

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

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

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*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
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 Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat@nvdv.nl

INHOUD

SNNDV-THEMADAG

(gastredacteur: Annelies Reynaers)

- 3** Programma
- 4** Overgevoeligheid ten opzichte van medicijnen en cannabis: diagnostische bijdrage van cellulaire tests

- 9** Severe delayed-type drug hypersensitivity reactions

- 15** Kinderen met (ano)genitale huidafwijkingen.
Deel I: Praktische tips en lichen sclerosus bij kinderen

- 21** Infectious Emergencies in Dermatology

- 25** Antistolling en huidchirurgie

VERENIGING

- 30** Visiedocument als inspiratiebron

- 32** NVDV-standpunt: Voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata

- 36** Maak kennis met ... Annefloor van Enst

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

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.

SPECIALS

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.



Programma Themadag SNNDV "Dermatologische calamiteiten" zaterdag 22 april 2023

SESSIE 1

Voorzitters: Elodie Mendels & Tom Hillary

09.25 - 09.30 **Welkomstwoord**

Tom Hillary

Voorzitter SNNDV

09.30 - 10.00 **Angio-oedeem**

Maja Bulatovic-Calasan

Internist allergoloog-immunoloog – UMC
Utrecht

10.00 - 10.30 **Geneesmiddelen en drugallergie:
zin en onzin van cellulaire testen**

Didier Ebo

Hoogleraar Immunologie en Allergologie –
AZ Jan Palfijn Gent

10.30 - 11.00 **Koffiepauze**

SESSIE 2

Voorzitters: Valerie Verstraeten & Barbara Boone

11.00 - 11.30 **Voedselallergie: alles mijden?**

Chris Nieuwhof

Internist-allergoloog/immunoloog – MUMC+,
Maastricht

11.30 - 12.15 **Keynote Lecture: Delayed type drug
hypersensitivity**

Oliver Hausmann

Allergoloog – Luzern Zwitserland

12.15 - 13.30 **Lunchpauze**

SESSIE 3

Voorzitters: Marijke Brouwer & Norbert Ipenburg

13.30 - 14.00

Urgenties bij kinderen

Elodie Mendels

Dermatoloog – Erasmus MC/Sophia
Kinderziekenhuis, Rotterdam

14.00 - 14.30

Spoeisende huidloslating

Marieke Bolling

Dermatoloog – UMCG, Groningen

14.30 - 15.00

Infectious Emergencies in Dermatology

Olivier Chosidow

Dermatoloog – Val de Marne Hospital – Parijs,
Frankrijk

15.00 - 15.30

Koffiepauze

SESSIE 4

Voorzitters: Annelies Reynaers & Marijke Brouwer

15.30 - 16.00

Anticoagulantia en dermatologische ingrepen

Barbara Boone

Dermatoloog – UZ Gent

16.00 - 16.30

Wat hebben we geleerd, casuïstiek carousel

Stefan Kerre

Dermatoloog – Dermatologie Aarschot

16.30 - 16.35

Slotbeschouwing

Tom Hillary

Voorzitter SNNDV

16.35 - 17.00

Drinks & bites



Overgevoeligheid ten opzichte van medicijnen en cannabis: diagnostische bijdrage van cellulaire tests

D.G. Ebo^{1,2}, C. Mertens^{1,2}, M. Van Houdt^{1,2}, V. Sabato^{1,2}, J. Elst^{1,2}

Onmiddellijke overgevoelighedsreacties op geneesmiddelen vormen een belangrijk gezondheidsprobleem met ernstige gevolgen en financiële last van over- en verkeerde diagnose. De juiste diagnose kan echter een aanzienlijke uitdaging vormen, voornamelijk vanwege onbekenden in de mechanistische processen die de degranulatie van basofielen en/of mestcellen (MC) regelen en de onzekerheden die verband houden met de beschikbare in vitro en in vivo diagnostiek.

De laatste jaren is in toenemende mate gebleken dat onmiddellijke overgevoelighedsreacties en anafylaxie ten opzichte van medicijnen niet per definitie een overbrugging van specifieke IgE antistoffen aanwezig op de membraan van mestcellen en basofielen vergt. [1] Activatie en degranulatie van deze effectorcellen kan ook geschieden via alternatieve processen waaronder binding met de mas-gerelateerde G proteïne gekoppelde receptor type X2 (MRGPRX2). Hierdoor, en mede door de beperkte beschikbaarheid van specifieke IgE antilichaam (sIgE) tests, start de diagnostiek van een onmiddellijke medicijnovergevoeligheid in de dagdagelijkse praktijk veelal met huidtests. Hoewel huidtests ongetwijfeld een diagnostische waarde hebben zijn zij niet absoluut betrouwbaar, bestaat er nog steeds onzekerheid betreffende de niet-irriterende concentraties en laten zij niet toe om het onderscheid te maken tussen een IgE-gemedieerde en MRGPRX2-gemedieerde reactie. Het is binnen de context van deze beperkingen dat de ontwikkeling en beschikbaarheid van veilige in vitro/ex vivo activeringstests van basofielen (BAT), mestcellen (MAT) en T-lymfocyten (LAT) anno 2023 een absolute meerwaarde biedt. [2-4] Enerzijds kunnen cellulaire tests bijdragen tot de correcte diagnose. Anderzijds laat een onderscheid tussen een IgE- en MRGPRX2-gemedieerde reactie toe om uitspraken te doen betreffende kruisreactiviteit en de mogelijkheid tot nieuwe toediening (desnoods via een desensibilisatie).

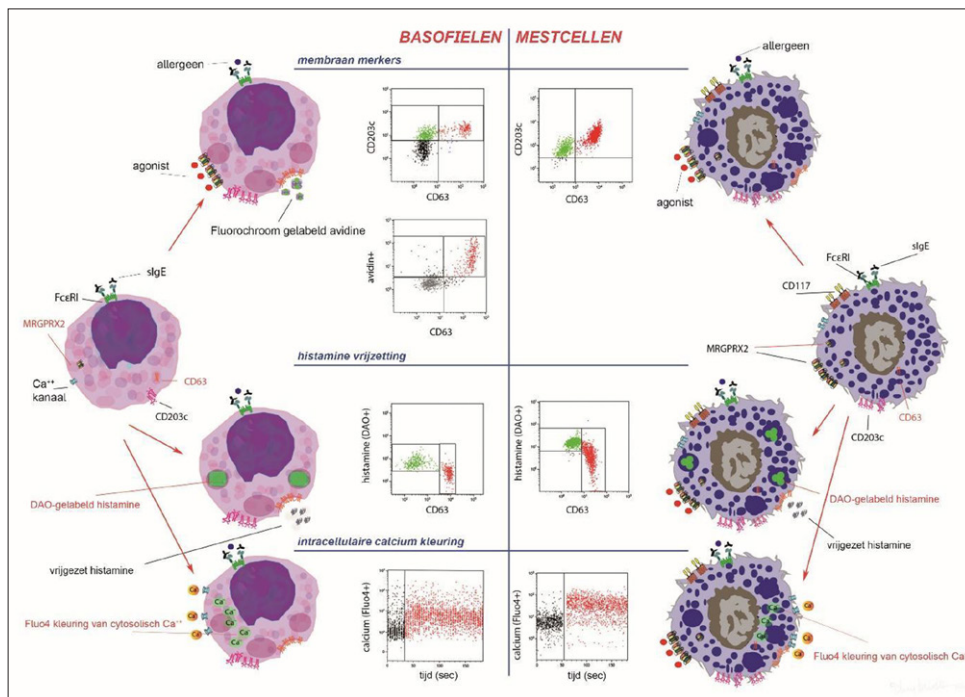
BASOFIELENACTIVERINGSTEST (BAT)

Zoals al hoger aangegeven berusten de meeste, doch geenszins alle, overgevoelighedsreacties ten opzichte van medicijnen en (illegale) drugs op een activatie en degranulatie van basofielen en/of mestcellen. Doordat circulerende basofielen gemakkelijker beschikbaar zijn dan residente weefsel mest-

cellen vormen zij een aantrekkelijk diagnostisch instrument. Initieel werd de degranulatie van basofielen vooral bestuurd aan de hand van vrijzetten van (vluchtige) mediators. Het is echter de ontwikkeling van performante multichromatische flow cytometers die de toepassing van de BAT in een stroomversnelling bracht. Voor een gedetailleerde beschrijving van de uitvoering en toepassingen van de BAT verwijs ik graag naar. [2,5] Kort, basofielen worden geïncubeerd met allergeen en vervolgens wordt hun activatie/degranulatie doorgaans gemeten aan de hand van specifieke oppervlakte membraanmarkers zoals CD63 en CD203c (zie figuur 1). Vandaag de dag of tegenwoordig wordt de BAT vooral toegepast in de diagnosestelling van overgevoeligheid ten opzichte van β -lactam antibiotica, curariserende spierverslappers, joodhoudende radiologische contrastmiddelen, chloorhexidine en opiaten. [2,4] De techniek verdient daarbij geenszins de plaats van primair diagnosticum, maar kan zeker helpen in complexe situaties waarbij huidtests en/of specifieke IgE bepalingen niet tot een zekerheidsdiagnose met correcte identificatie van de boosdoener(s) leiden. [4] Bovendien, doordat rustende basofielen, in tegenstelling tot mestcellen, nauwelijks MRGPRX2 op hun membraan vertonen [6] pleit een positief BAT resultaat voor een IgE-gemedieerde reactie. Vandaar dat de BAT een prominente rol speelt in het mechanistisch algoritme dat reeds ten dele elders voorgesteld werd. [2] Met betrekking tot allergie ten opzichte van *Cannabis sativa* (Can s) dient de verdienste van de BAT vandaag vooral gezocht te worden als veilig diagnosticum en de bijdrage in het bepalen van de effectorcellen-activerende capaciteit van verschillende componenten zoals Can s 2 (profiline), Can s 3 (niet-specifiek lipide transfer proteïne), Can s 4 (oxygen-evolving enhancer proteïne 2, OEEp2) en Can s 5 (een homoloog van het majeure berkenpollen allergeen). [7,8] Anderzijds heeft

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Immunology-Allergology- Rheumatology, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

² Immunology, Allergology, Rheumatology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium



Figuur 1. De activatie en degranulatie van basofielen en mestcellen kan flowcytometrisch op verschillende manieren aangetoond worden. 1) door de verhoogde expressie van oppervlakte membraan markers, 2) door de afname van intracellulaire mediators zoals histamine, 3) calciummobilisatie.

de BAT ook enkele belangrijke beperkingen. De BAT vergt een snelle analyse na de bloedafname en is niet bruikbaar bij ongeveer 10-15% van onze patiënten waarbij de basofielen niet responsief zijn.

MESTCELLENACTIVERINGSTESTS (MAT)

Aangestuurd door de hogervermelde beperkingen van de BAT werden heel wat initiatieven ondernomen om de cellulaire diagnostiek van onmiddellijke geneesmiddelenovergevoeligheid te optimaliseren. Recentelijk wordt daarbij vooral ingezet op de mestcellenactiveringstest (MAT). [3] In tegenstelling tot de BAT, maakt de MAT gebruik van patiëntensera om een specifieke mestcellijn of donor mestcellen te activeren. De techniek behoeft dus geen mestcellen van de patiënt maar laat toe om sera te verschepen naar een gecentraliseerd laboratorium dat batchanalyses kan uitvoeren en daardoor op een meer gestandaardiseerde manier kan werken dan een *ad hoc* basofielenactiveringsexperiment. Zoals aangegeven in figuur 1 worden bij de MAT doorgaans dezelfde activatie/degranulatie parameters gebruikt als bij de BAT. Toegegeven, vandaag staat de toepassing van de MAT binnen het domein van geneesmiddelenovergevoeligheid nog in haar kinderschoenen, maar in onze chloorhexidinstudies lijkt de techniek beloftevol. [9-11] Doordat mestcellen MRGPRX2 op hun membraan vertonen, en elk mestcelactivatie-experiment een setting kent waarbij de cellen niet passief gesensibiliseerd worden met patiëntensera, laat de MAT ook toe om een MRGPRX2-activerend vermogen op het spoor te komen en te bestuderen. [11-13] Of de MAT ooit de BAT naar de kroon kan steken moet nog blijken. [14]

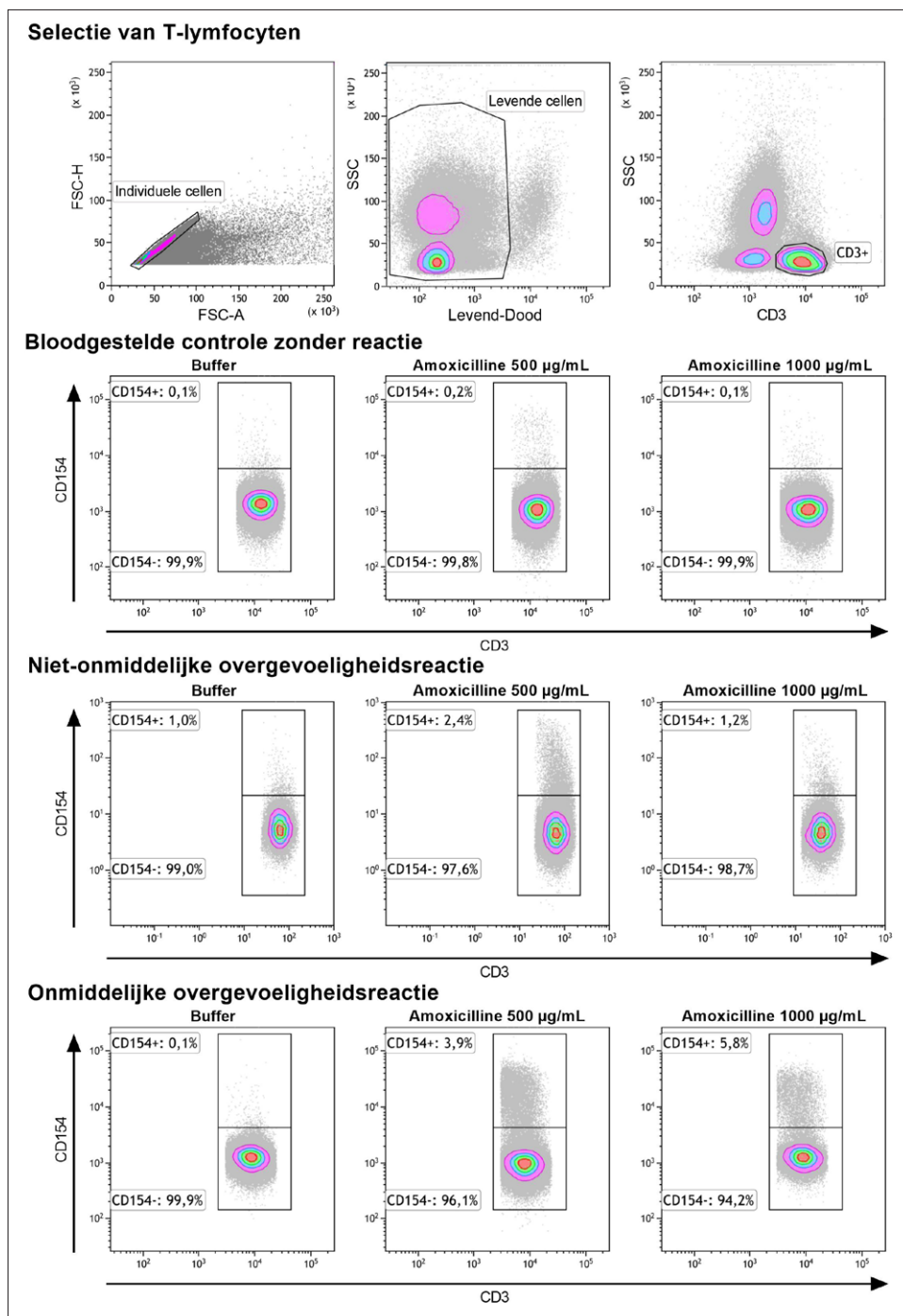
T-LYMFOCYTENACTIVERINGSTESTS (TAT)

De lymfocyten transformatie test (LTT) is genoegzaam bekend. Historisch werd vooral gebruik gemaakt van proliferatietes-

ten. Doch mede door de nood aan radio-isotopen en geringe gevoeligheid van deze methode is de klinische toepassing van proliferatietesten beperkt gebleven. Vandaag kan T-cel activatie ook gemeten worden via flowcytometrie. Kort, perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMC) worden geïncubeerd met het allergeen. Daarna worden de T-lymfocyten geïdentificeerd aan de hand van aankleuren van CD3 en de activatiestatus van de cellen wordt gemeten met markers zoals CD154, interleukine-4 en interferon- γ die intracellulair aangekleurd worden. T-celactivering wordt al jaren toegepast binnen het domein van de niet-onmiddellijke overgevoeligheidsreacties ten opzichte van medicijnen. [15,16] Aangezien Th2-lymfocyten echter ook betrokken zijn in de IgE isotype switch, kan een T-cel test ook zinvol zijn bij onmiddellijke geneesmiddelenovergevoeligheid. Een positief resultaat gecombineerd met een kliniek van een onmiddellijke reactie is daarbij indicatief voor een sensibilisatie en maakt een MRGPRX2-gemedieerde reactie minder waarschijnlijk. Dit alles maakt dat de T-cel activeringstest (TAT), in tegenstelling tot de BAT en MAT, waarbij enkel naar de effectorcellen van de onmiddellijke reactie gekeken wordt, het potentieel heeft om een diagnosticum te worden voor zowel onmiddellijke als niet-onmiddellijke overgevoeligheidsreacties. Figuur 2 toont een voorbeeld betreffende amoxicilline. Toegegeven verder onderzoek is nodig om deze veronderstelling kracht bij te zetten.

