidstriae ontstaan.	De volgende bijwerkingen kunnen ontstaan op de plek waar u smeert: - Branderig gevoel - Jeuk - Roodheid en irritatie in het gezicht als u alcohol drinkt	- Huidirritatie - Allergische reactie - Ontstoken haarzakjes - Puistjes - Onaangename geur - Uw huid, haren, kleding en beddengoed verkleuren	- Droge huid - Rode huid - Brandende huid - Kans op vroegtijdige huidveroudering - Verhoogde kans op huidkanker	Deze medicijnen kunnen zorgen voor veel bijwerkingen. Zie hiervoor de Consultkaart "Constitutioneel eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen".
Wat mag ik niet meer met deze behandeling?	Er zijn geen beperkingen.	Kom niet of weinig met uw huid in de zon.	Kom niet of weinig met uw huid in de zon.	Kom weinig met uw huid in de zon.	U mag bij sommige medicijnen géén alcohol drinken of heel weinig.
Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?	U mag deze behandeling krijgen onder controle van een arts.	U mag deze behandeling niet krijgen.	U mag deze behandeling niet krijgen.	Er zijn geen beperkingen.	U mag de meeste medicijnen niet gebruiken en sommige onder strikte controle van uw arts.

De Consultkaart Constitutioneel (atopisch) eczeem is ontwikkeld met ondersteuning van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
Voor meer informatie zie www.consultkaart.nl.

Figuur 1. De Consultkaart Constitutioneel (atopisch) Eczeem – Mogelijkheden voor behandeling bij volwassenen.

behandelingen, lichttherapieën en systemische behandelingen als groep bespreekt (zie figuur 1) en een tweede consultkaart die de verschillende systemische behandelingen bespreekt (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat en prednison). De consultkaarten eczeem zijn gebaseerd op de Nederlandse richtlijn Eczeem 2014. [7] Voor psoriasis is er een eerste consultkaart ontwikkeld specifiek gericht op de biologics (adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab en infliximab) en apremilast. Een tweede consultkaart gaat over de verschillende systemische behandelingen (acitretine, ciclosporine, methotrexaat en fumaarzuur). Beide consultkaarten psoriasis zijn gebaseerd op de Nederlandse Richtlijn Psoriasis 2017. [8] Op de consultkaarten staat per behandeling aangegeven hoe het middel te gebruiken is, hoe snel en wat voor effect het op de klachten heeft, wat de meest voorkomende bijwerkingen zijn en wanneer ze niet gebruikt mogen worden (bijvoorbeeld bij zwangerschap). Deze vragen zijn opgesteld naar aanleiding van focusgroepen met patiënten en vragenlijsten binnen patiëntverenigingen. In de toekomst zal het aanbod consultkaarten verder moeten worden uitgebreid om alle behandelopties te dekken. De consultkaarten zijn vrij toegankelijk via www.consultkaart.nl. Achter iedere consultkaart zit een achtergronddocument met verantwoording over de uiteindelijke tekst op de consultkaarten.

Een ander beschikbaar hulpmiddel is een keuzehulp. Keuzehulpen ondersteunen Samen Beslissen door patiënten te informeren over de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties en helpen patiënten te bepalen wat zij belangrijk vinden bij een behandelkeuze. Een keuzehulp voor systemische behandelingen in psoriasis werd ontwikkeld volgens de Inter-

national Patient Decision Aids Standards (IPDAS) en de Nederlandse 'Leidraad keuzehulp bij richtlijnen' van Patiëntenfederatie Nederland in samenwerking met de NVDV, PN en PATIENT+ (zie figuur 2 op de pagina hierna). PATIENT+ is een Nederlandse non-profit organisatie die gespecialiseerd is in de ontwikkeling van keuzehulpen. De keuzehulp is gebaseerd op de huidige NVDV richtlijn psoriasis 2017 [8] en bevat de systemische behandelopties uit de richtlijn. Patiënten hebben namelijk aangegeven dat dit het keuzemoment is waarbij zij de meeste behoefte hebben aan gezamenlijke besluitvorming. In de Keuzehulp kan worden aangegeven of zij al eerder systemische therapie en lichttherapie hebben gehad, en alleen wanneer dit zo is, krijgen zij de behandelopties apremilast en biologics te zien.

Ook houdt de keuzehulp bijvoorbeeld rekening met een mogelijke zwangerschapswens. De keuzehulp psoriasis is vrij toegankelijk en er is tevens een Engelse vertaling beschikbaar via www.keuzehulp.info. In de toekomst zou het wenselijk zijn om de keuzehulp uit te breiden om over alle behandelopties uitgebreid informatie te geven.

Zowel de consultkaarten als de keuzehulp zullen regelmatig een update moeten krijgen als zich nieuwe inzichten voordoen of de richtlijnen een update krijgen.

Wij vertrouwen erop dat de consultkaarten en keuzehulp psoriasis een welkome aanvulling zijn voor dermatologen en patiënten die gezamenlijk een keuze voor systemische behandeling voor eczeem of psoriasis willen maken en dagen u uit het te proberen!

Fumaraten

Merknaam: Bijvoorbeeld Skilarence, Psorinovo.

Eigenschappen

Effect op de huid Bij 40 van de 100 mensen werkt het medicijn na 4 maanden goed.³



Effect op de nagels Niet onderzocht.^{3,4}

Effect op de gewrichten Werkt niet.⁶

Hoe snel merkt u of het medicijn werkt? Vanaf 4 weken.⁵

Hoeveel ervaring is er met dit medicijn? Veel.

Hoe lang kunt u het gebruiken? Jaren.

Wat betekent het voor u?

Hoe vaak innemen? 1 tot 3 keer per dag 1 of meerdere pillen.
Er zijn verschillende soorten fumaraten. Uw arts bespreekt met u welke soort u krijgt.

Hoe vaak controles? In het ziekenhuis, bloed prikken en urine controleren: in het begin mogelijk vaker, daarna 1 keer per 3 maanden.

Kans op bijwerkingen

Zeer vaak (meer dan 10 van de 100 mensen) Opvliegers, buikpijn, misselijkheid, diarree en een stoornis in de witte bloedcellen.



Vaak (tussen de 1 en 10 van de 100 mensen) Verminderde eetlust, braken, veranderd gevoel, roodheid of branderig gevoel van de huid, warm aanvoelen, moeheid, verminderde leverfunctie.



Bijzonderheden met eten / drinken Tijdens of direct na de maaltijd innemen.

Stoppen Afbouwen is niet nodig.

Figuur 2. Een pagina uit de Keuzehulp Psoriasis.

LITERATUUR

1. van der Kraaij GE, Baerveldt E, Boshuizen MCS, et al. Samen Beslissen: Stand van zaken in de dermatologie en ontwikkeling van een keuzehulp psoriasis Ned Tijdschr Dermat en Venereol. submitted.
2. Spuls PI. Consultkaarten binnen de dermatologie. Ned Tijdschr Dermat Venereol. 2020;1:61.
3. Spuls PI. Keuzehulp Psoriasis Systemische Medicatie. Ned Tijdschr Dermat Venereol. 2020;1:62.
4. van Delft LCI, Woliner-van der Weg W, van der Kraaij GE, et al. Discussie - Samen beslissen en keuzetools in de dermatologie. Ned Tijdschr Dermat Venereol 2019;5:56-8.
5. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7023):71-2.
6. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. Journal of general internal medicine. 2012;27(10):1361-7.
7. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Constitutioneel Eczeem. 2014.
8. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Psoriasis. 2017.

TREFWOORDEN

Samen Beslissen – shared decision making – consultkaarten – keuzehulp – psoriasis – eczeem

CORRESPONDENTIEADRES

Astrid van Huizen

E-mail: a.m.vanhuizen@amsterdamumc.nl



Gebruik van uitkomstparameters in de praktijk

P.I. Spuls¹, A.C. Fledderus², L.A.A. Gerbens³

Er is een verlies aan onderzoeks- en klinische praktijkgegevens omdat we van alles en nog wat meten wat we willen meten (uitkomst domeinen) (What to measure) en gebruikmaken van alles en nog wat waarmee we meten, de meetinstrumenten (How to measure), ook nog eens op een variatie aan tijdstippen (When to measure). Dat kan beter. Door het gebruik van geharmoniseerde uitkomsten en instrumenten en tijdstippen komen we verder.

Systematische reviews spelen een cruciale rol bij het samenvatten en vertalen van kennisonderzoek naar de klinische praktijk. Bij het samenvatten komen we steeds weer tot de conclusie dat er veel heterogeniteit is in de studies. Deze heterogeniteit kan bestaan uit variaties in de dermatose die onderzocht wordt, zoals het type/fenotype, de ernst, uitgebreidheid en/of locatie. Maar ook kan het komen door patiëntenaspecten, zoals bijvoorbeeld leeftijd en het wel of niet hebben van co-morbiditeiten. Heterogeniteit komt ook door methodologische aspecten zoals het gebruik van verschillende meetmomenten en het gebruik van diverse uitkomsten en meetinstrumenten voor het meten van het effect van behandelingen. [1,2,3] Dit geldt ook voor het meten van effecten van behandelingen in de klinische praktijk.

Het gebruik van diverse verschillende uitkomsten (uitkomst domeinen) (*What to measure*) en de verschillende methoden voor het meten van die domeinen, soms met zeer matig gevalideerde en weinig valide meetinstrumenten (*How to measure*), maakt het extreem lastig om behandelingen te vergelijken, te contrasteren en gegevens te combineren. Daarnaast wordt er op verschillende meetmomenten gemeten (*When to measure*), vaak onvoldoende gerapporteerd over de instrumentkenmerken en effecten door eenzelfde instrument kunnen ook nog eens op verschillende manieren worden gerapporteerd. [4] Dit belemmert in hoge mate evidence based practice en de ontwikkeling van goede richtlijnen en adviezen voor de dagelijkse praktijk.

Een voorbeeld: In een recente systematische review en meta-analyse over het gebruik van intralesionale bleomycine injecties voor vasculaire malformatie bleek dat de meeste auteurs van de geïncludeerde studies de 'grootte van de vasculaire misvorming' gebruiken als de primaire uitkomstmaat. [5] Echter, vaak worden subjectieve niet-gevalideerde methoden gebruikt om grootte en volume te schatten. Andere uitkomst-

maten, zoals symptoomvermindering, patiënttevredenheid of kwaliteit van leven waren helemaal niet of onvoldoende gerapporteerd hoewel die vooraf geacht werden van belang te zijn.

Om behandelingen in de loop van de tijd te evalueren, voor een patiënt, voor behandelaars (die kunnen wisselen), is het gebruik van gevalideerde en valide (goede eigenschappen gevonden naar aanleiding van validatietesten) meetinstrumenten die relevant zijn voor de patiënt, essentieel. Er is behoefte aan standaardisatie van uitkomstmeting in klinische studies, maar ook in de klinische praktijk. Dit kan met een Core Outcome Set (COS). Het is een gestandaardiseerde minimumset van uitkomsten en meetinstrumenten die in elk onderzoek (in ieder klinisch consult) gebruikt moet worden. Dit betekent niet dat alleen de COS hoeft te worden gemeten, maar in ieder geval de COS. Zodoende kunnen, indien gewenst, de effecten van behandeling op de juiste wijze worden vergeleken en samengevoegd.

Om dit te bereiken moeten we allereerst weten wat de belangrijkste uitkomsten/domeinen zijn voor de verschillende ziekten en patiëntenpopulaties. Het van belang om ook de setting mee te nemen in de keuze: is het voor klinische studies of de dagelijkse klinische praktijk? Aanvullend kan het nodig zijn om vooraf vast te leggen over welke categorie behandelingen of interventies het gaat. Alle relevante stakeholders moeten worden geïdentificeerd en betrokken worden om bij te dragen aan de ontwikkeling van de COS.

Binnen de dermatologie zijn we begonnen met het ontwikkelen van COS bij atopisch eczeem in het HOME initiatief in 2010 (www.homeforeczema.org). Met de onderzoekers binnen HOME hebben we de HOME roadmap ontwikkeld, een methodologisch stappenplan om COS te ontwikkelen. [6] Dit format is nu overgenomen door Cochrane Skin Core Outcomes Set

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

² PhD student, afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Amsterdam UMC, Public Health, locatie AMC

³ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology



Figuur 1.

Initiative (CS-COUSIN) (<https://skin.cochrane.org/core-outcomes-set-initiative-csg-cousin>). Figuur 1.

Om de krachten te bundelen binnen de dermatologie en de kwaliteit van COS te optimaliseren, is in samenwerking met de Cochrane Skin group (CS), CS-COUSIN opgericht in 2014, met als missie het ontwikkelen en implementeren van COS in dermatologie. [7] CS-COUSIN is een onderzoeksgroep die openstaat voor iedereen met een interesse in uitkomstonderzoek en evidence based dermatologie en met enthousiasme voor het ontwikkelen en implementeren van COS in dermatologie. Binnen CS-COUSIN zijn projectgroepen actief zoals HOME voor atopisch eczeem, ACORN voor acne, OVAMA voor vasculaire malformaties en OCOMEN voor congenitale melanocytische naevi (figuur 2). De gehanteerde methodologie volgt de internationale ontwikkelingen op dit gebied. Zie ook <http://www.comet-initiative.org/> en www.cosmin.nl en richtlijnen op dit gebied. [8]

Na het bepalen van de strekking voor de COS (de patiëntenpopulatie, de setting, de interventies en de stakeholders), is de eerste stap om consensus te bereiken over de core domeinen (core domain set - CDS) die van belang zijn voor de COS. Voorbeelden van domeinen zijn klinische verschijnselen, symptomen, impact op kwaliteit van leven en satisfactie. [9]. Voor de dermatologie wordt nu een taxonomie ontwikkeld. [10]

THE OUTCOMES FOR CONGENITAL MELANOCYTIC NAEVI (OCOMEN) PROJECT

WHAT IS THE PROBLEM?

At the moment, studies on Congenital Melanocytic Naevi (CMN) often measure different outcomes. Imagine two studies about treatment for CMN: Study A measures the color of CMN after treatment and Study B measures the number of complications.

When the two studies are finished, their results cannot be compared or combined, because different outcomes were used. This lack of uniformity makes it difficult to decide what the best management options are.

AIM OF THE PROJECT

To agree on a set of outcomes that should be measured in all research and clinical practice: the so-called CMN Core Outcome Set.

This Core Outcome Set will be developed with the help of people with CMN, their families and professionals.

Contact: a.c.fledderus@amsterdamumc.nl

Figuur 2.

Vervolgens moet er consensus komen over de te gebruiken core meetinstrumenten voor deze core domeinen. Het kan zijn dat er in de COS de voorkeur is voor 1 uitkomstinstrument per core domein. In de HOME roadmap is er een 5-stappenplan voor het identificeren en aanbevelen van de core uitkomstinstrumenten. Er wordt onderzocht wat er tot op heden zoal gebruikt is [11], wat de kwaliteit is van de geïmplementeerde en gevalideerde instrumenten voor het ziektebeeld (inclusief de kwaliteit van de validatiestudies) [12]. Er zijn minimum voorwaarden waaraan de instrumenten moeten voldoen: meten ze de waarheid, zijn ze discriminerend genoeg en wat is de haalbaarheid van het gebruik van het instrument? Hiervoor heeft OMERACT (www.omeract.org), een organisatie binnen de reumatologie, die als eerste binnen de geneeskunde trouwens COS ontwikkelde, een filter ontwikkeld: het OMERACT filter.

Mocht er dan een gevalideerd en valide instrument zijn die voldoet, ben je klaar. Mochten er meer instrumenten zijn die voldoen voor een bepaald domein, dan kan men een keuze maken op basis van consensus. Mocht er geen gevalideerd en valide instrument beschikbaar zijn, dan zou een volgende stap kunnen zijn om een instrument te ontwikkelen en te valideren.

Inmiddels is er een COS voor atopisch eczeem met klinische verschijnselen, symptomen, kwaliteit van leven en lange-termijn controle als core domeinen en met als core meetinstrumenten Eczema Area and Severity Index (EASI) [13], Patient Oriented Eczema Measure (POEM) [14], NRS-itch peak, Dermatology Life Quality Index (DLQI), de Recap of Atopic Eczema (RECAP) of Atopic Dermatitis Control Test (ADCT) (www.homeforeczema.org). Zie figuur 3.

Voor de COS klinische praktijk voor atopisch eczeem, ook wel Core Practice Set (CPS) genoemd, zijn we ook een eind op weg. [15]. Voor nu zijn de POEM en de Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) geselecteerd voor de klinische praktijk.

Sinds 2013 is er ook nog een ander initiatief in de dermatologie op dit gebied, namelijk het International Dermatology Outcome Measures initiatief (IDEOM -<http://dermoutcomes.org/index.html>). IDEOM streeft naar het opstellen van patient-centric outcomes om het onderzoek en de behandeling van dermatologische ziekten te verbeteren. Hopelijk bundelen CS-COUSIN en IDEOM in de toekomst hun krachten.

Core Outcome Set (COS) and core outcome instruments (for clinical trials)

- Clinical signs:** Eczema Area and Severity Index (EASI)
- Patient-reported symptoms:** Patient-oriented Eczema Measure (POEM) and NRS-11 for peak itch over past 24 hours)
- Long term control:** (Recap of Atopic Eczema (RECAP) or Atopic Dermatitis Control Test (ADCT))
- Quality of Life:** DLQI (adults), CDLQI (children), IDQoL (infants)



Figuur 3.

LITERATUUR

1. Charman C, et al. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *JID*. 2003; 120(6):932-41.
2. Spuls PI, et al. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis? Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *JID*. 2010;130(4):933-43.
3. Busard CIM, et al. Reporting of outcomes in randomised controlled trials on nail psoriasis; a systematic review. *Br J Dermat*. 2018;178(3): 640-649.
4. Grinich EE, et al. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *BJD*. 2018;179(2):540-541.
5. Horbach SE, et al. Intralesional bleomycin injections for vascular malformations: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):244-56.
6. Schmitt J, et al. The Harmonising Outcomes for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *JID*. 2015;135(1):24-30.
7. Schmitt J, et al. Report from the kick-off meeting of the Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN). *BJD*. 2016 Feb;174(2): 287-95.
8. Prinsen CA, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials*. 2016;17(1):449.
9. Schmitt J, et al. Cochrane Skin Core Outcome Set Initiative (CS-COUSIN). Cochrane reviews and dermatological trials outcome concordance; why Core Outcome Sets could make trial results more usable. *JID*. 2019;139(5):1045-1053.
10. Lange TL, et al. Outcome assessment in dermatology clinical trials and Cochrane reviews: call for a dermatology-specific outcome taxonomy. Submitted.
11. Gerbens LAA, et al. on behalf of the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. Reporting of symptoms in randomised controlled trials of atopic eczema treatments: a systematic review. *BJD*. 2016;175(4):678-86.
12. Gerbens LA, et al. Harmonising Outcomes Measures for Eczema (HOME) initiative. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(1):146-163.
13. Schmitt J, et al. HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *JACI*. 2014;134(4):800-7.
14. Spuls PI, et al. HOME initiative collaborators. POEM, a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a HOME statement. *BJD*. 2017; 176(4):979-984.
15. Leshem YA, et al. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative. Measuring atopic eczema symptoms in clinical practice: the first consensus statement from the Harmonising Outcome Measures for Eczema in Clinical Practice Initiative. *JAAD*. 2020. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Meten is weten. Er bestaat veel variatie in het gebruik van uitkomsten en meetinstrumenten in klinische studies en de klinische praktijk. Ook worden niet altijd gevalideerde en valide instrumenten gebruikt, en niet altijd uitkomsten die voor de patiënt relevant zijn. Ook laat de rapportage nog te wensen over. In de klinimetrie wordt gewerkt aan het ontwikkelen van core outcome sets en core practice sets. In dit proces worden alle stakeholders inclusief patiënten betrokken. Door het harmoniseren van uitkomsten kunnen we in de toekomst bewijs en praktijkervaringen beter vervolgen, met elkaar vergelijken en poolen ter verbetering van de klinische zorg.

TREFWOORDEN

uitkomst domeinen – meetinstrumenten – core outcome set – core practice set – heterogeniteit

SUMMARY

The numbers tell the tale. There is a great deal of variation in the use of outcomes and instruments in clinical studies and clinical practice. Also, validated and valid tools are not always used, and results are not always relevant to the patient. The reporting also leaves much to be desired. Clinimetry works on developing core outcome sets and core practice sets. All stakeholders including patients are involved in this process. By harmonizing outcomes, we will be able to better follow up, compare and pool evidence and practical experiences in the future to improve clinical care.

KEYWORDS

outcome domain – measurement instrument – core outcome set – core practice set – heterogeneity

CORRESPONDENTIEADRES

Phyllis Spuls

E-mail: ph.i.spuls@amsterdamumc.nl



Bewijs uit registratiestudies voor atopisch eczeem

A.L. Bosma¹, A.M. Hyseni², L.A.A. Gerbens³, M.A. Middelkamp Hup⁴, P.I. Spuls⁵

Door middel van registers kunnen gegevens worden verzameld van patiënten in de dagelijkse praktijk om vragen te beantwoorden met betrekking tot diverse aspecten van verschillende behandelingen, alsook vragen die via RCT's niet goed te onderzoeken zijn. Er is een gebrek aan kennis ten aanzien van de beschikbare behandelingen bij atopisch eczeem. Goed vergelijkend onderzoek, onderzoek naar verschillende subgroepen patiënten en onderzoek naar de langetermijn- (kosten)effectiviteit en veiligheid van systemische therapie en lichttherapie ontbreken.

Momenteel zijn alleen ciclosporine en dupilumab door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) goedgekeurde behandelingen voor volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar met atopisch eczeem. Dupilumab is de enige behandeling die door zowel de EMA als de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) is goedgekeurd. Daarnaast zijn er verschillende oudere behandelingen beschikbaar (zoals methotrexaat, azathioprine, mycophenolzuur), die off-label worden toegepast. Lichttherapie willen zorgverzekeraars voor atopisch eczeem niet meer vergoeden, omdat er onvoldoende bewijs is. [1]

Er is een gebrek aan kennis over veel aspecten van de beschikbare behandelingen. Deze behandelingen zijn in het algemeen enkel onderzocht in kortdurende en placebo-gecontroleerde randomized controlled trials (RCT's). Er zijn en worden geen grote RCT's uitgevoerd die behandelingen direct met elkaar vergelijken of die langetermijneffecten onderzoeken. [2] Om vragen over veiligheid te beantwoorden, zijn echter grote aantallen patiënten met een lange follow-up duur nodig om ook zeldzame adverse events, zoals maligniteiten, te onderzoeken. [3] Ook combinatiebehandelingen zijn weinig onderzocht.

In Europese surveys komt een behandelvariatie naar voren tussen dermatologen en landen wat betreft zowel systemische therapie als lichttherapie. [4] Een reden voor deze praktijkvariatie is dat het niet altijd eenduidig is wanneer en bij welke patiënten behandelingen dienen te worden ingezet. De indicatiestelling voor behandelingen is, behoudens voor dupilumab, niet goed geformuleerd. Dupilumab wordt momenteel in Nederland ingezet bij patiënten die onvoldoende baat, bijwerkingen of contra-indicaties hebben voor andere systemische behandelingen. Wat de overige behandelingen betreft, krijgen patiënten een behandeling voorgeschreven die veelal

afhangt van de ervaring van de voorschrijver, in plaats van specifieke patiëntkarakteristieken.

Relevante subgroepen patiënten worden vaak niet geïncludeerd in RCT's, onder andere vanwege de strikte in- en exclusiecriteria die worden gehanteerd. Bij psoriasis is aangetoond dat ongeveer 30% van de patiënten die deelnemen aan registers niet in aanmerking zouden komen voor deelname aan een RCT. [5] Het gaat doorgaans om blanke mannen die deelnemen aan RCT's. [6] Echter, in de dagelijkse praktijk hebben we te maken met patiënten van allerlei etnische achtergronden en leeftijden, patiënten kunnen comorbiditeiten hebben, een kinderwens hebben en comedicaatie gebruiken. Subgroepen patiënten zijn eveneens te definiëren op basis van klinische kenmerken (figuur 1).

Wegens het ontbreken van bewijs en eenduidige richtlijnen worden door verschillende initiatieven consensus statements geschreven om handvatten te bieden voor de klinische praktijk. Deze kunnen een leidraad zijn voor in welke gevallen voorschrijven van bepaalde behandelingen verantwoord is.



Figuur 1. Verschillende klinische uitingen van atopisch eczeem.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

² Onderzoeksverpleegkundige, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

³ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

⁵ Hoogleraar, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Public Health/Infection and Immunology

Te denken valt aan de position paper van de European Task Force on Atopic Dermatitis voor de behandeling van atopisch eczeem tijdens zwangerschap en lactatie en het consensus statement voor systemische therapie en systemische corticosteroiden van de International Eczema Council.

Het gebrek aan bewijs was aanleiding voor het opnemen van de onderzoeksvraag ‘Wat is de effectiviteit van verschillende behandelingen bij patiënten met atopisch eczeem?’ in de kennisagenda van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Deze agenda behelst een top 10 hoogst geprioriteerde kennishiaten binnen de dermatologie. [7] In de aanloop naar de prioritering van deze onderzoeksvraag werden het aspect veiligheid en de evaluatie van lichttherapie geschrapt.

Via observationele registers kunnen we onder andere gegevens verzamelen van patiënten in de dagelijkse praktijk om vragen te beantwoorden die te maken hebben met bovengenoemde aspecten van verschillende behandelingen, alsook vragen die via RCT's niet goed te onderzoeken zijn. In de toekomst zullen we op die manier antwoord kunnen krijgen op de vraag wat de beste behandeling is voor welke patiënt, met betrekking tot zowel effectiviteit als veiligheid en op zowel de korte als lange termijn.

In het TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) register worden (langetermijn)gegevens verzameld van patiënten, zowel kinderen als volwassenen, in de dagelijkse praktijk om de (kosten)effectiviteit en veiligheid van de beschikbare systemische therapieën en lichttherapieën te onderzoeken. Het register is onderdeel van een internationaal netwerk van registers binnen Europa die dezelfde gegevens verzamelen met een uniforme dataset (figuur 2). [8] Harmonisatie van gegevensverzameling is belangrijk om grote aantallen patiënten te kunnen onderzoeken. We hebben geleerd van

register-initiatieven bij psoriasis, waar bleek dat het moeilijk is om gegevens te poolen als gegevens niet precies op dezelfde manier zijn verzameld. [9]

Een voordeel van onderzoek in het kader van reguliere zorg is dat het observationele karakter maakt dat patiënten doorgaans zeer bereidwillig zijn om deel te nemen. Dit soort onderzoek brengt echter ook nadelen met zich mee. Er zijn beperkingen verbonden aan een observationele onderzoeksopzet, onder andere door het optreden van verschillende vormen van bias: informatiebias (onder andere omdat er geen sprake is van blinding), selectiebias (bijvoorbeeld de indicatiestelling bij dupilumab) en confounding (onder andere omdat er geen sprake is van randomisatie). Tevens hanteert men in de dagelijkse praktijk minder strikte eisen bij het plannen van follow-up bezoeken. Bij statistische analyse moet men er rekening mee houden dat patiënten niet strikt op dezelfde momenten in de tijd zijn gezien, door bijvoorbeeld gebruikmaking van een model.

De eerste analyse met gegevens vanuit het TREAT NL register betrof een onderzoek naar patiënten behandeld met dupilumab. [10] Van de 95 geïncludeerde patiënten gebruikten er 62 op het startmoment met dupilumab nog een andere systemische therapie. Het verzamelen van gegevens in de dagelijkse praktijk brengt met zich mee dat er namelijk geen wash-out periode wordt gehanteerd. We zagen een verbetering van zowel onderzoeker- als patiëntgerapporteerde uitkomstmaten. Registratiestudies uitgevoerd in landen als Frankrijk en Italië laten vergelijkbare resultaten zien. In het kader van adverse events valt op dat 62% van de patiënten oogklachten rapporteert. Dupilumab werkt niet voor iedere patiënt even goed en daarom stopt een deel van de patiënten. In de toekomst hopen we inzicht te krijgen in onder andere langetermijnbehandeling, subgroepen (fenotypen) patiënten, impact op werk, zwangerschap en zwanger raken.

Verschiedende biologicals en small molecules worden momenteel onderzocht in RCT's (tabel 1). [11] Behandeling met de small molecules baricitinib en upadacitinib, beide JAK-remmers, lijkt veelbelovend. [12,13] Deze nieuwe therapieën worden vooralsnog alleen kortdurend onderzocht in gezonde patiënten. Wanneer deze therapieën straks op de markt komen, kunnen gegevens ten aanzien van ook langtermijneffecten en subgroepen in registers worden verzameld en kunnen er vergelijkende studies worden gedaan. Onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van behandelingen die deel uitmaken van bestaande zorg noemt men zorgevaluatie. In het Hoofddlijnenakkoord medisch-specialistische zorg is het streven opgenomen dat zorgevaluatie over 5 jaar integraal onderdeel uitmaakt van het reguliere zorgproces. [14] Zeker met oog op meer dure behandelingen die beschikbaar zullen komen in de toekomst, is het belangrijk bewijs te verzamelen en te implementeren in richtlijnen om de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg voor patiënten te garanderen.



Figuur 2. TREAT Registry Taskforce overzicht deelnemende landen.

Tabel 1. Systemische behandelingen voor atopisch eczeem: in de pijplijn.

