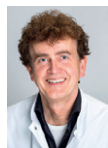


Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke 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 staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven

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

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Prof. dr. M.W. Bekken (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. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
E. Huis in 't Veld (Domeingroep oncologie)
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
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 Rijkse
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
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

©2024 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



De CO₂-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

3 Voorwoord: Logorhoea - overpeinzingen over een beeldmerk

CASUÏSTIEK BEHOREND BIJ DE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN HET AMSTERDAM UMC

5 Een zeldzame oorzaak van pellagra

9 Op jacht naar een diagnose van een wolf met blaren

14 Een mucocutane dermatose na een periode van malaise en luchtwegklachten

18 Onbegrepen erythrodermie en gewichtsverlies

OVERIGE WETENSCHAPPELIJKE ARTIKELEN

21 Een onverwachte wending

25 Paradoxe psoriasis bij thioguanine

27 Kennisquiz dermatopathologie: een bijzonder vangst

28 Proefschrift: Optimization of care for patients with superficial basal cell carcinoma

31 Antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen: mogelijkheden voor verbetering

36 Kennisquiz: Antwoord

37 Excisie plaveiselcelcarcinoom handrug: veilig en tijdig

VERENIGING

43 Bestuurscolumn: Passende zorg - het eeuwige wikken en wegen

44 Deadlines subsidieaanvragen Fonds Onderzoek Huidziekten

45 Het Next Generation ImmunoDermatology (NGID) project

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijne 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.

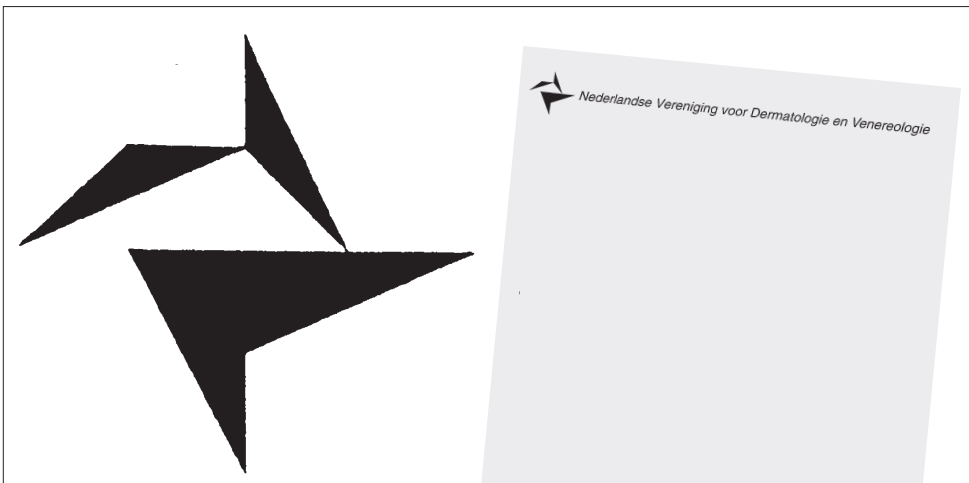


Logorrhoea: overpeinzingen over een beeldmerk

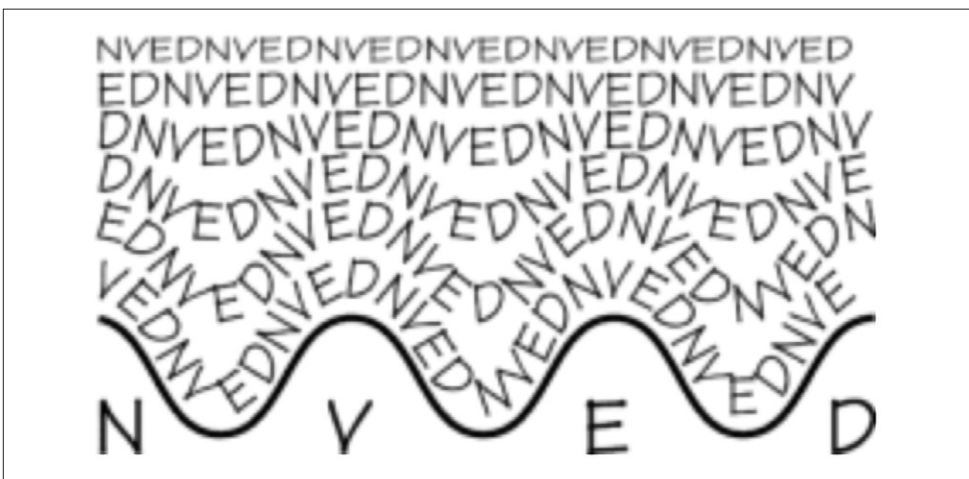
R.C. Beljaards

Het was in de dagen van het voorzitterschap van Roland Koopman - ergens rond 2004 - dat het bestuur besloot dat de tijd was aangebroken voor een nieuwe huisstijl. En dat aapje werd al gauw op mijn schouder, als die van secretaris, gezet. Tot die tijd werd correspondentie van de Vereniging nog voorzien van het oude zwartwit logo (afbeelding 1), ooit bedacht door professor Van Vloten en ongetwijfeld ontsproten aan de symmetrische figuren van Tangram, een van origine Chinese puzzel met geometrische stukjes. Maar het voldeed niet meer aan de moderniteit, aldus het toenmalige bestuur.

Ik kreeg dus de dankbare taak een logo te bedenken. Maar hoe lastig is het om een figuur of embleem te vinden dat de huid zou kunnen verbeelden? De 'dwarsdoorsnede al dan niet met haar' in de klassieke vorm of gestileerd lag erg voor de hand en bestond al in verschillende verschijningsvormen, onder andere bij de NVED (afbeelding 2). Bovendien waren we op zoek naar iets dat meer holistisch de huid zou omsluiten dan slechts een dun plakje. De oplossing kwam op een onbemerkt moment, zoals altijd als je er niet smachtend naar op zoek bent.

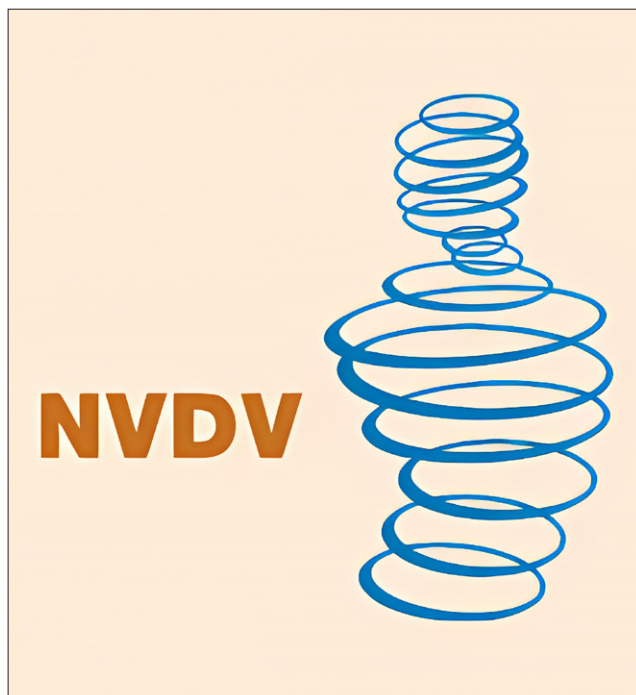


Afbeelding 1. Logo van de NVDV, 1975-2004.



Afbeelding 2. Logo van de NVED.

Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV



Afbeelding 3. De basis van het NVDV-logo.



Afbeelding 4. M.C. Escher. Omhuysel, 1955 © 2019 The M.C. Escher Company B.V. - Baarn. Alle rechten voorbehouden. www.mcescher.nl. Houtgravure in vier blokken gedrukt.