SAMENVATTING EN PERSPECTIEVEN

De hoger beschreven testen hebben ongetwijfeld een diagnostische meerwaarde. Bovendien kunnen zij bijdragen in de verdere opheldering van mechanismen en identificatie van therapeutische doelen. Echter, alvorens zij kunnen doorbreken tot de routine diagnostiek moet er nog een aanzienlijke weg afgelegd worden. Uit de huidige ervaring blijkt dat de test-protocollen en resultaten medicijn-specifiek zijn en niet een-



Figuur 2. Illustratief voorbeeld van de T-cel activeringstest (TAT). In tegenstelling tot de T-lymfocyten van een gezonde controle die geen symptomen vertoonde tijdens en na een provocatietest met amoxicilline wordt er een duidelijke verhoging waargenomen van de activatiemerker CD154 (CD40L) bij patiënten met een gedocumenteerde niet-onmiddellijke en onmiddellijke overgevoelighedsreactie ten opzichte van dit antibioticum.

voudig vertaalbaar zijn voor een ander medicijn of medicijn-
nenklasse. Er is dus nood aan een medicijn-specifieke ontwik-
keling en validatie. De verklaring hiervoor dient gezocht in
verschillende redenen (vb. pH, belang metabolieten, ...). Naast
de inclusie van patiënten met uiteenlopende klinische pre-
sentatie (milde reacties versus levensbedreigende anafylaxie),
zijn er verschillende variabelen zoals de pretest probabiteit
(al dan niet gedocumenteerd), evolutie van sensibilisatie en
het tijdsinterval tussen de index reactie en de tests (afname
of niet). Dit wordt het best geïllustreerd door β -lactam antibi-
otica en curares. De meeste patiënten die zich aanbieden met

een mogelijke allergie ten opzichte van β -lactam antibiotica
vertoonden ooit, jaren geleden, een 'huidruptie' die nauwe-
lijks gedocumenteerd werd en waarbij verdere informatie ont-
breekt. Geen details over welk antibioticum, interval innamen
en ontstaan klachten (tijdslijn), soort reactie en uiteindelijke
verloop. Dat deze informatie essentieel is voor een correcte
risico-analyse werd recentelijk nog in twee grote studies
onderstreept. [17,18] De meeste patiënten die een perioperatie-
ve anafylaxie doormaken worden doorgaans snel doorverwe-
zen voor verdere tests en zijn in het bezit van notities van de
anesthesist die getuige was van het acute gebeuren.

SAMENVATTING

Overgevoeligheid ten opzichte van medicijnen en (illegale) drugs vormen een significant gezondheidsprobleem met belangrijke consequenties bij een foute diagnose. Hoewel de (placebogecontroleerde) provocatietest door velen beschouwd wordt als de referentietest, ligt de uitvoering ervan niet altijd voor de hand. Provocaties zijn niet zonder gevaar, eisen een specifieke omkadering (inclusief ervaren personeel), zijn niet altijd mogelijk omwille van de farmacologische effecten van een therapeutische dosis of geven problemen door het illegaal karakter van het allergeen. Daarom wordt in de praktijk doorgaans gebruik gemaakt van andere diagnostica zoals een dosering van specifieke IgE antistoffen (sIgE), patchtests en huidtests met onmiddellijke en laattijdige aflezing voor respectievelijk onmiddellijke en laattijdige overgevoeligheidsreacties. Echter, geen van deze tests heeft een absoluut

voorspellende waarde. Dit artikel poogt een overzicht te schetsen van de mogelijkheden en beperkingen van drie cellulaire tests die hun intrede deden in de in vitro/ex vivo diagnose van onmiddellijke overgevoeligheidsreactie reacties ten opzichte van medicijnen en cannabis sativa. Doordat hierbij vaak uitgegaan wordt van onze eigen interesse en expertise worden sommige stellingen mogelijk (nog) niet universeel aanvaard.

TREFWOORDEN

Basofiel – flowcytometrie – geneesmiddelenovergevoeligheid – mestcel - T-lymfocyt

KEYWORDS

Basophil - flow cytometry - drug hypersensitivity - mast cell - T-lymphocyte

LITERATUUR

1. Ebo DG, Beyens M, Heremans K, van der Poorten MM, Van Gasse AL, Mertens C, et al. Recent Knowledge and Insights on the Mechanisms of Immediate Hypersensitivity and Anaphylaxis: IgE/FcεR1- and Non-IgE/FcεR1-Dependent. *Curr Pharm Des.* 2022.
2. Ebo DG, Bridts CH, Mertens CH, Sabato V. Principles, potential, and limitations of ex vivo basophil activation by flow cytometry in allergology: A narrative review. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1143-53.
3. Elst J, van der Poorten MM, Van Gasse AL, De Puyseleer L, Hagendorens MM, Faber MA, et al. Mast cell activation tests by flow cytometry: A new diagnostic asset? *Clin Exp Allergy.* 2021;51(11):1482-500.
4. Elst J, Sabato V, van der Poorten MM, Van Gasse AL, Van Houdt M, Bridts CH, et al. Basophil and mast cell activation tests by flow cytometry in immediate drug hypersensitivity: Diagnosis and beyond. *J Immunol Methods.* 2021;495:113050.
5. Bridts CH, Sabato V, Mertens C, Hagendorens MM, De Clerck LS, Ebo DG. Flow cytometric allergy diagnosis: basophil activation techniques. *Methods Mol Biol.* 2020;2163:183-95.
6. Elst J, Sabato V, Hagendorens MM, van Houdt M, Faber MA, Bridts CH, et al. Measurement and functional analysis of the mas-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 on human mast cells and basophils. *Methods Mol Biol.* 2020;2163:219-26.
7. Decuyper, II, Van Gasse AL, Faber MA, Elst J, Mertens C, Rihs HP, et al. Exploring the diagnosis and profile of cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):983-9.e5.
8. Toscano A, Elst J, van der Poorten ML, Beyens M, Heremans K, Decuyper, II, et al. Establishing diagnostic strategies for cannabis allergy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(10):1015-22.
9. Elst J, van der Poorten MM, Faber MA, Van Gasse AL, Garvey LH, Bridts CH, et al. Mast cell activation test in chlorhexidine allergy: a proof of concept. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):970-5.
10. Elst J, Moonen N, van der Poorten MM, Faber MA, Van Gasse AL, Garvey LH, et al. The passively sensitized mast cell activation test is a reliable diagnostic for chlorhexidine allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3826-8.e2.
11. Ebo DG, Elst J, Moonen N, van der Poorten MM, Van Gasse AL, Garvey LH, et al. Mast cell activation test: A new asset in the investigation of the chlorhexidine cross-sensitization profile. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(11):1311-20.
12. Elst J, Sabato V, Faber MA, Bridts CH, Mertens C, Van Houdt M, et al. MRGPRX2 and immediate drug hypersensitivity: Insights from cultured human mast cells. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2021;31(6):489-99.
13. Elst J, Maurer M, Sabato V, Faber MA, Bridts CH, Mertens C, et al. Novel insights on MRGPRX2-mediated hypersensitivity to neuromuscular blocking agents and fluoroquinolones. *Front Immunol.* 2021;12:668962.
14. Ebo DG, Heremans K, Beyens M, van der Poorten MM, Van Gasse AL, Mertens C, et al. Flow-based allergen testing: Can mast cells beat basophils? *Clin Chim Acta.* 2022;532:64-71.
15. Fatangare A, Glässner A, Sachs B, Sickmann A. Future perspectives on in-vitro diagnosis of drug allergy by the lymphocyte transformation test. *J Immunol Methods.* 2021;495:113072.
16. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods.* 2021;493:113036.
17. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 criterion for optimized risk stratification in β-lactam allergy delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3697-704.
18. Romano A, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Zaffiro A, Quarantino D, et al. The combined use of chronological and morphological criteria in the evaluation of immediate penicillin reactions: evidence from a large study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022.

CORRESPONDING AUTHOR

Didier Ebo

E-mail: immuno@uantwerpen.be



Severe delayed-type drug hypersensitivity reactions

Immunological background and accelerated diagnostic work-up

O. Hausmann^{1,2}

T cell-mediated, delayed-type drug hypersensitivity is an iatrogenic condition that requires special medical attention. It often presents a frustrating challenge for most practicing physicians and their patients, especially in the ambulant care setting. This overview provides recommendations for accelerating the diagnosis of drug allergy through a process called 'AiDA'- Accelerated diagnosis in Drug Allergy. It also shows how low-threshold access to specialized immunological testing can be successfully implemented. By reliably identifying the culprit drug causing hypersensitivity reactions, the risk of future drug reactions can be minimized without unnecessarily limiting further medically indicated treatment.

INTRODUCTION

Adverse drug reactions (ADRs) can occur with all pharmacological therapies. Drug hypersensitivity (DH) is an important subgroup of ADR that usually affects the skin. Still, organ involvement (hepatitis, nephritis) and blood eosinophilia are common and point towards a potentially more severe course. The terms *immediate* or *delayed-type* reaction are used to distinguish mast cell (immediate) from T cell and sometimes antibody-mediated (delayed appearing) symptoms. [1] Here, we will focus on the T cell-mediated, delayed-type reactions,

typically starting 7 to 10 days after treatment initiation, and especially on the severe forms such as toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS) or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). In general, delayed-type reactions are more frequent than immediate-type reactions. The dogma that immunogenic complexes can only form after binding to an endogenous protein (haptenization) which then elicits a complex immune response with B and T cell responses, has been challenged in the last two to three decades. Most, if not all, of the severe

Table 1. Examples for HLA class I associations with different forms of delayed-type drug hypersensitivity in association with a certain ethnic background (modified according to [4])

Causative drug	HLA allele	Hypersensitivity reactions	Ethnicity	Odds ratio (95% CI)
Abacavir	B*57:01	Abacavir hypersensitivity	Caucasians	117 (29–481)
Allopurinol	B*58:01	SJS/TEN/DRESS	Asians	74.18 (26.95–204.14)
			Non-Asians	101.45 (44.98–228.82)
Carbamazepine	B*15:02	SJS/TEN	Han Chinese	115.32 (18.17–732.13)
			Thai	54.43 (16.28–181.96)
			Malaysians	221.00 (3.85–12694.65)
			Indians	54.60 (2.25–1326.20)
	A*31:01	DRESS	Han Chinese	23.0 (4.2–125)
			Europeans	57.6 (11.0–340)
			Europeans	25.93 (4.93–116.18)
			Europeans	8.33 (3.59–19.36)
			Japanese	10.8 (5.9–19.6)
Flucloxacillin	B*57:01	SJS/TEN	Europeans	9.0 (4.2–19.4)
	B*57:01	Hepatitis	Europeans/Caucasians	80.6 (22.8–284.9)
	B*57:03	Hepatitis	Europeans/Caucasians	79.2 (13.6–462.4)

¹ ADR-AC GmbH, Adverse Drug Reactions, Analysis and Consulting, Bern, Switzerland (www.adr-ac.ch)

² Loewenpraxis und Klinik St. Anna Lucerne, Switzerland

Table 2. Warning signs (red flags) for progression to a severe form of delayed type drug hypersensitivity, e.g. DRESS, SJS/TEN

Signs & symptoms	Lab Tests
confluent infiltrative exanthema with progression to erythroderma	blood eosinophilia (> 10% and/or > 1G/l)
facial swelling	presence of atypical lymphocytes ('viocytes') in peripheral blood
bullous or pustulous lesions	
painful skin lesions	hepatitis (elevated liver enzymes)
mucosal involvement	nephritis (creatinin, urine sediment)
positive Nikolsky sign (epidermal detachment upon lateral traction of the skin)	
'B symptoms' (lymphadenopathy, fever, malaise)	

delayed-type reactions, are due to direct T-cell stimulations. They are caused by non-covalent binding of the drug to immune receptors, mainly the human leukocyte antigen (HLA) or the T cell receptor (TCR), summarized under the term *p-i concept* (pharmacological interaction with immune receptors). [2,3]

Epidemiological studies have found a strong genetic link between specific HLA alleles and severe forms of DH, confirming this concept (table 1). [4] As a result, routine HLA screening before prescribing certain drugs such as abacavir and its avoidance in HLA B*57:01-positive individuals has nearly abrogated severe courses of hypersensitivity reactions to this particular anti-HIV drug. [5,6]

Table 3. Drugs eliciting severe cutaneous or systemic delayed type reactions

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*
allopurinol* phenytoin carbamazepine* lamotrigine cotrimoxazole (SMX) nevirapine NSAID (oxicams)	carbamazepine* phenytoin lamotrigine Betactam antibiotics minocyclin allopurinol* dapsone* sulfasalazin cotrimoxazole (SMX) vancomycin

List incomplete: the most frequent elicitors are given in bold.

* The type of reaction might be determined by the presence of a certain HLA-allele

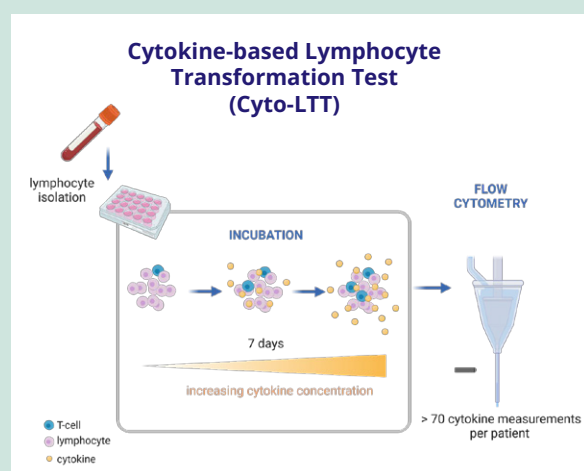
PATHOGENESIS AND ETIOLOGY

Delayed-type drug hypersensitivity is mostly T cell-mediated and appears delayed because the number of drug-reactive T cells is low at the beginning. Symptoms of the skin and other organs occur as soon as the pool of these effector T cells have expanded and a sufficient number has migrated into the skin/organ. [2] This explains the typical time lag between the treatment initiation and the appearance of symptoms 7 to 10 days after the start of the treatment. On the other hand, clinicians should be aware that symptoms caused by an already expanded T cell pool may appear much faster (within a few hours) upon re-exposure. In addition, symptoms may even manifest during the first treatment cycle with the respective drug if the treatment lasts long enough.