BIOLOGICALS		
Target	Behandeling	Fase
TSLP	Tezepelumab	2a →
Ora1	Anti-Ora1	2a →
IL-4	Pitrakinra	2a → ?
IL-13	Tralokinumab	3
IL-13	Lebrikizumab	3
IL-5	Mepolizumab	2a
IgE	QGE031/ligelizumab	2a →?
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara)	2a →
IL-22	Fezakinumab	2a →
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx)	2a →
IL-31 receptor A	CIM331/nemolizumab	2b →
IL-31	BMS-981164	1b →?
SMALL MOLECULES		
Target	Behandeling	Fase
CRTH2	OC000459	2a → STOP
CRTH2	QAW 039	2b → STOP
PDE4	Apremilast (Otezla)	2a → STOP
H4R	ZPL389	2a →
JAK 1/2	Baricitinib	2b →
JAK 1	Pf-04965842	2a →
JAK 1	Upadacitinib (ABT 494)	2a →
NK1R	VLY-686/tradipitant	2a →
NK1R	Serlopitant	2a →

→, in ontwikkeling, fase 3 gepland; →?, ontwikkeling onbekend;

→STOP, ontwikkeling gestopt.

Paller, A.S., K. Kabashima, and T. Bieber, Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 140(3): p. 633-643.

LITERATUUR

1. van Hees C. Lichttherapie bij dermatosen ter discussie. *Ned Tijdschr Dermat Venereol*. 2019 Feb. [cited 2020, 21 February]; Available from: <https://nvdv.nl/storage/app/media/lichttherapie-bij-dermatosen-ter-discussie-c-van-hees-ntvdv-2019-02.pdf>.
2. Roekevisch E., Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(2):429-38.
3. Bosma AL, Spuls PI, Garcia-Doval I, et al. TREatment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for a European safety study of dupilumab and other systemic therapies in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2019.
4. Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, et al. The European TREatment of ATopic eczema Taskforce (TREAT) Survey; prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in moderate-to-severe adult atopic eczema patients. *Br J Dermatol*, 2020 Feb 18. doi: 10.1111/bjd.18959. Online ahead of print.
5. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*, 2012. 148(4):463-70.
6. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, et al. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J*

Drugs Dermatol, 2019. 18(8):804-13.

7. Kennisagenda Dermatologie 2019. NVDV, Utrecht, maart 2019. [cited 2020, 21 February]; Available from: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2019/03/2019-18-03-Kennisagenda-definitief-1.pdf>.
8. Vermeulen FM, Gerbens LLA, Bosma AL, et al. TREatment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: consensus on how and when to measure the core dataset for atopic eczema treatment research registries. *Br J Dermatol*, 2019. 181(3):492-504.
9. Ormerod AD, Augustin M, Baker C, et al. Challenges for synthesising data in a network of registries for systemic psoriasis therapies. *Dermatology*. 2012. 224(3):236-43.
10. de Wijs LEM, Bosma AL, Erler NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020. 182(2):418-26.
11. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017. 140(3): 633-43.
12. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):877-84.
13. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomised monotherapy phase 3 trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242-55.
14. Rapportage kwartiermakersfase Zorgevaluatie en Gepast Gebruik. [cited 2020, 21 February]; Available from: <https://www.zorginstituut-nederland.nl/publicaties/rapport/2019/06/21/rapportage-kwartiermakersfase-zorgevaluatie-en-gepast-gebruik>.

SAMENVATTING

Er is een gebrek aan kennis met betrekking tot vele aspecten van de beschikbare behandelingen bij atopisch eczeem. Tussen dermatologen en tussen landen komt een behandelvariatie naar voren. Goed vergelijkend onderzoek en onderzoek naar diverse subgroepen patiënten en de lange-termijn- (kosten)effectiviteit en veiligheid van systemische therapie en lichttherapie ontbreken. Het zal niet haalbaar zijn om (langetermijn-) RCTs op te zetten en uit te voeren om alle vergelijkingen tussen de verschillende behandelingen en subgroepen patiënten te onderzoeken. Via registers worden gegevens verzameld van patiënten in de dagelijkse praktijk. Harmonisatie van dataverzameling, zowel nationaal als internationaal, is van belang om grote aantallen patiënten te kunnen onderzoeken. Zeker met oog op nieuwe dure behandelingen die op de markt zullen komen in de toekomst, is het belangrijk bewijs te verzamelen om de kwaliteit en doelmatigheid van de zorg te kunnen verbeteren.

TREFWOORDEN

register – observationele data – atopisch eczeem

SUMMARY

There is a lack of evidence regarding many aspects of therapies that are available for atopic eczema. Treatment variation exists between dermatologists and between countries. Good comparative research and research on different sub-

groups of patients and the long-term (cost)effectiveness and safety of systemic therapy and phototherapy is lacking. It will not be feasible to perform (long-term) RCTs to investigate all comparisons between treatments and subgroups of patients. In registries data are collected from patients in daily practice. Harmonization of data collection, both on a national and international level, is important to investigate large numbers of patients. More new expensive treatments will become available for atopic eczema in the future. It is important to collect evidence in order to improve quality of care.

KEYWORDS

registry – observational data – atopic eczema – atopic dermatitis

Gemelde belangenverstremgeling
Bosma, Hyseni en Gerbens: geen
Middelkamp Hup: consultancies for Sanofi and Pfizer.
Spuls: consultancies in the past for Sanofi 111017 and AbbVie 041217 (unpaid), departmental independent research grant for TREAT NL registry LeoPharma December 2019, contract support: I am involved in performing clinical trials with many pharmaceutical industries that manufacture drugs used for the treatment of e.g. psoriasis and atopic dermatitis for which we get financial compensation paid to the department/hospital, Chief Investigator (CI) NL national systemic and phototherapy atopic eczema registry (TREAT NL) for adults and children.

CORRESPONDENTIEADRES

Angela Bosma

E-mail: a.l.bosma@amsterdamumc.nl

Verkorte Productinformatie Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie

Samenstelling Elke voorgevulde spuit of pen bevat 150 mg secukinumab in 1 mL. **Indicaties** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. Behandeling (alleen of in combinatie met methotrexaat) van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die een inadequate respons vertoonden op eerdere behandeling met 'disease-modifying antirheumatic drugs'. Behandeling van actieve spondylitis ankylopoetica (AS) bij volwassenen bij wie de respons op conventionele behandeling inadequaat was. Behandeling van actieve niet-röntgenologische axiale spondyloarthritis met objectieve tekenen van ontsteking in de vorm van verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of bewijs op Magnetic Resonance Imaging (MRI) bij volwassenen bij wie de respons op niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inadequaat was. **Farmacotherapeutische groep** Immunosuppressiva, interleukineremmers. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen. Actieve infectie van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen** Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden een arts te raadplegen bij klachten en verschijnselen die duiden op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en mag secukinumab pas weer worden toegediend zodra de infectie is verdwenen. Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met secukinumab antituberculotherapie worden overwogen. Patiënten die met secukinumab worden behandeld en een inflammatoire darmziekte, waaronder de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis, hebben moeten nauwlettend worden gemonitord. Als anafylactische of andere ernstige allergische reacties zich voordoen, moet de toediening van secukinumab onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Aangezien de verwijderbare naald van de Cosentyx voorgevulde spuit en voorgevulde pen een derivaat van natuurlijk rubberlatex bevatten, bestaat er een potentieel risico op overgevoeligheidsreacties bij latexgevoelige personen. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met secukinumab worden toegediend. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en secukinumab wordt overwogen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 20 weken na de behandeling. Vanwege het risico op bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding tijdens de behandeling en tot 20 weken na de behandeling moet worden gestaakt of dat behandeling met Cosentyx moet worden gestaakt. **Bijwerkingen** Zeer vaak bovenste luchtweginfecties. Vaak orale herpes, tinea pedis, rinorroe, diarree. Soms orale candidiasis, otitis externa, onderste luchtweginfecties, neutropenie, conjunctivitis, inflammatoire darmziekte, urticaria. **Afleverstatus** UR **Verpakking en prijs** Zie Z-Index **Vergoeding** Financiering verloopt via add-on **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Haaksbergweg 16, 1101 BX Amsterdam. **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 088-0452111. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via www.novartis.nl/medicijnen. **Datering verkorte productinformatie** april 2020.

Referenties:

1. Langley RG et al. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl 2):ii18-ii23.
2. Langley RG et al. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338.
3. Thaçi D et al. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400-409.
4. Blauvelt A et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:60-69.
5. Bissonnette R et al. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(9):1507-1514.
6. Reich K et al. *3rd Inflammatory Skin Disease Summit*. 12-15 December 2018; Vienna, Austria. Poster LB 6.
7. Reich K et al. 2017 Winter Clinical Dermatology Conference. 13-18 January, 2017; Kohala Coast, HI, USA. Poster.
8. Bagel J et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):667-674.
9. Gotlieb AB et al. 2019 BJD; DOI 10.1111/BJD.18331.
10. McInnes IB et al. *3rd Inflammatory Skin Disease Summit*. 12-15 December 2018; Vienna, Austria. Poster LB 8.
11. Braun J et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key375.
12. Mease P et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890-897.
13. McInnes IB et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1993-2003.
14. Strober B et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):655-661.
15. Feldman SR et al. 15th Annual Maui Derm Dermatologists 2019 Meeting; 26-30 January 2019; Maui, HI, USA. Poster.
16. Cosentyx samenvatting van de productkenmerken (SmPC), april 2020.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

 **Cosentyx**[®]
secukinumab



Signaleren van psychosociale comorbiditeit bij chronische huidaandoeningen via eHealth: een praktijkvoorbeeld

T. Blom¹, J.E. Arends², P.M.J.H. Kemperman³ | *Illustratie: Peter de Wit*

Een hoog percentage patiënten met een chronische huidaandoening ervaart psychosociale comorbiditeit. Structureel screenen op psychosociale problemen is daarom essentieel. Een eHealth applicatie kan bijdragen aan een biopsychosociale benadering van een aandoening waarbij er aandacht is voor lichamelijke, sociale en psychische aspecten. Nederland loopt achter op het gebied van de digitale zorgtransitie. In dit artikel bespreken we de resultaten van een praktische pilotstudie over het inzetten van een eHealth applicatie binnen de zorg voor patiënten met een chronische huidaandoening.

INLEIDING

In Nederland hebben meer dan één miljoen mensen een chronische huidaandoening. Bij 30% is sprake van psychosociale comorbiditeit. [1,2,3] Dit kan bestaan uit gevoelens van angst, schaamte en een verminderd zelfvertrouwen wat kan leiden tot forse beperkingen in het dagelijks functioneren. Deze negatieve gevoelens kunnen dan weer psychische stress uitlokken wat de huidziekte weer negatief kan beïnvloeden. Indien psychosociale problemen in een vroeg stadium gesignaleerd worden, kan vroegtijdig psychologische behandeling worden geboden om zo de negatieve gevolgen te verminderen. Echter 40% van de psychosociale klachten wordt niet herkend tijdens een regulier consult met een dermatoloog. [4] Routinematig screenen op psychosociale problematiek helpt deze problematiek te signaleren.

HAPPI HUID APP

Screening op psychosociale problemen wordt momenteel slechts incidenteel door dermatologen uitgevoerd. [5,6] Een veelgehoord argument hiervoor is dat screening in de spreekkamer tijdens het consult te veel tijd kost. Ook zijn er logistieke issues. eHealth zou het proces van screenen kunnen faciliteren. eHealth implementatie in Nederland loopt achter in vergelijking met omringende landen. [7] Vele goedbedoelde initiatieven zijn om verschillende redenen niet geïntegreerd in het zorgproces, zoals onvoldoende digitale vaardigheid van de gebruikers, gebrek aan educatie en training, privacy waarborging en het kostenplaatje. [8] Om zoveel mogelijk draagvlak voor een levensvatbare huidapp te ontwikkelen, hebben enkele dermatologen, Huidpatiënten Nederland en enkele farmaceuten de handen ineengeslagen om een app te ontwikkelen die de zorg voor de huidpatiënt kan verbeteren: de Happi huid app. In het prille beginstadium is een praktijkgerichte pilotstudie verricht om het gebruik van de Happi app te

evalueren en te beoordelen of deze app doet wat hij zou moeten doen.

Via de app (www.happiapp.nl/happiapp-huid) kunnen patiënten reeds voor een consult de screening doorlopen. Naast screening op psychosociale comorbiditeit kan in de app ook het beloop van de ziekteactiviteit en het beloop van de kwaliteit van leven worden bijgehouden. Voorts is er ondersteunende informatie te vinden over veelvoorkomende huidaandoeningen.

De hypothese is dat deze eHealth applicatie binnen de dagelijkse praktijk kan bijdragen aan regulier screenen van huidpatiënten op psychosociale comorbiditeit die verband houdt met de huidaandoening. Daarnaast krijgt de patiënt meer inzicht in het *beloop* van de ziekteactiviteit en de psychosociale impact, vanuit de hypothese dat de patiënt uiteindelijk meer regie kan krijgen over de huidaandoening.

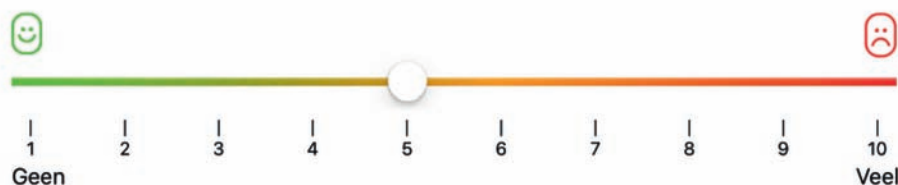
MATERIAAL EN METHODE

Patiënten van 16 jaar en ouder met een chronische huidaandoening werden tussen juni en oktober 2019 op de polikliniek dermatologie van vijf verschillende centra (Centrum Oostwal, Dermapark Uden, Gelderse vallei, OLVG en Dijklander ziekenhuis) gevraagd om de Happi app in te vullen. Patiënten vulden de vragenlijsten in de wachtkamer in via een studie-iPad, door de onderzoeker aan het deelnemende centrum ter beschikking gesteld. In de app werden socio-demografische gegevens als leeftijd, geslacht en huidaandoening gevraagd, gevolgd door de Huidlastmeter. Indien op de Huidlastmeter een vier of hoger wordt gescoord, heeft de patiënt een verhoogd risico op psychosociale comorbiditeit, zo bleek uit een validatiestudie verricht in november 2018 door Huidpatiënten Nederland. [9] Patiënten ontvingen tevens een informatiebrief

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Infectioloog, afdeling Interne geneeskunde en Infectieziekten, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Dijklander ziekenhuis, Purmerend



Figuur 1. Huidlastmeter die in pilot studie werd getoond. Er werd gevraagd naar psychosociale last; deze psychosociale last werd aan de hand van voorbeelden verduidelijkt.

over het onderzoek en een link naar een online evaluatie vragenlijst. De evaluatievragen hadden betrekking op het gebruiksgemak van en tevredenheid over de app. De antwoorden werden gegeven op een vijfpunts Likert schaal (1 helemaal niet eens en 5 helemaal eens). Na afloop van de pilotstudie namen de betrokken zorgverleners deel aan een online evaluatievragenlijst met vragen over de toepasbaarheid van de app in de reguliere zorg. Overige opmerkingen patiënten en zorgverleners ook vermelden in de evaluatie. De resultaten zijn verwerkt met Microsoft Office Excel 2007 en RStudio. Een p-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.

RESULTATEN

Algemene socio-demografische gegevens

Zie tabel 1 voor de algemene socio-demografische gegevens van de deelnemende patiënten aan de pilotstudie. De gemiddelde leeftijd was 53 (sd = 21,1). Er was hierbij een gelijkmatige verdeling van de respondenten over de verschillende deelnemende praktijken.

Tabel 1. Algemene socio-demografische gegevens deelnemers pilotstudie.

	n
vrouw	104
psoriasis	56
eczeem	31
huidkanker	31
acne	22
huidinfectie	12
lichen sclerosus	5
vitiligo	2
hidradenitis suppurativa	3
anders (o.a. urticaria, rosacea, actinische keratose)	35
totaal	197

Psychosociale problemen

58% (SD 2,7) van de respondenten scoorde op de huidlastmeter boven de afkapwaarde voor psychosociale problemen. De gemiddelde leeftijd was 51 (SD 22,1). Er waren geen significante verschillen tussen de verschillende deelnemende centra. In de online evaluatie gaf 91% van de patiënten met psychosociale problemen aan dat zij hier nog nooit met een zorgverlener over gepraat hadden.

Tabel 2. Socio-demografische gegeven van de patiënten met psychosociale comorbiditeit.

	n (%)
vrouw	73 (70)
psoriasis	35
eczeem	21
huidkanker	10
acne	16
anders	22
totaal	104

EVALUATIE

Socio-demografische gegevens online evaluatie

De online evaluatie van de Happi studie-app is door 23 patiënten ingevuld (response rate 11,7%). De gemiddelde leeftijd in deze groep was 55 (sd = 23,0), 52% van de respondenten was man en er was de volgende verdeling van ziektebeelden: huidkanker (5), acne (5), psoriasis (4), lichen sclerosus (1) en anders (6).

Tabel 3. Resultaten online evaluatie patiënten.

Toegankelijkheid		Toepasbaarheid	
Vraag	Score (SD)	Vraag	Score (SD)
De app is eenvoudig	4.3 (0.96)	Ik raad de app aan	3.7 (0.86)
De app is praktisch	3.9 (0.85)	App is aanvulling op reguliere zorg	3.4 (0.96)
		Helpt in voorbereiding op consult	3.4 (0.87)
		Zoeken naar aanvullende hulp	2.7 (1.05)

Tabel 4: Resultaten online evaluatie zorgverleners.

Toegankelijkheid		Toepasbaarheid	
Vraag	Score (SD)	Vraag	Score (SD)
Patiënten kunnen de app zelfstandig invullen	4.8 (0.45)	Ik raad de app aan	4.4 (0.55)
De app is praktisch	4.2 (1.30)	App is waardevolle toevoeging op de reguliere zorg	4.2 (0.83)
		De app verstoort de reguliere zorg	3.0 (0.71)



BEPERKENDE FACTOREN

In de overige opmerkingen geven patiënten aan dat het goed is dat er op psychosociale problemen gescreend wordt, maar geven tevens aan dat er vervolgens wel ruimte moet zijn om hierover te spreken met een zorgverlener. De zorgverlener geeft aan dat er gebrek aan tijd is om uitleg te geven over de app. Daarnaast vinden zorgverleners het een beperking dat ze over onvoldoende kennis beschikken om met patiënten over psychische problemen te praten en dat hiervoor geen vergoeding is vanuit de DBC.

DISCUSSIE

De pilotstudie bevestigt dat het percentage huidpatiënten met psychosociale comorbiditeit hoog is. Derhalve is het van belang om reguliere screening te implementeren binnen de dermatologische zorg. Screening via de Happi app blijkt toegankelijk voor zowel patiënten als zorgverleners en lijkt goed toepasbaar binnen de reguliere zorg. Om implementatie succesvol te laten verlopen, is het van belang dat zorgverleners beseffen dat gebruik van de app niet tijdrovend is en niet meer druk uitoefent op het spreekuur. Een aandachtspunt is om zorgverleners in het gebruik van eHealth apps te ondersteunen en hen handvatten te bieden voor welke mogelijkheden er zijn indien er behoefte is aan psychologische ondersteuning (niet alleen signaleren maar vervolgens hierop acteren).

Uit de pilotstudie blijkt dat de app voor zowel patiënten als zorgverleners toegankelijk is. De Happi huid app wordt door zorgverleners gezien als een waardevolle toevoeging aan de reguliere zorg en zij zouden deze aanraden bij collega's.

Implementatie in de praktijk is nu de grootste uitdaging. De beperkende factoren om routinematig gebruik te maken van een screeningsinstrument die in deze pilotstudie naar voren komen, zoals gebrek aan tijd en kennis van psychodermatologie, worden ook gemeld in eerdere studies. [6,10] Het benoemen van de voordelen die een dergelijke eHealth app met zich mee brengt, kan helpen de zorgverlener te motiveren. eHealth applicaties kunnen een oplossing zijn voor het tijdgebrek binnen een dermatologisch consult om te screenen. Het screeningsinstrument in de app kan reeds voor een consult ingevoerd worden. Verder draagt de app bij aan het vergroten van de regie van de patiënt over zijn of haar gezondheid. Door het invullen van de Happi Huid app en het schematische over-

zicht van de gezondheid dat vervolgens weergegeven wordt, vindt bewustwording van bestaande problemen plaats, zowel op lichamelijk als psychosociaal vlak, bij zowel patiënt als zorgverlener. De uitkomsten van de ingevulde lijsten kunnen als agenda dienen voor het consult. Daarnaast kan de app zelfmanagement van de patiënt stimuleren door ondersteunende informatie over de huidaandoening te bieden. Het doel is dat het consult hierdoor efficiënter verloopt. [11]

Een kanttekening bij de pilotstudie is dat de lage respons rate op de online evaluatie voor bias gezorgd kan hebben. Patiënten die affiniteit hebben met psychosociale problemen waren mogelijk eerder geneigd om deel te nemen dan patiënten met minder affiniteit. Hierdoor kunnen de antwoorden niet generaliseerd worden voor de gehele groep chronische huidpatiënten. Ook kan het zijn dat de 'digibeten' deze enquête aan zich voorbij hebben laten gaan. Tenslotte kan het zijn dat patiënten 'enquête-moe' zijn. Wel kan er gesproken worden van een trend. Uiteraard kan uit dit onderzoek geen causaal verband gelegd worden tussen het gebruik van de app en de tijdsduur van het daaropvolgende consult, dit zal uit vervolgonderzoek in de toekomst moeten blijken. Ditzelfde geldt voor het effect van screenen op de kwaliteit van leven.

Innovatie is voor een groot deel het overwinnen van weerstand. Door de grote diversiteit aan belanggroepen kan het vinden van een eenduidige inhoud van de app bijvoorbeeld lastig zijn. Ook kan het kiezen van de meest geschikte vragenlijst uitdagende en prikkelende discussies uitlokken. In de komende tijd zal de app verder worden verbeterd en doorontwikkeld met als doel in de toekomst een toegankelijk en breed gedragen huid app beschikbaar te krijgen. Essentieel hierbij is om bij zowel de dermatologen als de patiënten de neuzen dezelfde kant op te krijgen. Geïnteresseerde dermatologen zijn dan ook meer dan welkom om input te leveren.

CONCLUSIE

eHealth kan bijdragen aan het vergroten van kennis, gemak en vertrouwen in het omgaan met een chronische aandoening. De Happi huid app is een initiatief om eHealth in te zetten als toevoeging op de reguliere dermatologische zorg voor de chronische huidpatiënt. Het is een screeningstool naar psychosociale comorbiditeit en geeft inzicht in het beloop van de ziekteactiviteit, psychosociale klachten en kwaliteit van leven.

LITERATUUR

1. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015; 135:984-91.
2. Spillekom-van Koulil S, Evers A.W.M. Psychodermatologie: psychologische aspecten bij huidaandoeningen. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2017(27)2.
3. Lim HW, et al. The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017 May;76(5):958-972.e2.
4. Picardi A. Screening for psychiatric disorders in patients with skin diseases: a performance study of the 12-item General Health Questionnaire. *J Psychosom Res*. 2004 Sep;57(3):219-23.
5. Dalgard FJ, Svensson Å, Gieler U, et al. Dermatologists across Europe underestimate depression and anxiety: results from 3635 dermatological consultations. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):464-470.
6. Luteijn MC, Boonstra HE, Casteleijn G, et al. Psychodermatologie in de Nederlandse dermatologische praktijk. *Ned Tijdschr Dermat Venereol*. 2012;21:545-9.
7. Thiel R, et al. #SmartHealthSystems International comparison of digital strategies; Bertelsmann Stiftung, 2018
8. Ariens LF, Schussler-Raymakers FM, Frima C, et al. Barriers and facilitators to eHealth use in daily practice: perspectives of patients and professionals in dermatology. *J Med Internet Res*. 2017 Sep 5;19(9):e300.
9. Blom T, Fieten KB, Kemperman P, Spillekom-van Koulil S, Dikmans REG. The Distress Thermometer as an efficient screening tool: first validation for patients with a chronic skin disease. To be published.
10. Jafferany M, van der Stoep A, Dumitrescu A, Hornung R. The knowledge, awareness and practice patterns of dermatologists toward psychocutaneous disorders: results of a survey study. *Int J Dermatol* 2010;49: 784-9.
11. van den Berk GEL, Leoni MC, Behrens GMN, Taljaard J, Arends JE. Improving HIV-related care through eHealth. *Lancet HIV*. 2020 Jan; 7(1):e8-e10.

SAMENVATTING

30% van de chronische huidpatiënten krijgt te maken met psychosociale comorbiditeit. Om de negatieve gevolgen hiervan op de kwaliteit van leven en het beloop van de huidziekte te voorkomen, is screenen naar deze problematiek essentieel. Een eHealth applicatie kan hieraan bijdragen. De Happi Huid app geeft het beloop van de ziekte-activiteit en de kwaliteit van leven eenvoudig weer gedurende het behandeltraject. De app is toegankelijk voor zowel patiënt als zorgverlener. eHealth kan een waardevolle toevoeging zijn op de zorg voor de chronische huidpatiënt. De Happi app biedt de patiënt kennis, gemak en vertrouwen in het omgaan met een huidaandoening.

TREFWOORDEN

eHealth – implementatie – screening – psychosociale comorbiditeit

SUMMARY

30% of patients with a chronic skin disease experience psychosocial comorbidity. Screening for psychosocial problems is essential to prevent negative effects on quality of life and disease outcomes. An eHealth application can contribute to this. The Happi Skin app simply displays disease activity and quality of life during the treatment process. The app appeared to be accessible for both patients and healthcare providers. eHealth can be a valuable addition to the healthcare of patients with a chronic skin disease. Through the use of the Happi app patients can be offered knowledge, comfort and trust in managing their disease.

KEYWORDS

eHealth – implementation – screening – psychosocial comorbidity

FINANCIERING

Zorginstituut Nederland

Gemelde belangenverstrengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Tirza Blom

E-mail: t.blom@amsterdamumc.nl



Bloed, zweet en tranen

J.E. Lommerts¹, C. Chandeck¹, M.A. Middelkamp Hup², P.M.H.J. Kemperman²

De single 'Bloed, zweet en tranen' is één van de bekendste nummer die ras-Amsterdammer André Hazes heeft uitgebracht. In het lied wordt het bewogen levensverhaal van Hazes bezongen. De relatie tussen deze bezongen lichaamssappen en de medische wereld ligt dichterbij dan gedacht. In de middeleeuwen was het bestuderen van lichaamssappen een normale gang van zaken voor medici. Ook legde het bestuderen van bloed, zweet en tranen de kiem voor vele baanbrekende medische ontwikkelingen. [1] In dit artikel zullen wij verder ingaan op een casus waarin een patiënt bloed zou zweten.

CASUS

Een meisje van 7 jaar bezocht met haar moeder het spoedspreekuur kinderdermatologie van de polikliniek. Zij was verwezen door een kinderarts uit een perifeer ziekenhuis voor een second opinion. Patiënte had toen reeds enkele maanden last van recidiverende spontane uitvloed van rode vloeistof uit haar huid op haar bovenlip en handpalmen. Zij gaf aan ongeveer 15 keer per dag uitvloed te hebben van deze rode vloeistof. Moeder vertelde dat zij deze rode vloeistof ook heeft geobserveerd en had uitgebreide fotodocumentatie hiervan meegenomen. De uitvloed van rode vloeistof trad vaak spontaan op, maar ook een enkele keer bij stressvolle events en soms na fysieke inspanning. Er zijn nooit trauma's of verwondingen voorafgegaan aan de uitvloed. Wel gaf patiënte aan dat zij voorafgaand aan de klachten soms een licht gevoel in het hoofd had en misselijk was. Ook gaf patiënte aan dat deze rode vloeistof smaakte naar bloed en moeder gaf aan dat de vloeistof zou ruiken naar bloed. Moeder dacht derhalve dat haar dochter zou bloedzweten en opperde de diagnose hematohidrosis. Bij de kinderarts in het perifere ziekenhuis was er reeds aanvullend laboratoriumonderzoek verricht (onder andere Hb, Ht, MCV, leukocyten, leukocytdifferentiatie, trombocyten, stollingsfactoren); hierbij werden geen afwijkingen gevonden. Patiënte haar medische voorgeschiedenis bestond uit een adenotomie, pes planovalgus, congenitale naevus en recidiverende bovenste luchtweginfecties. Zij gebruikte geen medicatie. Bij het lichamelijk onderzoek werd ter plekke van het filtrum een ingedroogde rode substantie gezien. De uitgebreide fotodocumentatie die moeder had meegebracht, gaf een rode wat bloederige vloeistof te zien ter plaatse van de bovenlippen, handpalmen, hals, voorhoofd en onderste oogleden. Geen onderliggende erosies, ulceraties of krabeffecten waren zichtbaar. Wij hebben patiënte vervolgens tijdens een dagopname geobserveerd en fysieke inspanningstesten laten verrichtten. Hierbij werd normaal zweet, zonder bloed, waargenomen. Na een kort toiletbezoek was er een lineaire rode streep op het voorhoofd zichtbaar, wat werd aangeduid door zowel moeder en dochter als bloedzweet.

De bloederige vloeistof is microscopisch onderzocht waarbij er vele erythrocyten zonder leukocyten werden gezien, waaruit wij concludeerden dat de rode vloeistof daadwerkelijk perifeer bloed was.

BESPREKING

Naar aanleiding van de hierboven genoemde presentatie werd er differentiaal diagnostisch gedacht aan hematohidrosis, een nagebootste stoornis of een nagebootste stoornis opgedrongen door iemand anders.