Voor mijn toen nog jonge kinderen schildte ik na de maaltijd regelmatig een appeltje. En dan was het de kunst om die schil 'heel' te houden, zodat we die sliert op de grond konden laten vallen en het – als bij mirakel – een letter zou verbeelden, de initiaal van de voornaam van de ooit eens huwelijkskandidaat van de kinderen. Die lange schil, dat eens de buitenbekleding van de appel was, bedacht ik op één van die momenten, symboliseert de omtrek of bescherm laag van een object, of misschien zelfs wel van een mensfiguur.

Na contact met Paul Meltzer van marketingbureau De Amsterdamse School, werd uit die appelschil het dermatologiefiguurtje geboren. Het kwam tot leven en vond zijn weg op ons briefpapier en bij nascholingen. In de loop der tijd is het wel eens gekserend vergeleken met het Michelin-mannetje, met een mummie, of met een stapel afwasborden. Toch is het in mijn ogen altijd het NVDV-mannetje gebleven (afbeelding 3).



Afbeelding 5. Het huidige logo met kroontje.

Pas veel later, tijdens een tentoonstelling van Maurits Cornelis Escher, zag ik dat de begenadigd grafisch kunstenaar al lang voor mijn tijd (en zelfs voor mijn geboorte) een soortgelijk figuur als de schil van een appel had ontwikkeld (afbeelding 4). Het kan toeval zijn, of misschien had ik het al eens eerder gezien en opgeslagen in mijn onderbewuste geheugen, wie zal het zeggen. Feit is dat het NVDV-mannetje inmiddels twintig jaar is. Loes Vos voorzag hem in het jubileumjaar van een sierlint en vorig jaar van een kroontje. Hij heeft het verdiend (afbeelding 5).

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl



Een zeldzame oorzaak van pellagra

M. Demirbas¹, A.A. Meesters²

Een vitamine B3-deficiëntie (pellagra) komt vooral in de tropen voor als gevolg van malnutritie. Incidenteel wordt het ook in Nederland gezien. Deze uitzonderlijke casus onthult een zeldzame oorzaak van een vitamine B3-tekort.

CASUS

Een 26-jarige patiënte werd opgenomen op de afdeling neurologie van het Amsterdam UMC. Het betrof een overplaatsing vanuit een ander ziekenhuis. Reden van overplaatsing was een progressief neurologisch beeld bestaande uit een bipiramidiaal syndroom, (pseudo)bulbaire zwakte, encefalopathie, cognitieve achteruitgang en myoclonus. De eerste neurologische symptomen waren drie maanden geleden opgetreden. Tot op het moment van overplaatsing kon geen sluitende diagnose gesteld worden.

De medische voorgeschiedenis van patiënte bestond uit eczeem, recidiverende urineweginfecties, een endoscopische blaasoperatie in verband met retrograde urineflow en een dysplastische nier links. De medicatie bij eerste presentatie bestond onder andere uit prednisolon en pyridostigmine, die elders opgestart waren bij verdenking op myasthenia gravis, en cotrimoxazol in verband met een gecompliceerde urineweginfectie. Er kwamen

geen spier- of zenuwaandoeningen of soortgelijke klachten voor in de familie. Patiënt volgde een vegetarisch maar verder volledig dieet en suppleerde vitamine B12.

Wij werden in consult gevraagd wegens uitgebreide huidafwijkingen op voornamelijk de handen en in het gelaat. Ten tijde van dermatologische beoordeling bij opname was anamnese met patiënt vanwege het ernstige neurologische beeld niet mogelijk. De huidafwijkingen zouden eerder niet gejeukt hebben en waren ook niet pijnlijk, wel ging de huid gemakkelijk kapot. Heteroanamnestisch zou er geen sprake geweest zijn van diarree. De huidsymptomen zouden ontstaan zijn ongeveer twee à drie dagen na start van prednisolon 30 mg en cotrimoxazol. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid in het gelaat, met uitzondering van perioculair en het craniale deel van het narcosekapje, deels onscherp en deels matig scherp begrensde, erythemateuze plaques, met op onderlip en kin hyperkeratose en adherente crustae. Er waren



Figuur 1.



Figuur 2.

¹ Aios dermatologie Amsterdam UMC

² Dermatoloog Amsterdam UMC, dermatoloog Noordwest Ziekenhuisgroep

in de mondholte en op de gingiva enkele erosies zichtbaar. Op de handruggen doorlopend tot over de strekzijden van de digiti waren scherp begrensde erythematuze plaques met eveneens bij de digiti adherente crustae te zien. Er werden geen Gottronse papels gezien en op de romp waren geen huidafwijkingen aanwezig. Er leek sprake van een fotodistributie (Figuur 1-4).

De differentiële diagnose was breed en bestond uit pellagra, geïmpetiginiseerd eczeem, scabies crustosa, een variant van pemphigus, drug-induced lupus erythematoses met neuro-lupus, fototoxische/fotosensitieve reactie bij cotrimoxazol, dermatomyositis, acrodermatitis enteropathica of overige deficiënties, variant van Bazex-syndroom en mycose.

Er werd gestart met fusidinezuurzalf tweemaal daags en koelzalf zonder rozenolie. Prednisolon werd gecontinueerd.

Een eerdere MRI van de hersenen liet geen afwijkingen zien en de liquorsamenstelling was niet afwijkend. De CT-thorax/abdomen liet geen aanwijzingen voor een maligniteit zien. Een elektromyografie liet geen aanwijzingen zien voor een stoornis van de neuromusculaire overgang. Er waren geen antistoffen tegen de acetylcholinereceptoren en tegen Muscle-specific kinase (Musk) gevonden. Een KOH-preparaat van de hand liet geen hyfen, scabiësmijten of -ova zien. De revisie van een eerder afgenomen huidbiopt van de handrug rechts toonde een vacuolaire grensvlakontsteking in combinatie met een opvallend dikke en compacte parakeratotische hoornlaag. De directe immuunfluorescentie toonde een granulaire depositie van C3, waardoor een atypische variant van bulleus pemfigoïd niet kon worden uitgesloten. Het histologisch beeld was niet

geheel conclusief, maar zou kunnen passen in het spectrum van lupus erythematoses. Vitamine B1, B6 en zink waren niet afwijkend. De banale kweek liet een *Staphylococcus aureus* zien, die als secundaire bevinding werd geduid.

Ondertussen ging de klinische toestand van patiënte op de dag van overname achteruit en moest patiënte worden overgeplaatst naar de intensive care. Patiënte had op dat moment een EMV-score van 3 en ontwikkelde een trismus.

Vanwege de klinische verdenking op pellagra werd de internist metabole ziekten in consult gevraagd die metabool onderzoek inzette en werd alvast gestart met suppletie van nicotinamide (B3-derivaat) 250 mg driemaal daags. Uit deze screening kwam een zeer hoge uitscheiding van neutrale aminozuren in de urine naar voren. Hiermee werd de diagnose ziekte van Hartnup gesteld. De suppletie van nicotinamide werd hierop gecontinueerd en er werd gestart met een eiwitrijk dieet (1,5 gram/kg/dag) ter compensatie van hyperexcretie van neutrale aminozuren.

Zowel de neurologische klachten als de huidafwijkingen verbeterden binnen zeer korte tijd na instellen van deze behandeling. Na opstarten van nicotinamidesuppletie was patiënte binnen een paar dagen weer volledig aanspreekbaar en namen de huidafwijkingen en neurologische symptomen af. Genetisch onderzoek toonde later een c.517G>A (p.Asp173Asn; klasse 5 variant) in het SLC6A19-gen, waarmee de diagnose ziekte van Hartnup definitief bevestigd werd. Heden is patiënte volledig klachtenvrij onder suppletie van nicotinamide 250 mg eenmaal daags en een eiwitrijk dieet.



Figuur 3.



Figuur 4.