T-cell stimulation is central to delayed-type hypersensitivity reactions. In hapten reactions (e.g., beta-lactams), it depends

Box 1. CYTOKINE-BASED LYMPHOCYTE TRANSFORMATION TEST (CYTO-LTT)

PBMCs containing T cells and monocytes (as antigen presenting cells, APC) are isolated from whole peripheral blood and cultured for seven days with the addition of the suspected elicitor and potential alternatives. Read-out based on proliferation (e.g. radiolabeled thymidine incorporation on day 7) has been replaced by the measurement of various cytokines such as IFN γ . To further increase sensitivity, a set of specific mediators in the cell culture supernatant (for Th2 reactions: IL- 5, IL- 13; for Th1: IFN γ , and for cytotoxic reactions: Granzyme B and Granulysin) are measured simultaneously [15]. The method is known as cytokine-based lymphocyte transformation test (Cyto-LTT) and can be performed independently of and even before skin testing. For details on the pre-analytic requirements and test methodology see www.adr-ac.ch/cellular-in-vitro-tests/). With a combination of skin and laboratory testing the elicitor as well as safe alternatives can be determined in most of the cases (> 80% in betalactams).



Schematic depiction of Cyto-LTT

Box 2. CLINICAL EXAMPLE FOR THE USE OF THE Cyto-LTT

45 y/o female patient with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Two weeks after starting immunomodulatory treatment with hydroxychloroquine 200mg daily, she developed a pruritic confluent maculopapular exanthema with an almost steroid-resistant course for weeks. After discontinuation of the drug, recovery lasted 8 to 9 weeks with scaling over the entire body surface, including ears, toes and soles. There is no injectable form for hydroxychloroquine and no standardized skin test procedure. Five months after the resolution, a Cyto-LTT was performed, which showed a clear sensitization to hydroxychloroquine. It was recommended to avoid the culprit drug and chloroquine as the parent compound in the future. No further episode occurred.



Figure 1: A - early exanthema (2 days after symptom onset);
B - late stage exanthema (7 days after symptom onset)

Pure Substances	IL-5	IL-13	IFN γ	GzB	GL
Chloroquine Diphosphate	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
0.01 μ g/ml	8,2	10,1	8,3	2,2	1,1
0.05 μ g/ml	1,1	1,0	1,0	0,8	0,8
0.1 μ g/ml	1,0	1,0	0,3	0,1	0,6
0.5 μ g/ml	1,0	1,0	0,3	0,2	0,5
2 μ g/ml	1,3	1,0	0,3	0,1	0,1
Hydroxychloroquine Sulfate	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	Negative
0.01 μ g/ml	1,0	1,0	0,6	0,4	0,1
0.05 μ g/ml	53,7	17,1	49,8	4,2	1,3
0.1 μ g/ml	33,0	11,1	41,9	4,3	1,3
0.5 μ g/ml	6,0	4,1	6,6	0,4	1,3
Positive Controls	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	Negative
Pokeweed Mitogen	41,1	138,7	1106,8	18,8	1,3
Tetanus Toxide	14,1	20,1	132,2	18,8	1,3

Cytokine results depicted as stimulation index $SI = [\text{cytokine conc. with drug}] / [\text{cytokine conc. w/o drug}]$

on the presentation of haptenized peptides by antigen-presenting cells (APC) on their HLA molecule and engagement of the corresponding T cell receptor (TCR) on CD4+ or CD8+ T cells. [2,3]. But this 'classical' stimulation is the exception in severe forms of DH. Direct binding of the drug to one of the naturally highly polymorphic immune receptors (HLA or TCR), especially low molecular weight chemicals, designed to directly bind to receptors or enzyme pockets, elicit an unintended and uncontrolled immune stimulation without prior haptenization and processing of a hapten-modified protein. [2,3] This non-covalent, direct binding of drugs to immune receptors is an *off-target activity of drugs on immune receptors with extraordinary immunological consequences* and may render the HLA-TCR complex in a way that it looks like an allo-allele, causing *extreme symptoms* similar to e.g. graft-versus-host disease (GvHD). [7]

Therefore, *p-i* stimulations are often massive immune stimulations, and the activated T cells in DRESS, for example, are subsequently highly susceptible to otherwise subthreshold

stimuli. 'Flare-up' reactions may occur, or additional DH reactions may be acquired to structurally unrelated but concomitantly given drugs, leading to so-called multiple drug hypersensitivity (MDH). [8-10] This is why the eliciting drug and *all non-vital co-medications* should be stopped or avoided in DRESS until the disease has completely subsided.

CLINICAL FEATURES (PHENOTYPES)

P-i stimulation can result in a heterogeneous clinic. [2,3] In some reactions, there is massive T-cell expansion and persistent effector T-cell hyperreactivity (MPE, DRESS). In other cases, the reactive T cells lead to a predominant cytotoxic effect (keratinocyte killing) and no longer proliferate, and there is no intolerance to other drugs (SJS/TEN).

In maculopapular exanthema (MPE), the epidermis is affected by virus-like skin rashes with either scaling or blister formation and, depending on the extent of tissue infiltration, other skin sensations such as warmth or pain occur in addition to itching. In the acute phase, the effector T cells in the skin may only be

the tip of the iceberg. Therefore, the involvement of internal organs (liver, lungs, kidney) and the extent of blood eosinophilia (>1.0 G/l as an indicator of general tissue infiltration) should be investigated. [11] Possible warning signs, so-called 'red flags' for a potentially more severe course at initial evaluation, are summarized in table 2.

Any drug may be involved in a delayed-type hypersensitivity reaction. Therefore, a list of typical culprits for severe forms of DH (with slight variations for the different reaction types) may help clinicians to identify a skin reaction as a possible hypersensitivity reaction, see table 3.

PRACTICAL CLINICAL CONSIDERATIONS

In the acute phase of a delayed-type DH reaction, it is recommended to test for organ involvement beyond the skin to determine the severity of a suspected T cell-mediated delayed-type reaction.

After resolution, skin tests (e.g., intradermal and epicutaneous/patch test with delayed reading) with the suspected elicitor, potentially cross-reacting, and alternative drugs are the mainstay of standard allergological work-up. [12] Access to such sophisticated testing procedures that follow international standards [13] is limited in most countries and waiting lists are long. In recent decades, additional laboratory tests, such as the lymphocyte transformation test (LTT), have become available and accessible to complement this work-up. [14] With some modifications of the original method, especially using a cytokine-based read-out, the test characteristics (sensitivity/specificity) for putative drug hypersensitivity reactions could be optimized. [15] Timing is crucial, as test sensitivity decreases over time and can lead to false-negative test results when the waiting period for an appointment with the specialist

offering such a test is too long. LTT is based on living T cells isolated together with monocytes from whole peripheral blood (PBMCs) and cultured for seven days with the addition of the suspected elicitor and potential alternatives. See box 1 for the schematic overview of the lymphocyte transformation test.

Especially in severe forms of delayed-type DH, where both skin testing and challenge testing might be contraindicated due to the risk of possibly triggering another allergic episode, or in cases where the suspected drug is not available in a form suitable for skin testing, a laboratory test may be the only available test (see box 2 for clinical example).

REFERRAL AND ACCELERATED ALLERGY WORK-UP

After the patient's convalescence, especially in severe immunologic reactions, plans should be made to obtain a reliable diagnosis and identify the culprit drug. Unfortunately, most patients have to wait months for their appointment with a specialized center.

Alternatively, we suggest conducting an early laboratory test with a (specialized) practitioner closely collaborating with an laboratory experienced in DH diagnostics and with the patient's family physician to obtain the relevant information about the patient's medical history. This way, the time between the hypersensitivity reaction and the subsequent work-up can be shortened, at least for the laboratory tests. In the best case, it could be aligned with the subsequent skin and/or provocation tests to maintain optimal test sensitivity. Otherwise, especially in rural areas, the patient and their family physician might refrain from a seemingly complicated further investigation, including testing. This could be the case

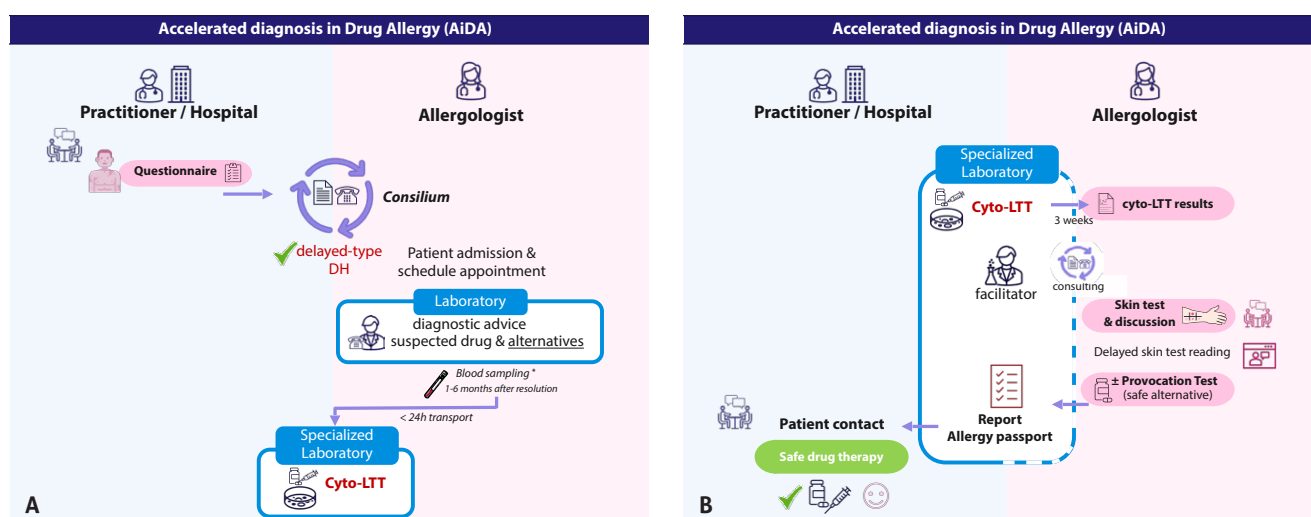


Figure 1 A/B. Accelerated diagnosis in drug allergy (AiDA). Schematic diagnostic journey for a single patient with suspected drug hypersensitivity (DH). The treating physician provides the specialist the DH-specific information in advance, which allows to estimate pre-test probability. During this first contact between specialist and treating physician, optimal management during the acute phase can also be discussed. If further work-up is pursued, laboratory testing is coordinated by the specialist (Fig. 1A). After the results are available, they can either be discussed with the laboratory if uncertainty prevails (e.g., equivocal results, additional test needed, planning of skin test procedure, etc.) or they can be directly discussed with the patient at the first in-person visit at the specialist, ideally at the time of the scheduled skin testing. If needed, additional provocation tests can be performed. A report details all DH-specific information, such as culprit, cross-reactive drugs and safe alternatives, and can be sent to the patient and treating physician (Fig 1B).

if a diagnosis's burden seems to outweigh the burden of the disease because the meanwhile fully recovered patient might have to travel "so far" and "so often" to the next, specialized center.

Therefore we propose a streamlined process, visualized in Figure 1 A/B, called AiDA (Accelerated diagnosis in Drug Allergy). It is a process that we have practiced with good results for the last years. It represents a low-threshold option for a conclusive DH work-up and can encourage more patients to embark on this diagnostic journey. The specialized laboratory can act as a facilitator in identifying and stratifying cases. On the other hand, all referring physicians can benefit from the experience of a national laboratory specialized in drug hypersensitivity with cases from all over the country.

CONCLUSIONS

Drug hypersensitivity is an iatrogenic condition that requires medical attention, but it often presents a frustrating challenge for most practicing physicians. Immunodiagnostic test possibilities for DH are not always routinely available, and indeed only in some countries. Therefore, many patients are left with the recommendation to permanently and completely avoid the putative eliciting drugs and structurally related compounds. Consequently, we advocate that low-threshold access to specialized allergological testing should be a goal for national health care. Especially since a surprisingly large number of patients experiencing DH could be safely medicated in the future once a reliable diagnosis is established.

The risk of further drug reactions can be minimized without unnecessary restrictions on future treatment. This is particularly important:

1. in severe delayed type drug hypersensitivity, e.g., DRESS, SJS/TEN (with peculiarities in their pathogenesis, namely direct, mostly uncontrolled T cell activation by direct binding to immune receptors)
2. when multiple and/or medically necessary drugs are involved
3. to clarify cross-reactivity patterns and to establish safe alternatives if re-exposure is expected (e.g., antibiotics, neuromuscular blockers, contrast media, etc.).

If the culprit of the DH reaction is reliably identified, using wallet cards, identification jewelry, and registry services should be recommended for patients with documented severe DH reactions.

KEYWORDS

drug allergy - drug hypersensitivity - delayed-type - T cell - lymphocyte transformation test - LTT - cytokine

REFERENCES

1. Brockow K, Ardern-Jones M, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:14-27.
2. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-1471.
3. Thomson P, Hammond S, Naisbitt DJ. Pathology of drug hypersensitivity reactions and mechanisms of immune tolerance. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(12):1379-1390.
4. Chang CJ, Chen CB, Hung SI, Ji C, Chung WH. Pharmacogenetic testing for prevention of severe cutaneous adverse drug reactions. *Front Pharmacol*. 2020;11:969.
5. Adam J, Wullemmin N, Watkins S, et al. Abacavir induced T cell reactivity from drug naive individuals shares features of allo-immune responses. *PLoS One*. 2014;9(4):e95339.
6. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(1):1-9.
7. Pichler WJ. The important role of non-covalent drug-protein interactions in drug hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2022;77(2):404-415.
8. Jörg L, Helbling A, Yerly D, Pichler WJ. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):52.
9. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol*. 2011;38:216-221.
10. Jörg L, Yerly D, Helbling A, Pichler W. The role of drug, dose, and the tolerance/intolerance of new drugs in multiple drug hypersensitivity syndrome. *Allergy*. 2020;75(5):1178-1187.
11. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
12. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
14. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods*. 2021;493:113036.
15. Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, et al. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2009;64(9):1269-78.

CORRESPONDING AUTHOR

Oliver Hausmann

E-mail: hausmann.allergie@hin.ch



Als het onder je onderbroek zit: kinderen met (ano)genitale huidafwijkingen

Deel I: Praktische tips en lichen sclerosus bij kinderen

E.J. Mendels

Anogenitale huidafwijkingen bij kinderen zijn niet zeldzaam. Er is een brede differentiële diagnose voor vulvovaginale en peniele klachten bij kinderen en adolescenten die bovendien kan verschillen van die van de volwassen vrouw of man. Desalniettemin kan de (kinder)dermatoloog met gedegen basiskennis, een zorgvuldige anamnese en het observeren van het kind ervoor zorgen dat de juiste zorg wordt geïnitieerd. In dit eerste deel zal de focus liggen op praktische tips voor in de spreekkamer. Voorts komt lichen sclerosus bij jongens en meisjes aan bod, naar een recent verschenen systematisch literatuuronderzoek. Overige anogenitale (huid)aandoeningen bij kinderen zullen in een volgend artikel aan bod komen.