Hematohidrosis

Het zweten van bloed ofwel spontane rode bloederige secretie vanuit de huid wordt hematohidrosis genoemd (zie figuur 1). Hematohidrosis wordt sinds de Griekse Oudheid beschreven in de medische literatuur en de eerste beschrijving voert terug tot rond de derde eeuw voor Christus (*Historia Animalium* door Aristoteles). [2] Het is een zeldzame diagnose waarvan slechts enkele casus in de literatuur zijn beschreven. Hematohidrosis wordt vaker beschreven bij vrouwen en voorkeurslokalisaties voor de secretie zijn het voorhoofd, behaarde hoofdhuid, gezicht, ogen en oren. [2] De hypothese die wordt geopperd over de pathofysiologie van het bloedzweten is dat multipale bloedvaten een soort net vormen rond de zweetklieren. Wanneer bij bijvoorbeeld stress vasoconstrictie plaatsvindt van deze bloedvaten ontstaat er extravasatie van de rode



Figuur 1. Artistieke reproductie van klinisch beeld in de casus.

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

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

bloedcellen naar de zweetklieren. [3] Het bloed dat via de zweetklieren wordt uitgescheiden heeft dezelfde eigenschappen als perifere bloed. Uitlokkende factoren zijn emotionele stress en opwinding. Er is een verhoogde associatie met psychiatrische stoornissen. [2] De aanwezigheid van bloed in het secreet en afwezigheid van stollingsstoornissen moeten worden geconstateerd voordat de diagnose kan worden gesteld. Histopathologisch worden er geen afwijkingen gezien. In sommige casus wordt effectieve behandeling met bètablokkers, anxiolytica en antidepressiva beschreven. [2] Er bestaat twijfel in de literatuur of hematoïdrosis daadwerkelijk bestaat. Dit scepticisme komt mogelijk voort uit de religieuze associatie van hematoïdrosis. Zo wordt bijvoorbeeld beschreven dat Jezus Christus na zijn kruisiging bloed zou hebben gezweet en zijn er vele meldingen waar bij religieuze beelden van Maria bloedtranen werden waargenomen.

Nagebootste stoornis

Er werd tevens gedacht aan een nagebootste stoornis opgelegd door zichzelf dan wel door iemand anders. Voorheen werden deze stoornissen respectievelijk Münchhausen syndroom en Münchhausen by proxy syndroom genoemd. Bij een nagebootste stoornis worden er lichamelijke symptomen gefingeerd. De precieze prevalentie van nagebootste stoornissen is onbekend, maar naar schatting heeft 1% van de patiënten in een ziekenhuissetting een beeld dat voldoet aan de criteria van een nagebootste stoornis. [4] De DSM-V classificatie omvat 4 criteria waaraan moet zijn voldaan voordat de diagnose kan worden gesteld (figuur 2). [5] Voor de classificatie moet onder andere aantoonbaar worden gemaakt dat de betrokkene heimelijk actie heeft ondernomen om een verkeerde veronderstelling te geven van de klachten of verschijnselen van ziekte of verwonding of zelf te veroorzaken. [4]

DSM-5 criteria voor nagebootste stoornis opgelegd aan zichzelf (of door iemand anders). [4]

1. Het voorwenden van lichamelijke of psychische klachten of verschijnselen of het doelbewust opwekken van verwonding of ziekte bij zichzelf (of bij een ander), waarbij aantoonbaar sprake is van misleiding.
2. De betrokkene presenteert zich (of een ander) tegenover anderen als ziek, gehandicapt of gewond.
3. Het misleidende gedrag is evident, ook als duidelijke externe beloningen ontbreken.
4. Het gedrag kan niet beter worden verklaard door een andere psychische stoornis, zoals een waanstoornis of een andere psychotische stoornis.

Figuur 2.

Het aantoonbaar maken van de vermoedelijke voorwending, in dit geval de hematoïdrosis, is ons tot op heden niet gelukt. Ook blijft het onduidelijk of de klachten somatisch verklaard zouden kunnen worden. Aangezien er daadwerkelijk rode vloeistof zichtbaar was op de foto's, vonden wij een andere psychiatrische stoornis, zoals bijvoorbeeld een waanstoornis, als oorzaak voor de klachten minder waarschijnlijk. Er waren ook andere signalen (zie figuur 3) aanwezig die kunnen wijzen

Signalen die passen bij nagebootste stoornissen

- I. discrepantie tussen anamnese en lichamelijk onderzoek;
- II. lichamelijke en/of laboratorium bevindingen die ongewoon of onmogelijk zijn;
- III. inconsistente, selectieve, dramatische of misleidende anamnese;
- IV. abnormaal beloop of slecht effect behandeling;
- V. medisch shopgedrag;
- VI. fors schoolverzuim;
- VII. kennis van leerboek beschrijvingen van ziekte;
- VIII. kennis van medische terminologie.

Overige signalen die kunnen wijzen op nagebootste stoornis opgelegd door iemand anders

- I. objectieve en subjectieve symptomen komen niet voor in afwezigheid van de ouder;
- II. kind is overal gevoelig voor;
- III. onduidelijk ziektebeeld of overlijden bij broer(s) of zus(sen);
- IV. nagebootste stoornis in voorgeschiedenis (bij ouder(s), tijdens zwangerschap moeder);
- V. discrepantie tussen bezorgdheid en klinisch beeld;
- VI. opvallend gedrag wachtkamer of spreekkamer;
- VII. ouder dringt aan kind zelf te verzorgen;
- VIII. ouder accepteert makkelijk ingrijpende diagnostiek;
- IX. ouder heeft geen opluchting bij goed nieuws/wil niet met ontslag;
- X. ouder is deskundig op medisch gebied en medisch jargon;
- XI. 'afwezige' vader;
- XII. ouder lijkt constant zelf aandacht nodig te hebben;
- XIII. pathologisch liegen, bedriegen en/of manipuleren;
- XIV. ouder is werkzaam in de gezondheidszorg of interesse voorwend in een baan in de gezondheidszorg;
- XV. ouder die dramatische, negatieve gebeurtenissen rapporteert, zoals brand, inbraak, auto-ongeval, die haar en haar gezin aangripen, terwijl het kind in behandeling is.

Figuur 3. Signalen die kunnen passen bij een nagebootste stoornis. [5,7,8]

op een nagebootste stoornis. Moeder had zelf de diagnose hematoïdrosis geopperd en kwam met het verhaal dat de klachten zou worden uitgelokt door stressvolle events met bijkomende symptomen van hoofdpijn en misselijkheid. Dit zijn ook de symptomen die op onder andere de Wikipedia-pagina staan over hematoïdrosis. De anamnese bleek ook inconsistent te zijn; tijdens de dagopname werd er eenmalig bloed gezien, terwijl zij volgens het verhaal 15x per dag bloed zou zweten.

Het ziektebesef bij een nagebootste stoornis is vaak afwezig, waardoor directe confrontatie met de nabootsing woede en onbegrip oproept bij de patiënt. Een subtiele, niet-veroordelende, steunende confrontatie moet plaatsvinden. Bij deze steunende confrontatie is het belangrijk neutrale bewoordingen te gebruiken waarbij de patiënt geen gezichtsverlies lijdt. [6] De mededeling moet eenduidig gebracht worden, echter zonder expliciete bevestiging van de nabootsing door de patiënt na te streven. Het is belangrijk te benadrukken dat psychologische en / of somatische zorg continueert (een tweesporenbeleid). [5] De confrontatie vindt bij voorkeur plaats als er al sprake is van enige behandelrelatie.

VERVOLG CASUS

Zoals gezegd, het doel van de behandeling is niet het ontmaskeren van de patiënt, maar een ingang te vinden om het schadelijke gedrag te stoppen. Daarom hebben wij hebben ten eerste een vertrouwensband met het meisje en haar moeder opgebouwd. Vervolgens is tijdens het tweede consult het tweesporenbeleid geïntroduceerd; aan moeder hebben wij

verteld dat er naast een somatische oorzaak, ook een verdenking is op nabootsing van de klachten door haar dochter zelf. Moeder kon dit moeilijk geloven en gaf aan verdrietig te worden van het feit dat hieraan werd gedacht. Er is nauw overleg met de kinderpsycholoog en kinderarts geweest en de casus zal multidisciplinair worden vervolgd om uiteindelijk de beste zorg op maat te kunnen leveren.

LITERATUUR

1. Verwaal R. *Fluid Bodies: physiology and chemistry in the eighteenth-century Boerhaave School*. Groningen: University of Groningen; 2018.
2. Duffin J. Sweating blood: history and review. *CMAJ*. 2017;189(42):E1315-E7.
3. Uber M, Robl R, Abagge KT, Carvalho VO, Ehleke PP, Antoniuk SA, et al. Hematohidrosis: insights in the pathophysiology. *Int J Dermatol*. 2015;54(12):e542-3.
4. Association AP. *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)*. Amsterdam: Boom; 2014:1211.
5. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet*. 2014;383(9926):1422-32.
6. Tomas-Aragones I, Consoli SM, Consoli SG, Poot F, Taube KM, Linder MD, et al. Self-inflicted lesions in dermatology: a management and therapeutic approach - a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):159-72.
7. Teeuw R. *Presentation Nagebootste stoornis bij kinderen: belang van objectieve feiten en samenwerking [Lecture notes]*. Retrieved from <http://www.leck.nu/wp-content/uploads/Presentatie-R.-Teeuw.pdf>
8. Jaghab K, Skodnek KB, Padder TA. Munchausen's syndrome and other factitious disorders in children: case series and literature review. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3(3):46-55.

SAMENVATTING

Wij presenteren een casus van een 7-jarige patiënte waar bij differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan hematohidrosis of een nagebootste stoornis. Hematohidrosis betekent bloedzweeten en is een zeldzame diagnose. De hypothetische pathofysiologie achter het bloedzweeten is dat er perifeer bloed via de zweetklieren wordt uitgescheiden door vasoconstrictie van bloedvaten rondom de zweetklieren. Er is twijfel of hematohidrosis daadwerkelijk bestaat. Bij een nagebootste stoornis, wat kan worden opgelegd door de patiënt zelf of door een ander, kunnen er lichamelijke symptomen worden nagebootst die lijken op een somatische oorzaak. In het artikel gaan we nader in op hoe de dermatoloog te werk kan gaan bij een verdenking op een nagebootste stoornis.

TREFWOORDEN

hematohidrosis – nagebootste stoornis – psychodermatologie

SUMMARY

We present a case of a 7-year old patient with the differential diagnosis of hematohidrosis and factitious disorder. Hematohidrosis means sweating blood and is a rare diagnosis. The hypothetical pathophysiology of hematohidrosis is that peripheral blood is secreted through the sweat glands by constriction of the capillary blood vessels around these sweat glands. There is uncertainty whether hematohidrosis actually exists. In factitious disorders, which can be imposed on itself or by another person, patients falsify their physical symptoms. In the article, we further explain how the dermatologist can manage a patient with the suspicion on a factitious disorder.

KEYWORDS

hematohidrosis – factitious disorder – psychodermatology

Gemelde belangenverstengeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Annelies Lommerts

E-mail: j.e.lommerts@amsterdamumc.nl

Verkorte productinformatie Skyrizi® (april 2020). ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Naam en samenstelling:** Skyrizi 75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit bevat 75 mg risankizumab in 0,83 ml oplossing. **Indicaties:** **Plaque psoriasis:** Skyrizi is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Dosering:** De aanbevolen dosering is 150 mg, toegediend via subcutane injectie in week 0, week 4 en daarna iedere 12 weken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen (zie rubriek 6.1 in de volledige SmPC). **Waarschuwingen:** Risankizumab kan het risico op een infectie vergroten. Bij patiënten met een chronische infectie, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of met bekende risicofactoren voor een infectie dient risankizumab met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt. De behandeling met risankizumab mag niet worden gestart bij patiënten met een klinisch belangrijke actieve infectie tot de infectie is verdwenen of voldoende behandeld. Patiënten die worden behandeld met risankizumab dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als zich verschijnselen of symptomen van een klinisch belangrijke chronische of acute infectie voordoen. Als een patiënt een dergelijke infectie krijgt of niet reageert op de standaardtherapie voor de infectie, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd en mag risankizumab pas weer worden toegediend als de infectie is verdwenen. Patiënten die risankizumab krijgen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van actieve TB. Anti-TB-therapie dient te worden overwogen voordat met risankizumab wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve TB bij wie niet met zekerheid is vast te stellen of deze adequaat is behandeld. Vóór het starten van de behandeling met risankizumab dient te worden overwogen om alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatie-richtlijnen. Als een patiënt met een levend vaccin is gevaccineerd (viraal of bacterieel), wordt aangeraden om ten minste 4 weken te wachten voordat gestart wordt met

de behandeling met risankizumab. Patiënten die worden behandeld met risankizumab mogen niet worden gevaccineerd met levende vaccins tijdens de behandeling en gedurende ten minste 21 weken na het stoppen van de behandeling met risankizumab (zie rubriek 5.2 in de volledige SmPC). Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de toediening van risankizumab onmiddellijk te worden gestaakt en dient een gepaste behandeling te worden gestart. In geval van gelijktijdig gebruik van producten en/of voedingsmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten dient rekening gehouden te worden met aanvullende effecten. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 21 weken na de behandeling. Zie rubriek 4.4 en 4.6 in de volledige SmPC voor een volledig overzicht van de waarschuwingen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥1/10) komt voor: bovenste luchtweginfecties. Vaak (≥1/100, <1/10) komen voor: Tinea-infecties, hoofdpijn, jeuk, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats. Soms (≥1/1.000, <1/100) komt voor: folliculitis. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressieve middelen, Interleukineremmers, **ATC-code:** L04AC18. **Afleveringsstatus:** U.R. **Registratienummer:** EU/1/19/1361/001 **Registratiehouder:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Duitsland. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: AbbVie B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 322 2843.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (www.ema.europa.eu) en op www.productinformatie.abbvie.nl

Referenties

1. SmPC SKYRIZI.
2. Gordon KB, et al. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661.
3. T.A. Kouwenhoven, et al. *Journal of dermatological treatment*. 2019, vol 31, 1, 13-17.

Skyrizi®
(risankizumab)



Infestatiewaan, een glasharde overtuiging

A.S.H.J. Lokin¹, M.J. van de Kieft², P.M.J.H. Kemperman³

Hoewel infestatiewaan een zeldzame psychiatrische aandoening is, weet elke dermatoloog van het bestaan. Minder bekend is dat dit uitgelokt kan worden door middelen en medicatie. In een maatschappij waarin drugsgebruik frequent voorkomt, is het goed om te realiseren dat zowel recreatief middelengebruik als voorgeschreven medicatie kan leiden tot secundaire infestatiewaan. Maar hoe vaak komt dit überhaupt voor? Wat te doen bij een vermoeden op infestatiewaan?



CASUS

Een vrouw van begin 40, bekend met ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), waarvoor methylfenidaat voorgeschreven, werd gezien op de polikliniek dermatologie in verband met het gevoel van steeds terugkomende glassplinters in haar vingers. Dit was ontstaan nadat er daadwerkelijk een stukje glas in haar vinger was gekomen tijdens het opruimen van een gebroken glas op een kinderfeestje. Sindsdien trachtte zij keer op keer met onder andere een pincet deze mogelijke glassplinters te verwijderen. De verwijzer had reeds een röntgenfoto van haar handen laten maken, waarop geen afwijkingen werden gezien. Patiënte had zich al maanden ziek gemeld en had zelfs al een afspraak gemaakt bij een plastisch chirurg voor exploratieve chirurgie. Op het psychodermatologie-spreekuur werd toxicologisch screenend urineonderzoek

ingezet, waarbij zij positief testte op amfetamine (als gevolg van de ingenomen methylfenidaat). Op ons advies werd na overleg met voorschrijvend arts de methylfenidaat gestaakt, waarop de klachten al na twee weken duidelijk waren afgenomen. Een alternatieve behandeling voor de ADHD werd gezocht en de afspraak bij de plastisch chirurg geannuleerd. Concluderend was het beeld suggestief voor een infestatiewaan, (secundair) geïnduceerd door methylfenidaat.

INTRODUCTIE

Infestatiewaan is een zeldzame psychiatrische aandoening, waarbij er een onwrikbaar foutieve overtuiging is dat er parasieten, insecten, wormen of objecten zoals draden in de huid aanwezig zijn, zonder enig medisch bewijs hiervoor. Volgens de 5^e editie van 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC

² GZ-psycholoog, Jellinek Amsterdam

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

Disorders' (DSM-5) valt deze diagnose onder de categorie van waanstoornis van het somatische type. [1] Er bestaat zowel een primaire als een secundaire variant; bij primaire infestatiewaan ontbreekt een onderliggende oorzaak, terwijl er bij secundaire infestatiewaan een psychiatrische of somatische oorzaak aan ten grondslag ligt. Enkele secundaire oorzaken zijn angststoornissen, borderline persoonlijkheidsstoornis, schizofrenie, anemie, cerebro vasculair accident, dementie, delirium, hypothyreoïdie en vitamine B1, B3, B12-deficiëntie. [2] Bovendien kan het secundair zijn aan medicatie en intoxicaties; voorbeelden hiervan zijn alcohol, cocaïne, (meth)amfetamine, THC (tetrahydrocannabinol), methylfenidaat en levodopa. [2] In dit artikel zal verder worden ingegaan op secundaire infestatiewaan ten gevolge van middelengebruik. Sinds 2010 wordt de term infestatiewaan in de literatuur breed gebruikt, omdat de voorheen gebruikte terminologie niet toereikend en te versnipperd zou zijn. [3] De bekende term parasietenwaan beschrijft immers alleen de waan voor parasieten, terwijl sommige patiënten het gevoel van vezels en draden in de huid beschrijven (Morgellons disease). [4] De incidentie van infestatiewaan wordt geschat op 2,37 - 17 per 1.000.000 mensen met een piek boven de 50 jaar en voornamelijk bij vrouwen. [2] Geschat wordt dat 84,7% van de dermatologen minimaal één patiënt met infestatiewaan ziet in zijn of haar medische carrière. [5] Nauwverwante familie of huisgenoten kunnen de infestatiewaan soms overnemen, beter bekend als folie à deux; dit wordt geschat op 5-15% van alle casus. [6] De etiologie van infestatiewaan is niet geheel opgehelderd. Een hypothese is een verslechterde functie van de dopamine-transporter in het corpus striatum, wat correspondeert met een toegenomen extracellulair dopaminelevel. [7] Dit zou kunnen verklaren waarom middelen zoals cocaïne, (meth)amfetamine en methylfenidaat – die presynaptische dopamine heropname remmen – secundaire infestatiewaan kunnen induceren. Psychiatrische (zoals schizofrenie en depressie), neurologische (zoals Parkinson en ziekte van Huntington) en infectieuze aandoeningen (zoals human immunodeficiency virus infection), maar ook deficiënties (zoals ijzer) zouden negatieve invloed hebben op het functioneren van de dopaminetransporter. [8]

IN DE SPREEKKAMER

Het klinisch beeld kan sterk variëren met frequent excoriaties, erosies en littekens als gevolg van de acties die patiënt onderneemt om de veronderstelde exogene triggers te elimineren. Behalve de nagels worden soms ook scharen en naalden gebruikt. Een andere strategie is het overmatig en agressief (potentieel gevaarlijk) reinigen van de huid. Secundaire bacteriële infectie op een beschadigde huid als gevolg hiervan is geen uitzondering. Het zogenaamde 'specimen sign' is vaak positief, dit wil zeggen dat patiënten vaak allerlei huidschilfers, stof, draden en tegenwoordig ook foto's en video's meenemen naar het consult om de behandelaar te overtuigen van de aanwezigheid van pathogenen. Een gedegen anamnese is belangrijk; buitenlandreizen, medicatie en recreatief middelengebruik dienen hierbij uitgevraagd te worden. De klachten dienen goed in kaart te worden gebracht, dit helpt bovendien bij het opbouwen van een

patiënt-arts vertrouwensband.

Het is essentieel om de diagnostiek zorgvuldig te verrichten om een daadwerkelijke infestatie of onderliggend lijden te detecteren. Naast volledig dermatologisch lichamelijk onderzoek, inclusief extra aandacht voor eventuele scabiësinfectie, kan een huidbiopsie geïndiceerd zijn.

Oriënterend lichamelijk neurologisch onderzoek dient bij elke patiënt te worden verricht met op indicatie aanvullend onderzoek zoals een MRI-cerebrum. Aanvullend serologisch onderzoek, afhankelijk van de bevindingen bij de anamnese en lichamelijk onderzoek, kan bijdragen aan de differentiatie tussen secundaire en primaire infestatiewaan. Psychiatrisch onderzoek dient idealiter te worden verricht om eventueel onderliggend psychiatrisch lijden te ondervangen.

MIDDELEN EN INFESTATIEWAAN

Middelengebruik in Nederland komt frequent voor. In 2018 werd door 7,5% van de bevolking van 18 jaar en ouder aangegeven minimaal één keer in het afgelopen jaar cannabis te hebben gebruikt. Voor ecstasy/MDMA (3,4-methyleendioxy-methamfetamine) was dit 2,8%, bij cocaïne 1,6% en amfetamine 1,1%. [9]

In een studie van Lepping werden 92 patiënten met infestatiewaan op een specialistisch psychodermatologie-spreekuur standaard gescreend via een urinedrugtest. [10] Hiervan waren 28 samples (30%) positief voor hard- of softdrugs. Zes van deze patiënten hadden een medicinale verklaring: benzodiazepine in 5 gevallen en amfetamine voor de indicatie ADHD bij 1 patiënt. Bijna een kwart (23%) van de patiënten testte positief voor recreatieve middelen; de meerderheid had cannabis of amfetamine gebruikt. [10] Bij een vergelijkbare studie had 33% van de patiënten een positieve urinedrugtest; cannabis en amfetamine waren eveneens het meest frequent positief. [11] De positief geteste patiënten waren, met gemiddeld 45 jaar, jonger dan de negatief geteste patiënten (gemiddeld 58 jaar). [11] Tenslotte leverde, ondanks toezegging, 25% van de patiënten uiteindelijk geen urinesample in voor onderzoek. [11]

Het gebruik van middelen kan leiden tot hallucinaties. Een hallucinatie is een zintuigelijke waarneming zonder reële zintuigelijke prikkel. Het is niet exact bekend waardoor hallucinaties worden veroorzaakt. Een hypothese is overprikkeling van bepaalde hersengebieden. In de dermatologie lijken visuele hallucinaties (het zien van bijvoorbeeld beestjes) en tactiele hallucinaties (gevoelshallucinaties) het meest relevant. Een vorm van tactiele hallucinatie is formicatie. Hierbij is het gevoel aanwezig alsof er mieren op de huid lopen. Recreatieve middelen zoals cocaïne, (meth)amfetamine en methylfenidaat zijn bekende oorzaken van formicatie. [12] Bij cocaïne wordt dit ook wel 'cocaïne bugs' genoemd en bij (meth)amfetamine 'meth mites'. [2] Beschreven wordt dat bij 21% van cocaïnegebruikers op den duur tactiele hallucinaties optreden. [13]

BEHANDELING

Bij secundaire infestatiewaan moet men trachten de onderliggende problematiek te behandelen. Bij middelen geïnduceerde

infestatiewaan dient het middelengebruik dus te worden gestaakt; bied zo nodig begeleiding aan via een verslavingsinstantie. Bij primaire en secundaire infestatiewaan verminderen orale antipsychotica bij het merendeel van de patiënten de infestatiewaan. Er is in de literatuur geen overtuigend bewijs voor een bepaalde groep antipsychotica. [8] Therapeutische uitdaging is het feit dat de patiënt vaak hardnekkig overtuigd is van de infestatie en derhalve niet ontvankelijk is voor orale medicatie of verwijzing naar een psychiater. Het is goed om te realiseren dat patiënten vaak al bij meerdere artsen zijn geweest alvorens ze het dermatologisch spreekuur bezoeken.

CONCLUSIE

Infestatiewaan kan primair of secundair aan onderliggend lijden voorkomen. Bovendien kan recreatief middelengebruik, maar ook bepaalde voorgeschreven medicatie, secundaire infestatiewaan induceren. Juist omdat de diagnose infestatiewaan zeldzaam is, is het belangrijk om bij die verdenking niet alleen alle medicatie te beoordelen, maar ook recreatief middelengebruik uit te vragen. Een fout-negatief antwoord op die vraag komt voor. Overweeg daarom laagdrempelig om urine drugscreening in te zetten bij verdenking op infestatiewaan.

REFERENTIES:

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Freudenmann R, Lepping P. *Delusional Infestation*. Clin Microbiol Rev.

2009;22:690-732.

3. Bewley A, Lepping P, Freudenmann R, Taylor R. *Delusional parasitosis: time to call it delusional infestation*. Br J Dermatol. 2010;163:1-2.
4. Kellett C. *Sir Thomas Browne and the disease called the Morgellons*. Ann Med Hist. 1935;7:467-9.
5. Szepietowski J, Salomon J, Hrehorow E, et al. *Delusional parasitosis in dermatological practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:462-5.
6. Harth W, Gieler U, Kusnir D, Tausk F. *Clinical management in psychodermatology*. Berlin: Springer; 2009.
7. Huber M, Kirchler E, Karner M, et al. *Delusional parasitosis and the dopamine transporter. A new insight of etiology?* Med Hypotheses. 2007;68:1351-8.
8. Reich A, Kwiatkowska D, Pacan P. *Delusions of parasitosis: an update*. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9:631-8.
9. Trimbos Instituut. *Cijfers drugs: gebruik en trends. Geraadpleegd op 16-02-2020 via: <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/cijfers-drugs#sub6982>*.
10. Lepping P, Noorthoorn E, Kemperman P, et al. *An international study of the prevalence of substance use in patients with delusional infestation*. J Am Acad Dermatol. 2017;77:778-9.
11. Marshall C, Williams V, Ellis C, Taylor R, Bewley A. *Delusional infestation may be caused by recreational drug usage in some patients, but they may not disclose their habit*. Clin Exp Dermatol. 2017;42:41-5.
12. Nakamura M, Koo J. *Drug-induced tactile hallucinations beyond recreational drugs*. Am J Clin Dermatol. 2016;17:643-52.
13. Brady K, Lydiard R, Malcolm R, Ballenger J. *Cocaine-induced psychosis*. J Clin Psychiatry. 1991;52:509-12.

SAMENVATTING

Infestatiewaan is een zeldzame psychiatrische aandoening, waarbij er een onwrikbaar foutieve overtuiging is dat er parasieten, insecten, wormen of objecten in de huid aanwezig zijn zonder enig medisch bewijs hiervoor. Het is essentieel dat er onderscheid wordt gemaakt tussen het primair en secundair voorkomen. Secundair kan somatisch, psychiatrisch of medicatie en middelen gerelateerd zijn. Onderzoeken laten zien dat circa een kwart van de patiënten met infestatiewaan recreatief middelen gebruiken. Naast medicatie dient middelengebruik bij deze patiënten te worden uitgevraagd en laagdrempelig te testen via urinescreening. Wij presenteren een casus waarbij het staken van de methylfenidaat bij indicatie ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) resulteerde in het verdwijnen van de infestatiewaan.

TREFWOORDEN

infestatiewaan – middelengebruik – methylfenidaat

SUMMARY

Delusional infestation is a rare psychiatric disorder, in which there is an unpersuadable erroneous belief that parasites, insects, worms or objects are infested in the skin without any medical evidence. It is of uttermost importance to differentiate between a primary or secondary type of delusional infestation. In a secondary delusional infestation symptoms are either the result of a somatic disease, another psychiatric disorder or symptoms are related to the use of medication or substances. Studies show that approximately a quarter of patients with delusional infestation used recreational drugs. In addition to medication, substance use in these patients should be evaluated, which can be easily done by a urinary test. We hereby present a case in which discontinuation of methylphenidate prescribed for ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) resulted in the disappearance of the delusional infestation.

KEYWORDS

delusional infestation – substance use – methylphenidate

Belangenverstrengeling: geen gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amsterdamumc.nl



Een hyperfocus op de huid:

Body Dysmorphic Disorder in de dermatologie

M.M. van der Pol¹, N.C.C. Vulink², P.M.J.H. Kemperman³ | Illustratie: Peter de Wit

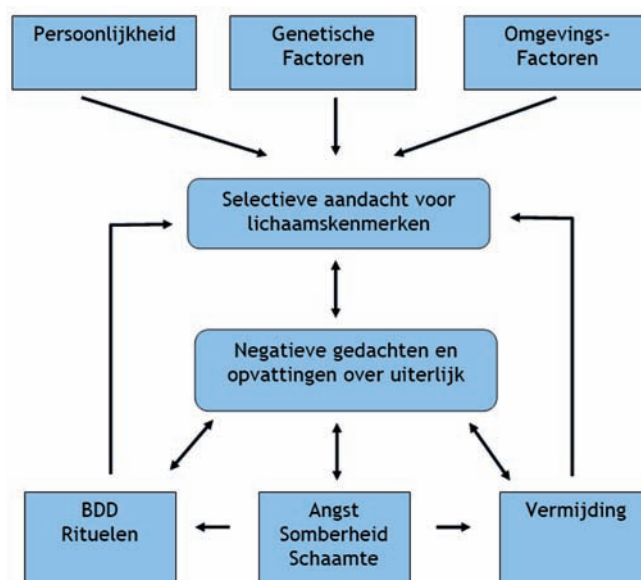
De vraag naar cosmetische behandelingen neemt enorm toe. Bij patiënten met een morfodysforie stoornis (voorheen Body Dysmorphic Disorder) kunnen cosmetische interventies een negatieve uitkomst hebben. Herkenning van deze problematiek is van essentieel belang om niet tot behandeling over te gaan, maar om de patiënt juist aan te moedigen psychiatrische of psychologische hulp te zoeken. Om dit te vergemakkelijken wordt achtergrondinformatie gegeven hoe dit beeld te herkennen en wat behandeling bij een psycholoog of psychiater inhoudt.