BESPREKING

De ziekte van Hartnup (Hartnup syndroom, pellagra-cerebellar ataxia-renal aminoaciduria syndrome) is een autosomaal recessief overervende aandoening. De incidentie van deze aandoening wordt geschat op 1:30.000 in de Europese bevolking. [1] Het werd voor het eerst beschreven in 1956 binnen een gezin in Engeland waarin vier kinderen dezelfde symptomen ontwikkelden. [2]

De ziekte ontstaat als gevolg van een mutatie in het SLC6A19-gen. [3] Hierdoor ontstaat een defect in het BoAT1-eiwit. BoAT1 is een transporteiwit voor neutrale aminozuren, waaronder tryptofaan, een precursor van niacine (vitamine B3). Dit transporteiwit bevindt zich aan de apicale zijde van de cellen van de dunne darmmucosa en de tubuli van de nieren. [4]

Als gevolg van de mutatie ontstaat er een verminderde absorptie van aminozuren in de tractus digestivus en een verminderde resorptie van aminozuren in de tubuli van de nieren. Dit heeft uiteindelijk een vitamine B3-deficiëntie tot gevolg. Vitamine B3 is een belangrijke precursor van co-enzymen die onder andere worden gebruikt in de citroenzuurcyclus. [5] Tekort leidt tot een klinisch beeld dat wordt omvat door de term pellagra.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen primaire pellagra en secundaire pellagra. Primaire pellagra ontstaat op basis van een verminderde intake. Vitamine B3 zit met name in vlees, vis, volkoren graanproducten, groente en aardappelen. Secundaire pellagra ontstaat op basis van verminderde absorptie van vitamine B3 en/of de precursoren daarvan, bijvoorbeeld bij alcoholisme langdurige diarree en de ziekte van Hartnup (bij die laatste in combinatie met verhoogde renale

excretie), of bij afwijkend metabolisme van precursoren van vitamine B3, zoals bij carcinoïdsyndroom en bij gebruik van geneesmiddelen zoals isoniazide.

KLINIEK ZIEKTE VAN HARTNUP

De ziekte van Hartnup is in een groot deel van de gevallen asymptomatisch. [6] Dit is met name het geval als er gedurende het leven een adequate inname van niacine is. Er kunnen zich bij een tekort aan niacine diarree, neurologische symptomen en huidafwijkingen voordoen. De klinische symptomen komen met tussenpozen voor en worden beïnvloed door omgevingsfactoren, seizoenen, stress en malnutritie. [7]

De huidafwijkingen zoals gezien bij de ziekte van Hartnup komen overeen met die van pellagra. Er is sprake van een fotosensitieve dermatitis. De typische huidafwijkingen die gezien worden, zijn schilfering van de handruggen, de hals (ketting van Casal), gelaat en voetruggen, doorgaans in een typische foto- en seborrhoïsche distributie. Later ontstaan er gebieden met hyperkeratosen en rhagaden. Incidenteel ziet men blaren, hyperpigmentatie en depigmentatie. Soms worden ook slijmvlieslaesies gezien. Het neurologisch beeld laat met name cognitieve stoornissen, krachtsverlies, ataxie, gevoels- en gezichtsstoornissen, hallucinaties en depressie zien.

Renale uitscheiding van neutrale aminozuren is diagnostisch voor de ziekte van Hartnup. [8] Met name een verhoogde excretie van tryptofaan, zoals eerder gesteld een precursor van niacine, wordt gezien bij deze aandoening. De biochemische oorzaak van de fotosensitieve huidafwijkingen bij de ziekte van Hartnup is niet geheel opgehelderd, maar hierover zijn verschillende hypothesen geformuleerd. [9]

LEERPUNTEN

- Ook patiënten met een normaal dieet kunnen in zeldzame gevallen symptomen van pellagra krijgen. Denk hierbij aan de ziekte van Hartnup.
- Mutaties in het SLC6A19-gen veroorzaken de ziekte van Hartnup.
- Hoge uitscheiding van neutrale aminozuren in de urine is diagnostisch bij de ziekte van Hartnup.
- De ziekte van Hartnup kan zich presenteren met neurologische afwijkingen en huidafwijkingen.
- De huidafwijkingen komen overeen met de huidafwijkingen zoals die gezien worden bij pellagra.

SAMENVATTING

De ziekte van Hartnup wordt veroorzaakt door mutaties in het SLC6A19-gen. Het resulteert door verhoogde uitscheiding van neutrale aminozuren in een tekort aan met name tryptofaan. Hierdoor ontstaat een vitamine B3-tekort. De aandoening wordt gediagnosticeerd door middel van het meten van neutrale aminozuren in de urine en DNA-diagnostiek. De ziekte presenteert zich met huidafwijkingen en neurologische symptomen, zoals die gezien worden

bij pellagra. Tijdige herkenning is essentieel om ernstige klinische symptomen te voorkomen.

SUMMARY

Hartnup disease is caused by mutations in the SLC6A19 gene. It results in a deficiency of tryptophan in particular due to increased secretion of neutral amino acids. This causes a vitamin B3 deficiency. The condition is diagnosed by measuring neutral amino acids in the urine and DNA diagnostics. The disease presents with skin abnormalities and neurological symptoms as seen in pellagra. Timely recognition is essential to prevent severe clinical symptoms.

TREFWOORDEN

Hartnup - pellagra - vitamine B3

KEYWORDS

Hartnup – pellagra - vitamin B3

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Het doel van de behandeling van de ziekte van Hartnup is het voorkomen van symptomatische episoden. De behandeling bestaat uit levenslange suppletie van nicotinamide, dat dezelfde vitaminefunctie vervult als niacine maar als supplement minder bijwerkingen (flushing) geeft, en een eiwitrijk dieet. De prognose van de aandoening is goed, mits tijdig herkend en adequaat behandeld. Patiënten hebben een normale levensverwachting en lage morbiditeit.

Deze casus leert ons dat ook bij patiënten met een normaal dieet in sommige gevallen het beeld van pellagra kan optreden. In dit soort gevallen moet dus altijd aan de ziekte van Hartnup worden gedacht als mogelijke oorzaak.

LITERATUUR

1. Lemieux B, Auray-Blais C, Giguère R, Shapcott D, Sriver CR. Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec Network of Genetic Medicine. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11(1):45-55.
2. Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. *Lancet*. 1956 Sep 1;271(6940):421-8.
3. Kravetz Z, Schmidt-Kastner R. New aspects for the brain in Hartnup disease based on mining of high-resolution cellular mRNA expression data for SLC6A19. *IBRO Neurosci Rep*. 2023 Jun;14:393-7.
4. Bröer A, Klingel K, Kowalczyk S, Rasko JE, Cavanaugh J, Bröer S. Molecular cloning of mouse amino acid transport system B₀, a neutral amino acid transporter related to Hartnup disorder. *J Biol Chem*. 2004 Jun 4;279(23):24467-76.
5. Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med*. 1983;6(2):101-97.
6. Bröer S. The role of the neutral amino acid transporter BoAT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB Life*. 2009 Jun;61(6):591-9.
7. Freundlich E, Statter M, Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations. *Arch Dis Child*. 1981 Feb;56(2):146-8.
8. Cusworth DC, Dent CE. Renal clearances of amino acids in normal adults and in patients with aminoaciduria. *Biochem J*. 1960 Mar;74(3):550-61.
9. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1188-200.

CORRESPONDENTIEADRES

Mehmet Demirbas

E-mail: m.demirbas@amsterdamumc.nl



Op jacht naar een diagnose van een wolf met blaren

K.V. Kwee¹, D. Schonenberg², E.H. Jaspars³, S.M. Franken⁴, M.A. Middelkamp Hup⁴

Uitgebreide mucocutane blaarvorming bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) is een zeldzame presentatie met een brede differentiële diagnose. In dit artikel illustreren we de diagnostische en therapeutische uitdagingen bij een jonge patiënte met SLE en een ernstig erosief huidbeeld.