ANOGENITALE ANATOMIE

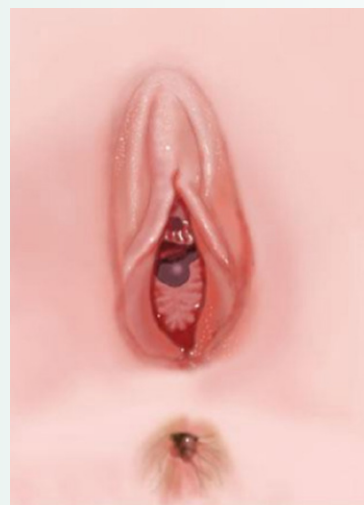
Het herkennen van een normale anogenitale anatomie van het kind is de eerste stap in het herkennen van een abnormale anatomie en afwijkingen.



Zo is de vulva op kinderleeftijd anders dan die op volwassen leeftijd. Bij een atermegeborene zijn, onder invloed van maternaal oestrogeen, de labia majora licht livide en verdikt en het hymen hypertrofisch. Na de neonatale periode worden de labia minora plat en dun, het hymen klein en meer translucient. [1] Op kinderleeftijd is het preputium disproportioneel groot t.o.v. de totale lengte van de vulva in vergelijking met de volwassen vulva (figuur 1). Daarnaast dient er rekening gehouden te worden met de normale variaties in anatomie, zo ook van het preputium dat verschillende vormen kan aannemen (o.a. boon-, tent- en trompetvormig). [2] De rijping van de vulva en het ontstaan van pubisshaar vindt plaats van de vroege puberteit tot late adolescentie (+/- 18 jaar), o.a. door verandering in hormonale status. Op dat moment zullen de labia minora ook pas de vorm krijgen van die op volwassen leeftijd. Bij (pre)puberale meisjes met lichen sclerosus betekent het daarom niet per definitie dat er sprake is van resorptie van de labia minora als er nog niet ontplooid, kleine labia minora worden gezien. De toename van het subcutane vet in de labia majora volgt als laatste.

Voorts is het belangrijk om de verschillende typen epitheel van de vulva te kennen (normale huid, 'gemodificeerd slijmvlies' [1] en het 'ware slijmvlies' [2]) om een differentiële diagnose te kunnen opmaken. Sommige huidaandoeningen heb-

ben namelijk een voorkeurslocatie voor de normale huid zoals atopisch eczeem of psoriasis, andere voor het 'gemodificeerde slijmvlies' zoals lichen sclerosus of het 'ware slijmvlies' zoals erosieve lichen planus. [3] Tot slot dient men benigne vulvaire anatomische bevindingen te kunnen herkennen zoals vulvaire papillen (vaak verward met condylomata acuminata), talgklieren (Fordyce spots) en angiokeratomen (vaak verward met seksueel misbruik).



Figuur 1.

(kinder)dermatoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam



Bij de geboorte zit het preputium vast aan de glans en is er distaal een strakke opening zichtbaar ('preputial ring'): de fysiologische phimosis. Bij de meeste neonaten is het preputium dus niet te retraheren. De mate van verschuifbaarheid neemt toe met de leeftijd. Volledige retractie (tot achter de sulcus coronarius van de glans) is mogelijk bij 10-50% van de jongens van 1 jaar en 89% bij 3 jaar. De incidentie van een phimosis is 8% in de groep van 6 tot 7 jaar en slechts 1% in de groep van 16 tot 18

PRAKTISCHE TIPS VOOR IN DE SPREEKKAMER

Kinderen vinden het vaak spannend om te praten over klachten in het anogenitaal gebied. Probeer het kind vanaf het begin bij het gesprek te betrekken. Vraag daarnaast naar de naam die zij aan de vulva of penis geven. Bij meisjes is er een zeer brede variatie mogelijk (zie kader).

Als kinderdermatoloog zie ik ook kinderen met genitale huidaandoeningen. Om hen meer te betrekken bij hun diagnose en behandeling, vraag ik stevast hoe ze hun genitaliën thuis noemen. Bij jongens is het simpel, iedereen noemt het piemel. Bij meisjes is het ingewikkelder. Zo heb ik de afgelopen jaren veel namen voor de vulva langs horen komen. Ik kijk nog van weinig op: voorbips, (voor) billen, lippen, plasser, spleetje, gleuf, flamoës, poeni, kruis, frot, dot, kutje, t(r)utje, frutje, doos, moos, poes, pruim, mutsje, foela ... Tot vandaag, toen een 5-jarig meisje met zeer ernstige blik tegen me zei: 'Wij noemen dat thuis mijn mossel!'

Praktijkperikel uit Medisch Contact: 7 oktober 2022

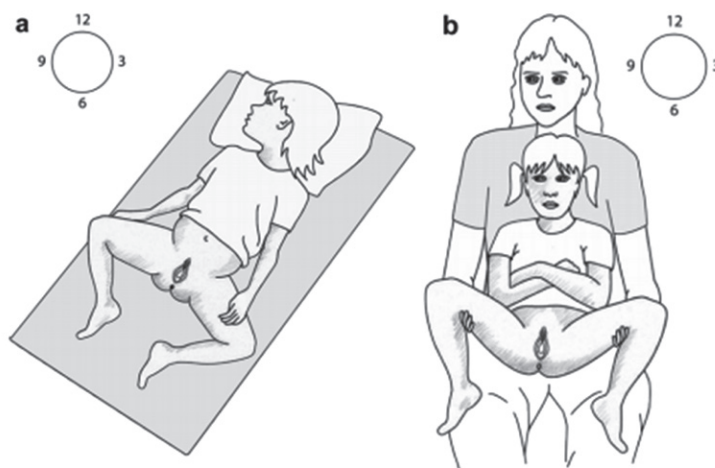
Door uit te leggen wat de medische term is en hun eigen term in het dossier te noteren, begrijpt het kind waar het over gaat. Bij adolescenten is het van belang om te vragen naar de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren. Een goede vertrouwensrelatie is essentieel, zeker bij tieners bij wie vaak schaamte heerst. Een anamneselijst voor kinderen met anogenitale huidaandoeningen is weergegeven in tabel 1. Bij het lichamenlijk onderzoek verdient een veilige, afsluitbare, warme, kindvriendelijke ruimte altijd de voorkeur. Vraag het kind en/of ouder/verzorger naar eerdere ervaringen in de spreekkamer of eventuele traumatische ervaringen. Kinderen tussen de 3-6 jaar oud kunnen moeite hebben om aan te geven als ze aanraking in het anogenitale gebied vervelend vinden, zeker bij mensen die zij als 'betrouwbaar' zien. Leg het kind uit - in voor de ontwikkelingsleeftijd begrijpelijke taal - wat er gaat gebeuren, voordat het kind zich uitkleedt en laat alleen het deel ontbloten dat onderzocht zal worden. Daarna kan de rest van de huid worden beoordeeld. Doe het onderzoek eventueel voor op een pop of knuffel om angst te reduceren. Ook de

jaar. [4] Een niet (volledig) te retraheren voorhuid valt op kinderleeftijd dus vaak binnen het normale spectrum, verschilt van (pathologische) phimosis en behoeft geen interventie. Het is belangrijk het preputium nooit met kracht te retraheren.

Bij jongens start de puberteit gemiddeld bij 11 jaar. Het beginpunt is af te meten aan de groei van de testikels, meestal snel gevolgd door penisgroei en haargroei in het anogenitale gebied.

instrumenten (zoals lamp en spiegel) kunnen worden getoond. Een kind mag nooit tegen zijn wil worden onderzocht, tenzij in een acute situatie dat vrijwel nooit het geval is in deze setting. Maak evt. gebruik van beschikbare professionele ondersteuning zoals een pedagogisch medewerker.

Een onderzoeksbank verdient de voorkeur boven een gynaecologische stoel. Probeer als zorgverlener naast de onderzoeksbank plaats te nemen en gebruik handschoenen. [5] Meerdere posities tijdens het lichamenlijk onderzoek zijn mogelijk. Bij het meisje is een veelgebruikte positie de ballerina/kikkerhouding (figuur 2A). Jongens kunnen zittend of op hun rug plaatsnemen. Het perianale gebied kan worden beoordeeld in zijligging of op handen en voeten. Laat het kind zelf besluiten waar de ouder/verzorger zal zitten. Jonge kinderen kunnen eventueel onderzocht worden in rugligging op de schoot van de ouder (figuur 2B). Betrek het kind tijdens de uitvoering door het te laten meekijken (spiegel), of meehelpen (iets vasthouden). Wees altijd alert op seksueel misbruik en bespreek dit zo nodig met een vertrouwenspersoon in het ziekenhuis.



Figuur 2.

Het consequent uitvoeren van het lichamenlijk onderzoek minimaliseert het risico om een belangrijke bevinding te missen: van boven naar onder, van buiten naar binnen.

Tabel 1. Anamnese (ano)genitale huidafwijkingen bij kinderen

Algemeen	Meisjes	Jongens
Eigen term vulva/penis		
Duur en ernst van de klachten en invloed op dagelijks leven / school / vermijden activiteiten (0-10 NRS of smiley-thermometer*)		Primair of secundair probleem
Jeuk (0-10 NRS of smiley-thermometer*)		Is retractie van de voorhuid mogelijk?
Pijn (0-10 VAS/NRS of smiley-thermometer*)		Pijn bij erectie?
Huidafwijkingen / wondjes		
Mictie (o.a. dysurie) /incontinentie/UWI	Fluor	Wat is de kracht van de urinestraal en/of is er sprake van persmictie? Treedt ballonvorming van de voorhuid op ten tijde van mictie?
Defecatie (i.h.b. obstipatie)		
Wassen / hygiëne	Gebruik natte doekjes Ondergoed	Ondergoed
Leeftijdsafhankelijk: Seksueel functioneren / SOA	Menarche / cyclus	
Algemene vragen (o.a. atopie, familie-anamnese, (traumatische) ervaring lichamelijk onderzoek)		Is er een voorgeschiedenis van balanitis of balanoposthitis, urineweginfecties of paraphimosis?



Bij meisjes kan als eerste gekeken worden naar de 'behaarde' huid (mons pubis, labia majora) en liezen. Daaropvolgend de interlabiale sulci, het preputium, labia minora en de posterieure fourchette. Als er afwijkingen worden gezien, kan het preputium omhoog worden getrokken door beide vingers lateraal

hiervan omhoog te bewegen. Labia minora kunnen beoordeeld worden op symmetrie, zwelling, tekenen van verlittekening/agglutinatie en inflammatie. Bij tieners zijn labia minora die buiten de labia majora treden even normaal als dat deze verstopt zitten tussen de labia majora. Om het hymen te kunnen observeren dienen de handen bilateraal op de billen te worden geplaatst om vervolgens naar onder te trekken (bijv. 'Je voelt nu mijn handschoenen op je billen'). Deze beweging voorkomt ook pijnlijke separatie van eventuele labiale adhesies. Bekijk tot slot het perineum en perianale gebied. Fotodocumentatie wordt aangeraden. [6]



Vraag jongens (afhankelijk van de leeftijd) of zij de voorkeur hebben om zelf de penis op te tillen, de voorhuid naar achteren te schuiven (Is retractie mogelijk, zoja tot hoever? Is er sprake van een nauwe ring? Is er sprake van adhesies tussen de voorhuid en glans? Zijn er overige tekenen van lichen sclerosus?) en het scrotum op te houden. Duw zachtjes in de glans zodat de meatus beoordeeld kan worden (Is deze zichtbaar? Zo ja, hoe ziet deze eruit? Let ook op tekenen van een hypospadie). [4]

LICHEN SCLEROSUS BIJ JONGENS EN MEISJES

Hieronder volgt een samenvattende tabel (tabel 2) en kritische noot van een recent verschenen systematisch literatuuronderzoek over de epidemiologie, symptomen, risicofactoren, behandeling en prognose van kinderen (0-18 jaar) met lichen

sclerosus (LS). [7] Voor het volledige artikel en de tekstuele uitleg van de tabel: scan de QR code.



Het doel was om de literatuur van 1985-2021 van jongens en meisjes met LS bij elkaar te brengen en te vergelijken.

Publicaties werden geïncludeerd op basis van titel en samenvatting als er sprake was van kinderen tot 18 jaar met klinisch of histopathologisch bewezen LS. Nadien werden de volledige manuscripten beoordeeld waarbij commentaar, korte samenvattingen, onvolledige case-reports, 'expert opinions', onduidelijke methodologie en talen anders dan Engels, Frans en Nederlands werden geëxcludeerd. Van de in eerste instantie 1780 gevonden publicaties, werden 90 geïncludeerd. De meeste studies zijn van level III-IV bewijskracht. Een placebogetesteerde RCT is in veel gevallen helaas niet ethisch. Daarom zijn systematische reviews alsnog van onschatbare waarde.

Opvallend is dat vrijwel alle artikelen apart zijn gericht op jongens óf meisjes, waarbij LS bij jongens vanuit een andere expertise wordt benaderd (vrijwel uitsluitend door urologen), dan bij meisjes (voornamelijk door gynaecologen en/of dermatologen). De literatuur neigt hierdoor LS bij jongens en meisjes als aparte entiteiten te beschouwen met expertise-afhankelijke criteria tot het stellen van de diagnose en behandelopties. Echter, zoals het overzicht laat zien, zijn er minder verschillen van LS tussen jongens en meisjes dan over het algemeen wordt aangenomen. Multidisciplinaire samenwerking of kruisbestuiving met urologen en dermatologen ontbeert. Een eerste stap om dit te stimuleren, zou het gebruik van de uniforme term lichen sclerosus bij beide geslachten kunnen zijn en het stoppen van de term balanitis xerotica obliterans bij jongens.

Tabel 2. Samenvatting van de literatuur (1985-2021) over epidemiologie, symptomen, risicofactoren, behandeling en prognose van lichen sclerosus bij meisjes in vergelijking tot jongens (0-18 jaar).