CASUS

Anamnese

Een 24-jarige vrouw werd vanuit de eerstelijns verwezen naar de BDD-dagbehandeling van het Amsterdam UMC, locatie AMC in verband met sinds 12 jaar bestaande klachten van een negatief zelfbeeld en een extreme focus op haar huid. De klachten zijn de afgelopen 2 jaar verergerd nadat zij is gaan werken in de mode-industrie. Sinds oktober 2018 zit ze (gedeeltelijk) ziek thuis. Patiënte gaat voor huidbehandelingen naar een schoonheidsspecialist. Ze vindt haar huid te rood en de poriën te grof. Ze heeft eerder laserbehandelingen gehad en er loopt nu nog een micro-needling behandeling. Ze geeft aan dat haar schoonheidsspecialist samenwerkt met medici. Patiënte zit 4-5 uur per dag met negatieve gedachten in haar hoofd, zoals 'iedereen vindt mij walgelijk, iedereen kijkt naar hoe lelijk ik ben, mensen zullen medelijden met mij hebben, ik ben niks waard'. Ook checkt ze zichzelf zo'n 50 keer per dag in alles wat een reflectie heeft. Patiënte heeft dagelijks precies dezelfde make-up routine, want zonder make-up durft zij niet de deur uit. Zij smeert daarbij dikke lagen concealer en foundation en is hier ongeveer 1 uur mee bezig. Als mensen in haar omgeving een compliment maken over haar uiterlijk gelooft ze hen niet, het roept wantrouwen op en zo iemand daalt in haar achting, omdat het volgens haar niets anders dan een leugen kan zijn.

Patiënte heeft een somatische voorgeschiedenis van surmenageklachten en hoofdpijn/migraine. Zij is reeds bij verschillende schoonheidsspecialisten geweest door wie de diagnose rosacea is gesteld en is behandeld met onder andere laser en micro-needling. Daarnaast is zij in 2016 gelaserd voor hirsutisme, zonder effect. Patiënte gebruikt geen medicatie. Ook voldoet zij ten tijde van de intake niet aan de criteria van een andere psychiatrische stoornis.



Figuur. BDD-model.

Mensen met BDD hebben een preoccupatie met (een bepaald deel van) hun uiterlijk. Een genetische kwetsbaarheid en persoonlijkheidskenmerken zoals perfectionisme dragen hier aan bij. Maar ook omgevingsfactoren, zoals gepest zijn of opgroeien in een gezin waarin het uiterlijk belangrijk is, kan een risicofactor zijn. De preoccupatie met het uiterlijk, ofwel de selectieve aandacht, is een voedingsbron voor negatieve gedachten. In de behandeling is het daarom van belang dat mensen hun aandacht leren verleggen, af van het uiterlijk. Het vermijdingsgedrag en de BDD-rituelen, zoals excessief opmaken of het bezoeken van schoonheidsspecialisten, houden de hyperfocus in stand. Het is voor de behandeling dan ook essentieel dat dit gedrag stopt.

¹ Klinisch psycholoog, afdeling Psychiatrie, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam

² Psychiater, afdeling Psychiatrie, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam en Dijklander ziekenhuis, Purmerend



LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij lichamelijk onderzoek werden geen evidente huidafwijkingen gezien. Met name geen aanwijzingen voor een acneïforme dermatose.

DIAGNOSE

Morfodysfore stoornis / Body Dysmorphic Disorder (BDD)

BESPREKING

Body Dysmorphic Disorder (BDD) is een psychiatrische aandoening, waarbij de patiënt een verstoord lichaamsbeeld heeft. De patiënt is ervan overtuigd dat iets aan het lichaam lelijk, misvormd of afwijkend is. Vaak betreft het een specifiek deel van het lichaam zoals de huid, de vorm van het gezicht, oren, neus of haar. Bij mannen zien we soms de overtuiging niet lang of niet gespierd genoeg te zijn (muscle dysmorphia). Er is sprake van een duidelijke preoccupatie of obsessie met overtuigingen die op momenten waanachtig kunnen zijn. Daarnaast is er compulsief gedrag zoals zichzelf controleren in de spiegel, zich excessief uiterlijk verzorgen, om geruststelling vragen of het eigen uiterlijk te vergelijken met dat van anderen. Patiënten zijn hier vaak uren per dag mee bezig, ervaren een grote mate van schaamte en angst en worden vaak ernstig beperkt in hun functioneren door vermijdingsgedrag. Zo vermijden ze vaak sociale situaties (gaan bijvoorbeeld alleen nog naar buiten als het donker is) of dragen petten, mutsen en sjaals. [1]

Patiënten met een obsessie rond de huid proberen deze vaak mooier of egaler te krijgen door te pulken en te krabben (skin-picking), schuurpapier of pincetten te gebruiken, door scrubben of peelings. Regelmatig bezoeken ze medisch specialisten voor advies of behandelingen. [2,3,4] Voor de behandeling van BDD is het noodzakelijk dat dit compulsieve gedrag stopt. Het gedrag vergroot de hyperfocus op de huid en geruststelling leidt niet tot vermindering van de overtuiging. In de behandeling is het dan ook niet toegestaan om ingrepen of schoonheidsbehandelingen te ondergaan. De behandeling van BDD klachten richt zich op het doorbreken van de vicieuze cirkels en het aanleren van een andere strategie. Tijdens de behandeling worden de niet-helpende gedragingen afgebouwd (zoals spiegel kijken en camoufleren) en wordt tegelijkertijd de vermijding doorbroken (exposure). Zo ervaren patiënten dat de gevreesde ramp (afwijzing) niet optreedt. Patiënten leren hun aandacht naar andere gebieden te verleggen dan het uiterlijk. De discussie over de vermeende afwijking is vaak niet te winnen, het doel van de behandeling is het uiterlijk minder belangrijk te maken. [5,6]

Samenwerking tussen de dermatologie en de psychiatrie is cruciaal. Herkenning van de aandoening door de dermatoloog

en het verwijzen voor gespecialiseerde psychiatrische behandeling is van belang maar vormt een uitdaging door het vaak beperkte of zelfs ontbrekende ziekte-inzicht bij de patiënt. [7] Tevens kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen in de psychiatrische behandeling als het gaat om het serieus nemen van de klachten en het afbouwen van compulsief gedrag. Wanneer de patiënt bijvoorbeeld dusdanig overtuigd is van zijn vermeende afwijking (en daardoor geen exposure aan durft) kan het helpen om samen met de psycholoog nog éénmaal de dermatoloog te bezoeken. De voorspelling is dat de patiënt door het bezoek niet gerustgesteld zal zijn. Dit kan helpen inzien dat de huidige strategie van patiënt (geruststelling zoeken) niet werkt maar leidt tot het in stand houden van de preoccupatie. Patiënt zal vooral moeten ervaren dat door afbouw van compulsief gedrag de preoccupatie zal verminderen. Ook bij excessief make-up gebruik kan het helpen wanneer de dermatoloog uitleg geeft over nadelige effecten hiervan, dit is immers juist wat patiënten met BDD willen voorkomen. Belangrijk hierbij is dat de dermatoloog eerlijk is in wat hij vaststelt en adviseert, daar patiënten met BDD anderen bijna altijd wantrouwen en geruststelling op de lange termijn geen effect heeft.

LITERATUUR

1. American Psychiatric Association (2013). *Obsessive-compulsive and related disorders*. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
2. Vulink NCC, A. Rosenberg, JM. Plooi, R. Koole, SJ. Bergé, Denys D. Body dysmorphic disorder screening in maxillofacial outpatients presenting for orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008(37):985-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.06.005>
3. Vulink NCC, Sigurdsson V, Kon M, Bruijnzeel-Koomen CA, Westenberg HG, Denys D. Body dysmorphic disorder in 3-8% of patients in outpatient dermatology and plastic surgery clinics. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006(150):97-100.
4. Veale D, Gledhill LJ, Christodoulou P, Hodsoll J. Body dysmorphic disorder in different settings: A systematic review and estimated weighted prevalence. *Body Image*. 2016(18):168-86.
5. Wilhelm S, Buhlmann U, Hayward LC, Greenberg JL, Dimaite R. A cognitive-behavioral treatment approach for body dysmorphic disorder. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2010(17):3:241-7. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2010.02.001>
6. Harrison A, de la Cruz LF, Enander J, Radua J, Matix-Cols D. Cognitive-behavioral therapy for body dysmorphic disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychology Review*. 2016(48):43-51.
7. Klatte J, Vulink NCC, Kemperman P. Body dysmorphic disorder. *Huisarts Wet*. 2016(59): 20-3.

Patiënten met Body Dysmorphic Disorder (BDD) presenteren zich dikwijls met vermeende huidproblemen. Ze zijn ervan overtuigd last te hebben van bijvoorbeeld acne, te grote poriën en/of andere oneffenheden en wensen niet zelden een behandeling met crèmes, isotretinoïne of een laserbehandeling. Ze vertonen vaak ernstige, compulsieve rituelen en vermijdingsgedrag met soms ernstig (sociaal) disfunctioneren tot gevolg. Samenwerking tussen de dermatologie en de psychiatrie is dan cruciaal. Herkenning van de aandoening door de dermatoloog en het verwijzen voor psychiatrische behandeling is van belang. Andersom kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen in de psychiatrische behandeling als het gaat om het serieus nemen van de klachten en het afbouwen van compulsief gedrag.

body dysmorphic disorder (BDD) – morfodysfore stoornis –
psychodermatologie – obsessieve-compulsieve stoornissen

Patients with Body Dysmorphic Disorder (BDD) often present themselves to the dermatologist with suspected skin problems or with mild skin disorders, which the patient himself considers to be much more serious. They are convinced to suffer from acne, excessive pores and /or other unevenness and they often want isotretinoin, laser treatment or skincreams. There can be serious compulsive rituals and avoidance behavior, sometimes resulting in serious (social) dysfunction. Collaboration between dermatology and psychiatry is then crucial. Recognition of the disorder by the dermatologist and referral for psychiatric treatment is important. Also, the dermatologist can play an important role in psychiatric treatment when it comes to taking the complaints seriously and in reducing compulsive behavior.

body dysmorphic disorder (BDD) – psychodermatologie –
obsessive-compulsive disorder

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Marthe van der Pol

E-mail: m.m.vanderpol@amsterdamumc.nl

Stelara - Verkorte productinformatie: Productinformatie bij advertentie elders in dit blad

[illegible]

Deze informatie is bestemd voor medische beroepsbeoefenaren en is bedoeld om informatie te verschaffen over Stelara. Deze informatie ontvangt u via Janssen
Telefoon: 0800 242 42 42 • E-mail: janssen@iacnl.jni.com • Internet: www.janssen.com/nederland



Stelara
(ustekinumab)

© Jansson-Cilas BV – CP-166211 – 02-jul-2020

Janssen-Cilag B.V.

janssen  **Immunology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*



Mutillerende primaire inoculatie tuberculose

J.S.W. Sillevius Smitt¹, N.L. Weil², H.J.C. de Vries³

Wij leven in een wereld waar wereldreizen geen uitzondering meer is. Ziekten volgen de mensen en patiënten brengen ons bijzondere pathologieën vanuit tropische oorden. Hier presenteren wij onze aanpak van 'primaire inoculatie tuberculose' bij een Japanse patiënt op het infectiesprekruur van het Amsterdam UMC. Ondanks het feit dat cutane tuberculose zeldzaam is geworden in Nederland, betreft het wereldwijd nog steeds een groot gezondheidsprobleem dat onbehandeld tot destructie en functieverlies kan leiden. Wij bespreken zowel patiëntgebonden als diagnostische uitdagingen bij deze casus.

CASUS

Een 37-jarige man wordt via een perifeer dermatoloog doorverwezen naar het huidinfectie-sprekruur van de poli dermatologie. Sinds 2 jaar heeft hij last van een pijnlijke afwijking op zijn rechter enkel. Er is sprake van pretibiaal oedeem, verstreken achillespees loges en multipale circumferentieel aanwezige ulcera met haemorrhagische crustae die pus produceren en met elkaar in verbinding lijken te staan (figuur 1a). Hij komt van origine uit Japan en er is sprake van een taalbarrière.

Hij verbleef van 2012-2017 in Indonesië; in 2016 ontstonden de eerste afwijkingen aan de enkel. Patiënt zou mogelijk toentertijd ter plekke zijn gebeten door een hond. Eerdere behandeling bestond uit kortdurende orale kuren antimycotica en antibiotica, onbekend welke, met onduidelijk resultaat. Hij heeft geen koortsepisoden, noch algemene malaise, nachtzweeten of gewichtsverlies. Voorgeschiedenis is blanco, geen gebruik van medicatie of drugs, hij rookt 5 sigaretten per dag.

Onder de verdenking van een chronische infectie wordt uitgebreide diagnostiek ingezet. Direct lichtmicroscopisch onderzoek is negatief voor gisten of hyfen. Histologisch onderzoek toont een granulomateuze ontsteking passend bij een infectieus proces (figuur 2), PAS-D kleurt geen schimmels of gisten en Giemsa, Gram, Grocott, Wade-Fite en Ziehl-Neelson kleuringen tonen geen micro-organismen aan. Kweekbiopten en PCR-diagnostiek op schimmels en bacteriën zijn allen negatief. Echter één van de vier huidbiopten blijkt positief voor *M. tuberculosis* (via PCR).

Aanvullende diagnostiek werd verder in gang gezet.

Een X-thorax toont geen longbetrokkenheid en de Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) voor *M. tuberculosis* is negatief. Een MRI van de enkel toont uitgebreide ulcera en weke delen infiltratie, met fistelvorming lateraal in het subcutane vet. Tevens is er verdenking op low grade osteomyelitis van het os calcaneus en cuboideum (figuur 3). Op basis van de positieve PCR bevinding en het histopathologisch beeld wordt de diagnose primaire cutane tuberculose gesteld.

In overleg met de longarts starten we met een behandeling met isoniazide, rifampicine voor 6 maanden aangevuld met pyrazinamide en ethambutol voor de eerste 2 maanden. Na enkele weken is het perifeer oedeem in het aangedane onderbeen duidelijk afgenomen en de ulcera zijn genezen (figuur 1b). Ook geeft de patiënt geen pijn meer aan. Na deze initiële verbetering verslechtert het beeld na 3 maanden (figuur 1c). Het oedeem en de haemorrhagische crustae zijn terug en patiënt klaagt weer over pijn. Ook blijkt de therapietrouw te wensen over te laten. Patiënt meldt dat hij de isoniazide drank vaak vergeet of een lagere dosis neemt dan voorgeschreven. Ook de rifampicine wordt enkele weken niet geslikt nadat de voorraad op is. Bij inschakelen van een tolk geeft patiënt aan de medicatie vies te vinden en zijn herhaalrecepten niet op te halen bij de apotheek.

Hierop wordt de afdeling tuberculose bestrijding van de GGD Amsterdam ingeschakeld om door middel van begeleiding de therapietrouw te verhogen. Vanwege de smaak zet de GGD de isoniazide drank om in tabletten. Vanwege de

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC; Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&II), locatie Academisch Medisch Centrum

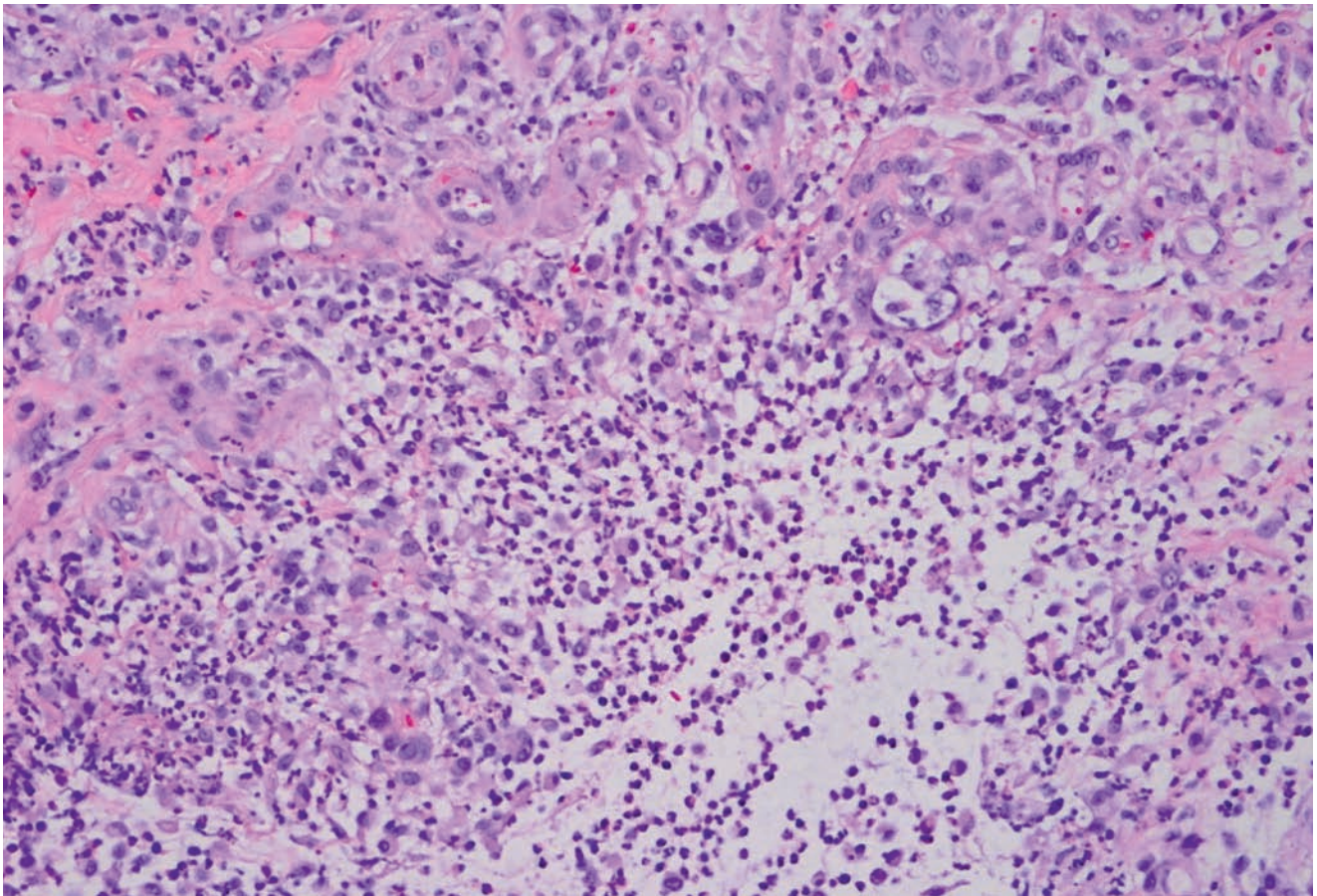
² Radioloog, afdeling Radiologie en nucleaire geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum

³ Dermatoloog, soa-polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam; Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&II), locatie Academisch Medisch Centrum



Figuur 1. Het verloop in de tijd van primaire inoculatie tuberculose.

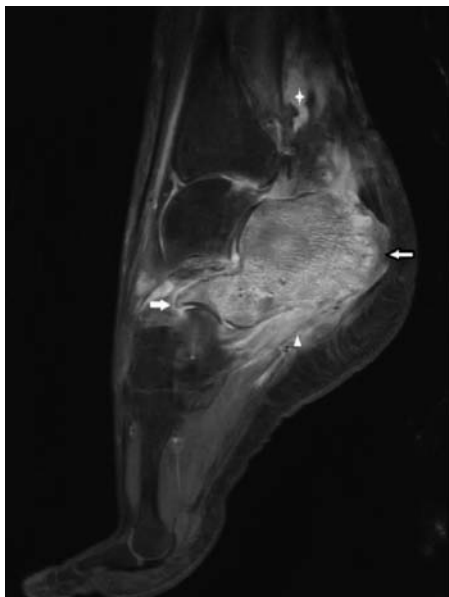
- a. Net voor start tuberculostatica is er sprake van perifeer oedeem en multipole circumferentieel verspreide ulcera met haemorrhagische crustae,*
- b. Twee maanden na start van de behandeling is er duidelijk afname van het oedeem en de ulcera genezen.*
- c. Na 3 maanden verslechtert het beeld met opnieuw perifeer oedeem en ulceratie.*
- d. Na 15 maanden is er sprake van een spitsvoetstand, uitbreiding van het huidbeeld en opnieuw ulceratie.*



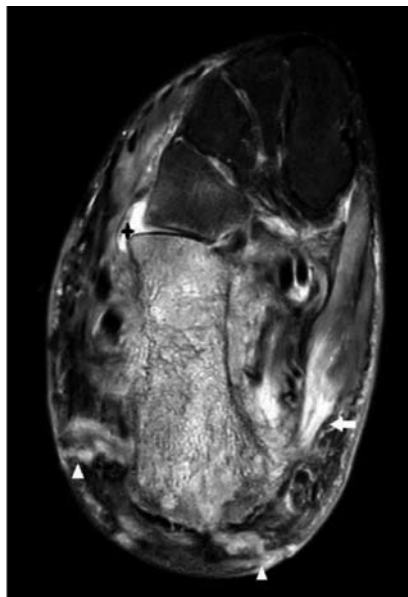
Figuur 2. Granulomateuze ontsteking met subtiel necrotiserende granulomen in de papillaire dermis.

compliantieproblemen in het behandeltraject wordt de kuur met 4 maanden verlengd en de ethambutol herstart. Ook wordt getracht therapietrouw te bevorderen door regelmatige huisbezoeken. Dit beleid slaagt echter maar deels en patiënt

onttrekt zich aan controle. Negen maanden na start van de initiële therapie geeft patiënt telefonisch aan verdere behandeling in Japan te willen ontvangen. Hierna verschijnt hij niet meer op zijn controles. Vijftien maanden na start van



*Figuur 3. MRI beeld van de rechter enkel.
Sagittale opname T1 dixon water na contrast.
Gearceerde pijl Aankleuring calcaneus.
Pijl kop plantaire musculatuur.
Witte pijl synovium, kruis sinus tract.*



*Transversale opname T2 dixon water.
Pijl kop Sinus tract lopend tot in de calcaneus.
Kruis Spieroedeem.
Witte pijl Hydrops calcaneocuboïdale gewricht.*

de initiële therapie verschijnt patiënt echter weer. Er zijn ulcera zichtbaar waaruit bij compressie pus komt. Hij heeft de voorgaande maanden geen medicatie meer geslikt. Verder heeft patiënt een spitsvoet ontwikkeld (bovenste spronggewricht in spits 60 graden, figuur 1d).

In overleg met de GGD wordt voorgesteld om de eerder gegeven therapie opnieuw te starten onder een 'direct observed therapy' regime in het sanatorium Dekkerswald in Nijmegen. Daar kan men dan ook een farmacokinetisch onderzoek verrichten om de antibioticadosis te optimaliseren. Helaas loopt patiënt na 2 dagen weg uit het sanatorium. Besloten wordt om behandeling weer te laten begeleiden via de GGD en het farmacokinetisch onderzoek in het AMC te verrichten. Een nieuwe MRI van de enkel laat intussen uitbreiding van fisteling zien in de calcaneus en de omliggende gewrichten en spieren. Het beeld past bij een osteomyosinovitis (figuur 3). Er wordt besloten om tijdelijk te stoppen met de antibiotica-behandeling en microbiologische diagnostiek door middel van een diepe punctie van de calcaneus te verrichten. Het plan is om op basis van de microbiologische bevindingen een vervolg behandelplan op te stellen.

BESPREKING

Primaire inoculatie tuberculose is een zeldzame uiting van tuberculose. Het is het gevolg van directe introductie van *Mycobacterium tuberculosis* in de huid bij een patiënt zonder natuurlijke of kunstmatig verkregen immuniteit tegen deze bacterie. [1] Intacte verhoornende huid beschermt tegen een tuberculose infectie; daarom wordt aangenomen dat bij primaire inoculatie tuberculose de huidbarrière beschadigd moet zijn geweest. Dit kan ook een minimaal trauma zijn geweest.

Binnen twee tot vier weken ontwikkelt zich een geïndureerde erythemateuze papel op de inoculatieplaats. Vervolgens ontstaat een ulcus met al dan niet ondermijnde randen en pijnloze regionale lymfadenopathie. Andere verschijningsvormen van cutane tuberculose zijn lupus vulgaris, scrofuloderma, tuberculosis verrucosa cutis, tuberculiden en tuberculosis gummata. [2]

Tuberculose is een ernstige mycobacteriële infectieziekte die hoofdzakelijk wordt veroorzaakt door de zuurvaste bacterie *Mycobacterium tuberculosis* (andere verwekkende species vormen een minderheid). In de meeste gevallen manifesteert de ziekte zich pulmonaal, echter in 15-20% van de gevallen is er sprake van extra-pulmonale tuberculose. [3] Sinds de beschikbaarheid van werkzame antibiotische combinatietherapieën komt cutane tuberculose in de Westerse wereld nog zelden voor. Wereldwijd vormt tuberculose nog steeds een enorm gezondheidsprobleem, met 10 miljoen nieuwe gevallen per jaar. Met 1-2% cutane tuberculose gevallen is er globaal toch een significant aantal dermatologische tuberculosepatiënten. [4]

De verschillende vormen van cutane tuberculose worden doorgaans ingedeeld op basis van besmettingswijze (directe inoculatie, endogene verspreiding dan wel hematogene verspreiding naar de huid). Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt tussen multibacillaire en paucibacillaire vormen, waarbij er in het eerste geval veel bacteriën in de laesie aanwezig zijn en in het laatste geval zeer weinig. Tenslotte is er een aparte categorie van tuberculiden. [5] Deze tuberculose-geassocieerde huidafwijkingen worden niet veroorzaakt door een cutane infectie met *Mycobacterium*

tuberculosis, maar door een immunologische reactie op een infectie op afstand in een ander orgaansysteem. Tuberculiden zijn in de Westerse wereld de meest gerapporteerde TBC-geassocieerde huidafwijkingen.

Primaire inoculatie tuberculose is een paucibacillaire vorm van cutane tuberculose. De diagnose kan indirect worden gesteld op basis van een huidafwijking met een histologisch substraat suggestief voor tuberculose (necrotiserende granulomen in de papillaire dermis), ondersteund door een positieve tuberculinehuidtest of IGRA. Deze indirecte immunologische bepalingen hoeven echter niet in alle gevallen van cutane tuberculose positief te zijn. [6] Directe methoden om de tuberculose verwekker aan te tonen zijn PCR, kweek en een histologisch substraat met zuurvaste staven op basis van ZN-kleuring. De kweek en de ZN-kleuring zijn daarbij echter vaak negatief vanwege de paucibacillaire aard van primaire inoculatie tuberculose en het feit dat *Mycobacterium tuberculosis* moeilijk te kweken is.

Bij onze patiënt leidde de anamnese, de kliniek en de positieve PCR tot de diagnose primaire inoculatie tuberculose. Echter, slechts 1 van de 4 afgenomen bipten was positief voor *M. tuberculosis*. Ook een viertal extra bipten afgenomen vlak voordat de therapie werd gestart bleven negatief voor *M. tuberculosis* DNA; tevens waren de X-thorax en IGRA niet ondersteunend voor de uiteindelijke diagnose. Dit benadrukt de beperkte sensitiviteit van de huidige beschikbare diagnostische opties en het belang van herhaalde diagnostische pogingen via PCR op bipten als deze eerdere opties negatief blijven en de verdenking op basis van het klinische en histologische beeld suggestief is.

De behandeling bestaat uit een combinatie van verschillende antibiotica (tuberculostatika) en duurt minimaal zes maanden. De meest gebruikte antibiotica zijn isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol. Onbehandeld kan cutane tuberculose zeer destructief verlopen met aantasting van onderliggende weefsels. [7] Deze casus is hiervan een duidelijk voorbeeld. Het frustrerende behandelbeloop met persisterende therapieontrouw is hier in belangrijke mate debet aan.

Deels kan de taalbarrière hier een rol in hebben gespeeld. De voertaal was Engels maar het vermoeden op miscommunicatie was groot. Wij trachten dit te overbruggen door het zoveel als mogelijk inzetten van een tolk en het gebruik van de 'teach-back'-methode waarbij de patiënt wordt gevraagd om de consult conclusies in eigen woorden te reproduceren. Ondanks het feit dat cutane tuberculose zeldzaam is geworden in Nederland, betreft het wereldwijd nog steeds een groot gezondheidsprobleem dat onbehandeld tot destructie en functieverlies kan leiden. Het is daarom van belang om bij een passende kliniek aan cutane tuberculose te denken teneinde de juiste diagnostiek in te kunnen zetten en tijdige behandeling te starten.

Deze casus is eerder gepresenteerd in het Tijdschrift voor Infectieziekten, jaargang 17, februari 2020, pagina 22-5.