AFKORTINGEN

SJS	Stevens-Johnson syndroom
TEN	Toxische epidermale necrolyse
(S)LE	(Systemische) lupus erythematosus
NSAID	Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug
DIF	Directe Immunofluorescentie

CASUS

Onze afdeling werd in consult gevraagd bij een 17-jarige patiënte die opgenomen was op de kinder-intensive care vanwege uitgebreide erosies van het gelaat. Twee maanden daarvoor was zij gediagnosticeerd met SLE met daarbij neurologische, renale en oculaire betrokkenheid. Vanwege de ernstige presentatie bij diagnose (visusverlies door papillitis, psychose en klasse IV nefritis) werd zij (over de tijd, niet tegelijkertijd) uitgebreid behandeld met belimumab, prednisolon, panto-

prazol, hydroxychloroquine, hydrochloorthiazide, clopidogrel, cyclofosfamide, losartan en rituximab infusies.

Voorafgaand aan deze huidige opname had zij al enkele dagen last van pijnlijk erytheem met gele crustae op de kin en oren. De huidafwijkingen werden in eerste instantie geduid als impetigo vulgaris waarvoor Augmentin 3dd 625 mg gestart was. Na 10 dagen Augmentin waren de gele crustae verdwenen, maar het erytheem was nu verder uitgebreid over de wangen (afbeelding 1). Opvallend was dat er nu ook erosies waren ontstaan bij de orale mucosa.

Patiënte ontwikkelde vervolgens klachten van malaise, koorts en hypotensie. Vanwege verdenking op sepsis met hypotensieve shock bij dit progressieve huidbeeld werd zij opgenomen op de kinder-intensive care (afbeelding 2).



Afbeelding 1. Een week voor opname.



Afbeelding 2. Eerste week van de opname.



Afbeelding 3: Tweede week van opname.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Kinderarts-reumatoloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam



Afbeelding 4: Eerste week van opname.

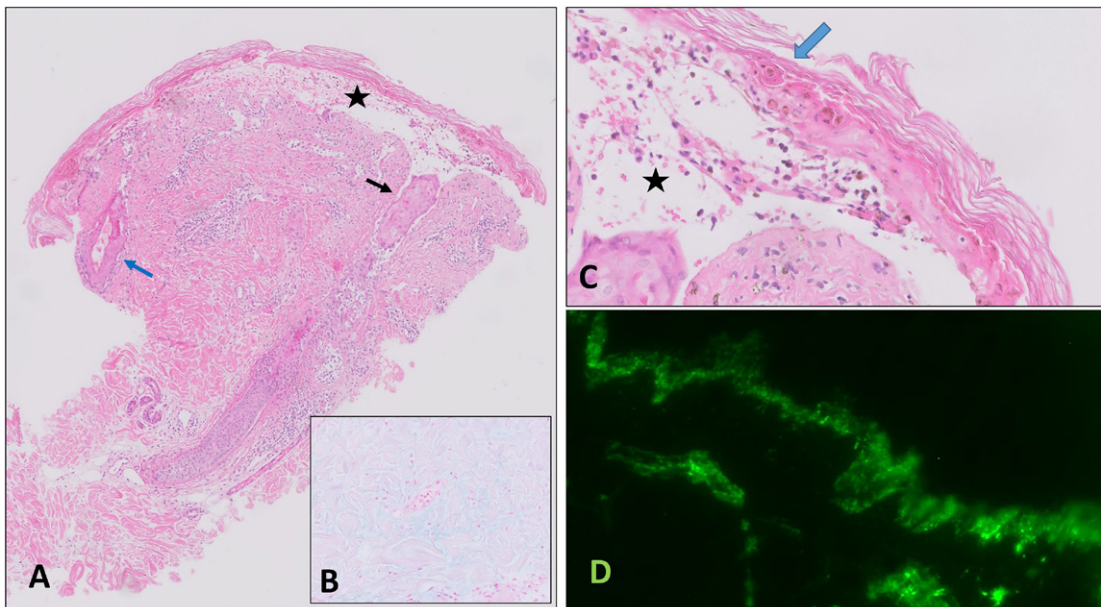


Afbeelding 5: Derde week van opname.

In de eerste maand van de opname werden het gelaat inclusief oogleden, de laterale zijden van de bovenarmen en de vulva fors erosief. Later breidde het beeld zich langzaam verder uit, waarbij op laterale onderarmen, romp en in mindere mate bovenbenen multipale confluërende vesikels en erosies werden gezien. Palmoplantair ontstonden er erythematuze maculae met progressie tot blaren. Meerdere vinger- en teennagels waren inmiddels losgelaten (afbeelding 3-5). Het teken van Nikolsky was bij onderzoek herhaaldelijk negatief. De oogarts constateerde gedurende het gehele traject alleen een droge cornea zonder conjunctivale verklevingen.

Diagnostiek

In multipale biopten werd een vacuolaire grensvlakontsteking gezien met transepidermale necrose, subepidermale splijting en wisselend dermaal mucinedepositie (afbeelding 6). Directe immunofluorescentie (DIF) toonde forse deposities van IgG, IgM, C3 en C1q langs de epidermale basaalmembraan aan (positieve lupus band). Deze bevindingen werden geduid als passend bij een ernstige vorm van cutane lupus erythematosus met blaarvorming door transepidermale apoptose. Andere tekenen van actieve lupus waren er niet; nefritis was in remissie, er waren geen tekenen van neurolupus, geen actieve vasculitis in retina en complement (C3/C4) was genormaliseerd.



Afbeelding 6. Biopst van blaar op de pols in de eerste week van de opname.

A: overzicht (HE, 40x) toont een subepidermale blaar op basis van transepidermale necrose (ster in blaarholte), met betrokkenheid van het distale deel van de haarfollikels (zwarte pijl), ter plaatse van de overgang naar het intacte follikelepitheel nog enige vacuolaire grensvlakontsteking (blauwe pijl).

B: de Alcian blue kleuring toont mucine tussen de collageenvezels van de dermis lichtblauw aan.

C: detail (HE, 200x) van het geheel necrotische blaardak met nog herkenbare afzonderlijke apoptotische keratinocyten (blauwe pijl).

D: positieve lupusband: direct immunofluorescentie onderzoek van de perilesionale huid (GaM FITC, 200x) toont granulaire deposities van IgM langs de epidermale basaalmembraan en in de wand van de kleine vaatjes in de oppervlakkige dermis.

Na clinicopathologische correlatie werd de werkdiagnose TEN-like SLE gesteld met in de differentiaal diagnose Stevens-Johnson syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN), Rowell syndroom of bulleuze lichenoid toxicodermie bij multiple suspecte medicamenten.

Beloop

De medicatielijst van patiënte werd gesaneerd (zie tabel 1) en immunosuppressieve behandeling met hoge dosis prednisolon en mycofenolaat mofetil werd ingezet.

In de eerste weken van de opname werden opportunistische infecties geconstateerd met pseudomonas (huid en genitaal) en candidiasis (bloed en genitaal) waarvoor verschillende antibiotica en antimycotica werden ingezet.

Tabel 1. Overzicht medicatie voor en na sanering

Medicatie voorafgaand en tijdens start van het huidbeeld	Medicatie na sanering tijdens de opname
Prednison	Prednison
Cyclofosfamide	Mycofenolaat mofetil
Belimumab	
Co-trimoxazol	
Hydroxychloroquine	
Hydrochloorthiazide	
Clopidogrel	
Pantoprazol	
Augmentin	
Losartan	

Twee- tot driemaal per week werd wondzorg gedaan voor de erosieve huid, mede op basis van adviezen van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Deze wondzorg vond plaats onder sedatie vanwege onhoudbare pijnklachten. Haar wonden werden bedekt met siliconen wondbedekkers en mupirocine, Prontosan gel en/of zinkolie lokaal. Tijdens verbandwissels werden de wonden afwisselend gereinigd met azijnzuurgazen en NaCl. Anogenitaal werden erosies beschermd met zinkolie en Engels pluksel ter preventie van verklevingen op advies van de gynaecoloog. Voor de oogafwijkingen werd Duratears oogzalf dagelijks aangebracht.