	♀	♂
Leeftijd van presentatie	6,6 jaar (2-16 jaar)	8.6 jaar (0-14 jaar)
Prevalentie	1:900	1:200
Symptomen	94,6% anogenitale huidafwijkingen 5,4% anogenitaal en/of extra genitaal Jeuk, pijn, dysurie, brandend gevoel 58-89% obstipatie of gastro-intestinale klachten	Voornamelijk genitale huidafwijkingen 0,4-6% extra genitaal 'Ballooning' van preputium, urineretentie, dysurie, overige urinewegklachten, pijn bij erectie Jeuk zelden Secundaire obstipatie zeer zelden
Lichamelijk onderzoek	Hypo- en hyperpigmentatie, erytheem, fissuren, atrofie, keratotische papels Teleangiëctasieën/purpura, angiokeratomen (zelden) Fusie van de labia	Hypopigmentatie van distale deel preputium Phimosi, verlittekening, secundaire 'buried penis', balanitis Erytheem, teleangiëctasieën/purpura
Histopathologie	Hyperkeratose (96%), basale vacuolisatie van keratinocyten (88%), lymfocytair exocytose (91%), dermale sclerose (99%), epidermale atrofie (50%)	Hyperkeratose (82,9%), hyalinisatie (100%), basale cel degeneratie (56,1%), lymfocytair infiltratie (100%), fibrine depositie (7,3%), dermoepidermale spleten (67%)
Diagnose	Gebaseerd op kliniek	Werd voornamelijk gebaseerd op histopathologie na circumcisie
Genetische achtergrond	Turner syndroom met LS (prevalentie 17,3%) HLA-DQ7 in 50-66%	Onbekend
Risicofactoren	Atopische constitutie, vitiligo, schildklierlijden, lokale sclerodermie, alopecia areata en reumatologische aandoeningen Coeliaki (case-report) Voorgeschiedenis van urinewegklachten/urine-incontinentie	Atopische constitutie Obesitas
Behandeling	Emollientia Klasse III-IV corticosteroiden: m.n. clobetasol propionaat 0,05% zalf (CP 0,05%) intermitterend Tacrolimus 0,03-0,1% (gecombineerd met CP 0,05% of als onderhoudstherapie). Tacrolimus (en andere topische calcineurine inhibitoren) geven soms een brandend gevoel bij de initiatie van behandeling (16%) Alternatief voor onderhoudstherapie: intermitterend klasse II-III corticosteroiden Chirurgie voor verlittekening niet geadviseerd (zelden bij adolescenten met stenose van introïtus)	Emollientia Circumcisie met complete resectie van preputium Preputioplastiek Urethrale stricturen: 'single stage buccal mucosal inlay grafting' Pre- en/of postoperatieve therapie: Klasse II-III corticosteroiden of tacrolimus 0,1% zalf
Prognose	20-97% heeft recidief klachten en/of symptomen ondanks therapie (0-18 jaar) Onbehandelde LS kan leiden tot verlittekening en labiale fusie Plaveiselcelcarcinomen niet gerapporteerd 6 vulvaire melanomen gerapporteerd	Recidief phimosi, urethrale stricturen, meatusstenose Bij 7-20% na circumcisie is meatus chirurgie nodig (o.a. urethrale dilatatie) Onbehandelde LS kan leiden tot obstructieve urinewegcomplicaties of nierfalen Plaveiselcelcarcinomen niet gerapporteerd

Epidemiologie

Bij kinderen met LS is de incidentieratio vrouw:man 1:1,7, op volwassen leeftijd is deze juist hoger voor vrouwen ten opzichte van mannen (6:1 ~ 10:1). Dit verschil zou kunnen komen doordat er slechts één epidemiologische studie is vericht naar LS bij meisjes. Ook zou er sprake kunnen zijn van misdiagnose bij jongens, gezien zij frequent worden verwezen met klachten van phimosis. Daarnaast zou circumcisie op jonge leeftijd mogelijk kunnen leiden tot minder mannen met LS op oudere leeftijd. Dit zou ondersteund kunnen worden door bewijs dat de afwezigheid van circumcisie op kinderleeftijd en aanwezigheid van chronische inflammatie risicofactoren zijn voor peniel plaveiselcelcarcinoom. Li et al. beschreef LS in asymptomatische jongens die circumcisie ondergingen in verband met religieuze redenen. [8] Het is interessant te weten of er verschil is in incidentie van mannen met LS in

gebieden waar circumcisie routinematig wordt uitgevoerd in vergelijking tot gebieden waar circumcisie over het algemeen wordt gedaan in verband met medische redenen.

Risicofactoren

De in tabel 2 genoemde risicofactoren zijn vrij goed bestudeerd bij volwassenen, waarvan sommige data toepasbaar zouden kunnen zijn op kinderen. Opmerkelijk is dat er in een studie naar gefaalde hypospadie hersteloperaties bij 39,5% van de jongens LS werd gevonden. [9] We vermoeden dat dit een gevolg kan zijn van het Koebner-fenomeen door de operatie of een pre-existente urethrale epitheliale inflammatie. Andere studies vonden een incidentie van LS na herstel van hypospadie variërend van 0,4-2,7%. Dezelfde Koebner hypothese veronderstelt dat (micro) urine-incontinentie in de voorgeschiedenis LS zou kunnen uitlokken.

Diagnose en behandeling

In principe kan bij zowel meisjes als jongens de diagnose LS op basis van de kliniek worden gesteld. Alleen bij twijfel is histopathologisch onderzoek nodig. Topicale behandeling met klasse IV corticosteroiden zijn voor meisjes eerste keus. Bij jongens wordt in de literatuur circumcisie beschouwd als eerste stap van behandeling. Slechts enkele studies bekeken de mogelijkheid van lokale corticosteroiden pre- en postoperatief. In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (n=40) van jongens met histopathologisch bewezen LS, werd verbetering van LS gezien na 5 weken smeren met mometason furoaat 0,05% in 41% van de gevallen. [10] Foloranmi et al. [11] deden een literatuuronderzoek (n=89) naar jongens met LS die met (diverse) topische corticosteroiden (met name klasse III) voor een gemiddelde van 2 jaar werden behandeld waarbij tot 35% van de circumcisies kon worden voorkomen. In de Nederlandse Richtlijn van Lichen Sclerosus (2021-NVDV) en Richtlijn Voorhuidpathologie (2019-NVU) wordt geadviseerd ook bij jongens met LS te starten met een klasse III-IV (afhankelijk van de ernst en leeftijd) corticosteroid, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Verwijs bij onvoldoende behandelrespons en/of matig tot ernstige phimosis naar een uroloog voor chirurgische behandeling.

Prognose

Er is zeer weinig bekend over de prognose van LS bij kinderen. LS kan een chronisch beloop hebben, zoals het recidiefpercentage in beide geslachten laat zien na initiële lokale behandeling bij meisjes en circumcisie bij jongens. Het is niet bekend bij hoeveel procent van de jongens circumcisie curatief is. De literatuur refereert vaak aan postoperatieve meatus en urethrale stricturen als complicaties van de circumcisie. Echter, in onze praktijk zien we dat in vrijwel alle casus de meatus betrokken is voorafgaand aan circumcisie. Daarom zou meatusstenose niet eenvoudigweg moeten worden beschouwd als complicatie van circumcisie, maar ook als uiting van LS.

Onderhoudstherapie met een sterk tot zeer sterkwerkende corticosteroidzalf of calcineurineremmer is aan te bevelen voor beide geslachten, hoewel niet bekend is wanneer deze gestopt zou kunnen worden. Het is raadzaam kinderen tot na de puberteit te vervolgen.

Tot op heden zijn er geen spinocellulaire carcinomen beschreven bij kinderen met LS. Het is niet bekend of kinderen met LS meer kans hebben op een plaveiselcelcarcinoom op volwassen leeftijd. Wel zijn er zes vulvaire melanomen beschreven bij meisjes met LS. Zorgverleners dienen zich bewust te zijn van de diagnostische valkuilen van gepigmenteerde vulvaire laesies, vooral in een achtergrond van LS, waarbij er mogelijk overdiagnose is van melanomen.

AFSLUITEND

Een aanzienlijk deel van de vulvaire- en peniele problematiek op kinder- en adolescentenleeftijd kan met gedegen basiskennis en een kindvriendelijke omgeving in de eerste en tweede lijn gediagnosticeerd en behandeld worden. Complexe proble-

matiek en onderzoek verdient samenwerking van experts van verschillende disciplines (dermatoloog, uroloog, gynaecoloog en kinderarts).

Om de zorg voor deze groep te optimaliseren, hebben we in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis een gespecialiseerd anogenitaal kindersprekhuur onder leiding van een (kinder-) dermatoloog, een kindergynaecoloog en kinderuroloog. In een kindvriendelijke omgeving wordt getracht een behandeling op maat aan te bieden.

LEERPUNTEN

- Er zijn verschillen in de (ano)genitale anatomie van de vulva en penis van een kind ten opzichte van een volwassene.
- De vulva is pas uitgerijpt bij ongeveer 18-jarige leeftijd.
- In de eerste levensjaren van de jongen is er sprake van een fysiologische phimosis.
- Zorg te allen tijden voor een kindvriendelijke en veilige benadering en omgeving.
- Bij kinderen lijkt LS meer voor te komen bij jongens dan bij meisjes.
- De behandeling van LS bij kinderen is gelijkend aan die van volwassenen.
- De prognose bij kinderen met LS is niet goed bekend, doch onderhoudsbehandeling is bij zowel meisjes als jongens aan te bevelen.
- Kruisbestuiving en samenwerking tussen dermatoloog, uroloog, gynaecoloog en kinderarts verdienen gestimuleerd te worden.

TREFWOORDEN

lichen sclerosus bij kinderen / jongens / meisjes - anatomie vulva meisje - anatomie penis jongen - anogenitale (huid) aandoeningen

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstremgeling, echter ik heb deelgenomen aan de richtlijn lichen sclerosus voor het hoofdstuk kinderen. Ook is er in dit huidige artikel sprake van 'expert opinion'.

LITERATUUR

1. Morrel B, Mendels EJ, ten Kate-Booij MJ. Vulvovaginale klachten bij kinderen en adolescenten. De meerwaarde van een kindervulvapati. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie*. (133):april 2020.
2. Brodie KE, Grantham EC, Huguelet PS, Caldwell BT, Westfall NJ, Wilcox DT. Study of clitoral hood anatomy in the pediatric population. *J Pediatr Urol*. 2016 Jun;12(3):177.
3. Mauskar MM, Marathe K, Venkatesan A, Schlosser BJ, Edwards L. Vulvar diseases: Conditions in adults and children. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1287-1298.

4. Richtlijn voorhuidpathologie NVU 2020.
5. Richtlijn Lichen Sclerosus NVDV 2021.
6. Mauskar MM, Marathe K, Venkatesan A, Schlosser BJ, Edwards L. Vulvar diseases: Approach to the patient. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1277-1284.
7. Kumar KS, Morrel B, van Hees CLM, van der Toorn F, van Dorp W, Mendels EJ. Comparison of lichen sclerosus in boys and girls: A systematic literature review of epidemiology, symptoms, genetic background, risk factors, treatment, and prognosis. *Pediatr Dermatol.* 2022 May;39(3):400-408.
8. Li J, Deng C, Peng Q. Underestimation of genital lichen sclerosus incidence in boys with phimosis: results from a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(11):1245-1250.
9. Sultan M, El-Shazly M, Elsherif E, Younes S, Selim M. Role of urethral plate and fossa navicularis biopsies in the detection of balanitis xerotica obliterans in boys undergoing redo hypospadias repair. *Arab J Urol.* 2017;15(4):326-330.
10. Kiss A, Csontai A, Pirót L, Nyirády P, Merksz M, Király L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol.* 2001;165(1):219-220.
11. Folaranmi SE, Corbett HJ, Losty PD. Does application of topical steroids for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans) affect the rate of circumcision? A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2018;53(11):2225-2227.

CORRESPONDENTIEADRES

Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Infectious Emergencies in Dermatology

O. Chosidow

Infectious Emergencies in Dermatology are important to consider, and the 'clinical eyes of dermatologists' may save lives and decrease potential morbidities and sequelae of numerous conditions, such as necrotising soft-tissue infections, severe erythema multiforme, purpura fulminans, infective endocarditis, invasive aspergillosis, monkeypox infection, crusted scabies.

NECROTISING SOFT-TISSUE INFECTIONS (NSTI)

Case-Report

A 53-year-old patient without any past medical history presented the 16/09/2022 cough, fever and myalgia. During the night of 17 to 18/09, a left leg erythema with severe pain was noticed and, the 18th, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (self-medication) were taken. The 19th left leg oedema and pain worsened. At the emergency room, hypotension, hypothermia and pain - requesting morphin for the control - were noted, leading to ICU admission. A septic shock was diagnosed, and noradrenalin (15mg/h) administered. Eight hours after admission, a typical presentation of NSTI of the leg appeared. The patient went urgently to the operative room for a large debridement of the leg and finally recovered from a Group A *Streptococcus* (GAS) NSTI with septic shock.

Main features of NSTI

We just published a seminar devoted to NSTI in the *Lancet Infectious Diseases* and the main features are summarized here. [1]

Beyond the classical classifications of NSTI, - historical, microbiological, anatomical -, we suggest to use a more pragmatical classification based on a key question: *Is the soft-tissue infection presenting by the patient necrotising and therefore requesting urgent surgery?* This approach should increase the knowledge of NSTI among care givers and decrease both mortality and morbidities by shortening time to surgery (see below). Fifteen years ago, an epidemiological study showed that a recent blunt trauma was a risk factor for GAS NSTI. Experimentally, it was demonstrated that a mild nonpenetrating muscle injury would increase vimentin expression which is the receptor for GAS. [2] Pharyngeal carriage of *Streptococcus* might be an endogenous portal of entry of NSTI. [3] NSAIDs are suspected for a long time to be a risk factor for NSTI, based on case-reports, series and case-control studies which were unable to avoid the protopathic bias, i.e., NSAIDs

are more frequently taken because of the initial severity of the condition. [1] However, vimentin may experimentally tether circulating GAS and NSAIDs would enhance the process or mask the initial signs and symptoms of NSTI, delaying its early recognition. [4] Finally, both French and UK authorities made a note of concern regarding the use of NSAIDs in skin and soft tissue infections.

Incidence of NSTI is around 4/100,000 inhabitants/year and a significant decrease was observed during the Covid-19 lockdown period, probably due to hygiene measures and physical distancing (<https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2019-to-2020-season>). For note, a current alert is ongoing regarding invasive GAS infections in Europe.

Each following sign or symptom should evoke NSTI [1]:

necrosis of the skin, crepitation, cyanic/livedoid areas (figure 1), hypoesthesia, rapid extension of signs, - especially despite appropriate antibiotics-, intense pain, lameness and, for sure sepsis-related manifestations.

Ideally, patients with NSTI should be referred to expert centers managing at least 3 NSTI per year as a subsequent reduction of mortality was demonstrated in those settings. [5] Moreover, a time to surgery < 6 hours / < 12 hours confirmed that time is of the essence when managing NSTI. [6] A second-look may be necessary in some situations. Finally, an algorithm for multidisciplinary management of NSTI has been established. [1] A series of 61 patients presenting Fournier's gangrene (abdominoperineal NSTI) came up recently, highlighting that the portal of entry should be systematically searched, including in the mid-term, as Crohn's disease, colic cancer, digestive fistula, urological neoplasia or infection ... self-injections of slimming products purchased on the internet! [7,8]

Finally, all NSTI are not related to bacteria: cryptococcal, mucor, *Histoplasma capsulatum*, ... Pyoderma gangrenosum can be misleading.

Professor of Dermatology

- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France
- GrIDIST (Groupe Infectiologie Dermatologique et Infections Sexuellement Transmissibles), French Society of Dermatology, Paris, France



Figure 1. Typical cyanic and live-doid areas of a patient presenting NSTI of the leg.

SEVERE ERYTHEMA MULTIFORME (EM)

All dermatologists know that the diagnosis of EM is in the rings. [9] However, in a retrospective series, it was shown that signs and symptoms of *Mycoplasma pneumoniae*-related EM (MP-related EM) (n=33) have a distinctive presentation compared with non-MP-related EM (n=100) with more diffuse and atypical targets, more mucositis and respiratory sequelae. [10] Histology data showed an epidermal necrolysis pattern. The link with MIRM (*M pneumoniae*-Induced Rash and Mucositis), recalled RIME (Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption), should be discussed. [11] Other infectious agents inducing EM were recently described such as SARS-CoV-2 and adenovirus. Major EM is defined by the involvement of 2 mucous membranes. In fact, we believe that a single involvement of the mouth may also lead to severe EM in case of impairment of food intake/weight loss, intense pain. Although rare, sequelae may occur in severe EM.

We conducted a retrospective survey in France showing that the use of corticosteroids in the acute phase of severe EM, aiming to better control signs and symptoms, may differ from center to center. [12] A randomized controlled trial will be conducted soon in that setting comparing a short cure of corticosteroids, either oral or IV, to placebo.