LITERATUUR

1. Afsar FS, Ozcelik S, Uysal SS, Ermete M, Afsar I. Primary inoculation tuberculosis: a report of a rare entity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(1):112-4.
2. de Vries HJC and Mensen M. Cutaneous tuberculosis. In: *Therapeutics in dermatology*. Rene Tourraine foundation, 2017.
3. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. LCI Tuberculose richtlijn. RIVM, 2014. Laatste update feb 2017. Bilthoven: RIVM; 2017.
5. Hallensleben N, de Vries HJC, Lettinga K, et al. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of *Mycobacterium tuberculosis* infection in young patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1590-3.
6. Hooker RP, Eberts TJ, Strickland JA. Primary inoculation tuberculosis. *J Hand Surg Am*. 1979;4(3):270-3.
7. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol*. 2007;25: 173-80.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een Japanse patiënt met primaire inoculatie tuberculose van de enkel na verblijf in Indonesië. De diagnostiek van primaire inoculatie tuberculose kan uitdagend zijn vanwege de beperkte sensitiviteit van de directe microbiologische diagnostische testen. De behandeling verloopt in deze casus uiterst moeizaam wat samenhangt met persisterende therapieontrouw en een taalbarrière. Dit heeft inmiddels geleid tot een spitsvoetstand waarbij de patiënt afhankelijk is geworden van krukken om zich voort te bewegen.

TREFWOORDEN

cutane tuberculose – primaire inoculatie tuberculose – patiënt compliantie – infectieuze huidziekten

SUMMARY

We describe a Japanese patient with primary inoculation tuberculosis of the ankle after living in Indonesia. The diagnosis of primary inoculation tuberculosis can be challenging due to the limited sensitivity of the direct microbiological diagnostic tests. The treatment in this case is extremely difficult, which is related to persistent non-compliance and a language barrier. This has since led to a equinus deformity, for which the patient has to depend on crutches to walk.

KEYWORDS

cutaneous tuberculosis – primary inoculation tuberculosis – patient compliance – infectious skin diseases

Belangenverstrengeling:

De auteurs rapporteren geen belangenverstrengeling.

CORRESPONDENTIEADRES

Josephine Sillevissmitt

E-mail: j.s.sillevissmitt@amsterdamumc.nl



Als een kat in de kelder: een occult anuscarcinoom en het belang van het rectale

toucher bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen met anale dysplasie

E.J. Kuyvenhoven¹, H.J.C. de Vries²

Anuscarcinoom is een zeldzame kanker die weinig klachten geeft, tot het te laat is. Met een rectaal toucher kan een anuscarcinoom in een vroeg stadium worden opgespoord. Totdat de vaccinatiegraad met het HPV-vaccin significant is gestegen, is het rectale toucher één van de belangrijkste instrumenten om te voorkomen dat de kat in de kelder wordt opgesloten.

INLEIDING

Anuscarcinoom is een zeldzame aandoening met jaarlijks ongeveer 200 nieuwe gevallen in Nederland. [1] Opvallend is dat de incidentie van anuskanker de laatste decennia aanzienlijk is toegenomen, met een stijging van 84% tussen 1989 en 2010. Hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) vormen veruit de belangrijkste risicogroep met een 78-voudige verhoging van de incidentie ten opzichte van de algehele populatie. [2] De incidentie in deze groep bedraagt ongeveer 135/100.000 persoonsjaren, en is daarmee beduidend hoger dan de cervixcarcinoom incidentie voordat het baarmoederhalskanker bevolkingsonderzoek van start ging. [1] Vanwege de sterk verhoogde kans op anuscarcinoom bij hiv-positieve MSM wordt alleen bij deze groep screening geadviseerd.

De prognose bij de diagnose anuscarcinoom varieert per stadium. De 3-jaars overleving bij een stadium I carcinoom is 95%, terwijl deze bij een stadium IV carcinoom slechts 10% is. Ter vergelijking: bij een stadium I en IV melanoom is dit respectievelijk 100% en 20%. [3]

Gelukkig ontwikkelt een anuscarcinoom zich niet van de ene op de andere dag en gaat deze vooraf door voorstadia, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) genaamd. AIN afwijkingen bevinden zich ongeveer 10 cm in het anale kanaal in de overgangszone van het plaveiselepitheel van de anus naar het kubisch epitheel van het rectum. De overgangszone kan worden geïnspecteerd op voorstadia met behulp van een proctoscoop. AIN afwijkingen zijn echter subtiel en veelal niet met het blote oog te zien. Naast aankleuring met azijnzuur of Lugol (jodium oplossing), is vergroting noodzakelijk met een colposcoop. Deze vorm van visualisatie noemt men Hoge Resolutie Anoscopie (HRA). Als er verdachte afwijkingen worden gezien met HRA, worden er slijmvliesbipten afgenomen om de diagnose met histopathologisch onderzoek te bevestigen. De International Anal Neoplasia Society (IANS) adviseert een

rectaal toucher voorafgaand aan HRA-screening om tumoren, ulcera en pijnlijke afwijkingen op het spoor te komen. [4]

Sinds 2007 wordt HRA-screening aangeboden aan alle hiv-positieve MSM onder behandeling in het Amsterdam UMC in een multidisciplinair initiatief van de afdelingen inwendige geneeskunde en dermatologie. HRA-screening vindt verder plaats bij de afdeling dermatologie van het OLVG en de DC klinieken Oud-Zuid in Amsterdam, en verder in het Erasmus MC in Rotterdam, het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag en het Flevoziekenhuis in Almere.

Bij patiënten met laaggradige AIN (LGAIN) wordt een expectatief beleid gevoerd. [4] Voor High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia (HGAIN) bestaat een behandelindicatie, waarbij de eerste keuze behandeling electro-coagulatie is. Deze behandeling is echter belastend voor de patiënt, heeft een matige slagingskans en bovendien is de recidiefkans groot. [5,6] Meer dan 90% van de anuscarcinomen wordt veroorzaakt door een infectie met het Humaan Papilloma Virus (HPV) waarbij type HPV-16 met 85% veruit de belangrijkste verwekker is. [7]

Wij presenteren hier een casus van een man bij wie zich een anuscarcinoom ontwikkelde, ondanks jarenlange controle op - en behandeling van - HGAIN afwijkingen. De tumor kwam in eerste instantie aan het licht bij het rectale toucher en niet via HRA.

CASUS

Een 60-jarige man die seks heeft met mannen (MSM) en leeft met hiv sinds 1988, wordt sinds 2010 regelmatig gecontroleerd op voorloperstadia van anuscarcinoom, via HRA. Het eerste HRA-onderzoek vindt plaats in 2010 waarbij direct ernstige dysplasie van het anale slijmvlies wordt gevonden, rechts lateraal op 9 uur in steensnede ligging. Patiënt neemt deel aan

¹ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, Soa-polikliniek, Afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam; Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



een gerandomiseerde klinische studie [1] en er volgt allereerst behandeling met 5-fluorouracilcrème intra-anaal, waarna de afwijkingen persisteren. Na de studie volgt cryotherapie en vanaf december 2011 worden er geen afwijkingen meer gevonden. Bij een controle in mei 2015 blijkt er recidief HGAIN aanwezig en neemt patiënt deel aan een therapeutische vaccinatiestudie (clinicaltrials.gov NCT01923116). Hij wordt hierbij behandeld met een vaccin gericht tegen het DNA van HPV-16 dat codeert voor de E6 en E7 oncogenen. Bij een vervolgbezoek in 2016 wordt een nodus op 9 uur gevoeld die niet mobiel is. Ter plekke is er niets te zien en de afwijking wordt onverdacht bevonden. In 2017 voelt de behandelaar weer op 9 uur een 1cm grote zwelling en neemt daar van het slijmvlies een oppervlakkig bipt waarin geen dysplasie wordt gezien. De experimentele behandeling heeft geen baat en patiënt start vanwege persisterende HGAIN in oktober 2017 met electro-coagulatie. In augustus 2018 worden met HRA twee Lugols negatieve gebieden gezien op 4 uur en 12 uur in steensnede ligging. Van beide plekken worden bipten afgenomen die beide normaal slijmvlies zonder dysplasie aantonen. Tevens worden met cytologisch onderzoek van een anale brush geen dysplastische plaveiselepitheelcellen gezien. Wel wordt bij rectaal toucher rechts lateraal in het anale kanaal (op 9 uur in steensnedeligging) een anale weerstand van 3 cm gevoeld. Patiënt wordt naar de colorectaal chirurg verwezen in september 2018 en een MRI van het kleine bekken volgt in oktober. De MRI uitslag luidt: "Laesie anterieur in anale kanaal met ingroei in de interne sfincter met maximale afmeting van 2,6 cm, verdacht voor anuscarcinoom. Geen aanwijzing voor lymfadenopathie." Een incisiebipt onder narcose volgt. Het PA verslag luidt: "atypische plaveiselcellige proliferatie sterk verdacht voor plaveiselcelcarcinoom" waarmee de diagnose anuscarcinoom vast staat. Diezelfde maand start patiënt met in opzet curatieve chemoradiatie therapie bestaande uit uitwendige bestraling van de tumor, mesorectum en drainerende lymfekliergebieden in combinatie met chemotherapie bestaande uit mitomycine C en capecitabine.

DISCUSSIE

Deze casus is opvallend vanwege de grote discrepantie tussen wat er bij de diagnose anuscarcinoom enerzijds zichtbaar was met HRA en anderzijds gevoeld werd met het rectaal toucher. In dit geval waren na langdurige behandeling nog twee Lugols negatieve gebieden zichtbaar; echter de ter plaatse afgenomen bipten vertoonden geen dysplasie. De toepassing van Lugols voor de opsporing van dysplasie wordt ook wel de Schillertest genoemd en is in eerste instantie ontwikkeld voor de opsporing van cervix afwijkingen. Bij de Schillertest maakt men gebruik van de glycogeenconcentratie in slijmvliesepitheel. Gezond epitheel bevat een hoge concentratie wat leidt tot een roestbruine tot zwarte aankleuring bij contact met jodium. Dysplastisch epitheel bevat weinig glycogeen waardoor de kleurreactie uitblijft en laesies geel aankleuren. Een extra bevestiging via een cytologisch brush-preparaat toonde eveneens geen dysplastische cellen aan.

Ondanks regelmatige HRA-screening werd bij deze casus de diagnose anuscarcinoom uiteindelijk gesteld op basis van bevindingen bij rectaal toucher. Dit laat echter onverlet dat de meeste anale carcinomen zich ontwikkelen uit pre-existente HGAIN-laesies. HRA is gericht op het voorkomen van anuscarcinoom en HGAIN-afwijkingen zijn niet te voelen met een rectaal toucher. Op het moment dat er door middel van rectaal toucher afwijkingen berustend op anuscarcinoom worden gevonden, is men feitelijk te laat.

Deze casus benadrukt de waarde van een degelijk uitgevoerd rectaal toucher. De aanwezigheid van een palpabele subepitheliale weerstand was aanleiding MRI-onderzoek te verrichten. Een verdachte afwijking die ingroei in de anale sfincter toonde, was vervolgens aanleiding tot het nemen van een diep bipt en zodoende werd de diagnose anuscarcinoom gesteld.

Vanwege het belang in het opsporen van anuscarcinoom is gesuggereerd om een rectaal toucher toe te voegen aan de reguliere hiv-zorg voor hiv-positieve MSM. [8] Een alternatieve screeningsmethode is het door de patiënt zelf verrichten van een rectaal toucher. Hiv-positieve MSM onderzoeken zichzelf (of hun partner) regelmatig na een goede instructie. [9] Dit is in analogie met het zelfonderzoek voor mammacarcinoom zoals aanbevolen aan alle vrouwen van middelbare leeftijd.

Het uitvoeren van HRA is berucht lastig omdat het anorectale slijmvlies sterk is geplooid waardoor een goed overzicht van de overgangszone lastig is en manipulatie van de plooiën noodzakelijk om ook de verstopte delen in zicht te krijgen. Daarnaast vergt de gelijktijdige bediening van de anoscoop, de colposcoop en het instrumentarium om bipten te nemen, ervaring en oefening. Wij schatten dat ongeveer 200 sessies nodig zijn om HRA optimaal te kunnen uitvoeren. [10] Ook de tijdbelasting is fors; een HRA-sessie duurt gemiddeld tussen de 30 en 45 minuten. Vanuit de patiënt gezien, is HRA-screening eveneens een grote belasting. [11] Het is om die reden dat er wordt gezocht naar minder belastende methoden om HGAIN-afwijkingen op te kunnen sporen. Binnen het Amsterdam

UMC loopt op dit moment onderzoek naar DNA methylatie-markers voor het aantonen van voorloperstadia van kanker. [12] Het gebruik van methylatie-markers lijkt veelbelovend voor de screening op voorstadia van cervixcarcinoom. [13] Voor DNA methylatie-diagnostiek zou een simpele afname via een anale swab een goede pre-selectietest kunnen zijn om mensen met een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom te kunnen identificeren en indiceren voor routinematige HRA-screening. Vooralsnog zullen we het echter met de screening via HRA in combinatie met rectaal toucher moeten doen. Met name het rectale toucher heeft als voordeel dat het eenvoudig uitvoerbaar is, relatief weinig belastend is voor de patiënt, en zelfs geschikt is voor zelfcontrole.

LITERATUUR

1. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJC, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups?. *Neth J Med.* 2013;71(8):401–11.
2. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):487–500.
3. <https://www.kanker.nl/kankersoorten/anuskanker/wat-is/anuskanker>
4. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):283–91.
5. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; Apr; 14(4):346–53.
6. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, et al. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2016 Jan; 59(1):42–7.
7. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *IJC* 2015;136:98–107.
8. Ong JJ, Walker S, Grulich A, et al. Incorporating digital anorectal examinations for anal cancer screening into routine HIV care for men who have sex with men living with HIV: a prospective cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(12):e25192.
9. Nyitray AG, Hicks JT, Hwang LY, et al. A phase II clinical study to assess the feasibility of self and partner anal examinations to detect anal canal abnormalities including anal cancer. *Sex Transm Infect.* 2018; 94(2):124–30.
10. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, et al. Detection rate of high-grade squamous intraepithelial lesions as a quality assurance metric for high-resolution anoscopy in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):780–6.
11. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, de Vries HJC, Prins JM. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(1):42–7.
12. van der Zee RP, Richel O, van Noesel CJM, et al. Host cell deoxyribonucleic acid methylation markers for the detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Clin Infect Dis.* 2019;68(7): 1110–7.
13. Verlaet W, Snijders PJF, Novianti PW, et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals methylation markers associated with 3q gain for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(14): 3813–22

SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom is sterk verhoogd onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Het gros van deze plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door het Humaan Papilloma Virus (HPV). In analogie op de voorloperstadia van baarmoederhalskanker kunnen ook voorloperstadia van anuscarcinoom vroegtijdig worden opgespoord en behandeld, met als doel invasieve tumoren te voorkomen. Het opsporen van voorloperstadia van anuscarcinoom gebeurt door middel van hoge resolutie anoscopie (HRA). Vanwege de beperkte capaciteit en de belasting van de HRA-procedure zijn er surrogaat opsporingsmethoden zoals het rectale toucher. In deze casus wordt de waarde van het rectale toucher voor de vroegtijdige opsporing van anuscarcinoom benadrukt.

TREFWOORDEN

anuscarcinoom – HPV – hiv – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Anal cancer incidence is strongly increased in hiv positive men who have sex with men (MSM). The vast majority of these squamous cell cancers is caused by the Human Papilloma Virus (HPV). As with the precursor stages of cervical cancer, precursor stages of anal cancer can be detected early on, and treated with the aim of preventing invasive tumors. The detection of precursor stages of anal cancer is done by high resolution anoscopy (HRA). Due to the limited capacity and the burden of the HRA-Procedure, there are surrogate investigation methods such as digital anorectal examination (DARE). In this case report the value of DARE for the early detection of anus carcinoma is emphasized.

KEYWORDS

anal cancer – HPV – hiv – squamous cell cancer

CORRESPONDENTIEADRES

Esther Kuyvenhoven

E-mail: e.kuyvenhoven@amsterdamumc.nl



De dermatoloog van de toekomst

L.A.A. Gerbens¹, J.L. Klatte¹, J.E. Lommerts¹

Medisch inhoudelijke en vakoverstijgende ontwikkelingen binnen de gezondheidszorg zullen in de nabije toekomst leiden tot veranderingen in het zorgsysteem. Het verkrijgen van meer inzicht in deze verwachte veranderingen en het aanleren van specifieke vaardigheden, zoals uitplaatsing van de zorg en leiderschapsvaardigheden, zal de dermatoloog van de toekomst kunnen helpen en hem wapenen voor de veranderingen die op het pad zullen komen.

De komende jaren zullen veel medisch inhoudelijke veranderingen gaan plaatsvinden binnen de dermatologie. Denk aan nieuwe systemische behandelopties voor ziektes zoals constitutioneel eczeem, vitiligo en alopecia areata. Daarnaast zal de verwachte toename in prevalentie van huidkanker een verandering in zorgvraag opleveren en dito aanpak vergen, onder andere door de nieuwe ontwikkelingen binnen de immunotherapie bij huidkanker.[1] Diagnoses en behandelingen worden specifiek met als gevolg een voortschrijdende personalisering van de zorg. Echter, dit zorgt ook voor druk op het huidige zorgsysteem. [1]

Naast deze medisch inhoudelijke veranderingen zal de dermatoloog zich ook moeten wapenen voor andere veranderingen die op zijn of haar pad zullen komen. Denk aan de integratie van artificiële intelligentie, groei van administratieve last (kwaliteitsindicatoren, protocollen, et cetera), leveren van zinnige zorg, het mondig worden van patiënten door online kennisbanken, toename van zelfmanagement door de patiënt met wens voor meer gezamenlijke besluitvorming, toenemende druk op werk/privé balans, enzovoort. Al deze ontwikkelingen vergen nieuwe vaardigheden van ons als zorgverleners. Deze vaardigheden zijn tijdens de COVID-19 pandemie reeds op de proef gesteld.

Door de toenemende zorgkosten (verwachte verdubbeling tot 174 miljard euro in 2040, bij een groei tussen 2015-2040 met gemiddeld 2,9% per jaar [1]) zal er in toenemende mate druk komen te staan op het huidige zorgstelsel en zullen er naar verwachting veranderingen komen in hoe de zorgketen van de dermatologie is ingedeeld. Op dit moment wordt de laag-complexe zorg in toenemende mate buiten de academische ziekenhuizen geplaatst. Een deel hiervan wordt verplaatst naar perifere centra, maar er ontstaan ook steeds meer zelfstandige behandelcentra van verschillende specialismen. Het is ook denkbaar dat in de toekomst poliklinische zorg in toenemende mate buiten ziekenhuizen zal worden geplaatst, wat weer tot een verdere toename van zelfstandige behandelcentra zal leiden. Uiteindelijk betekent dit voor de dermatoloog van de toekomst dat hij of zij meer kennis van zorgfinanciën,

bedrijfsvoering en medisch leiderschap zal moeten vergaren om zich zo beter te kunnen wapenen voor alle veranderingen die op zijn of haar pad zullen komen. Tijdens de wetenschappelijke vergadering van 6 november zal een spreker toelichting geven over ons inziens belangrijke onderwerpen voor de dermatoloog in de toekomst, namelijk 'de juiste zorg op de juiste plek' en 'zinnige zorg'.

JUISTE ZORG OP DE JUISTE PLEK

Meerdere rapporten zijn verschenen over de toekomst van de zorg, waaruit veelal geconcludeerd wordt dat concentratie van hoogcomplexere zorg dient plaats te vinden en laagcomplexere zorg dichtbij de patiënt moet zijn (decentralisatie). Dit zorgt voor een verschuiving naar de eerste lijn, en tevens voor integratie van eerste, tweede en derde lijn.[2] Hoogcomplexere zorg wordt geconcentreerd door onder andere fusies, zoals recent het Academisch Medisch Centrum (AMC) en VU Medisch Centrum (VUmc). Laagcomplexere zorg wordt verplaatst naar de huisarts of naar perifere ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra. Concentratie van de zorg in ziekenhuizen en naar zelfstandige behandelcentra heeft als voordelen: toename van efficiëntie en middelen, betere medische uitkomsten door hoger volume, reductie van overhead, veroveren van de markt met mogelijke financiële voordelen en betere aansluiting van zorgaanbod op zorgbehoefte.[3] Nadelen ervan zijn het verdwijnen van onderlinge concurrentie met afname van processinnovaties en optimalisatie en duurdere zorg. Vragen die bij concentratie van zorg gesteld moeten worden, zijn: wat is de invloed op de kwaliteit, kosten en toegankelijkheid van zorg? Wat zijn de gevolgen voor de organisatie op het gebied van strategie, positionering en financiën? Gaat concentratie inderdaad leiden tot betere professionele kwaliteit? Wordt de patiënt er beter van? [2] Om deze transitie te maken is een verandering in de mindset en het gedrag van zorgverleners nodig. Daarnaast vereist het leiderschap van raden van bestuur (RvB) en medisch-specialistisch bedrijven (MSB), medewerking van zorgverzekeraars (financiële randvoorwaarden) en partnerschap in de ketenzorg (bijvoorbeeld verbreden en verdiepen eerstelijnszorg, optimaliseren van vervolgzorg na tweede en derdelijnszorg). Wat gebeurt er als we niet met

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum

deze kant meebewegen en kiezen voor doorgroeien? De verwachting is dat dit jaarlijks bij het contracteren met de zorgverzekeraars leidt tot problemen (mogelijk geen meerjarencontract) en overschrijding van het macrokader. De minister kan besluiten dan het macrobeheersingsinstrument in te zetten waardoor het ziekenhuis wordt geconfronteerd met een verplichte storting in het Zorgverzekeringsfonds.

MEDISCH LEIDERSCHAP

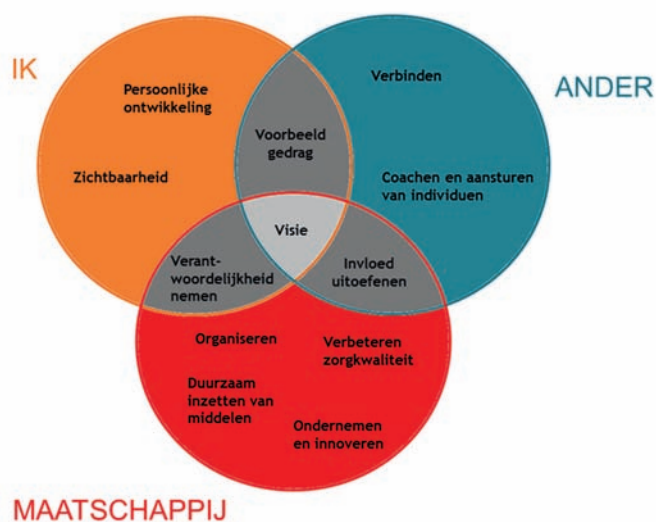
Bovenstaande medisch inhoudelijke en vakoverstijgende veranderingen vormen een uitdaging voor de zorgverleners in de uitoefening van hun vak. Medisch leiderschap is hierbij van belang, maar wat houdt dit precies in? Er zijn meerdere vormen te onderscheiden (figuur 1): 1. Persoonlijk leiderschap, waarbij het gaat om persoonlijke groei met onder andere een goede

privé- en werkbalans, zelfreflectie, motivatie; 2. Klinisch leiderschap, namelijk het opkomen voor de belangen van de individuele patiënt, waarbij medische expertise en vooral vertrouwen, communicatie en zich toetsbaar opstellen van belang zijn; 3. Bestuurlijk leiderschap, waarbij kennis wordt vergaard en een actieve rol wordt ingenomen bij vraagstukken over het zorgstelsel wat betreft bestuurskunde, organisatie, financiën, regelgeving en maatschappelijke thema's op lokaal, bestuurlijk en politiek niveau. [4] In het verleden werd anders over bestuurlijk leiderschap gedacht, waardoor vakoverstijgende zaken aan niet-medici werden overgelaten met verlies van controle en frustratie als gevolg. Om inzicht te krijgen in eigen leiderschapscompetenties is het Raamwerk Medisch Leiderschap (RML) opgesteld (figuur 2). [5] Drie overlappende dimensies geven twaalf competentiedomeinen weer en er op



Figuur 1. Indeling medisch leiderschap.

Eigen adaptatie van figuur uit visiedocument platform medisch leiderschap. [6]



Figuur 2. Raamwerk Medisch Leiderschap.

Eigen adaptatie van figuur uit visiedocument platform medisch leiderschap. [5]

basis hiervan kunnen verschillende leiderschapsstijlen onderscheiden worden. Door bewustwording van de eigen leiderschapsstijl en het verder ontwikkelen van leiderschapsvaardigheden, zal de dermatoloog (in opleiding) zich beter kunnen staande houden in het veranderende gezondheidslandschap. Hierdoor zal naar verwachting hij of zij uiteindelijk het zorgproces rondom de patiënt beter kunnen begeleiden.

LITERATUUR:

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV)-2018 document. 2018. <https://www.vtv2018.nl/belangrijkste-ontwikkelingen>
2. Fuijkschot W, Versteeg R, Verweij J, Hilders C, Levi M. Medical Business. Artsen met verstand van zaken. Hoofdstuk 13: De toekomst van de zorg: schaaloptimalisatie en integratie. De Tijdstroom, Lochem, 2016.
3. Rapport van de Taskforce 'De Juiste Zorg op de Juiste Plek'. 01-04-2018. www.dejuistezorgopdejuisteplek.nl.
4. Fuijkschot W, Versteeg R, Verweij J, Hilders C, Levi M. Medical Business. Artsen met verstand van zaken. Artsen met verstand van zaken. Hoofdstuk 18: Waarom medisch leiderschap? De Tijdstroom, Lochem 2016.
5. Platform Medisch Leiderschap/Universiteit Twente. Raamwerk Medisch Leiderschap. 2015.
6. Hilders CGJM. Tijd voor medisch leiderschap. Van verleden naar toekomst. Erasmus Universiteit Rotterdam; 2015. https://www.academie-medischspecialisten.nl/wpcontent/uploads/2015/11/Hilders_oratie_151113.pdf

SAMENVATTING

Medisch inhoudelijke en vakoverstijgende ontwikkelingen binnen de gezondheidszorg zullen in de nabije toekomst leiden tot veranderingen in het zorgsysteem. Het verkrijgen van meer inzicht in deze verwachte veranderingen en het aanleren van specifieke vaardigheden zal de dermatoloog van de toekomst wapenen voor de veranderingen die op zijn of haar pad zullen komen. Een voorbeeld hiervan is meer kennis over het proces van uitplaatsing van de zorg, wat als doel heeft om de stijgende zorgkosten te remmen en zorgaanbod beter te laten aansluiten door het uitplaatsen van laagcomplex zorg buiten (academische) ziekenhuizen. Ook zal meer kennis omtrent en het verkrijgen van vaardigheid in medisch leiderschap de toekomstige dermatoloog kunnen helpen. De toekomstige ontwikkelingen vragen van zorgverleners meer vaardigheden in persoonlijk, klinisch en bestuurlijk leiderschap. Aandacht voor leiderschapsvaardigheden helpt de dermatoloog (in opleiding) om zich beter staande te houden in het veranderende zorglandschap.

TREFWOORDEN

uitplaatsing basiszorg – medisch leiderschap – dermatoloog van de toekomst

SUMMARY

In the near future, medical and cross-organizational healthcare developments will possibly lead to major changes in our health care system. The future dermatologist will be better armed for these expected changes when he or she has obtained more knowledge of these expected changes and has learned specific helpful skills to cope with these changes. An example of this is obtaining more knowledge on the current process of relocation of specific parts of the Dutch healthcare system, which aims to reduce healthcare costs by moving low-complex care outside (academic) hospitals. The dermatologist of the future will also be helped by obtaining more knowledge and skills in medical leadership. The future developments will also require more skills in personal, clinical and administrative leadership in healthcare professionals. Awareness of leadership skills will help the dermatologist (in training) to better cope with the changing healthcare landscape.

KEYWORDS

decentralization of healthcare – medical leadership – dermatologist of the future

Belangenverstrengeling: Geen gemeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Annelies Lommerts

E-mail: j.e.lommerts@amsterdamumc.nl



Diagnostiek bij chronische urticaria: to do or not to do?

S.M. Franken¹, E.M. de Boer¹, T. Rustemeyer¹

Bij chronische urticaria wordt in het algemeen weinig tot geen aanvullende diagnostiek verricht. Op de urticaria poli wordt aan de hand van een gerichte anamnese diagnostiek verricht op gestandaardiseerde wijze. Dit om te kunnen duiden of het gaat om induceerbare of spontane urticaria of een mengbeeld van beide. Bij dit onderzoek komen ook bijzondere casuïstiek voorbij. Enkele van deze casus worden hier beschreven.

Sinds registratie van omalizumab voor chronisch spontane urticaria, is er veel aan het veranderen in het urticarialandschap. Studies naar nieuwe behandelmogelijkheden worden in toenemende mate uitgevoerd en urticaria zijn weer een 'hot topic'. Hoewel er verschillende internationale richtlijnen [1] bestaan over de behandeling van de chronisch spontane urticaria die ook nationaal navolging kreeg, ontbreekt nog steeds een duidelijke nationale richtlijn ten aanzien van de diagnostiek.

Het advies is om dit alleen op indicatie uit te voeren en de handvatten die het promotie-onderzoek van Martina Kozel gaf door middel van de urticariavragenlijst, is al jaren niet gereviseerd. [2]

Met de registratie van omalizumab voor spontane urticaria, maar niet voor induceerbare urticaria, is het voor artsen enerzijds belangrijker geworden om het onderscheid tussen induceerbare en spontane urticaria te maken. Anderzijds voelen veel patiënten zich niet serieus genomen door het gebrek aan diagnostiek voor een plotseling ontstaan, invaliderend probleem. Goede en herhaalde uitleg over de beperkte opbrengsten van urticariadiagnostiek is hierbij van belang.