Aan het eind van de opname werden epicutane plakproeven ingezet op de gesaneerde suspecte medicamenten. Behoudens een dubieuze reactie op hydroxychloroquine werden er geen reacties aangetroffen. De proeven werden echter ingezet tijdens behandeling met mycofenolaat mofetil en lage dosis prednisolon waardoor de resultaten niet volledig interpreteerbaar waren.

Gedurende haar opname van bijna 3 maanden herstelde het huidbeeld goed. Wel resteerden er uitgebreide hypopigmentaties. Een jaar na start van de klachten waren er nog steeds pigmentverschuivingen en enige littekenvorming zichtbaar (afbeelding 7).



Afbeelding 7. Een jaar na de opname.

BESPREKING

Het onderscheid tussen SJS/TEN en TEN-like SLE is moeilijk te maken vanwege overlappende histologische en klinische kenmerken. SLE patiënten hebben tevens een verhoogd risico op het ontwikkelen van SJS/TEN reacties. [1] In bovenstaande casus zagen we huidafwijkingen passend bij zowel SJS/TEN als SLE. Het histologisch beeld met positieve lupusband pleitte voor een ernstige, cutane lupus. Tijdens het ontstaan van de huidafwijkingen was er echter geen enkel teken van een actieve lupus in andere organen meer, omdat zij adequaat immunosuppressief behandeld werd. Een positieve lupusband wordt tevens niet gezien als accurate marker voor lupusactiviteit. [2] Een medicamenteus-geïnduceerde reactie die versluierd werd door immuunsuppressie of verergerd door de pre-existente lupus konden wij derhalve niet uitsluiten. Ter lering bespreken wij de kenmerken van enkele entiteiten in de differentiële diagnose van de casus; TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE (zie tabel 2 voor een overzicht).

TEN/SJS

SJS en TEN zijn ernstige, potentieel levensbedreigende dermatosen gekenmerkt door acute, uitgebreide blaarvorming en loslating van zowel huid als slijmvliezen. Malaise, koorts, spierpijn en/of conjunctivitis zijn prodromale klachten van SJS/TEN. Afhankelijk van de hoeveelheid betrokken lichaamsoppervlakte spreekt men van SJS (<10%), TEN (>30%) of een overlap SJS/TEN (10-30%). Meestal wordt SJS/TEN uitgelokt door medicamenten (bijvoorbeeld antibiotica, anti-epileptica of NSAID's) of door infecties. Binnen circa 3 weken na blootstelling aan een medicament kunnen de eerste huidafwijkingen zich presenteren. Het tijdig identificeren en staken van veroorzakende medicamenten geeft een betere prognose.

Tabel 2. Overzicht van kenmerken TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE [6]

	TEN/SJS	TEN-like SLE	Bulleuze (S)LE
Klinisch beeld	Acute, uitgebreide mucocutane blaarvorming	Pre-existente SLE diagnose. Mucocutane blaarvorming met trager beloop dan TEN/SJS en met name op zonblootgestelde huid	Pralgespannen blaarvorming van de zonblootgestelde huid
Mucosale afwijkingen	Oraal, anogenitaal en oculair	Milde afwijkingen met name oraal	Zelden
Nikolsky sign	Positief	Kan zowel positief/negatief zijn	Negatief
Histologie	Volledige epidermale necrose met spaarzaam lymfocytair infiltraat	Volledige epidermale necrose met weinig lymfocytair infiltraat en geringe grensvlakontsteking, eventueel met uitbreiding langs het adnexepitheel.	Subepidermale blaarvorming en met name neutrofiel infiltraat
DIF	Negatief	Positieve lupus band; granulaire IgM, IgG en/of C3 aankleuring van basaalmembraan	Lineair Ig en C3 soms in combinatie met granulair IgM, IgG en IgA aankleuring van basaalmembraan. Indirecte IF toont auto-antilichamen tegen collageen VII
Relatie met medicatie	In vrijwel alle gevallen	Geen	Zelden

Histologisch kenmerkt SJS/TEN zich door blaarvorming op basis van massale apoptose van de keratinocyten met weinig tot geen ontstekingsinfiltraat en hooguit minimale vacuolaire aantasting van het grensvlak.

TEN-like SLE

Over de term TEN-like SLE bestaat veel discussie in de wetenschappelijke literatuur. Meerdere case reports en case series beschrijven patiënten met pre-existente SLE en klinisch SJS/TEN-achtige huidafwijkingen. De huidafwijkingen worden soms eerst geduid als cutane lupus. [1,3-6]

De slijmvliezen van mond en lippen zijn met name aangedaan. De progressie van TEN-like SLE is trager dan het acute beloop van SJS/TEN en er is geen duidelijke associatie met medicatie. Het teken van Nikolsky kan zowel positief als negatief zijn. [3]

Histologisch kan er volledige epidermale apoptose gezien worden met spaarzaam lymfocytair infiltraat. Kenmerken van een grensvlakdermatitis kunnen voorkomen zoals periadnexaal en perivascuair lymfocytair infiltraat. [1,3,7] Bij DIF onderzoek kan er in het merendeel van de patiënten deposities van IgG, IGM en C3 gevonden worden bij het basaal membraan (positieve lupus band). [7]

Bulleuze (S)LE

Klinisch ontstaan er acuut erythemateuze plaques die zich ontwikkelen tot pralgespannen blaren op de zonblootgestelde huid. Blaren kunnen zich ook presenteren op de slijmvliezen en niet zonblootgestelde huid. De blaren ontwikkelen zich met name op de romp, bovenste extremiteiten, supraclaviculair, het gelaat, lippenrood en orale mucosa. [3,8] In sommige gevallen kunnen geneesmiddelen een uitlokkende factor spelen bij bulleuze SLE. [6,9]

Histologisch ziet men subepidermale blaarvorming met een wisselende hoeveelheid ontstekingsinfiltraat, meestal met neutrofiële component. In de reticulair dermis kan depositie van mucine gevonden worden. DIF-onderzoek toont lineaire deposities van IgG en C3c, soms met u-serratiepatroon, soms in combinatie met granulaire deposities IgM, IgA en C1q langs

het grensvlak. Indirect IF-onderzoek toont tevens antilichamen in het serum aan tegen collageen VII. Soms worden er in de blaarrand ook tekenen van grensvlakontsteking gezien, maar de blaarvorming is het gevolg van circulerende auto-antistoffen tegen collageen VII bij een patiënt die ook klinisch/serologisch kenmerken heeft van LE.

LEERPUNTEN

- De differentiële diagnose van bulleuze, erosieve huidafwijkingen bij patiënten met SLE is breed en het klinisch beeld kan overlap hebben met meerdere entiteiten waaronder TEN/SJS, TEN-like SLE en bulleuze (S)LE.
- Een kritische blik op het tijdsbeloop in relatie tot medicamenten is belangrijk om de differentiële diagnose te versmallen.
- Een multidisciplinaire (academische) aanpak is essentieel voor tijdige diagnostiek en behandeling van een uitgebreid erosief huidbeeld bij SLE vanwege het ernstig en potentieel dodelijk beloop van de huidafwijkingen.

TREFWOORDEN

Systemische lupus erythematosus - toxische epidermale necrolyse - Stevens-Johnson syndroom

LITERATUUR

1. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: A descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):575-600.
2. Wongtada C, Kerr SJ, Rerknimitr P. Lupus band test for diagnostic evaluation in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(3):363-6.
3. Ryan E, Marshman G, Astill D. Toxic epidermal necrolysis-like subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2012;53(4):303-6.
4. Torchia D, Romanelli P, Kerdell FA. Erythema multiforme and

Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):417–21.

5. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): A case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin. *Lupus.* 2004;13(12):941–50.
6. Yu J De, Brandling-Bennett H, Co DO, Nocton JJ, Stevens AM, Chiu YE. Toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus in pediatric patients: A case series and review. *Pediatrics.* 2016;137(6).
7. Tankunakorn J, Sawatwarakul S, Vachiramon V, Chanprapaph K. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(5):224–31.
8. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):517–24.
9. Marzano A V, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: An update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009;18(11):935–40.

CORRESPONDENTIEADRES

Kevin Kwee

E-mail: k.v.kwee@amsterdamumc.nl



Een mucocutane dermatose na een periode van malaise en luchtwegklachten

M.P.M. van Middelkoop¹, M.V. Starink², R. Schuttevaer¹, M.A. Middelkamp Hup²

Een dermatose die grote gelijkenissen vertoont met reeds bekende parainfectieuze en medicamenteuze huidbeelden. Betreft dit een nieuwe entiteit of een oude bekende?

Een Mycoplasma Induced Rash and Mucositis, bekend als MIRM, betreft een met name mucocutane reactie in het kader van een Mycoplasma pneumoniae-infectie. MIRM kan zich manifesteren op de slijmvliezen van de mond, ogen en genitaliën. De mate van betrokkenheid van de huid kan echter sterk wisselen. Hoewel er gelijkenissen zijn met Erythema Exsudativum Multiforme (EEM), wordt MIRM door sommigen beschouwd als een aparte entiteit. Dit artikel presenteert twee casus van patiënten die afgelopen winter in onze kliniek werden gezien.

CASUS 1

In november van het afgelopen jaar werden wij in consult gevraagd door de kinder-IC bij een 10-jarige jongen met uitgebreide mucocutane afwijkingen. De patiënt, zonder relevante medische voorgeschiedenis, had koorts tot 40 graden Celsius

en hoestte al meer dan één week. We troffen een zieke maar hemodynamisch stabiele jongen met uitgebreide mucocutane afwijkingen (afbeelding 1). Zijn lippen waren vrijwel volledig bedekt met een adherente hemorragische crusta en er was sprake van conjunctivitis. In het gelaat, op de romp en extremiteiten waren meerdere scherp begrensde, ronde, deels confluerende, erythemateuze maculae en plaques zichtbaar. Sommige plaques vertoonden centrale bullae (afbeelding 2). Op de rechter handpalm waren opvallende erythemateuze maculae zichtbaar in het verloop van de handlijnen (afbeelding 3). Op de schacht en glans van de penis waren rode papels aanwezig. De huidafwijkingen waren fors jeukend. Op basis van deze bevindingen werd een differentiële diagnose opgesteld, bestaande uit erythema exsudativum multiforme (EEM) (mogelijk veroorzaakt door een primaire herpesinfectie) of een ander para-infectieus huidbeeld. Een vasculitis (zoals



Afbeelding 1. Mucocutane afwijkingen op gelaat en lippen.



Afbeelding 2. Vesicobulleuze en schiet-schijfachtige laesies op de beide benen



Afbeelding 3. Erythemateuze maculae in de configuratie van de handlijnen.

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

IgA-vasculitis) werd eveneens overwogen. En, hoewel minder waarschijnlijk, werd ook het syndroom van Stevens-Johnson/Toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) in overweging genomen. Vanwege deze differentiële diagnose werd een overzicht gemaakt van het beloop van de infectieuze klachten en het medicatiegebruik in relatie tot het ontstaan van huidafwijkingen.

Op dag 1 ervoer patiënt malaise, begon met hoesten en had lichte koorts, waarvoor hij eenmalig paracetamol kreeg en er werd gestart met broomhexine. Beide medicijnen had hij eerder zonder problemen gebruikt. Op dag 3 verslechterde zijn toestand; hij kreeg meer dan 40 graden koorts en er verschenen vlekjes en bultjes op zijn romp. Op dag 4 kreeg hij eenmalig codeïne. Op dag 5 verslechterde zijn toestand en besloten de ouders hem naar de Spoedeisende Hulp van een lokaal ziekenhuis te brengen. Hier werd een longontsteking vastgesteld en er werd gestart met ceftriaxon en clindamycine. Aanvullend onderzoek naar respiratoire verwekkers werd ingezet en patiënt werd opgenomen. Op dag 5 ontstond ook huiduitslag op de lippen. Op dag 6 meldde de patiënt jeuk, waarna op dag 7 werd overgeschakeld naar azitromycine en de zorg aan ons werd overgedragen.

Aanvullend onderzoek naar herpes werd ingezet (PCR-test van de mond en een blaas op de romp). Direct na overname bleken de sputum-PCR en serologie positief voor *Mycoplasma pneumoniae*. Het HE-biopt toonde een zeer actieve grensvlakontsteking met transepidermale apoptose, met daarbij een negatieve IF. De PCRs op herpes waren beiden negatief. De diagnose *Mycoplasma Induced Rash and Mucositis* werd gesteld.

Tijdens opname kreeg patiënt systemische corticosteroiden (1 mg/kg prednisolon), antihistaminica en pijnstilling. De oogarts werd in consult gevraagd en concludeerde dat er sprake was van hetzij conjunctivale hyperemie op basis van droogte hetzij een allergische conjunctivitis en hanteerde een expectatief beleid. De crustae van de lippen werden verweekt met vaseline paraffine in gelijke delen. De erythemateuze plaques en papels op het lichaam werden behandeld met topische corticosteroiden (klasse III en IV). Initieel werd ook intraveneus immunoglobuline (IVIg) overwogen, maar vanwege het spoedige klinisch herstel werd hiervan afgezien. Na één week werd patiënt ontslagen, de prednisolon werd in poliklinische setting in gedurende twee weken afgebouwd.

Ruim vijf maanden na opname rapporteert moeder een toegenomen vaattekening ter plaatse van de voorheen aangedane huid. De ogen en slijmvliezen zijn restloos genezen.

CASUS 2

Binnen twee weken na ontslag van de patiënt uit casus 1 werden wij in consult gevraagd door de afdeling Interne Geneeskunde bij een mannelijke patiënt van 18 jaar oud, eveneens vanwege mucocutane afwijkingen. Patiënt had in de voorafgaande dagen malaise ervaren en enkele koortspieken gehad. In een regionaal ziekenhuis was reeds gestart met prednisolon (~0.8mg/kg/dag) onder de werkdiagnose Erythema exudativum multiforme (EEM) bij een nog onbe-



Afbeelding 4. Huid- en slijmvliesafwijkingen rond en in de mondholte.



Afbeelding 5. Erytheem van de sclerae en conjunctivae.

kende verwekker. Patiënt gaf aan wel eens vaker huidafwijkingen in de mond te hebben ervaren gedurende periodes van malaise en ziek zijn, maar nooit zo hevig als nu.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een hemodynamisch stabiele, niet zieke patiënt met crusteuze en deels erosieve plaques op beide lippen en met in de mond polygonale, scherp begrensde erosies en ulcera ter plaatse van het wangslimvlies, pharynxboog en palatum (afbeelding 4). Hij had geen slikklachten. De ogen waren aangedaan met een opvallend erytheem van de sclerae en conjunctivae, waarbij hij geen visusproblemen rapporteerde (afbeelding 5). Op de extremiteiten zagen wij meerdere scherp begrensde volledig wegdrubbare erythemateuze maculae waarvan sommige centraal een kleine crust hadden en sommige een vesikel / pseudovesikel. Rond de meatus van de glanspenis bevond zich een scherp begrensde erythemateuze plaque, die ervoor zorgde dat de meatus na enkele uren verkleefde. Patiënt gaf aan dat dit al enkele dagen aan de gang was en dat hij meerdere keren per dag de meatus open moest trekken. Palmoplantair waren er geen huidafwijkingen aanwezig. Onder de differentiële diagnose EEM Major, SJS/TEN en MIRM werd een tijdlijn van de klachten en het medicatie gebruik opgesteld.