Chronic EM is defined by recurrent or persistent course of the disease. Antivirals should be used first-line (for instance, valaciclovir 500 mg twice a day for 3-6 months at least). Thalidomide 50-100 mg/day is a main second-line drug in patients presenting more than 3 episodes. In case of failure or side-effects, alternatives include lenalidomide, dapsone, immunosuppressive drugs, rituximab, JAK inhibitors, IVIG. [13]

OTHER EXAMPLES OF INFECTIOUS EMERGENCIES IN DERMATOLOGY

Purpura fulminans is characterized by the association of a sudden and extensive purpura together with an acute circulatory failure. Skin biopsy PCR may be very useful for rapid microbiological diagnosis, e.g., *Neisseria meningitidis* or *Streptococcus pneumoniae*. [14]

Dermatological manifestations of infective endocarditis include conjunctival hemorrhage, purpura, Osler node, Janeway lesion. We found a correlation between the presence of cutaneous lesion and the occurrence of cerebral emboli, leading to systematic CT scan imaging accordingly. [15]

Any skin lesion occurring in an immunosuppressed patient,

especially with fever, should be biopsied and investigated microbiologically for various strains. In a retrospective multicenter study of the French-invasive Aspergillosis registry, we found that cutaneous manifestations of this fungal infection may be various. [16]

In a multicenter series of 528 monkeypox patients involving 16 countries, 13% were hospitalised, mostly for severe anorectal pain. No deaths occurred. [17]

Crusted scabies is highly contagious leading to epidemics and may have detrimental consequences in the elderly, such as dehydration and albumin loss. [18] In low and middle-income countries, scabies-related impetigo may lead to severe complications such as glomerulonephritis, rheumatic fever or NSTI which are prevented by mass drug administration using oral ivermectin. [19,20]

CONCLUSIONS

Dermatologists are crucial for the management of infectious emergencies (and non-infectious as well) in acutely ill patients presenting with skin lesions.

LEARNING POINTS / TAKE HOME MESSAGES

- NSTI early recognition is key for shortening time to surgery/improving mortality and morbidities
- Portal of entry of Fournier's gangrene should be systematically searched, including at mid-term
- The use of corticosteroids in severe EM has not yet been demonstrated and a RCT is mandatory
- A brain CT scan should be performed in patients with infective endocarditis presenting with skin lesions
- In low and middle-income countries, impetigo-related scabies and subsequent bacterial complications may be prevented by oral ivermectin through a mass drug administration program.

KEYWORDS

necrotising soft-tissue infection - Fournier's gangrene - erythema multiforme - purpura fulminans - crusted scabies

ACKNOWLEDGEMENTS

To Dr Camille Hua and Prof Nicolas de Prost

REFERENCES

- Hua C, Urbina T, Bosc R, et al. Necrotising soft tissue infections. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:e81-e94.
- Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2006;193:1685-92.
- Charpentier C, Kouby F, Hua C, et al. Group B streptococcal necrotizing soft-tissue infection: Role of pharyngeal and perineal carriage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e227-8.
- Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Lieber RL, Bryant AE. Muscle injury, vimentin expression, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs predispose to cryptic group A streptococcal necrotizing infection. *J Infect Dis.* 2008;198:1692-8.
- Audureau E, Hua C, de Prost N, et al. Mortality of necrotizing fasciitis: relative influence of individual and hospital-level factors, a nationwide multi-level study, France, 2007-12. *Br J Dermatol.* 2017;177:1575-82.
- Nawijn F, Smeeing DPI, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2020;15:4.
- Mongereau M, Hua C, Urbina T, et al. Abdominoperineal necrotizing soft tissue infection: A single-center retrospective study of 61 patients including short and medium-term source of infection check. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov 14. doi: 10.1111/jdv.18729.
- Grodner C, Bernigaud C, Lapadula S, et al. Health-products e-sale should be regulated: A case of necrotizing soft tissue infection of the abdomen linked to self-injection of slimming products purchased on the internet. *Int J Dermatol.* 2022;61:e52-4.
- Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Chosidow O. The diagnosis is in the rings. *BMJ.* 2017;359:3817.
- Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Clinical and histological features of *Mycoplasma pneumoniae*-related erythema multiforme: A single center series of 33 cases compared to 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:110-7.
- Tian J, Zhu T, Xiao Y. A 6-year-old boy with cough, mucositis, and vesiculobullous skin lesions *JAMA.* 2022;328:2265-6.
- Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, et al. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. *Br J Dermatol.* 2018;179:1009-11.
- Murphy MJ, Gruenstein D, Wang A, et al. Treatment of persistent erythema multiforme with janus kinase inhibition and the role of interferon gamma and interleukin 15 in the pathogenesis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1477-82.
- de Risi-Pugliese T, Servy A, Decousser JW, et al. Skin biopsy PCR for rapid microbiological diagnosis in patients with purpura fulminans. *Br J Dermatol.* 2017;177:e154-5.
- Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:494-500.
- Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Housz-Oro S, et al. Cutaneous invasive aspergillosis: Retrospective multicenter study of the French invasive-aspergillosis registry and literature review. *Medicine* 2015;94:e1018.
- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries — April–June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387:679-91.
- Chosidow O. Clinical practice: Scabies. *N Engl J Med.* 2006;354:1718-27.
- Thean LJ, Jenney A, Engelman D, et al. Hospital admissions for skin and soft tissue infections in a population with endemic scabies: A prospective study in Fiji, 2018–2019. *PLOS Negl Trop Dis.* 2020;14:e0008887.
- Thean LJ, Romani L, Engelman D, et al. Prevention of bacterial complications of scabies using mass drug administration: A population-based, before-after trial in Fiji, 2018–2019. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022 Mar 22;22:100433. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100433.

CORRESPONDING AUTHOR

Olivier Chosidow

E-mail: olivier.chosidow@aphp.fr



Antistolling en huidchirurgie

B.A.R. Boone

Huidchirurgie heeft doorgaans een gunstig veiligheidsprofiel. Het bleedingsrisico in de pre- en postoperatieve periode schommelt rond 1%. Bleeding is evenwel een gevreesde complicatie gezien het leidt tot de vorming van een hematoom wat op zijn beurt kan leiden tot ernstige chirurgische complicaties als wondinfectie, dehiscentie, necrose en suboptimale littekenvorming. Dit bleedingsrisico is het hoogst bij patiënten onder behandeling met anticoagulantia en anti-aggregantia. Patiënten met een voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie, longembolie, myocardinfarct, cerebrovasculair incident, diepe veneuze thrombose alsook na het plaatsen van stents, worden langdurig behandeld met antithrombotische middelen en zij vertegenwoordigen een groot aandeel van de dermatoloog zijn patiëntenpopulatie.

WERKINGSMECHANISME ANTITHROMBOTICA

De aanpak van antithrombotische middelen in kader van huidchirurgie is de laatste jaren complexer geworden door de introductie van nieuwe klassen antithrombotica. Om een beter inzicht te krijgen in hun werking is het zinvol de hemostatische cascade bij weefselbeschadiging voor ogen te houden. Bij beschadiging van een bloedvat treedt een gelokaliseerde klonter op om bloedverlies tegen te gaan en herstel toe te laten. Eens het endotheel beschadigd wordt, treedt adhesie en activatie van bloedplaatjes op. De von Willebrandfactor bindt de bloedplaatjes via hun GPIIb receptor aan het subendotheliaal collageen. De bloedplaatjes secreteren thromboxane A₂, ADP en thrombine wat leidt tot de expressie van GPIIb-IIIa receptoren op het oppervlak van de bloedplaatjes. Deze binden fibrinogeen en zorgen zo voor een verbinding met de nabije bloedplaatjes. Dit proces van aggregatie kan worden geïnhibeed op verschillende manieren. Zo vermindert acetylsalicylzuur (bv Asaflow®, Cardioaspirine®) de synthese van thromboxane terwijl thiënoprydines (bv Plavix®, Ticlid®, Brilique®) ADP-binding verhinderen via de blokkade van P2Y₁₂-receptoren. Dipyridamol (Persantine®) veroorzaakt dan weer een stijging van cAMP in bloedplaatjes wat de aggregatie tegengaat. Antagonisten van GPIIb-IIIa receptoren worden intraveneus toegediend in acute situaties. Het proces van plaatsjesaggregatie kan gemonitord worden a.d.h.v. de bleedingstijd. Naast het proces van aggregatie vindt ook coagulatie plaats. De stollingscascade is een sequentie van enzymatische reacties die uiteindelijk leidt tot omzetting van fibrinogeen tot fibrine met versteviging van de plaatjesplug tot een klonter. De stollingsfactoren circuleren als inactieve pro-enzymen en worden tijdens de stolling geactiveerd door reeds geactiveerde factoren welke hoger in de cascade zitten. Factor X speelt een cruciale rol door omzetting van prothrombine tot thrombine. Thrombine zet op zijn beurt fibrinogeen om tot fibrine. Antithrombine III heeft een controlerende rol via neutralisatie van thrombine waardoor de omzetting tot fibrine wordt geïnhibeed. Anticoagulantia remmen de stollingsca-

cade en dit via verschillende mechanismen. Zo binden heparines (bv Clexane®, Fraxiparine®) aan antithrombine III met een versnelde neutralisatie van de stollingscascade tot gevolg. Heparines hebben zeer snel effect en dit binnen de 20 à 60 minuten na subcutane toediening. Vitamine K-antagonisten (bv Marevan®, Sintrom®, Marcoumar®) interfereren met de hepatische synthese van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. Het effect stelt zich in over verloop van 4 tot 14 dagen en wordt gemonitord adhv de prothrombinetijd. Deze wordt uitgedrukt als INR (international normalized ratio). Men streeft doorgaans naar een INR van 2 à 3. De halfwaardetijd van vitamine K-antagonisten varieert tussen 10 en 140 uur. In tegenstelling tot vitamine K-antagonisten, hebben de directe orale anticoagulantia of DOAC's waaronder thrombine inhibitoren (Pradaxa®) en factor Xa inhibitoren (bv Xarelto®, Eliquis®, Lixiana®) een snel antistollingseffect dat zich instelt binnen de 12 uur.

WANNEER ANTITHROMBOTICA ONDERBREKEN

De richtlijnen en adviezen inzake het stoppen en herstarten van anticoagulantia en anti-aggregantia bij heelkunde worden gestuurd door het chirurgisch bleedingsrisico, het risico op thrombo-embolische complicaties en de klasse van het antithromboticum.

Bloedingsrisico

Als algemene regel mag worden gesteld dat het risico op bleeding tijdens een dermatologische ingreep laag is. Dit risico is verhoogd wanneer de verwachte defectgrootte groter dan 4-5 cm zal zijn, bij een ingreep in de periorbitale, nasale of periorale regio, bij sluiten d.m.v. een ent of flapreconstructie, bij geplande sluiting door de plastisch chirurg en bij Mohs' chirurgie.

Thrombo-embolisch risico

Het risico op een thrombo-embolisch incident is hoog bij een patiënt met een kunstklep, voorkamerfibrillatie, een

MD, PhD, Dermatologie, UZ Gent

Tabel 1. Overzicht van antithrombotica

Klasse	Merknaam	Werkingsmechanisme	T ^{1/2}
Anti-aggregantia			
Acetylsalicylzuur	Asaflow	Irreversibele inhibitie van COX in bloedplaatjes	3u
	Cardioaspirine	waardoor verminderde vorming van tromboxane A2	
P2Y₁₂ receptorantagonisten			
Irreversibel (Thiënoprydines)		Blokkade van P2Y ₁₂ -receptoren en remming van ADP	
Clopidogrel	Plavix		6u
Ticlopidine	Ticlid		
Prasugel	Efient		2-15u
Reversibel			
Ticagrelor	Brilique		6-8u
Dipyridamol			
	Persantine	Inhibitie van fosfodiësterase met verminderde afbraak van cAMP in bloedplaatjes en vasodilatatie	10u
+ Acetylsalicylzuur	Aggrenox		3u
Antagonisten GPIIb-IIIa R			
Eptifibatide	Integrilin	Blokkade van GP IIb-IIIa receptoren	
Tirofiban	Aggrastat		
Anticoagulantia			
Heparine		Binding aan ATIII met activatie tot gevolg	
Niet gefractioneerd	Heparine Leo		40-90min
LMW heparines			240min
Nadroparine	Fraxiparine		
Enoxaparine	Clexane		
Vit K antagonist			
Warfarine	Marevan	Inhibitie van vitamine K reductase waardoor stollingsfactoren II, X, IX en VII niet worden geactiveerd	40u
Acenocoumarol	Sintrom		10-24u
Fenprocumon	Marcoumar		140u
DOAC			
Thrombine inhibitoren		Selectieve inhibitie van thrombine	
Dabigatran	Pradaxa		12-14u
Factor Xa inhibitoren		Selectieve inhibitie van geactiveerde factor Xa	
Rivaroxaban	Xarelto		9-11u
Apixaban	Eliquis		12u
Edoxaban	Lixiana		10-14u

voorgeschiedenis van een cardiaal of systemisch embol, een recente diepe veneuze thrombose of longembol (<3 maanden geleden) en een perifere bypass met voorgeschiedenis van thrombose.

Klasse antithromboticum

Acetylsalicylzuur

De meeste studies tonen aan dat de inname van aspirine geen onafhankelijke risicofactor is voor het optreden van bloeding tijdens een dermatologische ingreep. Echter, het risico op het

optreden van een thrombo-embolisch insult bij hoog-risicopatiënten is reëel wanneer de behandeling wordt onderbroken. Doorgaans wordt dus aanbevolen de inname van aspirine niet te onderbreken tenzij het wordt gebruikt als primaire preventie.

P2Y₁₂ receptorantagonisten

Het bloedingsrisico tijdens dermatologische interventies is aangetoond hoger te zijn bij inname van Clopidogrel (Plavix®), zeker indien het wordt gecombineerd met acetylsalicylzuur of warfarine.

In geval de medicatie wordt ingenomen omwille van een recent acuut coronair syndroom (< 6 maanden), een recente percutane transluminale coronaire angioplastiek met plaatsing van een bare metal stent (< 3 maanden) of een recente percutane transluminale coronaire angioplastiek met plaatsing van een drug eluting stent (< 6 maanden), wordt geadviseerd de ingreep uit te stellen tot 12 maanden na het incident, tenzij ze levensnoodzakelijk is. In dat geval wordt de medicatie niet onderbroken tijdens chirurgie. Bij inname van P2Y12 receptorantagonisten omwille van andere indicaties dan hierboven beschreven, kan overwogen worden de medicatie tijdelijk te onderbreken. Doorgaans wordt de inname van P2Y12 receptorantagonisten niet onderbroken bij dermatologische ingrepen.

Dipyridamol

Het effect op het bloedingsrisico bij dermatologische ingrepen is niet bestudeerd.

Vitamine K antagonist

De inname van vitamine K antagonist doet het risico op per- en postoperatieve bloeding bij huidchirurgie toenemen. Dit risico is afhankelijk van de INR. Doorgaans wordt gestreefd naar een preoperatieve INR tussen 2 en 2.5 met een bovengrens van 3.5. Er wordt geadviseerd de INR te controleren 2 à 3 dagen voor de ingreep. In geval deze te hoog is, wordt aangeraden de ingreep uit te stellen, de medicatie enkele dagen te staken en een hercontrole uit te voeren. In geval het bloedingsrisico hoog wordt ingeschat, kan een tijdelijke onderbreking van de medicatie worden overwogen. Echter doorgaans is dit binnen het gebied van huidchirurgie niet nodig.

DOAC

Het gebruik van deze klasse anticoagulantia in de perioperatieve periode van dermatologische ingrepen is nog niet uitgebreid bestudeerd. Retrospectieve studies suggereren geen toename van het bloedingsrisico tenzij ze worden gecombineerd met acetylsalicylzuur. Het thromboserisico bij onderbreking zou verwaarloosbaar zijn. Voorlopig zijn nog geen concrete richtlijnen voorhanden voor het al dan niet onderbreken van deze medicatie bij een dermatologische ingreep.