In sommige patiënten kan aanvullend onderzoek nodig zijn. Ofwel om de diagnose induceerbaar versus spontane urticaria helderder te kunnen stellen, dan wel omdat er twijfel is over de diagnose of een aanhoudende behoefte voor diagnostiek ondanks goede uitleg over de beperkte 'opbrengst' hiervan.

Vanuit deze optiek is in mei 2015 in het Amsterdam UMC, toen nog VUmc, een urticariadiagnostiek-spreekuur opgezet. Dit spreekuur is bedoeld voor die patiënten met langer bestaande urticaria bij wie aanvullende diagnostiek zinvol lijkt, vanuit de kant van de patiënt en/of de behandelaar.

De diagnostiek van de urticariapoli bestaat uit epicutaan en intracutaan allergologisch onderzoek, laboratoriumonderzoek en fysische testen. Aan de hand van een uitgebreide anamnese, de urticariavragenlijst en het lichamenlijk onderzoek

wordt de inhoud van het testprogramma gepersonaliseerd; vooral het allergologisch onderzoek. De fysische testen bestaan uit een warm bad om cholinergische invloeden nader te bepalen, testen op dermografie en vertraagde druk urticaria. Daarnaast de TempTest waarbij de huid wordt blootgesteld aan een temperatuur range van 4 tot 44°C, en op indicatie lichttesten. Naast een gestandaardiseerd laboratoriumonderzoek op indicatie bijvoorbeeld fecesonderzoek naar parasieten of onderzoek naar *Helicobacter pylori*.

Aan het eind van deze hele diagnostische week worden de resultaten uitvoerig met de patiënt besproken en zo nodig adviezen gegeven. Hierbij wordt nadrukkelijk aandacht besteed aan de impact van de urticaria en de vragen die leven bij de patiënt, zonder dat de behandeling wordt overgenomen.

In de 5 jaar dat het spreekuur bestaat, zijn zo'n 300 patiënten op dit spreekuur gezien, van wie velen met spontane of induceerbare urticaria. Enkele van de bijzondere diagnoses die op de urticariapoli voorbijkwamen worden hieronder gepresenteerd.

PATIËNT 1

Een 65-jarige vrouw had sinds 1 jaar verspringende, jeukende bulten die enkele uren aanhielden. De klachten ontstonden steeds bij cholinergische factoren: warm douchen, langdurig in de warme zon zitten, in bed liggen. Behandeling via haar dermatoloog met levocetirizine 2 dd had redelijk effect.

De voorgeschiedenis vermeldt hypertensie, milde neuropathieën en maculadegeneratie. Bij navraag bleek patiënte ook klachten te hebben van het Raynaud-fenomeen en veelvuldig klachten van spierpijnen te hebben. Bij lichamenlijk onderzoek werden subtiel teleangiëctasieën gezien aan de huid. Daarom werd ANA bepaald: een sterk positief ANA, centromeren B positief. Overig lab geen bijzonderheden. De fysische testen toonden luxatie van urticaria na een warm bad. Bij plakproef een reactie op fragrance mix 2 met relevantie voor het verleden.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

Op het gezamenlijke spreekuur met de reumatoloog werd op basis van laboratorium bevindingen, teleangiëctasieën aan de huid en een afwijkende capillairoscopie een *gelimiteerde systemische sclerose* gediagnosticeerd.

PATIËNT 2

Een 77-jarige man had sinds anderhalf jaar klachten van plots ontstane jeuk. De klachten leken urticarieel van aard te zijn en bevinden zich met name op de romp, maar zij komen ook op het gelaat en behaarde hoofd voor.

Patiënt had zelf geen uitlokkende factoren opgemerkt. Bij het staken van antihistaminica voor het onderzoek merkte hij een duidelijke toename van zijn jeukklachten. Na de test met een warm bad bleek een toename van urticaria. Lab onderzoek was niet afwijkend.

Bij epicutaan allergologisch onderzoek bleek contactallergie voor methylisothiazolinone, Cl/Me-isothiazolinone en geraniol. Deze allergenen werden als mogelijk klinisch relevant geduid ondanks de negatieve anamnese. De positieve reacties op methyldibromoglutaronitrile en voor kobalt en nikkel waren zonder huidige klinische relevantie.

Patiënt werd geadviseerd om isothiazolinone-vrije en geurstof-vrije cosmetica en toiletartikelen te gebruiken. Bij evaluatie na 6 weken bleken de klachten nagenoeg verdwenen. Bij herin-troductie ontstonden opnieuw contacturticariële klachten.

PATIËNT 3

Een 55-jarige man werd gepresenteerd onder de werkdiagnose angio-oedeem sinds een jaar, aanvankelijk intermitterend. Na 2 maanden leken de klachten echter steeds meer te persisteren en met kortademigheid gepaard te gaan. Dit uitte zich als een hese stem, zwelling van de tong en een dikke keel met het gevoel 'lallend' te spreken. Patiënt ervoer zijn klachten vooral aan de linkerzijde. Omdat de klachten vaak in bed optraden, maakte hij korte nachten: na opstaan ontstond verbetering binnen minuten tot uren. Ook meldde hij toenemend zwelling van zijn linker been 's nachts. Hij had geen concurrente urticaria of jeuk.

De insturend dermatoloog had vanwege venectasiën in het coeur patiënt voor analyse naar de cardioloog verwezen, bij wie hij reeds bekend was in verband met sick sinus syndroom, waarvoor pacemakerimplantatie in 2017. Een venogram van de linker vena subclavia toonde geen bijzonderheden.

In het gelaat werden geen bijzonderheden, gezien maar in het coeur met name links venectasiën en op de buik verticaal verlopende middel- tot groot kaliber varices (figuur).

Een X-thorax onder verdenking van een ruimte innemend proces (roker, 20 pack years), toonde geen bijzonderheden. De geconsulteerde internist liet een CT hals-thorax-abdomen verrichten waarop een *vena cava superior syndroom* met uitgebreide collateralen in mediastinum, ventrale thoraxwand en buikwand werd gezien, met stenose van de vena cava superior



Figuur. Varices in het coeur.

bij de inmonding in het atrium d.d. iatrogene strictuur na pacemakerplaatsing.

PATIËNT 4

Bij een 34-jarige vrouw was de vraagstelling of haar klachten mogelijk door een kruidenallergie worden veroorzaakt. Zij had sinds 5 jaar klachten van jeukende vlekken over het lichaam met gezwollen ogen en lippen. De klachten reageren goed op prednison, wat zij sinds 6 maanden in lage dosering slikt naast een onbekend antihistaminicum.

De klachten ontstonden toen zij stopte met roken en hiervoor Valdispert ging gebruiken. Zij kreeg hierbij periorbitaal eczeem wat afnam na staken. Tevens ervoer patiënte sinds enkele jaren wisselende diarree en obstipatie die zij zelf toeschreef aan pittig eten, ondanks het uitblijven van verbetering na het mijden hiervan. Aanvankelijk zag zij een associatie tussen de buik- en huidklachten, later leek dat minder duidelijk te worden.

Een voedingsdagboek bracht geen duidelijke aanknopingspunten. De klachten lijken wel uitgelokt te worden door druk, stress en cholinergische factoren. Andere fysische factoren lijken geen rol te spelen.

De fysische testen waren alleen positief voor dermografie. Epicutaan allergologisch onderzoek voor kruiden is negatief. Een gevonden allergie voor kobalt en chromium was alleen relevant voor het verleden. Het aanvullend laboratorium onderzoek toonde geen bijzonderheden, maar feces onderzoek werd een *Blastocystis* species gevonden.

Patiënte kreeg uitleg dat deze infectie vaak niet pathogeen is, maar soms toch beschreven wordt als wel relevant bij urticaria. [3] In overleg met patiënte wordt besloten toch te behandelen met metronidazol gedurende 10 dagen. Patiënte ontwikkelde erg veel gastro-intestinale klachten hiervan, met name misselijkheid en braken waarop de kuur na 7 dagen werd gestaakt. De klachten van urticaria zijn echter wel verdwenen, ondanks het staken van de prednison en tot op heden zijn deze niet gerecidiveerd.

BESPREKING

Veel patiënten op het urticaria spreekuur hadden urticaria, chronische spontane urticaria, induceerbare urticaria, of een mengbeeld hiervan. Gezien de huidige indicatie voor omalizumab waarbij voor induceerbare urticaria *sec* geen registratie bestaat voor omalizumab, kan het van belang zijn de oorzaak van de klachten te onderzoeken alvorens over te gaan op behandeling.

Naast de 'echte' chronische urticaria werden ook patiënten gezien met contactallergieën waarbij een urticaria factitia secundair was, type-1 allergieën, maar ook alternatieve

diagnosen kwamen naar voren, zoals uit bovenstaande, bijzondere casuïstiek blijkt.

De casus tonen ook bijzondere leerpunten: auto-immuun-urticaria worden geschaard onder de spontane urticaria. Bij patiënt 1 was echter sprake van induceerbare urticaria, onderliggend of bijkomend, dat is helaas niet duidelijk geworden. Onafhankelijk of de auto-immuniteit ook de oorzaak van de urticaria is, blijft het van belang alert te zijn op een alternatieve onderliggende diagnose. Dit geldt voor alle van de hierboven besproken gevallen.

Chronisch urticaria is in veel gevallen een invaliderend ziektebeeld. Het blijft daarom van belang om te luisteren naar de patiënt en de nadelen en voordelen van nadere diagnostiek te bespreken.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
2. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Archives of dermatology*. 1998;134(12):1575-80.
3. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites-a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308-22.

SAMENVATTING

Bij chronische urticaria wordt in het algemeen weinig tot geen aanvullende diagnostiek verricht. Op de urticariapoli wordt aan de hand van een gerichte anamnese diagnostiek verricht op gestandaardiseerde wijze. Dit om te kunnen duiden of het gaat om induceerbare of spontane urticaria of een mengbeeld van beide. Bij dit onderzoek komen ook bijzondere casuïstiek voorbij. Enkele van deze casus worden hier beschreven.

TREFWOORDEN

chronisch spontane urticaria – chronisch induceerbare urticaria – diagnostiek

SUMMARY

In chronic urticaria little to no diagnostic work-up is done. At the urticaria out-patient clinic this work up is done in a standardized way, based on the specific medical history of the patient. With the results it is easier to define if the patient has chronic spontaneous urticarial, inducible urticarial or a mixture of both.

During this work up interesting cases are found on a regular basis. In this article we discuss several of these cases.

KEYWORDS

chronic spontaneous urticaria – chronic inducible urticaria – diagnostics

Belangenverstrengeling: geen gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Sylvie Franken

E-mail: s.franken@amsterdamumc.nl



De Tattoopoli: kliniek en onderzoek

S.A.S. van der Bent¹, K.I. Maijer², A. Wolkerstorfer³, T. Rustemeyer³

Tatoeages blijken steeds vaker voor te komen dan vroeger. De groeiende populariteit en het groeiende aantal toepassingen van tatoeages leidt echter ook tot het voorkomen van meer nadelige gevolgen; diverse klachten en complicaties kunnen optreden. Het herkennen en tijdig behandelen van deze complicaties is daarom noodzakelijk.

INTRODUCTIE

Tatoeages zijn in de huidige maatschappij niet meer weg te denken. De laatste decennia is het aantal getatoeëerden stijgende. De prevalentiecijfers van getatoeëerden variëren wereldwijd tussen de 10-20%. In Europa wordt het aantal personen met één of meer tatoeages geschat op 12%. [1] Ook het aantal toepassingen is uitgebreid, waaronder met permanente make-up: het tatoeëren van de wenkbrauwen, oogleden, lippen of lipcontouren. Tatoeages zijn echter niet altijd puur ter decoratie, maar hebben ook medische toepassingen. Medische voorbeelden hiervan zijn tatoeages voor tepelhofreconstructies na een mammacarcinoom, radiotherapiemarkeringen,

litteken-camouflage of markeringen in orale of colon mucosa. In het algemeen verloopt het zetten van een tatoeage zonder ernstige complicaties. Klachten worden echter wel frequent gerapporteerd: in een Duitse studie geeft 67,5% van de getatoeëerden direct lichamelijk klachten aan. [2] Na 4 weken is dit percentage nog 6,6%. De werkelijke incidentie van tattoo complicaties is onbekend.

Complicaties kunnen grofweg worden ingedeeld in de volgende categorieën: infectieus, inflammatoir (allergologisch en auto-immuun), neoplastisch en overige. [3] In de tabel wordt een overzicht gegeven van de gerapporteerde met

Tabel. Overzicht van de gerapporteerde tatoeage geassocieerde dermatosen.

Infectieus	Inflammatoir	Neoplasma	Overige
Bacterieel	Auto-immuun	Maligne	Misapplicatie
Impetigo	Psoriasis	Melanoom	Pigment migratie
Folliculitis	Vitiligo	Basaalcelcarcinoom	Pigment fanning
Furunculose	Granuloma annulare	Plaveiselcelcarcinoom	Tattoo blow-out
Cellulitis	Lichen planus	Keratoacanthoom	Keloïd
Erysipelas	Lichen sclerosus	Dermatofibrosarcoma protuberans	Hypertrofisch litteken
Syfilis	Pyoderma gangrenosum	Cutaan leiomyosarcoom	Neuro-sensorische pijn of jeuk
Mycobacterieel	Lupus erythematoses	Cutaan lymfoom	Phototoxische reacties
Atypische mycobacteriën	Morphea	Benigne	Klachten na MRI-scan
Tuberculose	Sarcoïdosis	Dermatofibroom	Alternatieve tattoo verwijdering
Lepra	Contactallergie op tattoo pigment	Verruca seborroica	
Viraal	Plaque-like	Epidermale cyste	
HIV	Hyperkeratotisch	Pseudo-epitheliomateuze hyperplasie	
Hepatitis B en C	Ulceratieve		
Human papilloma virus	Contactallergie op tattoo aftercare		
Herpes simplex	Atopisch eczeem		
Molluscum contagiosum	M. Darier		
Mycosen	Perforerende collagenose		
Dermatophyten	Pseudolymfoom		
Aspergillus fumigatus	Vasculitis		
Sporotrichosis	Vreemdlichaamreactie		
Zygomycosis			
Acremonium			
Parasitair			
Leishmaniasis			

¹ Dermatoloog en promovendus, Tatoeage spreekuur, afdeling Dermatologie, Alrijne Ziekenhuis, Leiden

² Aios, afdeling dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC

³ Tattoopoli, afdeling dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC

tattoo-geassocieerde dermatosen. Slechts enkele van de veelvoorkomende complicaties zullen worden besproken in dit artikel.

INFECTIES

Infecties zijn nog steeds de meest voorkomende complicaties bij tatoeages. In het merendeel van de gevallen betreft het oppervlakkige bacteriële infecties, minder vaak ernstigere aandoeningen zoals erysipelas of cellulitis. In het verleden zijn diverse micro-organismen in tattoos beschreven, waaronder *syphilis*, lepra, diverse mycosen en *leishmaniasis*. Waarschijnlijk houdt dit verband met de toentertijd beperkte hygiënemaatregelen. Er werd bijvoorbeeld regelmatig gelikt aan de tatoeage naald om het tatoeëren te versoepelen, wat verspreiding van onder andere syphilis in de hand werkt.

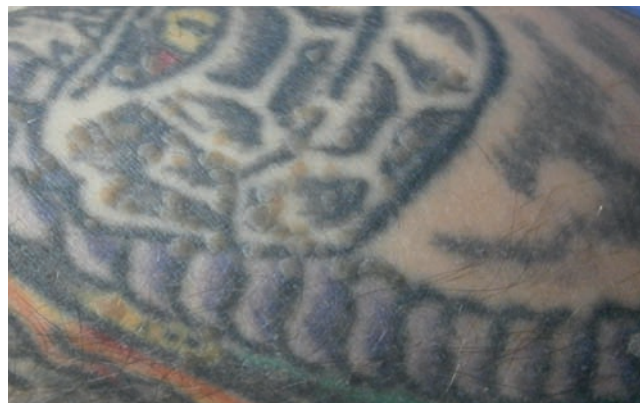
Bij het voorkomen van pustels in een tatoeage moet gedacht worden aan een atypische mycobacteriële infectie, met verwekkers zoals *M. chelonae* en *M. abscessus*. Bij permanente make-up moet men juist bedacht zijn op virale verwekkers zoals *herpes simplex*. Door het tatoeëren kan het virus worden overgebracht of gereactiveerd. Ook het ontstaan van verrucae vulgares in een tattoo wordt frequent gerapporteerd in de literatuur (figuur 1), waarbij het humane papillomavirus soms na vele jaren geactiveerd kan worden.

INFLAMMATOIR

Allergische reacties

De meest voorkomende chronische tattoo reacties zijn contactallergische reacties. Hoofdzakelijk zijn dit allergische reacties op een tatoeage pigment, voornamelijk op rood of diens spectrum. Deze reacties veroorzaken jeuk, pijn en zwelling ter plaatse van de rood getatoeëerde huid. De tijd van ontstaan van de klachten is gemiddeld 12 maanden na het zetten van de tatoeage. [4] Het klinisch beeld wordt veelal gekenmerkt door een vlakke verhevenheid in het rode gedeelte, vaak gepaard gaande met excoriaties en squamae (figuur 2). In zeldzamere gevallen kan er ook sprake zijn van excessieve hyperkeratose of zelfs ulceratie. [5] Histopathologie toont vaak een lymfocytair inflammatoire reactie met grensvlakontsteking, soms in combinatie met scherp tot onscherp afgrensbare granulomen. (ongepubliceerde data)

De exacte pathogenese van deze reacties is onbekend, de huidige theorie is dat er sprake is van een vertraagde allergische reactie op een van de afbraakproducten van de rode tattoo pigmenten, al dan niet UV-geïnduceerd. [6] Echter, epicutaan allergologisch onderzoek blijkt frequent negatief en zelden worden eosinofiele granulocyten waargenomen in de histologie van de huidbiopten, wat deze theorie juist weer tegen zou spreken. Daarentegen lijkt etiologisch een allergie klinisch weer meer waarschijnlijk, gezien de exclusieve betrokkenheid van rode tattoo pigmenten, kruisreacties met andere oudere rode tatoeages in eenzelfde patiënt en de vertraging waarmee de reacties ontstaan. Daarnaast liet *in vitro* onderzoek zien dat inbrenging van tatoeage-pigmenten leidt tot verhoging van het inflammatoire cytokine IL-18, hetgeen op een allergische reactie zou wijzen. [7]



Figuur 1. Verrucae vulgares in een meerkleurige tatoeage op een linker onderarm.



Figuur 2. Tatoeage op de linker pols met in het rode gedeelte vlak verheven plaques: 'plaque-type' contactallergische reactie op rood tattoo pigment.



Figuur 3. Meerkleurige tatoeage op de linker onderarm met een contactallergische reactie op rode tattoo pigment met erythemasquameuze plaques en ulceraties.



Figuur 4. Zwarte tatoeage op de rechter onderarm met squameuze papels in noduli: cutane bij systemische sarcoïdose.



Figuur 5. Papels en squamae in zwarte tatoeage: eerste presentatie van systemische sarcoïdose.



Figuur 6. Verlittekende papels in rode tatoeage op het coeur, ontstaan na gebruik van alternatieve methode om tatoeage te verwijderen.

Behandeling van deze allergische reacties is lastig vanwege de chronische aanwezigheid van de tattoo-pigmenten in de dermis. De eerstelijns therapeutische opties bestaan uit lokale of intralesionale corticosteroiden, zo nodig onder occlusie. Bij onvoldoende effect kan behandeling met de CO₂-laser een veelbelovende therapeutische optie zijn met goede patiënttevredenheid; echter, littekenvorming is een belangrijke complicaties. Andere beschreven therapeutische opties zijn hydroxychloroquine, allopurinol, excisie en *dermatome shaving*. [8] Verder onderzoek naar effectieve behandelmethoden is noodzakelijk, waarbij het cruciaal is dat er een valide methode ontwikkeld wordt om een uitkomstmaat te objectiveren, zoals de verandering in de verhevenheid van de allergische reacties. [9]

Auto-immuun huidziekten

Patiënten met een chronische auto-immuun huidziekte zoals psoriasis, vitiligo, lichen planus, sarcoïdose en lupus erythematoses lopen het risico dat de huidziekte zich manifesteert in de tattoo. Een mogelijke verklaring hiervoor is het Köbner-fenomeen: hierbij ontstaat of breidt een huidziekte zich uit naar plaatsen waar de huid een of ander trauma heeft ondergaan. Overigens is niet zelden de aangedane getatoeëerde huid zelfs de eerste presentatie van de aandoening. De kliniek van deze huidziekten is identiek aan de kliniek in niet-getatoeëerde huid. Echter, het klinisch beeld wordt vaak vertroebeld door de tatoeage, waardoor de huidaandoening soms lastig is te herkennen. Derhalve wordt geadviseerd de gehele huid te inspecteren en de familieanamnese naar huidziekten goed uit te vragen.

Papulonodulaire reacties op zwarte tatoeages

Een veelvoorkomende complicatie in zwarte tatoeages is de 'papulo-nodular tattoo reaction'. Zoals de naam omschrijft worden deze reacties gekenmerkt door de chronische aanwezigheid van papels en noduli in zwarte tatoeages, vaak gepaard gaande met pijn en jeuk (figuur 3). Histopathologisch onderzoek toont vaak een granulomateuze ontsteking. De pathogenese is vooralsnog onbekend. Er zijn echter aanwijzingen voor dermale agglomeratie van het zwarte tatoeage pigment (Carbon black), die bij patiënten met een genetische predispositie waarschijnlijk leidt tot vorming van een granulomateuze vreemdlichaamreactie.

Echter, granulomateuze ontstekingen worden niet alleen gezien als vreemdlichaamreactie, maar ook in het kader van een allergie en sarcoïdose. Eén studie laat zien dat bij deze zwarte tattoo reacties in 19% een systemische sarcoïdose wordt gediagnosticeerd. Bovendien zijn deze reacties niet zelden de eerste manifestatie van systemische sarcoïdose (figuur 4). [10] Derhalve wordt geadviseerd bij chronische zwarte tattoo-reacties aanvullend onderzoek te verrichten naar sarcoïdose.

Bij analyse vanuit de Tattoopoli, onder sarcoïdosepatiënten in het Amsterdam UMC, bleek 22,2% getatoeëerd en 21,3% heeft hier klachten van ondervonden zoals jeuk, papels of noduli. Opvallend was dat voornamelijk patiënten met een donker huidtype tattoo gerelateerde klachten ondervond. [11]

‘Tattoo associated uveitis’ wordt gezien als aparte medische entiteit en wordt gekenmerkt door een papulonodulaire reactie in zwarte tatoeages met hierbij simultaan recidiverende uveïtiden. [12] Bij het beperkt aantal gepubliceerde casus zijn er geen andere aanwijzingen voor systemische sarcoidose. Mogelijk is de aandoening toch een uiting in het spectrum van sarcoidose of een granulomateuze vertraagde allergische reactie (type IV) op de tatoeage-inkt.

OVERIGE

Een blow-out is een huidafwijking rondom een tatoeage, gekenmerkt door een gelijk kleurige halo rondom de originele tatoeage, veroorzaakt door aanwezigheid van tatoeagepigment in de subcutis. Door tatoeëerders wordt gesuggereerd dat dit veroorzaakt wordt door het te diep tatoeëren van de tatoeage-inkt.

Neuro-sensorische pijn of jeuk is een zeldzame, nog onbegrepen complicatie bij tatoeages. Het betreft neurogene jeuk of pijn ter plaatse van de tatoeage, vaak ontstaan direct na het plaatsen. Ondanks de vaak forse en invaliderende pijnklachten, worden er klinisch en histologisch geen afwijkingen waargenomen. Vooralsnog wordt het beschouwd als een pijn syndroom.

Door het trauma van het tatoeëren kunnen er littekens of keloïden ontstaan. Opmerkelijk is dat deze complicaties zelden zijn gepubliceerd of gerapporteerd, ondanks de grote populatie getatoeëerden.

De pigmentlaser wordt beschouwd als de gouden standaard voor verwijdering van ongecompliceerde tatoeages. Op de markt zijn echter diverse alternatieve producten beschikbaar, waaronder bepaalde crèmes met een bijtende of etsende werking, onder andere gebaseerd op melkzuur. [14] Gebruik hiervan kan resulteren in serieuze complicaties, zoals ulceraties, infecties of littekens (figuur 5 en 6).

Door het trauma van het tatoeëren kunnen er littekens of keloïden ontstaan. Opmerkelijk is dat deze complicaties zelden zijn gepubliceerd of gerapporteerd, ondanks de grote populatie getatoeëerden.

LITERATUUR

1. Piccinini P, Pakalin S, Contor I, Bianchi I, Senaldi C. Safety of tattoos and permanent make-up: Final report JRC Report, EUR 27947 EN (2016).
2. Klügl I, Hiller KA, Landthaler M, Bäuml W. Incidence of health problems associated with tattooed skin: A nation-wide survey in German-speaking countries. *Dermatology*. 2010;221:43-50.
3. van der Bent SAS, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Huidafwijkingen bij tatoeages. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016 Jan 1;160(29):525-536.
4. van der Bent SAS, de Winter RW, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Red tattoo reactions, a prospective cohort on clinical aspects. *JEADV. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019; 33(10):e384-e386.
5. van der Bent SAS, Majer KI, Rustemeyer T. Image Gallery: Hyperkeratotic hypersensitivity reaction to red pigment tattoo. *Br J Dermat*. 2017;177(6):e350.
6. Serup J, Carlsen KH, Dommershausen N et al. Identification of pigments related to allergic tattoo reactions in 104 human skin biopsies. *Contact Dermatitis* 2020;82:73-82.
7. Bil W, van der Bent SAS, Spiekstra SW, Nazmi K, Rustemeyer T, Gibbs S. Comparison of the skin sensitization potential of 3 red and 2 black tattoo inks using interleukin-18 as a biomarker in a reconstructed human skin model. *Contact Dermatitis*. 2018 Dec;79(6):336-345.
8. de Winter RW, van der Bent SAS, van Esch M, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Allergic reaction to red cosmetic lip tattoo treated with hydroxychloroquine. *Dermatitis*. 2019 Jan 1;30(1):82-83.
9. den Blanken MD, van der Bent S, Liberton N, Grimbergen M, Hofman MBM, Verdaasdonk R, et al. Quantification of cutaneous allergic reactions using 3D optical imaging: a feasibility study. *Skin Research and Technology*. 2020 Jan 1;26(1):67-75.
10. Huisman S, van der Bent SAS, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Granulomatous tattoo reactions in permanent makeup of the eyebrows. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019 Feb 1;18(1):212-214.
11. van der Bent SAS, Engel MJC, Nossent EJ, Jonkers RE, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Tattoos and self-reported adverse events in sarcoidosis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Nov 27.
12. Majer KI, van der Bent SAS, Vercoutere W, Rustemeyer T. Granulomatous tattoo reaction with associated uveitis successfully treated with methotrexate. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(9):e338-e339.
13. Sepehri M, Hutton Carlsen K, Serup J. Papulo-nodular reactions in black tattoos as markers of sarcoidosis: study of 92 tattoo reactions from a hospital material. *Dermatology*. 2016;232:679-686.
14. Carlsen KH, Serup J. Sequels to tattoo removal by caustic products. *Skin Research and Technology*. 2018;24:636-641.

SAMENVATTING

Tatoeages zijn in de huidige maatschappij niet meer weg te denken. De laatste decennia is het aantal getatoeëerden stijgende en het aantal toepassingen uitgebreid. Complicaties na het zetten van een tatoeage kunnen optreden. Infecties zijn de meest voorkomende complicatie. Meestal betreft het oppervlakkige bacteriële infecties, minder vaak serieuzere aandoeningen zoals erysipelas of cellulitis. De meest voorkomende chronische tattoo-reacties zijn contactallergische reacties. Dit zijn met name allergische reacties op een tatoeage pigment, voornamelijk op rood of diens spectrum. De exacte pathogenese hiervan is onbekend, mogelijk is er sprake van een vertraagde allergische reactie op een afbraakproduct van de rode tattoo pigmenten. Verder worden verscheidene auto-immuunziekten gezien als complicatie zoals psoriasis, vitiligo, lichen planus, sarcoïdose en lupus erythematoses. Een mogelijke verklaring hiervoor is het Köbner-fenomeen. 'Papulo-nodular black tattoo reactions' zijn niet zelden de eerste manifestaties van systemische sarcoïdose. Overige complicaties omvatten littekens of keloïden, een blow-out en neuro-sensorische pijn of jeuk.

TREFWOORDEN

tattoo – permanente make-up – tatoeage – allergie – sarcoïdose – inkt

SUMMARY

It is impossible to imagine our current society without tattoos. The number of people having a tattoo is increasing the last decades. However, complications after tattooing can occur. Infections are the most frequent complications. Usually this concerns superficial bacterial infections, less frequently more serious complications like erysipelas or cellulitis can occur. The most frequent chronic tattoo reaction concerns the contact allergy reactions. This mainly concerns allergic reactions to tattoo pigment, namely red pigment. The exact pathogenesis is unknown, possibly there is a delayed allergic reaction to breakdown products of the red tattoo pigment. Furthermore, several autoimmune diseases can be seen, such as psoriasis, vitiligo, lichen planus, sarcoidosis and lupus erythematoses, possible due to the Köbner phenomenon. 'Papulo-nodular black tattoo reactions' are not rarely the first manifestation of systemic sarcoidosis. Other complications includes scars, keloids, blow-out and neuro-sensoric pain or itching.