Op dag 1 ontwikkelde patiënt een verkoudheid met keelpijn en hoesten. Hij nam paracetamol, vitamine C en D in. Op dag 5 voelde hij zich beter maar ervoer sinds die dag mondbranden. Op dag 6 was er sprake van 40 graden koorts en ontstonden de huidafwijkingen op de lippen en mond. Op dag 7 ging hij naar de dermatoloog in het regionale ziekenhuis vanwege blaasjes op de lippen en gehemelte. Aldaar werd hij opgenomen ter observatie. Op die dag begonnen ook de oogklachten in de vorm van een droog gevoel. De oogarts werd in consult gevraagd en concludeerde droge ogen waarvoor een expectatief beleid werd gehanteerd. De infectieparameters in het bloed waren laag. Herpesonderzoek werd ingezet middels een PCR van de romp, lippen en mondholte. Empirisch werd gestart met ceftriaxon en valaciclovir. Op dag 8 begonnen de huidafwijkingen op zijn lichaam. Bij een verdenking SJS/TEN werden de ceftriaxon en valaciclovir na één gift weer gestaakt. Een HE- en IF-biopsie werden afgenomen, nadien werd gestart met prednisolon 60mg/dag (~0.8mg/kg). Op dag 9 namen de huid- en oogafwijkingen toe maar de mondklachten af. Er was geen sprake meer van koorts. Op dag 10 werd patiënt overgeplaatst naar ons ziekenhuis.

Inmiddels bleek het herpesonderzoek negatief. In het HE-biopsie werd subepidermale blaarvorming gezien met enkele apoptotische keratinocyten en een gering perivasculair ontstekingsinfiltraat. Al snel bleken de sputum-PCR en serologie positief voor *Mycoplasma pneumoniae*. De diagnose MIRM werd wederom gesteld.

De *Mycoplasma pneumoniae* werd antibiotisch gedekt. De prednisolon werd vanwege de gunstige kliniek geleidelijk afgebouwd. De lippen werden vet gehouden met vaseline paraffine in gelijke delen en de meatus werd behandeld met een klasse III corticosteroïd. De uroloog werd in consult gevraagd maar had geen aanvullingen op het beleid. Ruim 5 maanden na opname rapporteert patiënt nog milde droogheid van de ogen. Ook bezoekt hij de tandarts vanwege textuurveranderingen van het wangslimvlies en tandvlees. De tandarts vindt geen afwijkingen.

BESPREKING

Hierboven beschrijven wij twee casus van een MIRM. *The Lancet* waarschuwde in februari 2024 via de publicatie van Patrick M Meyer Sauter, et al. getiteld *Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions* voor een heropleving van de *M. pneumoniae* in Azië en Europa. [1] Met de kennis dat ruim 25% van alle patiënten met een *Mycoplasma pneumoniae* pneumonie ook extrapulmonale klachten ervaart, zullen we MIRM vaker in onze klinieken gaan tegenkomen. [2,3]

Deze klinische entiteit werd voor het eerst beschreven in een systematische review door Canavan et al. (2014), gepubliceerd in de *JAAD*. Canavan bestudeerde 202 patiënten in 95 artikelen gepubliceerd tussen 1922 en 2013. Canavan postuleert dat de MIRM verschilt van EEM, SJS en TEN vanwege de typische klinische presentatie en een milder ziektebeloop met een betere prognose. [2] Lofgren et al. publiceerde in 2021 een systema-

tische review van de literatuur na 2014 en had overeenkomstige bevindingen. Hierdoor sluit Lofgren zich aan bij Canavan. [3]

Klinische presentatie [2,3]

MIRM is een aandoening die voornamelijk jonge patiënten treft met een gemiddelde leeftijd van 11.9 jaar (± 8.8 jaar), waarbij mannen met een percentage van 66% oververtegenwoordigd zijn. Opmerkelijk aan MIRM is dat de huidbetrokkenheid sterk varieert. In 81% van de gevallen worden huidafwijkingen als afwezig of spaarzaam beschreven en slechts 19% als matig tot ernstig. Door de luxerende *Mycoplasma pneumoniae* pneumonie kent MIRM een typische prodromale fase. Deze wordt gekenmerkt door symptomen als hoesten, malaise en koorts één week voor het ontstaan van de mucocutane afwijkingen (gemiddeld 8 ± 5 dagen). [2,3]

Bij MIRM staat mucosale betrokkenheid op de voorgrond. Orale betrokkenheid wordt gezien in 94% van de gevallen, gevolgd door oculaire betrokkenheid in 82% en urogenitale betrokkenheid in 63% van de patiënten (met mogelijk een onderrapportage van urogenitale gevallen). Oculaire betrokkenheid wordt gekenmerkt door purulente conjunctivitis, ooglidooedeem en soms fotofobie, terwijl urogenitale betrokkenheid vesicobulleuze laesies omvat, evenals erosies en ulceratie van verschillende genitale gebieden. Ook zijn anale en oesophageale betrokkenheid beschreven. [2,3]

De mate van aanwezigheid van huidafwijkingen bij MIRM kan dus sterk variëren, evenals de morfologie van de huidafwijkingen. Op de voorgrond staan vesicobulleuze (77%) huidafwijkingen. De voor EEM typische schietschijf laesies komen maar bij 48% van de patiënten met huidafwijkingen voor. Verder worden ook papels (14%) en maculae (12%) beschreven. [2] In de helft van de gevallen worden er géén huidafwijkingen geobserveerd, ook wel 'MIRM sine rash' genoemd. Opvallend genoeg vermeldt Lofgren dat MIRM sine rash patiënten een toegenomen betrokkenheid van de mucosa lieten zien. [3] Vanwege de forse slijmvliesbetrokkenheid staat een SJS/TEN vaak in de differentiële diagnose. Echter, door de klassieke prodromale fase en het andere aspect van de huidafwijkingen bij een MIRM wordt een SJS/TEN vaak al snel minder waarschijnlijk geacht.

Prognose

Ruim 81% van de patiënten herstelt restloos van MIRM. Echter 9% van de patiënten ondervindt oculaire restschade, namelijk permanente conjunctivale verlittekening, corneale ulceratie, droge ogen, wimperverlies en in een enkel geval blindheid. [2] Restafwijkingen in de mond en genitaliën zijn zeldzaam en minder ernstig. In 6% van de gevallen worden blijvende pigmentatieverschillen beschreven. [2,3] De mortaliteit is 3% op basis van enkele sterftegevallen van vóór 1940 ten gevolge van pulmonale complicaties. [3]

Canavan en Lofgren stellen echter een gunstigere prognose van MIRM ten opzichte van EEM, SJS of TEN. Het is onduidelijk op basis waarvan zij dat stellen. Sauter et al. beschreef in 2019 in de *JAMA Dermatology* zelfs een langere klinische opnameduur van kinderen met een MIRM ten opzichte van

kinderen met een non-mycoplasma EEM (negen versus vijf opnamedagen). [4]

De mortaliteit van EEM is weinig onderzocht maar wordt als uiterst laag beschouwd. Exacte gegevens over SJS en TEN ontbreken, maar er wordt een mortaliteit tot 60% genoemd. [5]

Ten aanzien van de behandeling van MIRM is er vanwege ontbrekend onderzoek geen consensus en hierdoor zijn er geen specifieke aanbevelingen. Naast de primaire antibiotische behandeling gericht tegen de *M. pneumoniae* worden ook systemische corticosteroiden en/of intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) vermeld. [2,3] In de case series van Oi-Yee Li werd een kortere opnameduur beschreven onder behandeling van ciclosporine. [6]

Een laagdrempelige en snelle consultatie door de oogarts is gezien de 9% kans op (soms blijvende) oculaire restafwijkingen essentieel. Op indicatie kan ook de KNO-arts en/of uroloog in consult worden gevraagd.