HOE ANTITHROMBOTICA ONDERBREKEN

Acetylsalicylzuur

Er wordt geadviseerd de inname van aspirine te onderbreken 7 tot 10 dagen voor de ingreep en opnieuw te herstarten 12 tot 24 uur postoperatief. Er is geen nood aan overbrugging d.m.v. heparine.

P2Y12 receptorantagonisten

Deze medicatie wordt gestaakt 3 tot 7 dagen voor de ingreep en herstart 12 tot 24 uur na chirurgie. Indien ze worden gecombineerd met acetylsalicylzuur, wordt geadviseerd de inname van acetylsalicylzuur te continueren. Er is geen nood aan overbrugging d.m.v. heparine.

Dipyridamol

Voor dipyridamol gelden dezelfde regels als voor acetylsalicylzuur.

Vitamine K antagonist

Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico worden vitamine K antagonist onderbroken 4 tot 7 dagen voor de ingreep. Afhankelijk van het thrombo-embolisch risico worden vanaf 3 dagen voor de ingreep laag moleculair gewichtsheparines toegediend via subcutane weg in profylactische (laag thrombo-embolisch risico) of therapeutische (hoog thrombo-embolisch risico) dosissen. De laatste dosis wordt toegediend 12 tot 24 uur vóór heilkunde. Het effect van laag moleculair gewichtsheparines kan gemonitord worden adhv de geactiveerde thromboplastine tijd (aPTT) of anti-Xa activiteit, echter dit is slechts in heel specifieke situaties geïndiceerd. Vanaf 12 uur na de ingreep worden de laag moleculair gewichtsheparines opnieuw gestart. De vitamine K antagonist wordt herstart 1 dag na de ingreep en dit aan het gebruikelijk schema (geen oplaaddosis). Een INR-controle dient 4 tot 6 dagen later te worden verricht en eens de INR ≥ 2 is gedurende minstens 2 dagen mogen de laag moleculair gewichtsheparines worden gestaakt.

DOAC

Bij het onderbreken in het kader van een chirurgische ingreep zijn het bloedingsrisico alsook de nierfunctie bepalend in het tijdstip waarop men de medicatie dient te staken en dit varieert tussen 1 tot 5 dagen. Er is geen nood aan overbrug-

SAMENVATTING

Dermatologen voeren frequent heilkundige ingrepen uit. Hierbij dient steeds het bloedingsrisico in acht genomen te worden. Dit bloedingsrisico is aanzienlijk verhoogd bij patiënten die behandeld worden met antithrombotica. De klassen antithrombotica waarmee de dermatochirurg voornamelijk in aanraking komt zijn acetylsalicylzuur, P2Y12 receptorantagonisten, vitamine K-antagonisten en DOAC's. Op basis van het bloedings- en thromboserisico van de individuele patiënt alsook de specifieke kenmerken van het product dient te worden beslist of onderbreking bij een geplande dermatochirurgische ingreep wenselijk is. Doorgaans is dit niet het geval al zijn er specifieke situaties waarin het toch eerder aangewezen is dit wel te doen. Op dat ogenblik is overleg met de huisarts of behandelend specialist aangewezen gezien de complexiteit van de richtlijnen.

TREFWOORDEN

anti-aggregantia – anticoagulantia - huidchirurgie

KEYWORDS

Antiplatelets – anticoagulants - dermatologic surgery

gingsbehandelingen. De medicatie kan opnieuw herstart worden eens complete hemostase is bekomen, doorgaans 24 tot 48 uur na de ingreep. Indien orale therapie niet mogelijk is onmiddellijk postoperatief worden tijdelijk laag moleculaire gewichtsheparines toegediend in profylactische of therapeutische dosissen, afhankelijk van het bleedings- en thrombose-risico.

CONCLUSIE

Antistollingsmedicatie wordt doorgaans niet onderbroken bij dermatologische ingrepen gezien het optreden van een thrombo-embolisch incident een veel ernstigere complicatie is dan het optreden van een oppervlakkige bloeding. Wanneer wordt besloten dat de medicatie toch dient onderbroken te worden, is het raadzaam de patiënt hiervoor te verwijzen naar zijn huisarts of cardioloog gezien het voortdurend evoluerende landschap van de beschikbare preparaten en de complexiteit van de richtlijnen.

LITERATUUR

1. Iyengar S, Yeager DG, Cohen JL, Ozog DM. Update and review of bleeding considerations in dermatologic surgery: anticoagulants and antiplatelets; *Dermatolog Surg.* 2020;46:192-201.
2. Siscos SM, Neill BC, Hocker Singh A, Hocker TLH. Thrombotic complications with interruption of direct oral anticoagulants in dermatologic surgery; *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:425-31.
3. Buninck CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery; *Dermatol Ther.* 2011;24(6):537-550.
4. Praktische aanbevelingen voor het gebruik van antiplaatjes-middelen en anticoagulantia. Universitair Ziekenhuis Gent, januari 2018.

CORRESPONDENTIEADRES

Barbara Boone

E-mail: barbara.boone@ugent.be



Visiedocument als inspiratiebron

Bureau NVDV | Fotografie: Suzanne van de Kerk / Privécollectie

Begin maart presenteerde de NVDV haar Visiedocument tijdens de Algemene Ledenvergadering in Ermelo. Wat beoogt de NVDV met dit document? Wat hebben individuele dermatologen eraan? Tegen welke problemen liepen de auteurs aan? Colette van Hees en Birgitte Visch, voormalig én huidig bestuursvoorzitter, spreken zich hierover uit. Ze klinken verrassend eensluidend, al zijn er ook nuanceverschillen. De een wikt en weegt haar woorden, waar de ander makkelijker toegeeft aan de verleiding tot stellingname. Zij maken duidelijk wat het Visiedocument niet is: het is geen naslagwerk, geen opsomming van oplossingen of zelfs maar een actielijst. "Het Visiedocument moet vooral dermatologen inspireren om met zijn allen bij te dragen aan de ontwikkelingen van ons mooie vak, ook in turbulente beleidstijden als het huidige."

Er is lang over het Visiedocument nagedacht en zeker zo lang aan gewerkt. Wat was voor het bestuur de reden een visiedocument op te stellen?

Voor Van Hees luidde het vertrekpunt: "Het is verstandig om, af en toe, stil te blijven staan en te reflecteren op het huidige tijdsgewricht. Het is o zo verleidelijk je te laten voortjagen door de waan van de dag. Die drang maakt dat je het zicht verliest op waar het in de dermatologie écht om gaat en in welke richtingen het vak zich zou kunnen ontwikkelen. Wij zien het Visiedocument als een waardevolle beschrijving van de huidige stand van zaken. Alleen al omdat de wereld er vandaag de dag geheel anders uit ziet dan pakweg drie jaar geleden." Visch vult aan: "Daarnaast is het een manier om een stip op de horizon te plaatsen. Inclusief het benoemen van ijkpunten plus uitdagingen waar bijvoorbeeld het Integraal Zorgakkoord ons voor stelt. Dat lef moeten we hebben. Er is", zegt zij met nadruk, "niets mis met het tonen van ambitie".

BEHAPBAAR EN DUIDELIJK

Wat willen jullie ermee bereiken?

"We hopen dat onze leden hier in de praktijk iets aan hebben, dat ze zich hierin kunnen herkennen, dat het hen helpt in hun regionale setting én dat ze bereid zijn om mee te denken over nieuwe ontwikkelingen. Daarnaast hebben we geprobeerd de materie zodanig aantrekkelijk te presenteren dat het geheel, ondanks de complexiteit van alle maatschappelijke tendensen, prettig te lezen is. Behapbaar en duidelijk". Dat antwoord verklaart ook de opvallende vormgeving van het Visiedocument: geen ellenlange tekst maar een soort magazine met voorbeelden en meer informatie, inclusief verwijzing naar onderliggende literatuur. Beiden beklemtonen daarbij ook de waardevolle inbreng van Loes Schouten die als externe deskundige het proces begeleidde.

Voor een visiedocument is vooral draagvlak nodig. Hoe heeft het projectteam dit draagvlak willen realiseren?

"We vertegenwoordigen niet his master's voice, we hebben de wijsheid niet in pacht. Daarom hebben we de concepttekst onder anderen voorgelegd aan onze domeingroepen,



Colette van Hees: "Hoe kunnen we optimale zorg realiseren met het beperkte aantal dermatologen dat er is?"

die immers beschikken over bovengemiddelde expertise van deelgebieden van de dermatologie. Daarnaast hebben we enkele erkend kritisch meelezers de tekst voorgelegd. Het Visiedocument wil een boodschap uitdragen namens alle dermatologen en niet namens het bestuur of de auteurs."

KERNSTATEMENTS EN DILLEMA'S

De tekst is opgehangen aan vijf statements. Waarom die keuze?

"Enerzijds zou men kunnen betogen dat formuleringen als 'De juiste zorg op de juiste plek', 'netwerkgang' en het modernere 'passende zorg' modieuze kreten zijn. Echter, één van de kernvragen die we probeerden te beantwoorden luidt: 'Wie doet wat, waar, en waarom?' En dat is feitelijk weinig meer dan



Birgitte Visch: "Op lastige maatschappelijke vragen moeten we als NVDV een antwoord zien te vinden."

een herformulering van 'de juiste zorg op de juiste plek'. Hoe je het ook wendt of keert: dat zijn nu eenmaal beleidsvisies in Nederland waar we als vereniging mee te maken hebben, en waar we een antwoord op moeten zien te vinden. Vandaar de keuze voor enkele kernstatements".

Wat was inhoudelijk het punt dat de meeste discussie opleverde?

"Het grootste probleem is vervat in de vraag: 'Wat is de meest optimale zorg?' Want we willen dat iedereen die zorg krijgt die men nodig heeft. Maar hoe kunnen we dat realiseren met het beperkte aantal dermatologen dat er is? En hoe kunnen we dat voor een deel 'op afstand' doen, bijvoorbeeld thuis, via tele-dermatologie of door veel van de alledaagse zorg over te laten aan huisartsen. Waar huisartsen, zoals bekend, al overbelast zijn. Op die lastige maatschappelijke vragen moeten we als NVDV een antwoord zien te vinden. Of beter gezegd: verschillende antwoorden, want er is niet één finale totaaloplossing. Regionaal kan men, al naar gelang de situatie, hiervoor een eigen modus of model proberen te vinden. In die zin mogen leden het Visiedocument ook beschouwen als een inspiratiebron."

Wat is in jullie ogen de kernboodschap van het visiedocument?

"Dat we als dermatologen vooral flexibel moeten zijn. Ons vak ontwikkelt zich razendsnel, we moeten niet bang zijn om oude gewoontes los te laten opdat we nieuwe kansen kunnen grijpen. En dat we aios en jonge dermatologen moeten meenemen en de ruimte moeten geven. De passie voor de dermatologie is onverminderd groot terwijl de werk-privébals verschuift. Bij een toenemende zorgvraag en afnemende capaciteit is het aan ons als beroepsgroep hier een afdoende organisatiemodel voor te bieden." Visch: "En met de NVDV bedoel ik ook de individuele leden. Want de vereniging, dat zijn we allemaal. Ik hoop vooral dat ook jonge dermatologen zich actief en vrijwillig willen blijven inzetten voor ons vak."

Zijn er nog punten die jullie, achteraf gezien, persoonlijk toch graag opgenomen had willen zien?

"Al besef ik dat het nauwelijks mogelijk is, ik had graag meer concrete oplossingen willen aanreiken", aldus Van Hees. "Toch denk ik dat de tekst de dermatoloog kan inspireren, en dat is de bedoeling. We mogen echt trots zijn op ons vak". Visch gebruikt de vraag voor een vurig pleidooi voor behoud van de breedte van het vak. "Dermatologie is zo breed en divers dat we dit moeten koesteren. Het is prachtig om een liefde te ontwikkelen voor een bepaald onderdeel van het vak, maar koester vooral de breedte ervan. Het ene sluit het andere namelijk niet uit."

Zowel Visch als Van Hees zijn tevreden over het document. "Het document staat met beide benen in de klei van de dagelijks praktijk en draagt hopelijk bij aan de bewustwording van onze leden van welke problemen zich voordoen en hoe wij die eendrachtig – dus samen met de leden – kunnen aanpakken. Je kunt de windrichting niet veranderen, maar wel de stand van de zeilen." Het is inmiddels ruim drie jaar geleden dat bij Van Hees de wens en het gevoel van noodzaak voor het formuleren van een visie kwam bovendrijven. Corona kwam er tijdelijk tussen en bood tegelijkertijd nieuwe inzichten. Een nieuw Visiedocument, te schrijven over een paar jaar, laat zij echter aan zich voorbijgaan. Net als Visch: "Deze klus zit erop. Het is tijd om doelen verder in praktijk te brengen en uiteindelijk het stokje over te dragen."

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



NVDV-standpunt

Voorschrijven baricitinib bij volwassen patiënten met ernstige alopecia areata

Domeingroep Haren en nagels

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de richtlijncommissie Alopecia areata van de NVDV. Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib bij volwassen patiënten met alopecia areata.

ACHTERGROND

Janus kinase (JAK) remmers vormen een nieuwe klasse van zogenaamde 'small molecules' die aangrijpen op verschillende cytokine cascades die betrokken zijn bij diverse inflammatoire aandoeningen. De JAK familie bestaat uit 4 enzymen (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2); remming van één of meer van deze enzymen leidt tot remming van de JAK-STAT-signaleringsroute. Verschillende cytokines die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van alopecia areata (AA), zoals interferon gamma en IL-15 maken gebruik van de JAK signaleringsroute. [1] Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STATs verminderd wordt.

SAMENVATTING VAN EFFECTIVITEITSDATA VAN BARICITINIB BEHANDELING.

Het effect en de veiligheid van baricitinib bij alopecia areata is onderzocht in één adaptieve fase II/III studie (BRAVE-AA1) en één fase III-studie (BRAVE-AA2). De resultaten werden gezamenlijk gepubliceerd in één publicatie [1]. Het risico op bias was laag: beide studies waren gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies.

Patiënten werden in beide fase III-studies gerandomiseerd naar placebo, 2 mg of 4 mg baricitinib met een onderzoeksperiode van 36 weken. Volwassen vrouwen van 18 tot 70 jaar en volwassen mannen van 18 tot 60 jaar, met een huidige episode van ernstige alopecia areata van langer dan 6 maanden werden geïncludeerd. Ernstig haarverlies werd gedefinieerd als haarverlies dat $\geq 50\%$ van de hoofdhuid omvatte. Patiënten met een huidige episode van langer dan 8 jaar kwamen niet in aanmerking, tenzij er de afgelopen 8 jaar episoden van hernieuwde haargroei waren waargenomen op de aangedane delen van de hoofdhuid.

In beide studies was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat in week 36 een SALT-score van ≤ 20 had bereikt (dit staat gelijk aan 80% of meer hoofdhuidbedekking met haar). Beoordeling van het haarverlies van wimpers en wenk-

brauwen werd in beide studies gedaan door een arts middels een 4-puntsschaal (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™). [1]

De studies includeerden gezamenlijk 1200 patiënten (654 patiënten in de BRAVE-AA1 studie en 546 patiënten in BRAVE-AA2 studie). [1] Het percentage patiënten dat na 36 weken een SALT-score had van ≤ 20 waren in de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 respectievelijk 38,8% en 35,9% in de 4 mg baricitinib groep, 22,8% en 19,4% in de 2 mg baricitinib groep en 6,2% en 3,3% in de placebogroep. Het verschil in aantal percentage punten tussen de 4 mg baricitinib groep en de placebogroep was 32,6 in de BRAVE-AA1 studie (95% BI 25,6 – 39,5; $p < 0,001$) en tussen 2 mg baricitinib en placebo 16,6 (95% BI 9,5 – 23,8; $p < 0,001$) [1]. In de BRAVE-AA2 studie was dit respectievelijk 32,6 percentage punten (95% BI 25,6-39,6; $p < 0,001$) en 16,1 (95% BI 9,1-23,2; $p < 0,001$) [1].