KEYWORDS

tattoo – permanent make-up – sarcoidosis – ink – allergy

Geen (financiële) belangenverstrengelingen

CORRESPONDENTIEADRES

Sebastiaan van der Bent

E-mail: s.bent@amsterdamumc.nl



Metalen en type-1 allergieën

G.J. de Groene¹, T. Rustemeyer²

Metalen zoals chroom, kobalt, nikkel en platina kunnen slijmvliesklachten en type 1-allergieën veroorzaken bij werknemers. Een juiste diagnose allergische of niet-allergische rhinitis is van cruciaal belang voor de werknemer en zijn toekomstperspectief.

CASUS

Via de Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) wordt door zijn bedrijfsarts een 35-jarige werknemer verwezen met werkgebonden

huid- en slijmvliesklachten naar het ArbeidsDermatologisch Centrum van het Amsterdam UMC. [1,2] Bij anamnese door de klinisch arbeidsgeneeskundige/bedrijfsarts van de PMA vermeldt de patiënt dat hij sinds 2 jaar bij betreffend bedrijf werkt.

¹ Bedrijfsarts/klinisch arbeidsgeneeskundige. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), Polikliniek Mens en Arbeid (PMA), Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, Amsterdam UMC

² Arbeidsdermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Figuur. Type I-priktesten. © Amsterdam UMC.

Bij het uitdiepen van de arbeidsanamnese vertelt hij dat hij onder andere met platinazouten werkt, maar ook met andere metalen. De slijmvliesklachten van niezen, loopneus en geïrriteerde ogen treden met name gedurende werkdagen op. Een duidelijk verschil tussen de werkweek en het weekend is er niet omdat hij shifts draait van 6 dagen in een volcontinu bedrijf. In zijn vakantie verdwenen zijn slijmvliesklachten en verbeterden zijn huidklachten. Bij allergologisch onderzoek wordt een contactallergie type IV gevonden voor platina, isothiazolinonen, benzophenone 4 en cocamidopropylbetaine en een type I allergie voor platinachloride bij de concentraties 0,5% en 1%. De gevonden allergie voor platina is arbeidsrelevant, voor isothiazolinonen zowel relevant voor arbeid als privé, en de laatste twee vooral relevant voor privé. De klinisch arbeidsgeneeskundige voert een werkplekbezoek uit samen met de patiënt, diens leidinggevende, de eigen bedrijfsarts en de arbeidshygiënist. Ieder bedrijf behoort de risico's van het werk beschreven te hebben in zijn Risico Inventarisatie en Evaluatie (RI&E). De gezondheidsrisico's van platina staan vermeld in betreffende RI&E. Bij rondgang lijkt de blootstelling aan platinazouten niet beheerst. Ook blijkt patiënt zijn Persoonlijke Beschermingsmiddelen (PBM's) niet goed te gebruiken. Patiënt ontkent bij indiensttreding daarover instructie te hebben gekregen. Tevens blijken bij rondgang dat ook verschillende collega's slijmvliesklachten en/of huidklachten te hebben. Isothiazolinonen zijn op de werkvloer aanwezig in de schoonmaakdoekjes en de zeep.

DISCUSSIE

Werkgerelateerde rhinitis

Werkgerelateerde rhinitis omvat rhinitis die door het werk ontstaat (beroepsrhinitis = occupational rhinitis) en reeds bestaande rhinitis die door het werk verergert (Work Exacerbated Rhinitis - WER). Werkgerelateerde rhinitis gaat vaak samen met klachten van de neusbijholten (sinusitis) en slijmvliesen van de ogen (conjunctivitis). [3]

Beroepsrhinitis is een door een ontstekingsreactie veroorzaakte aandoening van de neus en wordt gekarakteriseerd door intermitterende of persisterende symptomen zoals neus-

verstopping, niezen, neusuitvloed en jeuk. De ontstekingsreactie kan een uiting zijn van een allergische rhinitis door blootstelling op de werkplek aan allergenen van een hoogmoleculair gewicht (HMG agentia) of laagmoleculair gewicht (LMG agentia). Zij kan echter ook ontstaan na eenmalige of herhaalde hoge blootstelling aan irritantia (Reactive Upper Airways Disease Syndrome – RUDS - of irritant induced werkgebonden rhinitis).

Beroepsrhinitis door HMG allergenen gaat vaak vooraf aan het ontstaan van beroepsastma door deze categorie allergenen. Ook voor LMG-allergenen is deze relatie beschreven. [4,5] Type-1 reacties komen voor bij verschillende metalen en kunnen daarmee tot onverwachte werkgebonden klachten leiden van de hoge en lage luchtwegen, en ogen.

Beroepen en sectoren waarin beroepsastma door metaalblootstelling is beschreven, zijn bijvoorbeeld: de galvanische industrie (nikkel, chroom); lasser (nikkel, chroom); metaalbewerker (nikkel, chroom, kobalt); productie van katalysatoren (nikkel, platina); metaalraffinage (kobalt, platina); hardmetaalproductie (kobalt); machinefabriek (kobalt); (edel)metaalrecycling (platina); diamantslijper (kobalt); tandtechnicus (kobalt); bouwvakker (chroom); cementindustrie (chroom); leerlooier (chroom).

De bekende HMG-inhalatieallergenen kunnen worden onderzocht met de standaardserie inhalatieallergenen of een RAST-test. Voor de LMG-inhalatieallergenen bestaan deze niet. Zo is type I-onderzoek bij een vermoede metaalallergie maatwerk dat vaak alleen in expertisecentra wordt uitgevoerd. Aldaar worden specifieke verdunningsreeksen gemaakt van de verdachte metalen. Bij het Arbeidsdermatologisch Centrum Amsterdam UMC is hiermee inmiddels ruime ervaring opgedaan.

Zo wordt bijvoorbeeld het volgen van sensibilisering voor platinazouten gemonitord bij Periodiek Medisch Onderzoek (PMO) bij verschillende risicobedrijven. Het ontwikkelen van een sensibilisatie of allergie, is een maat voor het beheersen van de blootstelling. Indien deze goed is, is de kans op het ontwikkelen van een sensibilisatie klein. Wordt bij het testen (een toename) van gesensibiliseerde werknemers gevonden, dan is de blootstelling niet beheerst. Dit heeft gevolgen voor de bedrijfsvoering. Werknemers met een allergie en ernstige klachten zullen niet in staat zijn om op betreffende afdeling te blijven werken. Zij hebben een beroepsziekte opgelopen en zullen mogelijk ander werk moeten zoeken. De werkgever is aansprakelijk te stellen als hij nalatig was ten aanzien van de arbeidsomstandigheden. [6] Heeft een werknemer klachten ten gevolge van blootstelling aan irriterende stoffen dan zijn hier oplossingen voor door de blootstelling te verminderen volgens de arbeidshygiënische strategie. [7]

Sinds een aantal jaren staat chroom in de belangstelling binnen de metaalbewerking en het onderhoud van voertuigen. Op verschillende plaatsen in Nederland zouden werknemers onbeheerst hebben blootgestaan aan chroomverbindingen.

TNO heeft een rapport geschreven over de gezondheidsrisico's van chroom-6. Hiertoe behoren onder andere chroom-6 gerelateerd allergisch contacteczeem en chroom-6 gerelateerd allergisch astma en allergische rhinitis. [8] Bij het Arbeidsdermatologisch Centrum Amsterdam UMC zijn inmiddels een aantal werknemers getest met chroomverbindingen zowel met priktesten om een type I-sensibilisatie op te sporen als met plaktesten voor een type IV-sensibilisatie. Vaak worden deze patiënten uitgebreider getest dan alleen met chroomverbindingen, gezien hun blootstelling aan andere metalen en stoffen.

Bij verdenking op de diagnose beroepsrhinitis met slijmvliesklachten door metaal is het van belang om huidpriktesten met relevante metaalzouten te verrichten. Zo kan een diagnose allergisch of niet-allergische rhinitis worden gesteld en kan daarmee een onderbouwd advies worden gegeven aan de patiënt-werknemer.

LITERATUUR

1. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). <https://www.beroepsziekten.nl/>
2. Polikliniek Mens en Arbeid (PMA). <https://www.mensenarbeid.nl/>
3. NCvB. Registratierichtlijn Werkgerelateerde Rhinitis. <https://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/aandoeningen-aan-long-en-luchtwegen/werkgerelateerde-rhinitis>.
4. van der Laan G, Pal TM, Bruynzeel DP. Beroepsziekten in de praktijk, 2e herziene druk. Elsevier gezondheidszorg. Amsterdam 2010.
5. Pal TM, de Groene GJ. Beroepsastma door metalen. Ned Tijdschr Allergie & Astma. 2012;12:3-9
6. Arbeidsomstandighedenwet. Hoofdstuk 2. Arbeidsomstandighedenbeleid. Artikel 3.1. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0010346/2020-01-01#Hoofdstuk2>
7. Arbeidshygiënische strategie. <https://www.arboportaal.nl/onderwerpen/arbeidshygiënische-strategie>
8. Kroese ED, Leeman WR. Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan chroom-6. TNO-rapport. TNO2017 R10148

SAMENVATTING

De patiënt - metaalbewerker met slijmvliesklachten (rhinitis) - is gebaat bij een goede diagnose. Blootstelling aan metalen zoals chroom, kobalt, nikkel en platina kan een type 1-allergie veroorzaken en daarmee slijmvliesklachten en astma. Werknemers met een allergie en ernstige klachten zullen niet in staat zijn om op de betreffende afdeling te blijven werken. Zij hebben een beroepsziekte opgelopen en zullen mogelijk ander werk moeten zoeken. Heeft een werknemer klachten ten gevolge van blootstelling aan irriterende stoffen dan zijn hier oplossingen voor: door de blootstelling te verminderen volgens de arbeidshygiënische strategie. Type I-onderzoek bij een vermoede metaal-allergie is maatwerk dat vaak alleen in expertisecentra kan worden uitgevoerd. Aldaar kunnen specifieke verdunningsreeksen worden gemaakt van de verdachte metalen.

TREFWOORDEN

metalen rhinitis type-1 allergie – werknemers – beroepsziekte

SUMMARY

The patient metal worker with mucosal complaints (rhinitis) benefits from a good diagnosis. Exposure to metals such as chromium, cobalt, nickel and platinum can cause a type 1 allergy and therefore mucosal complaints and asthma. Workers with allergies and serious complaints will not be able to continue working in the relevant department. They have contracted an occupational disease and may have to look for other work. If a worker has complaints as a result of exposure to irritating substances, there are solutions for this by reducing the exposure according to the occupational health strategy. Type I research in the event of a suspected metal allergy is custom work that can often only be carried out in centers of expertise. There, specific dilution series can be made from the suspect metals.

KEYWORDS

metals – rhinitis - type 1 allergy – workers – occupational disease

Belangverstrengeling: geen gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Gerda de Groene

E-mail: g.j.degroene@amsterdamumc.nl



Allergenen die voor ons allen relevant zijn

T. Rustemeyer

Diagnostiek en preventie van allergologische problemen is onderhevig aan constante veranderingen. Hierbij spelen diverse factoren een rol, zoals industriële ontwikkelingen, life-style gewoontes en modetrends, maar ook wetgevingen en protectieve maatregelen. Deze factoren hebben bij voorbeeld ertoe geleid dat voorheen klinisch relevante allergieën zoals voor nikkel en chromium tegenwoordig veel minder voorkomen. Op de andere kant heeft de verbeterde metallurgische kennis legeringen voor orthopedische en tandheelkundige implantaten mogelijk gemaakt die bij voorbeeld titanium of palladium bevatten, voorheen niet allergologisch relevante metalen. Dit artikel geeft nog talrijke andere voorbeelden van nieuwe ontwikkelingen die voor alle dermatologen relevant zijn in de dagelijkse praktijkvoering.

De ontwikkelingen in de dermato-allergologie gaan soms verrassend snel en niet altijd is het makkelijk om belangrijke nieuwe gegevens bij te houden. In dit artikel willen wij een beknopt overzicht geven van relevante nieuwe aspecten geven.

METALEN

Tot voor kort behoorden de onedele metalen tot de meest voorkomende contactallergenen in Europa. Zo zijn volgens een groot Europees onderzoek 19,0% positief voor nikkelsulfaat, 6,6% voor kobaltchloride en 4,3% voor kaliumdichromaat, met deels opvallende verschillen tussen sommige landen. Met name in Denemarken zijn de prevalenties voor nikkel en chroom bijzonder laag. In dit land geldt al lang een regulering voor deze contactallergenen [4], maar ook in Nederland dalen de prevalenties van klinisch relevante sensibilisaties opmerkelijk. Dit onderstreept het succes van de Europese regelgeving om blootstelling aan deze onedele metalen te verminderen. In tegenstelling hiermee vallen in de laatste jaren vallen andere metalen als nieuwe allergenen op. Zo werden herhaaldelijk duidelijk klinisch relevante allergieën voor koper gerapporteerd. Interessant is het vrijkomen van koperionen uit sieraden die van de koperbevattende halfedelsteen malachiet gemaakt zijn [5]. Ook is in de laatste jaren de aandacht voor contactsensibilisaties door aluminium gestegen. Dit komt mede door de waarneming van subcutane ontstekingsreacties na injectie van aluminium bevattende vaccins. In een groep van Deense kinderen met persisterende huidreacties na vaccinaties werden 92% voor aluminium positief getest. Opmerkelijk bleek ook dat de ouders ondanks het advies om door te gaan met de vaccinatie van hun kinderen, een derde verdere vaccinaties achterwege liet of deze uitstelde [6]. Tot zeer recent werd titanium als een zwak allergeen beschouwd; bovendien zijn de patchtests met titanium nog niet goed gestandaardiseerd. Duidelijk is dat het meest gebruikelijke testmateriaal titaniumoxide een zeer lage test sensitiviteit heeft.



Figuur 1: Epicutaan allergologisch onderzoek. Het verrichten van contactallergologische diagnostiek lijkt relatief makkelijk te zijn. Maar verdergaande kennis van de geteste allergenen én een zorgvuldige uitvoering van de testen bepaalt de diagnostische waarde.

© Amsterdam UMC

Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

Op dit moment lijkt titaniumoxalaathydraat een waardevolle aanvulling voor de diagnostiek te zijn [7].

GEURSTOFFEN

Al meer dan 30 jaar is fragrance mix (FM) I de belangrijkste screeningmarker voor geurstofcontactallergieën. Recent Europees onderzoek toonde aan dat de prevalentie oploopt tot bijna 8%. Interessant is de significante toename van sensibilisatie voor FM I in de loop van de drie decennia voor vrouwen en voor mannen in de laatste 15 jaar. De klinische relevantie werd vastgesteld bij 78,2% van de FM I-positieve patiënten, zonder verschillen in de tijd [8]. De diagnostische waarde van FM I lijkt dus grotendeels ongeschonden, maar gelijktijdig testen met zowel FM I als SSO is zeker aan te bevelen. Een actueel onderwerp op het gebied van geurcontactallergie is de patch-test met geoxideerde terpenen, namelijk de hydroperoxiden van respectievelijk linalool (Lin-OOHs) en limoneen (Lim-OOHs) [3]. Maar ook etherische oliën vormen een belangrijke bron van blootstelling volgens talrijke casestudy's, maar ook omdat ze in aanzienlijke hoeveelheden worden gebruikt voor de formulering van parfums voor cosmetische producten of fijne parfums. Een gecombineerde studie van de North American Contact Dermatitis Group (NACDG) (2009-2014) en het Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) (2010-2014) bij respectievelijk 13.398 en 48.956 opeenvolgende patiënten identificeerde 1,4% van de patiënten positief voor één of meer natuurlijke extracten, maar niet voor één van de geurmarkeringen van de European baseline series. De meest belangrijke etherische oliën waren: Tantaal album, Cananga odorata, Jasminum var., Mentha piperita, Lavandula angustifolia en Melaleuca alternifolia. Van belang is dat etherische oliën ook kunnen worden aangetroffen in producten die als 'natuurlijk' en 'geurstofvrij' aangeprezen worden.

CONSERVERINGSMIDDELEN

Biociden, die bijvoorbeeld gebruikt worden als conserveringsmiddel in cosmetische, huishoudelijke of industriële producten, zijn stevast ook sensibilisatoren. Het brede scala aan toepassingen in vergelijking met het vrij beperkte aantal beschikbare biociden, bijvoorbeeld die welke in de EU-verordening inzake cosmetische producten (EG 1223/2009, bijlage V) als conserveermiddelen zijn geregistreerd, leidt tot het probleem dat hetzelfde contactallergeen in diverse beroeps- en niet-beroepsmatige producten wordt aangetroffen, waardoor het moeilijk is om deze, wanneer ze eenmaal gesensibiliseerd zijn, te vermijden. De ongekende 'epidemie' van contactallergie voor methylisothiazolinon (MI) blijft met een algemene prevalentie van 6% positieve reacties stabiel op een zeer hoog niveau [9]. Aangezien een groot deel van de bevolking gesensibiliseerd is, worden blootstellingen die verdergaan dan het oorspronkelijke oorzakelijke cosmetische middel relevanter en is de kruisreactiviteit met andere isothiazolinonen een belangrijk punt. Met betrekking tot dit laatste aspect is gebleken dat allergische reacties op octylisothiazolinon sterk samenhangen met extreme reacties op MI, wat duidt op kruisgevoeligheid, waarschijnlijk afhankelijk van de sensibiliserende dosis. De reacties op benzisothiazolinon waren daarentegen meestal onafhankelijk [10].



Figuur 2: Zorgvuldige inspectie van de epicutane allergologische testen toont vaak hetzelfde klinische beeld als in de klinische vraagstelling. Zo komen pustuleuze reacties in de plakproeven, zoals hier getoond, goed overeen met de klinische vraagstelling van deze patiënte met AGEPTen gevolge van voedingssupplementen met chromium.
Copyright Amsterdam UMC

COSMETISCHE CONTACTALLERGENEN

ACD als gevolg van contactallergenen in cosmetica hebben vaak invloed op het gezicht, hetzij omdat ze direct op het gezicht worden aangebracht, hetzij omdat ze zich verspreiden of worden overgedragen op het gezicht, een voorbeeld hiervan zijn haarkleurmiddelen. Oxidatieve haarverven zijn een erkende bron van blootstelling aan krachtige contactallergenen, namelijk hun basisstoffen en koppelingstoffen. Gezien het feit dat veel consumenten, ook gesensibiliseerde, er de voorkeur aan geven hun haar toch te verven (ook al verwachten ze daarna symptomen van allergische contactdermatitis [11]), worden er alternatieve preventiestrategieën ontwikkeld. Een van de benaderingen is de ontwikkeling van vermoedelijk minder sensibiliserende derivaten van bijvoorbeeld p-fenyleendiamine (PPD). Hoewel soms ook zouten zoals PPD-dihydrochloride worden gebruikt, geeft men momenteel de voorkeur aan patchtesten met de vrije PPD-base, omdat PPD-dihydrochloride bij 1% in vaseline minder gevoelig is dan PPD 1% in vaseline. [12]

MEDISCHE HULPMIDDELEN

Glucosesensoren en insulinepompen zorgen voor een ongekende nauwkeurigheid van de glycemische controle. Verschillende casusrapporten en casusreeksen wijzen echter op bijwerkingen van verschillende kunststofhars contactallergenen in deze systemen, die gedurende langere tijd op de huid blijven zitten en daardoor sensibilisatie kunnen bevorderen. Deze omvatten ACD als gevolg van cyanoacrylaten, zoals ethyl- en n-butylcyanoacrylaat en acrylzuur derivaten, in het bijzonder isobornylacrylaat, als bestanddeel van het zelfklevende deel van de glucosesensor [13]. ACD veroorzaakt door volledig uitgeharde polyurethaan kunststoffen zijn zelden een probleem. In het geval van een 23-jarige Amerikaanse vrouw die werd behandeld met Invisalign™ clear dental aligners (gemaakt van polyurethaan) ontwikkelden zich echter zowel urticaria met angio-oedeem als contactstomatitis, gediagnosticeerd als contactallergie door positieve patchtestreacties op zowel de aligner als op de bestanddelen diaminodifenylmethaan en hexamethyleendiisocynaat [14].

LITERATUUR

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing—Recommendations on best practice. *Contact Dermat.* 2015;73:195–221.
2. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016;174:319–329.
3. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: *Contact Dermat.* 2019, 80, 1–4.
4. Uter W, Larese Filon F, Rui F, et al. ESSCA results with nickel, cobalt and chromium, 2009–2012. *Contact Dermat.* 2016;75:117–121.
5. Horton E, Montgomery R, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis caused by copper in a malachite necklace. *Contact Dermat.* 2017;77:120–121.
6. Salik E, Lovik I, Andersen KE, Bygum A. Persistent skin reactions and aluminium hypersensitivity induced by childhood vaccines. *Acta Derm. Venereol.* 2016;96:967–971.
7. de Graaf N, Feilzer A, Kleverlaan C, Bontkes H, Gibbs S, Rustemeyer T. A retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *Contact Dermat.* 2018; 79(2):85–90.
8. Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. Trends in contact allergy to fragrance mix I in consecutive Danish patients with eczema from 1986 to 2015: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2017;176:1035–1041.
9. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermat.* 2017;76:272–279.
10. Aalto-Korte K, Suuronen K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2017;77:385–389.
11. Vogel TA, Prins TM, Dijkstra A, Coenraads P-J, Schuttelaar MLA. The attitude of patients with p-phenylenediamine or 2,5-toluenediamine contact allergy to hair dyeing. *Contact Dermat.* 2017;76:358–361.
12. Young E, Svedman C, Zimerson E, Engfeldt M, Bruze M. Is p-phenylene diamine (PPD) a better marker of contact allergy to PPD-based hair dyes than its salt PPD dihydrochloride? *Contact Dermat.* 2016;75:59–61.
13. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermat.* 2017;77:367–373.
14. Awosika O, Kao S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Angioedema, stomatitis, and urticaria caused by contact allergy to invisalign. *Dermatitis.* 2017; 28:323–324.

SAMENVATTING

Contactallergie is een veel voorkomende vorm van vertraagde type overgevoeligheid. De diagnose contactallergie wordt gesteld met de patchtest op basis van een gerichte anamnese. Onlangs is een Europese richtlijn gepubliceerd met een volledige maar beknopte beschrijving van de achtergrond, de indicatie, de techniek en de interpretatie van de patchtest [1]. Een grote epidemiologische studie toonde bij 27% van de representatieve steekproef in de algemene bevolking in 5 Europese landen positieve reacties op ten minste één van de contactallergenen van de *European baseline series* [2]. Deze testreeks omvat die meest relevante algemene contactallergenen. Meestal wordt de European baseline series, een set van 62 contactallergenen [3], aangevuld met speciale testreeksen van commerciële contactallergenen die zijn afgestemd op individuele blootstellingen (bijvoorbeeld haarcosmetica, rubber, harsen, metalen) om de kans op een positief, klinisch relevant resultaat te vergroten buiten de door de *European baseline series* aangeboden screening.

TREFWOORDEN

contactallergie – epidemiologie – metaal – cosmetica – medicinale hulpmiddelen

SUMMARY

Contact allergy is the most common form of delayed type hypersensitivity. The diagnosis of contact allergy is made with the patch test based on a targeted medical history. Recently a European guideline has been published with a complete but concise description of the background, indication, technique and interpretation of the patch test [1]. A large epidemiological study in 5 European countries showed that 27% of the representative sample of the general population had at least one positive reactions to contact allergens included in the European baseline series [2]. This series is tested in each patient, as it contains the most relevant contact allergens in the general population. Usually, this set of 62 contact allergens [3], is complemented by special test series of commercial contact allergens tailored to individual exposures (e.g. hair cosmetics, rubber, resins, metals) in order to increase the likelihood of positive clinically relevant results.

KEYWORDS

contact allergy – epidemiology – metal – cosmetics – medical devices

Gemelde belangenverstrengeling: geen

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Enquête werkdruk en burn-out aios dermatologie

J.M. Havens¹, F.C. van Erp², I.M.G.J. Bronckers³, namens het bestuur van de VADV

De laatste jaren lijkt het een toenemend probleem te worden: de hoge werkdruk onder artsen (niet) in opleiding leidt steeds vaker tot burn-out verschijnselen en soms zelfs tot uitval. Bij het aios Meldpunt van De Jonge Specialist (DJS) neemt het aantal meldingen sinds 2017 toe.

Naar aanleiding hiervan is in 2018 een landelijke enquête uitgezet onder a(n)ios van alle specialismen. Hieruit bleek onder andere: gemiddeld wordt er 8 uur per week overgewerkt, 89% krijgt hiervoor geen compensatie in tijd of geld, slechts 15% van de jonge dokters kan vaak of altijd aan het einde van de werkdag op tijd naar huis, 1 op de 5 respondenten heeft een verhoogde kans op burn-out, 1 op de 10 is ooit uitgevallen of zat op dat moment thuis vanwege burn-outklachten, en indien een collega langdurig uitvalt, regelt men daarvoor in 70% van de gevallen geen vervanger.

Dit zijn indrukwekkende getallen, maar de vraag is of en in welke mate dit ook voor de aios dermatologie geldt, in hoeverre dit direct gerelateerd is aan de opleiding en wat wij hierin binnen de kaders van de opleiding voor aios kunnen betekenen. Dit is de reden dat wij vanuit de VADV eind 2019 een landelijke enquête hielden onder aios dermatologie in Nederland, met als thema werkdruk en burn-out.

ONDERZOEKSGROEP EN WERKERVARING

Eind 2019 werd naar alle aios dermatologie (totaal 119) een verzoek tot deelname gestuurd: 95 aios (80%) hebben de

enquête ingevuld. De gemiddelde leeftijd was 30,6 jaar, 73,4% is vrouw en 25,3% heeft kinderen.

Voorafgaand aan de opleiding deed 51,6% ervaring op als aios dermatologie voor een periode van 6 maanden of langer, 12,6% voor een periode korter dan 6 maanden en 35,8% had geen ervaring als aios dermatologie.

RESULTATEN

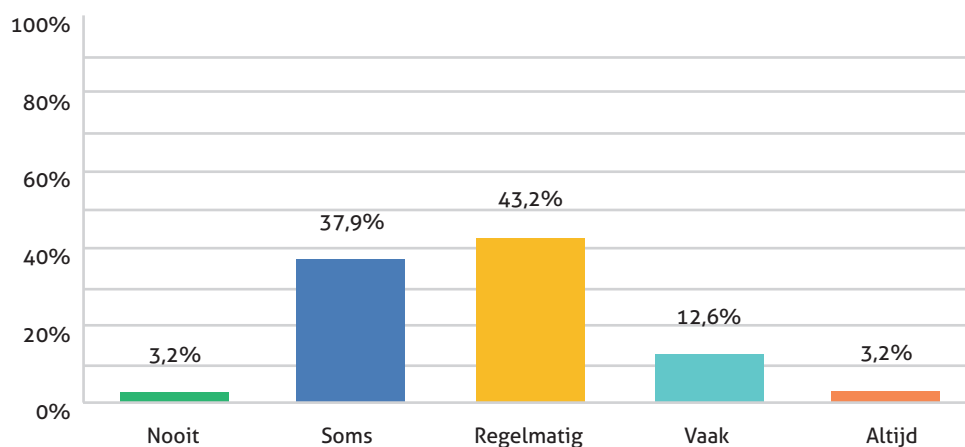
Werkuren

De aios geven aan gemiddeld 46 uur per week in het ziekenhuis te werken. De helft is tevreden over het aantal werkuren, de andere helft zou liever minder willen werken. De tevreden groep bestaat voor een groot deel uit aios die 0,8 fte werken (44%). De groep die liever minder zou willen werken bestaat grotendeels uit aios die fulltime werken (66%), maar ook uit aios die 0,9 fte werken (10,6%) en die 0,8 fte werken (23,4%).

Arbeidsomstandigheden

Werktijden

Meer dan de helft (52,7%) geeft aan vaak of dagelijks overuren te maken. Van de aios geeft 89,5% aan hiervoor geen compensatie te krijgen in tijd en/of geld ('dit hoort bij het werk').



Figuur 1. Antwoord op de vraag hoe regelmatig een aios minstens een half uur kan pauzeren zonder invullingen met onderwijs, besprekingen of patiëntenzorg.

¹ Aios dermatologie MUMC+ Maastricht

² Aios dermatologie UMC Utrecht

³ Aios dermatologie Radboud UMC, Nijmegen

Een deel van de aios (18%) heeft dit wel aangekaart, zonder direct tot een oplossing te zijn gekomen. Deze verantwoordelijkheid ligt uiteraard zowel bij de aios als bij de stafleden/ de opleider.

Op de vraag hoe regelmatig de aios minstens een half uur kunnen pauzeren zonder invulling daarvan met onderwijs, besprekingen of patiëntenzorg, geeft 15,8% aan vaak of altijd, en 43,2% regelmatig (zie figuur 1).

Aan het einde van de werkdag verlaat een groot deel (39%) tussen 17.30 en 18.00 uur het ziekenhuis. Het grootste deel (59%) echter pas na 18.00 uur, en bijna 1 op de 5 (19%) pas na 18.30 uur.

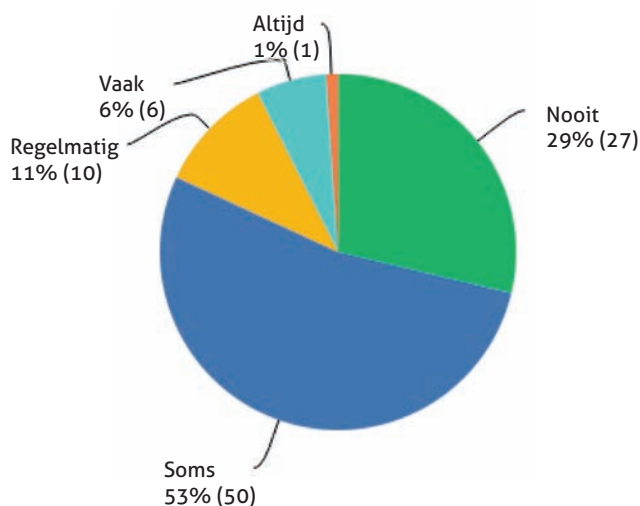
Uitval door ziekte en zwangerschap

Wanneer een collega aios door ziekte of zwangerschap uitvalt, regelt men in 62% van de gevallen geen vervanger. Als het om zwangerschapsverlof gaat, neemt een collega aios het werk grotendeels over (61,1%). Andere oplossingen zijn het sluiten van spreekuren, het aanpassen van het rooster, en/of het regelen van een vervanger (anios). Dit laatste was bij 7% het geval.

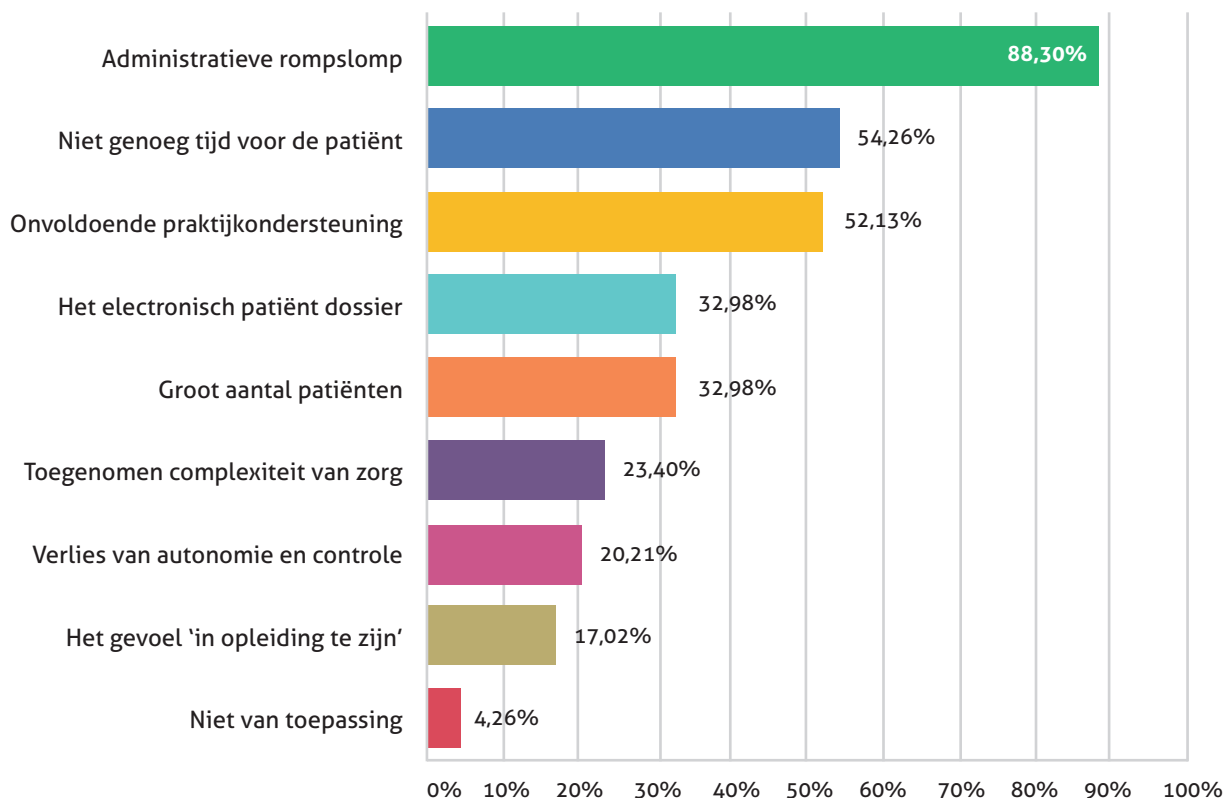
Werkdruk

Meer dan de helft (60,6%) ervaart een hoge of te hoge werkdruk en 40,4% vindt deze werkdruk hoger dan verwacht. Van de aios heeft bijna de helft (45%) vaak of altijd het gevoel gehaast te moeten werken. Bij het ervaren van een te hoge werkdruk kiest bijna de helft (48,9%) ervoor hier niets mee te doen ('dit hoort bij het werk').

Van de overige 51%, bespreekt een groot deel (70,2%) het wel met collega a(n)ios, en een kleiner deel (24,5%) bespreekt dit met een staflid en/of opleider. Figuur 2 geeft de factoren aan die bijdragen aan het ervaren van een hoge werkdruk. Belangrijk punt hierbij vormt de administratieve rompslomp. Dit betreft een welbekend probleem waar niet alleen aios maar ook stafleden mee van doen hebben en waar als collectief veelal periodiek aandacht voor wordt gevraagd.



Figuur 3. Antwoord op de vraag hoe vaak een aios last heeft van burn-out verschijnselen (zoals extreme vermoeidheid, toegenomen prikkelbaarheid, slaapstoornissen, cynisme, escapisme of onzekerheid) in relatie tot het eigen kunnen).



Figuur 2. Factoren die van invloed zijn op het ervaren van een hoge werkdruk (maximaal 3 antwoorden).

Burn-out

Van de aios heeft 53,1% soms last (gehad) van burn-out verschijnselen (zoals extreme vermoeidheid, toegenomen prikkelbaarheid, slaapproblemen, cynisme, escapisme of onzekerheid met betrekking tot het eigen kunnen [1]), 10,6% regelmatig en 6,4% vaak (zie figuur 3).

Als belangrijkste oorzaken van burn-out verschijnselen noemen de aios een te hoge werkdruk (44,6%), disbalans werk-privé (40,2%) en persoonlijke eigenschappen zoals perfectionisme (31,5%). Kanttekening die hierbij gemaakt moet worden is dat 'disbalans werk-privé' niet nader werd gespecificeerd. De 'aios van nu' neemt in de dagelijkse praktijk immers ook deel aan veel (niet-)opleidingsgerelateerde nevenactiviteiten, zowel werkgerelateerd (onder andere promotietraject, organisatorische taken) als in sociaal opzicht (sporten, sociale kring, et cetera.).

Van de aios heeft 12,8% (1 op de 8) nu of in het verleden niet kunnen werken vanwege stress of burn-out verschijnselen. Als dit voorkomt, duurt dit in 67% van de gevallen langer dan 3 maanden.

Ongeveer 1 op de 20 (5,3%) twijfelt wekelijks over het stoppen met de opleiding vanwege de werkdruk. In drukke periodes wordt hier door 14,9% aan gedacht. Het bespreekbaar maken van een (dreigende) burn-out gebeurt in de regel met een collega a(n)ios (87,2%), en in mindere mate (ook) met de opleider (62,8%).

10% heeft geen invloed op het werkrooster. 29,4% is wel actief betrokken bij het maken van het rooster, en 43,1% heeft die mogelijkheid uitsluitend bij het aangeven van specifieke knelpunten.

Preventie burn-out

Van de aios vindt 72% dat er op zijn of haar werkplek onvoldoende aandacht is voor (preventie van) burn-out klachten. Op de vraag hoe er vanuit de stafleden/de opleider omgegaan wordt met het onderwerp (preventie van) burn-out klachten, geeft meer dan 1 op de 8 aios (12,8%) het antwoord 'Slecht, het is een taboe'. 44,7% Geeft aan 'Matig, het wordt erkend maar er volgt weinig actie'. Het overige deel van de aios (42,5%) geeft aan voldoende of goed.

Van de AIOS gaf 46,9% aan dat op zijn of haar werkplek niets aan preventie van burn-out wordt gedaan. Als er wel iets gebeurt, is dit vooral in de vorm van een coach of intervisietraject (26,6%), onderwijs over dit onderwerp (20,2%) en/of vroegtijdige signalering door opleider of mentor (19,2%). Het is (nog) niet bekend welke van deze interventiemethoden de voorkeur hebben en welke het meest effectief blijken op de lange termijn.

Werkplezier

Uiteindelijk is 82% van de aios is tevreden met de keuze voor het vak dermatologie, en 94% vindt dat er sprake is van een goede sfeer binnen de aios-groep. Het feit dat 18% klaarblijkelijk niet tevreden is met de keuze voor het vak, werd niet nader gespecificeerd.

DISCUSSIE

Wij zijn ons ervan bewust dat de huidige resultaten betrekking hebben op ervaren werkdruk in de huidige werksituatie van aios. Hierbij hebben wij niet meegenomen welke niet-opleidingsgerelateerde factoren (mede) zouden kunnen bijdragen aan de ervaren werkdruk onder aios. Te denken valt aan de hoeveelheid nevenactiviteiten die aios in zijn/haar vrije tijd doen, maar ook aan extra (gekozen) activiteiten of taken op het werk. Hoewel dergelijke factoren in de praktijk moeilijk te kwantificeren zijn, spelen deze zeker een rol. De aios van nu wordt opgeleid in een tijd die veel mogelijkheden en daarmee ook verwachtingen kent, en de aios dan ook dwingt om daarin zelf keuzes te kunnen/durven maken. Dit laatste kan uiteraard ook bijdragen aan een verstoorde werk-privé balans en daarmee aan een hoge(re) werkdruk.

CONCLUSIE

Met deze enquête laten we zien dat aios dermatologie in veel gevallen een hoge werkdruk ervaren en dat dit (mede) kan leiden tot burn-out en uitval bij 1 op de 8 aios. Dit getal is hoger dan de uitval door burn-out klachten onder de aios landelijk zoals die bleek uit de enquête van De Jonge Specialist in 2018 (1 op de 10 uitgevallen destijds of in het verleden). Aan preventie, herkenning en erkenning van burn-out schiet het in veel gevallen volgens de meerderheid van hen tekort. De meerderheid vindt dat een hoge werkdruk en/of burn-out klachten bij het werk horen en bespreekt dit niet met de opleider. Naar onze mening ligt hier ook een grote taak voor de individuele aios: het is belangrijk een te hoge werkdruk, overbelasting en/of een disbalans in werk- en privé op tijd aan te kaarten. Het systeem werkt nu vaak zo dat men iets in gang zet zodra een aios daadwerkelijk uitvalt, waar juist eerder gehandeld moet worden. Voor het creëren van de ruimte daarvoor en het opzetten van een burn-out preventie programma ligt een belangrijke taak en verbeterpunt bij de opleiders, de aios en hun afdeling. Welke van de genoemde interventiemethoden hierbij de voorkeur hebben en het meest effectief blijken zal in de toekomst moeten blijken. De huidige resultaten vinden wij zorgelijk. Met de resultaten van deze enquête gaan wij graag het gesprek aan met de opleiders en hopen wij handvatten te bieden om de ervaren werkdruk te verlagen en zo het opleidingsklimaat te verbeteren.

LITERATUUR

1. Verschuren CM, et al. Multidisciplinaire richtlijn Overspanning en Burn-out voor eerstelijns professionals. LIVE/NHG/NVAB, Utrecht 2011.

CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: vadv@nvdv.nl



Commentaar bij enquête VADV

Overpeinzing van een opleider

M.P.M. Andriessen

Gedurende 20 jaar zie ik bij ons op de poli elk half jaar dermatologen-in-de-maak: bijna 10 jaar begeleid ik ze met groot genoegen. Voor even. Tijdens hun reis van gezelschap tot meester. Hoewel de tijdsgeest verandert, zie ik dat niet terug in het enthousiasme en de leergierigheid die hun komst omringt. Die is als vanouds begeistert en hoog.

Deze geest resulteert in een proactieve actie van de VADV. En die juich ik toe. Er (b)lijkt een probleem. Dus inventariseren. De VADV heeft een enquête uitgezet naar het bestaan van burn-out klachten onder aios. Een eerste stap om een probleem op tafel te krijgen en er een format aan te geven. Deze enquête geeft inzicht in de druk die de aios ervaren tijdens het leven in opleidingstijd: één op de vijf aios ervaart deze druk als te hoog. En als de druk te hoog is, dreigt er uitval. En dat wil niemand.

Mijn overpeinzing ten aanzien van deze uitkomst behelst geen röntgenologische, wetenschappelijke screening. Ik maak geen validatie van de tools die gebruikt zijn door de VADV, noch van die van het CBS en andere instituten die ik verderop benoem. Ik reageer op de boodschap van de VADV. Op de reden om de enquête uit te zetten. Met enige rationaliteit en anciënniteit neergeschreven.

De boodschap van de enquête is duidelijk: het leven zwaar is tijdens opleidingstijd. Niet voor iedereen en niet altijd in dezelfde mate, maar voor meer dan een paar mensen. Als dermatoloog en zeker als opleider voel ik me meteen aangesproken. Vraag ik/vragen we te veel? Was het gemakkelijker tijdens mijn opleidingstijd of was het toen ook zwaar? Mag ik de vergelijking daarmee maken of is dat een valkuil?

De aios zijn niet de enige groep: meer mensen in deze leeftijdsgroep ervaren het leven als zeer intensief. Ook in andere beroepen dan dokter-zijn heeft deze groep het zwaar. Onderzoeken van het CBS en TNO laten al jaren zien dat er een verschil is met de leeftijdsgroep 35-45. Daar waar de werkinhoud hetzelfde is als in de leeftijdsgroep 25-35 worden er minder burn-out symptomen gezien in de oudere groep. Dit suggereert dat er meer meespeelt dan alleen de bijdrage van de werkinhoud. Ik vermoed dat er vele uitdagingen spelen in deze leeftijdsfase die de beleving van stress in de hand werken.

AAN WIE IS HET OM HIER IETS MEE TE DOEN?

1 op de 5 aios vindt het leven tijdens de opleiding te zwaar. Dan moet er actie worden ondernomen. Maar niet alleen de werkinhoud dient te worden bekeken. Ook de andere factoren in het leven dient men onder loep te nemen. Dat betekent actie door de opleiders. En actie door de aios.

VOORSTEL TOT EEN AANPAK

Als een situatie je als mens niet bevalt kun je twee dingen doen. Of je verandert de situatie. Of je verandert je zelf. Ik stel voor om beide te doen. Aios die de opleiding als te zwaar ervaren, mogen dit uiten. Moeten dit uiten. En wij gaan luisteren. Wij kijken met een welwillend oog naar aanpassingen die kunnen worden gedaan. Per persoon. Op maat. En de aios gaat aan de slag om zijn of haar eigen aanpassingen te bekijken. Eventueel met een derde partij. En zo maken ze de opmaat naar de leeftijdsfase van 35-45, waarin het leven rimpelloos gaat verlopen...

CORRESPONDENTIEADRES

Monique Andriessen

E-mail: m.andriessen@jbz.nl

Dermatoloog en opleider, Jeroen Bosch Ziekenhuis Liduina, Den Bosch



De dermatoloog als medisch adviseur van een huidpatiëntenvereniging: een leidraad

J.J.E. van Everdingen¹, F. Meulenberg², V. Sigurdsson³, A.H. Gostyński⁴

Patiëntenverenigingen betrekken graag een medisch adviseur bij hun organisatie. Zo zijn diverse dermatologen betrokken bij uiteindelijke huidpatiëntenorganisaties. Wat kunnen deze verenigingen verwachten van dermatologen die zij als medisch adviseur benaderen? En vice versa, wat mogen dermatologen verwachten van die vereniging? Welke rol wil de NVDV daarin spelen? Uit een pilot-enquête bleek dat de taakinvulling behoorlijke verschillen vertoont. Daarbij gaven enkele dermatologen te kennen behoefte te hebben aan een leidraad. De NVDV hecht er op zijn beurt aan dat adviseurs een zekere uniforme rol hebben en daarbij bepaalde gedragslijnen volgen. Deze leidraad hoopt hierin te voorzien.

KEUZEVRIJHEID EN VERTROUWEN

- De keuze voor een medisch adviseur maakt een vereniging in alle vrijheid. Het is aan henzelf wie zij als adviseur vragen. Als een patiëntenvereniging zich tot de NVDV wendt voor een suggestie in deze, kan de NVDV via een domeingroep wel daarin een rol spelen.
- De samenwerking tussen medisch adviseur en vereniging wordt gekenmerkt door onderling vertrouwen. De vereniging vertrouwt op de deskundigheid van de dermatoloog en de professionele kwaliteit van diens adviezen.
- Uitvloeisel van dat vertrouwen is dat dermatologen gevraagd én ongevraagd advies kunnen en mogen geven en dat de vereniging die adviezen ter harte neemt. Het kan bijvoorbeeld niet zo zijn dat een dermatoloog een adviesvraag onbeantwoord laat. Evenzeer is het ongewenst dat een vereniging een advies terzijde ligt, zonder dat te motiveren. Ook bij adviezen kunnen domeingroepen op de achtergrond een rol spelen.
- Vanuit dat oogpunt is het ongewenst om medisch adviseurs enkel betrekken – en mogelijk te benoemen op een website – als *window dressing*.

ROLVERDELING

Welke rollen hebben medisch adviseurs?

- beantwoorden van medisch inhoudelijke vragen;
- gevraagd en ongevraagd corrigeren van teksten van patiëntenverenigingen op websites en verenigingsorganen;
- inhoudelijk adviseren bij het organiseren van bijeenkomsten.

Ad 1. Het advies annex antwoord komt overeen met het standpunt van de NVDV zoals dat is verwoord in richtlijnen en daarvan afgeleide producten.

Ad 2. Informatie is in deze moderne tijden nagenoeg vogelvrij. Het is zaak leden van verenigingen alsook bezoekers van de betreffende website te voorzien van deugdelijke informatie. De dermatoloog wordt derhalve bij voorkeur betrokken bij de inhoudelijke informatie via:

- website;
- voorlichtingsmateriaal/folders;
- verenigingstijdschrift of -mededelingenorgaan;
- jaarverslag;
- social media.

Deze opsomming is niet volledig. Het is inherent aan het medisch adviseurschap dat een dermatoloog in die functie de vereniging erop wijst als er zaken niet kloppen in de informatiedrager die men uitbrengt. Het advies luidt: leg de reikwijdte van het medisch adviseurschap vast in een kort document met werkafspraken. De – algemeen menselijke – ervaring leert immers dat teleurstellingen vooral voortkomen uit verkeerde/afwijkende verwachtingen.

Ad 3. De adviseur kan helpen bij het zoeken van onderwerpen en sprekers voor congressen/bijeenkomsten.

PERSOONLIJKE ADVISERING

Alle dermatologen – niet alleen medisch adviseurs – krijgen te maken met mensen die een persoonlijk advies vragen buiten de setting van ziekenhuis/instelling, bijvoorbeeld tijdens bijeenkomsten, via whatsapp of mail. In die gevallen is er geen duidelijke behandelrelatie tussen patiënt en dermatoloog. We raden aan persoonlijke advisering te beperken tot spreekkamers en officiële consulten.

GESCHILLEN/VERSCHIL VAN MENING

Als de medisch adviseur en de (vertegenwoordigers) van een vereniging nadrukkelijk van mening verschillen dan kan één van beide partijen of in gezamenlijkheid zich wenden tot het bestuur van de NVDV. Het bestuur dicht zich daarbij niet de rol toe van informatie-politie of iets dergelijks, maar zal als bemiddelaar en/of scheidsrecht optreden. Daarbij zal het bestuur, al of niet in overleg met een domeingroep, beide 'partijen' horen en het oordeel schriftelijk verwoorden.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

¹ Directie NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, UMC Utrecht

³ Dermatoloog, MUMC+, Maastricht



Systemische behandeling van psoriasis: nieuwe consultkaart

A.M. van Huizen¹, I. van Ee², K. Venhorst³, P.I. Spuls⁴

Bij Samen Beslissen maken arts en patiënt gezamenlijk de keuze voor de behandeling (of diagnostiek) die het beste past bij de patiënt. [1] Samen Beslissen krijgt de afgelopen jaren steeds meer aandacht; ook in dit tijdschrift verschenen in juni meerdere artikelen over Samen Beslissen. In één van die artikelen beschrijven de auteurs de resultaten van een vragenlijst onder patiënten en dermatologen. Patiënt en arts blijken graag samen te willen beslissen, maar dit gebeurt volgens patiënten in mindere mate dan de arts denkt. Ook werd in dit stuk de recent ontwikkelde Keuzehulp Psoriasis genoemd, een hulpmiddel om het Samen Beslissen verder te ontplooiën. [1] Hier bespreken wij nu graag de nieuwste Consultkaart, namelijk de Consultkaart met de uitleg over de verschillende (meestal) orale behandelingen van psoriasis.

Een consultkaart is een overzicht van belangrijke vragen voor patiënten over een behandeling met de bijbehorende antwoorden. Arts en patiënt kunnen deze consultkaart tijdens het consult bespreken. Eerder schreven wij dat er drie consultkaarten binnen de dermatologie beschikbaar zijn. [2] De eerste twee consultkaarten betreffen behandelingen voor eczeem, de derde richt zich op een deel van de biologics (inclusief apremilast) voor de behandeling van psoriasis. De nieuwste en vierde consultkaart die binnenkort verschijnt, beschrijft acitretine, ciclosporine, fumaarzuur en methotrexaat.

De *Consultkaart psoriasis – systemische medicatie* is gebaseerd op de huidige Nederlandse richtlijn Psoriasis uit 2017. [3] De kaart bevat een heldere overzichtstabel: in de kolommen staan de vier verschillende systemische behandelingen weergegeven voor psoriasis. In de rijen staan antwoorden op vragen over de werking van de behandeling, het effect van de behandeling op andere medicijnen of aandoeningen en de zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>10%). Om het overzicht te behouden, zijn er keuzes gemaakt, waardoor de informatie beknopt is en op 1 A4 past.

Voor informatie over deze keuzes kunt u het achtergronddocument raadplegen behorende bij deze consultkaart. De arts kan aanvullend toelichten of een middel in het individuele geval geschikt is voor de patiënt en kan uitgebreide informatie geven over de behandelingen. De consultkaart is direct te gebruiken tijdens het consult, maar de patiënt kan een geprinte versie van de consultkaart ook mee naar huis nemen, er thuis over nadenken en later samen met de arts beslissen.

De *Consultkaart psoriasis* is ontwikkeld namens de NVDV en Psoriasispatiënten Nederland en tot stand gekomen door een projectgroep bestaande uit dr. Lidian Lecluse (dermatoloog), Felix Korving MSc (poliklinisch apotheker), Astrid van Huizen MSc (promovenda dermatologie), Ilse van Ee (patiëntvertegenwoordiger) en Kristie Venhorst MSc (adviseur bij het Kennisinstituut), onder leiding van prof. dr. Phyllis Spuls (dermatoloog en hoogleraar evidence-based dermatologie). De stem van de patiënten heeft een belangrijke rol gespeeld in de keuzes die zijn gemaakt.

De consultkaart is voor iedereen beschikbaar via www.consultkaart.nl. Deze en de andere consultkaarten zullen regelmatig een update moeten krijgen zodra nieuwe inzichten zich voordoen. Hiervoor moet dan opnieuw een werkgroep worden samengesteld. Wij zijn benieuwd naar uw ervaringen met deze nieuwe consultkaart in de spreekkamer.

LITERATUUR

1. van der Kraaij GE, Baerveldt EM, Boshuizen M, et al. Samen Beslissen: de stand van zaken in de dermatologie en ontwikkeling van een keuzehulp psoriasis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2020;5:50-4.
2. Spuls PI. Consultkaarten binnen de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2020;1:61.
3. Spuls PI, van der Kraaij GE, Chung Y, et al. Psoriasis – Multidisciplinaire evidence-based richtlijn. NVDV, Utrecht, 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Astrid van Huizen

E-mail: a.m.vanhuizen@amsterdamumc.nl

¹ Promovenda afdeling dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC

² Coördinator Patiëntenparticipatie, Psoriasispatiënten Nederland

³ Adviseur, Kennisinstituut, Utrecht

⁴ Dermatoloog en hoogleraar Evidence-based dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC



Rinke Borgonjen

Fotografie: Aileen Staiger

“Zo ik een motto heb is dat geïnspireerd door een graffiti op een elektriciteitshuisje aan de Wedren in Nijmegen, de start- en finishplek van de Nijmeegse Vierdaagse: ‘beter een blaar dan een doorligplek.’”

In de carrière van Rinke Borgonjen (1983) neemt Nijmegen een centrale plek in. Daar studeerde hij geneeskunde en volgde hij zijn opleiding tot dermatoloog. Tussendoor promoveerde hij bij Phyllis Spuls en Peter van de Kerkhof op het proefschrift *The perfect guideline – a utopia*, met evidence-beest Jannes van Everdingen als begeleider. Sinds 2018 is hij als dermatoloog verbonden aan het Ziekenhuis Gelderse Vallei en de Padberg kliniek in Ede. Ook is hij voorzitter van de Autorisatiecommissie van de NVDV.

Wat was als kleine jongen uw grote toekomstfantasie?

“Vuurtorenwachter worden op een eiland. Helaas zijn er daar niet zo heel veel meer van. Astronoom op een sterrenwacht en het ontdekken van verre nevels en zwarte gaten was een latere fantasie.”

U was de eerste arts-onderzoeker die destijds op het bureau van de NVDV kwam om aan richtlijnen te werken. Hoe kijkt u daarop terug? Welke zijn de belangrijkste lessen die u op het bureau hebt geleerd?

“Met veel plezier. Ontzettend veel geleerd. Tot ‘s avonds laat doorwerken als het nodig was, maar ook de tijd nemen om samen te lunchen. Het kwaliteitssysteem met richtlijnen als hoeksteen was destijds nog niet zo uitgebreid. Vandaag de dag zou de functie waarschijnlijk als managementtraineeship/projectmedewerker te boek staan.” Hij kan die route dan ook aanbevelen aan jonge artsen:

“Je verdiept je tot op artikelniveau in dermatologische onderwerpen, leert kritisch beschouwen en leert mensen kennen die anders verborgen zouden blijven.”

Op het bureau gaat het hardnekkige gerucht dat u een uitstekende Triviant-speler bent? Bij een bord chili con carne, dit terzijde. Bent u echt een breed onderlegd mens c.q. wijsneus?

“De winst/verliesratio ligt wel boven de 1 denk ik. Ik probeer breed te blijven denken en me te verdiepen, maar de tijd voor boeken lezen schiet er met een gezin vaak bij in. Al komt er ook nieuwe kennis bij: zoogkompressen, peuterpuberteit en het verticuteren van speelgras waren tot voor kort onbekende begrippen.”

Is richtlijnontwikkeling besmettelijk? U bent immers ook gepromoveerd op richtlijnen.

“Voor mij wel. Vooral het proces met enerzijds het wetenschappelijk niveau en anderzijds de onontbeerlijke input van mensen uit het veld. Ik denk dat andere dermatologen er ambivalent in staan. Van de ene kant leuk om je in te verdiepen en met je kennis de vertaalslag naar de praktijk te maken. Van de andere kant soms helaas nog tijdrovend.”

Wat is voor praktiserend dermatologen de belangrijkste conclusie van het proefschrift?

“Dat het van de dag onmogelijk is als dermatoloog van alle



Rinke Borgonjen met zoon Remi op vakantie in Duitsland.

wetenschap op de hoogte te blijven en dat richtlijnen, als het goed is, kennis condenserende en faciliterende instrumenten voor de praktijk zijn. Plus dat het belangrijk is dat doel niet uit het oog te verliezen.”

Wat doet u graag in uw vrije tijd?

“Surfen, suppen, skiën, wandelen. Veel outdoor dus. Recent heb ik mijn SUP vervangen voor een windSUP. Nu kan ik in theorie bij elk weer op pad. Regen is echter wel een excuus wat ik vaak gebruik.”

Wat is uw guilty pleasure?

“Het eerste waar ik aan denk, is happy hardcore uit de 90's. Van iets minder gewicht is meteorologie. Voor een mooie shelf cloud of noctilucent clouds mag men mij wakker maken.”

U bent sinds 2019 voorzitter van de NVDV Autorisatiecommissie.

Wat is het uitdagende van die functie?

“Om recht te doen aan het volgen van het proces van richtlijnontwikkeling maar tegelijkertijd niet te rechtlijnig te zijn.”

Kunnen dermatologen erop vertrouwen dat dit gremium zijn werk goed doet?

“De commissie bestaat uit bevlogen, onafhankelijke mensen met verschillende achtergronden. De onafhankelijkheid is daarnaast ook geborgd in het huishoudelijk reglement van de commissie. Het antwoord luidt dus: ‘Ja.’”

Het is niet altijd makkelijk om een goed onderbouwde aanbeveling te doen. Dat heeft te maken met manco's in wetenschappelijk onderzoek. Is autoriseren een hogere vorm van laveerkunde? Past dat bij u?

“Ik probeer altijd alle stromingen, meningen en achterliggende gedachten te verzamelen en samen te vatten. Ik denk wel dat er mensen zijn die vervolgens besluisvaardiger zijn. Soms wil ik nog te aardig zijn.”

Hoe is de relatie met uw eigen huid?

“Mijn vader heeft psoriasis en ook ik heb soms enkele plaques. Gelukkig binnen de perken en met lokale middelen weer weg te krijgen. Wat opmerkelijk is, is dat je de plaques bijna als stressmeter kunt gebruiken. Soms zijn de plaques er eerder dan dat ik zelf doorheb dat het een drukke periode was.”