Voor de secundaire uitkomstmaten werd er een consistente werkzaamheid waargenomen voor baricitinib 4 mg in vergelijking met de placebo. Een significant verschil werd waargenomen (op week 36) bij de volgende uitkomstmaten: de Scalp Assessment PRO score, ClinRO Measure for Eyelash and Eyebrow Hair loss score van 0 of 1 met en verbetering van ≥ 2 punten ten opzichte van baseline, percentage verschil ten opzichte van baseline in SALT score, SALT score ≤ 10 , SALT₉₀ en SALT score ≤ 20 op 24 weken [1].

Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen mild-matig. Acne en een verhoogde creatininekinase en cholesterol werden vaker gezien in de baricitinib groep in vergelijking met de placebogroep.

Resultaten na 52 weken

Het voortzetten van de behandeling na 36 weken resulteerde in een verdere toename van het aantal patiënten die terug groei van haar kregen op schedel, wimpers en wenkbrauwen. [4] Het percentage met baricitinib behandelde patiënten dat een SALT score ≤ 20 bereikte, bleef doorstijgen tot 39,0% in

de 4 mg groep en tot 22,6% in de 2 mg groep. [4] Daarnaast werd er een toename gezien in het aantal patiënten dat een SALT score ≤ 10 bereikte na 52 weken. Het percentage met baricitinib behandelde patiënten die een ClinRO Measure for Eyebrow en Eyelash Hair Loss-score van 0 of 1 bereikte nam toe in zowel de 4 mg als de 2 mg groep. [4]

Meest voorkomende bijwerkingen: samenvatting

- Zeer vaak (>10%): verhoogd LDL-cholesterol en bovenste luchtweginfecties.
- Vaak (1-10%): herpes zoster, herpes simplex, urineweginfecties, pneumonie, folliculitis, gastro-enteritis, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, huiduitslag, acne, trombocytose, verhoogd ALAT en verhoogd creatininefosfokinase.
- Soms (0,1-1%): opzwellen van gezicht, urticaria, longembolie, diepe veneuze trombose, neutropenie, hypertriglyceridemie, gewichtstoename, verhoogd ASAT, diverticulitis.

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/baricitinib>

Het navolgende standpunt is opgesteld door vertegenwoordigers van de richtlijncommissie Alopecia areata van de NVDV en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van baricitinib.

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

Baricitinib is per 1 juli 2022 beschikbaar als geneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstige AA (SALT-score >50), die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De richtlijn alopecia areata is in ontwikkeling. De plaatsbepaling van JAK remmers zal meegenomen worden in de richtlijn alopecia areata. De volgende voorwaarden zijn opgesteld om baricitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en legt dit vast in het dossier met fotografische vastlegging en SALT-score.
2. Patiënt heeft matige tot ernstige AA (AA universalis/totalis, SALT ≥ 50).
3. De huidige episode en ziekte-ernst van AA is korter dan 8 jaar.
4. Haar terug groei is onvoldoende* ondanks de inzet van lokale middelen en een of meer orale immunosuppressiva (methotrexaat, ciclosporine, fumaarzuur, prednison oraal of i.m.) gedurende minimaal 6 maanden behandeling in een afdoende dosering, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.
**gedefinieerd als SALT score van ≤ 30 in 6 maanden.*
5. Het gebruik van baricitinib mag na 6 maanden worden voortgezet bij SALT ≤ 30 is, of als er een cosmetisch acceptabele haar terug groei is.
6. Het gebruik van baricitinib mag na 9 maanden worden voortgezet bij SALT ≤ 20 is, of als er een cosmetisch acceptabele haar terug groei is.

Registratie in landelijk register

De domeingroep Haren en nagels adviseert de AA patiënten die starten met baricitinib zoveel mogelijk op te nemen in een landelijk register.

Dosering

Baricitinib is verkrijgbaar in 2 mg en 4 mg. De standaard dosis van baricitinib is 4 mg eenmaal daags. De werkzaamheid van baricitinib kan worden versterkt als het gegeven wordt in combinatie met lokale corticosteroiden.

Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 26 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. Dosisaanpassing naar 2 mg eenmaal daags wordt aanbevolen bij:

- Leeftijd ≥ 75 jaar.
- Patiënten met chronische of recidiverende infecties.
- Creatinineklaring 30-60 ml/minuten. Het gebruik bij een creatinineklaring <30 ml/min wordt niet aanbevolen.

Een dosis van 2 mg eenmaal daags valt tevens te overwegen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor het afbouwen van de dosering. Het afbouwen, door middel van het verlengen van de interval of het verlagen van de dosering, kan tevens overwogen worden bij het bereiken van een SALT <20.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame (hulp)stoffen.
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis (met uitzondering van NMSC).
- Ernstige en/of chronische infecties.
- Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen.
- Zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.
- Verhoogd risico voor DVT of longembolie (= relatieve contra-indicatie, denk aan hogere leeftijd, immobilisatie bijvoorbeeld ten gevolge van operatie, obesitas, voorgeschiedenis DVT of longembolie).

Monitoring

Omdat de JAK remmers nog niet opgenomen zijn in de landelijke richtlijn AA, is er nog geen specifiek monitoring-protocol voor patiënten met AA. Op basis van de veiligheidsformatie uit studies bij constitutioneel eczeem en monitor-protocollen bij reumatoïde artritis heeft de domeingroep het volgende monitoring-protocol opgesteld voor baricitinib (tabel 1).

Opmerkingen bij laboratorium monitoring:

- De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan $0,5 \times 10^9$ cellen/L, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan 1×10^9 cellen/L of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/L. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- *Creatinefosfokinase (CK)*: In gecontroleerde onderzoeken bij constitutioneel eczeem die tot 16 weken duurden, kwamen

Tabel 1. Monitoring-protocol

	start	wk 4	wk 12	3-6 m
Screening				
Tuberculose ^a	+			
Zwangerschap	+			
HBV/HCV/HIV ^b	+			
Laboratorium onderzoek				
Hb, leukocyten plus leuko diff, trombocyten	+	+	+	+
ALAT, GGT	+	+	+	+
Serum creatinine	+	+	+	+
Cholesterol, triglyceriden	+		+	jaarlijks

^a Risico inventarisatie latente TB (NVALT) (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/risico-inventarisatie_op_latente_tbc-infectie.html), X-thorax, evt. IGRA of Mantoux test

^b O.b.v. risico-inventarisatie

verhogingen van CK vaak voor en traden op bij 3,3%, 2,5% en 1,9% van de patiënten behandeld met respectievelijk 4 mg, baricitinib 2 mg en placebo. Bij alle indicaties waren de meeste gevallen van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt.

- **Trombocytose:** In gecontroleerde studies bij CE die tot 16 weken duurden, traden stijgingen van de aantallen trombocyten tot boven 600×10^9 cellen/L op bij 0,6% van de patiënten behandeld met baricitinib 4 mg en 0% van de patiënten behandeld met placebo. Er werd geen verband waargenomen tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard.

Advies vaccinaties

Tijdens behandeling geen vaccins met levend-verzwakte virus-sen toedienen. Voor start behandeling reisanamnese afnemen.

Actieve infectie

Als een infectie optreedt: behandeling tijdelijk staken als standaardbehandeling van de infectie niet effectief is. Behandeling pas hervatten nadat de infectie verdwenen is.

Operatie

Waarschijnlijk verhoogd infectierisico na operatie, behandelbaar dient te overwegen eventueel in overleg met operateur om tijdelijk te stoppen (minimaal 1 week).

Zwangerschap

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. **Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling.** Als een patiënte tijdens het gebruik van baricitinib zwanger wordt, moeten zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en baricitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen; bij mannen was geen effect op de spermatogenese.

ONDERBOUWING

AA is autoimmuun aandoening die gekarakteriseerd wordt door snel haarverlies van de schedel, wenkbrauwen en wimpers waarbij behandeling gelimiteerd is. [1] Het treft ongeveer 2% van de algehele bevolking op een bepaald moment in hun leven. [3]

Baricitinib is de eerste JAK remmer die geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige AA (SALT-score ≥ 50). De werkzaamheid van baricitinib bij volwassen AA patiënten is onderzocht in een grote studie waarbij het middel effectiever bleek dan placebobehandeling. Baricitinib is al enkele jaren geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en sinds 2020 ook geregistreerd voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Patiënten behandeld met systemische immunosuppressiva in het algemeen kunnen op lange termijn (huid)maligniteiten ontwikkelen. De follow-up van de beschreven studies is te kort om dat theoretische risico te kunnen detecteren. Dit risico dient meegenomen te worden in de afwegingen bij de keuze voor baricitinib. Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor AA.

Aangezien er geen systemisch medicijn geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met AA, is baricitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

STANDPUNT

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake baricitinib bij alopecia areata: baricitinib is geregistreerd voor de behandeling van AA. Effectiviteit is in meerdere RCT's aangetoond. Onder bepaalde omstandigheden kan dit middel worden ingezet. Nauwkeurige monitoring van therapeutisch effect als ook

mogelijke bijwerkingen is noodzakelijk. Geadviseerd wordt om te starten met 1dd 4mg baricitinib. Zo nodig de dosering aanpassen.

Vergoeding

Ten tijde van het opstellen van dit standpunt wordt baricitinib niet vergoed voor de indicatie alopecia areata. Mochten u en uw patiënt de vergoedingstatus niet willen afwachten, dan is het mogelijk baricitinib op kosten van de patiënt voor te schrijven onder vermelding van de indicatie AA. Uiteraard wordt u via de NVDV op de hoogte gehouden van de vergoeding status van baricitinib.

Datum vaststelling: 9 maart 2023

Datum publicatie NTvDV: nummer 3 (maart) 2023

LITERATUUR

1. King B, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2022 May; 386:1687-.
2. European Medicines Agency: Olumiant – summary of product characteristics (SmPC). Available from: Olumiant | European Medicines Agency (europa.eu) (last accessed 01 August 2022).
3. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 16;3:17011. S
4. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Long-term efficacy of baricitinib in patients with severe alopecia areata: week 52 results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *Am J Clin Derm* 2023 (<https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>).

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Haren en nagels

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Annefloor van Enst

"De NVDV is afwijkend aantrekkelijk"

Fotografie: Lies Rijkse



Haar naam en gezicht zijn bij velen al bekend. Want dr. Annefloor van Enst (37) is al enkele jaren als freelancer nauw betrokken bij de NVDV, als klinisch epidemioloog, richtlijn-deskundige en als stuwende kracht van onderzoeksnetwerk LaCuNe. Sinds kort is ze in dienst van de NVDV als interim-directeur. Teamspeler Van Enst woont sinds twee jaar op de Veluwe. "Ineens moest ik mijzelf verhouden tot de natuur. Onkruid, haviken die onze kippen opeten, bomen die omvallen."

Haar jongemeisjesdroom: "Wij gingen in vakanties vaak naar de Franse Alpen. Ik vond het machtig hoe de bruggen en tunnels door en rond die ontastbare bergen waren aangelegd. Daarom droomde ik ervan bouwkundig ingenieur te worden."

Wat is je favoriete film?

"De eerste keer dat ik de film *Youth* zag van regisseur Paolo Sorrentino kon ik bijna niet geloven hoe mooi het was. Het is continu stilistisch en muzikaal in een nagenoeg perfecte balans. Bijvoorbeeld de afgetakelde Maradonna in combinatie met een prachtige jonge vrouw die in een zwembad stapt. Sorrentino vertelt het verhaal over leven in de breedte: aanmodderen en doodgaan."

En wat stond bovenaan jouw Spotify-lijst van 2022?

"Mijn muziekmaak loopt sterk uiteen. Van populaire popmuziek, jaren 70, Franse chansons, tot opera. Het hangt voor mij sterk af van het moment en verandert over de tijd. Neem nou die Franse muziek. Vroeger schreeuwden mijn zus en ik moord en brand wanneer Yves Duteil weer werd opgezet terwijl ik het zelf nog wel eens luister..."

Vertel eens iets meer over je achtergronden ...

"In 2002 begon ik met een bachelor gezondheidswetenschappen met aansluitend een tweejarige onderzoeksmaster: Lifestyle and chronic disorders. De master volgde ik met vier andere studenten, bijna privé-onderwijs. De focus lag op onderzoekdesigns en biostatistiek. Direct daarna trad ik in dienst bij het Dutch Cochrane Centre met als hoofdtaak reviewers ondersteunen en promoveren. Waarop? Iets over systematische reviews en de rest mocht ik zelf invullen. Mijn focus kwam te liggen op methodes bij diagnostische reviews en publicatiebias. Na vier jaar vertrok ik naar het Kennisinstituut van de FMS. Hier werkte ik aan richtlijnontwikkeling en groeide door tot teamleider. Omdat ik voor mijn gevoel destijds te snel van inhoud naar management doorschoof, begon ik voor mijzelf. Zeer leerzame jaren."

"Waarom ik nu niet meer wil freelancen? Dat voelde nooit als iets om heel lang te willen doen. Ik leerde er veel van maar ik werk veel liever in een team. Dat zorgt voor meer gezelligheid, houdt je kritisch en daarin zijn altijd mensen die talent hebben voor zaken die ik juist minder beheers."

Wat deed jou kiezen voor de NVDV?

"De NVDV is afwijkend aantrekkelijk. Dat past heel erg bij mij. Er werken interessante leuke mensen en er is ruimte voor creativiteit. Neem nou het kantoor: Alle verenigingen hebben een rechttoe-rechtaan zakelijke inrichting, terwijl er bij de NVDV-halogenenletters hangen en vissen rondzwemmen. Inhoudelijk past de NVDV ook goed bij mijn interesses. Zo is de NVDV de enige vereniging die de eigen richtlijnontwikkeling ondersteunt. Wat deze nieuwe functie aantrekkelijk maakt, is om nieuwe dingen te leren in een vertrouwde omgeving. Met veel dossiers heb ik al wel kennism gemaakt, maar het wordt toch anders nu ik meer verantwoordelijkheid krijg."

Wat kan kunnen het bureau en de leden van je verwachten?

"Ik zou willen zeggen, een frisse wind, maar ik werk alweer 4 jaar bij de NVDV dus waarschijnlijk kennen ze mij al goed genoeg. Wat voor ons bureau geldt, geldt natuurlijk ook voor de leden. Zij kunnen met hun creativiteit bij ons aankloppen. Kan er iets handiger, is er behoefte aan bepaalde informatie of moet er meer aandacht naar een dossier? Laat het vooral weten."

Zoals ieder mens zul je een guilty pleasure hebben...

"Ik heb een grote liefde voor suikerspinnen. Als ze ergens worden verkocht, dan ga ik er altijd een halen. Na mijn promotie kreeg ik dan ook van mijn collega's een machine om ze zelf te kunnen maken."

Hoe is je persoonlijke verhouding tot de eigen huid?

"Waarschijnlijk zoals ieder mens. Niet helemaal tevreden, maar het heeft me nooit in de weg gezeten. Tot mijn 20^e had ik veel last van constitutioneel eczeem. Dat is nu weg, maar mijn huid blijft nog altijd kriebelig en droog. Daarnaast heb ik urticaria factitia. Als kind vond ik dat ontzettend interessant en liet ik het maar al te graag zien. Kortom, de charme van dermatologie draag ik op mijn lijf mee."

Heb je een levensmotto?

"Geluk moet je niet analyseren."