Verdere behandeling is ondersteunend door middel van vochtsuppletie en topische behandeling in de vorm van emollientia voor het losweken van de crustae van de lippen en topische corticosteroiden (klasse III en IV) voor de huidafwijkingen. In slechts 4% van de gevallen was opname op de intensive care noodzakelijk en een klein percentage (1%) vereiste behandeling in een brandwondencentrum. [2,3]

CONCLUSIE

De diagnostische criteria van parainfectieuze of paramedicalementeuze huidbeelden als EEM, SJS en TEN is de laatste jaren onderhevig geweest aan meerdere classificatiesystemen en opinies. Canavan en Lofgren et al. introduceerden de MIRM als een aparte klinische entiteit en dus als nieuwe diagnose op basis van de typische klinische presentatie, een milder ziektebeloop en een betere prognose.

Een MIRM lijkt inderdaad een typische klinische presentatie te hebben, vooral vanwege de slijmvliezen die nagenoeg altijd betrokken zijn in tegenstelling tot de doorgaans spaarzame betrokkenheid van de huid bij maar de helft van de patiënten. Hierbij staan de vesicobulleuze huidafwijkingen op de voorgrond en niet de voor EEM typische schietschijflaesies. Of er écht sprake is van een milder beloop en betere prognose is op basis van de literatuur echter niet te zeggen.

Onafhankelijk van de vraag of MIRM een aparte klinische entiteit betreft, is een tijdige herkenning van het onderscheidende beloop van deze para-infectieuze mucocutane dermatose van belang. Niet alleen ten gunste van spoedige antibiotische behandeling van de *M. pneumoniae*, maar ook omwille van gerichte informatievoorziening naar patiënt en hoofdbehandelaar ten aanzien van de prognose.

LITERATUUR

1. Meyer Sauter PM, Beeton ML; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for *Mycoplasma* and *Chlamydia* Infections (ESGMAC), and the ESGMAC

LEERPUNTEN

- Er is momenteel sprake van een toenemende incidentie van *Mycoplasma pneumoniae*-infecties.
- MIRM kan beschouwd worden als een aparte entiteit op basis van het klinische beeld.
- De MIRM patiënt is doorgaans minderjarig en overwegend man.
- De mucosa (ogen, mond, genitaal) zijn altijd betrokken, de huid in wisselende mate maar doorgaans mild.
- Er is geen eenduidige behandeling, maar antibiotische therapie gericht tegen *M. Pneumoniae* staat voorop.

TREFWOORDEN

Mucocutane dermatose - para-infectieus - MIRM - *mycoplasma pneumoniae* - EEM, SJS, TEN

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Mycoplasma pneumoniae Surveillance (MAPS) study group.

Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. *Lancet Microbe*. 2024 Feb;5(2):e100-e101. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008103.

2. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):239-45. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026. PMID: 25592340.
3. Lofgren D, Lenkeit C. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis: A systematic review of the literature. *Spartan Med Res J*. 2021 Aug 30;6(2):25284. doi: 10.51894/001c.25284. PMID: 34532621; PMCID: PMC8405277.
4. Meyer Sauter PM, Theiler M, Buettcher M, Seiler M, Weibel L, Berger C. Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to *mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 1;156(2):144-150. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3602. PMID: 31851288; PMCID: PMC6990853.
5. Crüger AM, Kaur-Knudsen D, Zachariae C, Rasmussen HB, Thomsen SF. Risk factors and mortality among patients with severe mucocutaneous drug reactions. *Dan Med J*. 2015 Aug;62(8):A5122. PMID: 26239591.
6. Li HO, Colantonio S, Ramien ML. Treatment of *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis with cyclosporine [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg*. 2019 Nov/Dec;23(6):608-612. doi: 10.1177/1203475419874444. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502864.

CORRESPONDENTIEADRES

Michele van Middelkoop

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



Onbegrepen erythrodermie en gewichtsverlies

S.A.M. Vermeulen¹, R. Schuttevaer¹, E.H. Jaspars², E.J. Kooi², D.P. Hack³, M.V. Starink³

In de volgende casus wordt de presentatie en het diagnostisch proces beschreven van een 72-jarige patiënt met onverklaarde erythrodermie en gewichtsverlies. Ondanks uitgebreid onderzoek naar mogelijke oorzaken, waaronder maligniteiten en voedingsdeficiënties, bleven de resultaten aanvankelijk negatief.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 72-jarige patiënt werd overgenomen vanuit een perifeer ziekenhuis in verband met een onbegrepen erythrodermie gepaard gaande met 10kg ongewild gewichtsverlies. Patiënt had sinds 3 maanden last van een gegeneraliseerd erytheem op met name de onderste extremiteiten met hierbij enkele erosies en desquamaties. Dit nam toe in enkele weken, waarbij in het genitaal gebied, handruggen en rondom de mond ook afwijkingen ontstonden. De huidafwijkingen gaven milde jeukklachten. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde hypertensie, wervelkanaalstenose en osteoporose. Er was reeds een huidbiopsie elders afgenomen waarbij histopathologisch een necrolytisch migrerend erytheem of een nutriënten-deficiëntie werd gesuggereerd gelet op de combinatie van

de opvallende aanwezigheid van apoptotische keratinocyten met vacuolisatie van de bovenste epitheelagen. Hierop was door de internist screenend onderzoek ingezet. Zowel een



Figuur 1. Klinisch beeld bij opname



Figuur 2. Klinisch beeld rug bij opname



Figuur 3. Klinisch beeld linker voet bij opname

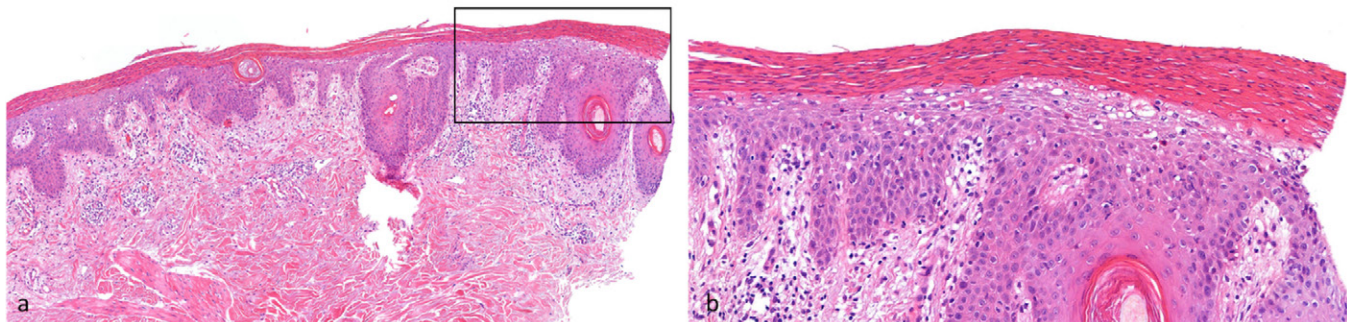


Figuur 4. Klinisch beeld linker bovenbeen bij opname

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie Amsterdam UMC, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Amsterdam UMC, Amsterdam



Figuur 5. Histopathologisch beeld van het eerste biopt met de opvallende aanwezigheid van apoptotische keratinocyten met vacuolisatie van de bovenste epitheelagen

PET-CT scan als een uitgebreid bloedonderzoek gaven geen verklaring voor de klachten. Prednison in hoge dosering (1dd60mg) werd opgestart via de internist waarop het huidbeeld verbeterde maar patiënt een hypomaan beeld ontwikkelde. Tevens ontstond een *S. aureus* bacteriëmie bij de uitgebreide huidafwijkingen.

Na overname door de academie werden de eerdere huidbiopten gereviseerd en bleef de werkdiagnose necrolytisch migrerend erytheem staan. Er werd nogmaals diagnostiek ingezet naar een mogelijke onderliggende oorzaak. Patiënt werd overgenomen door de interne geneeskunde waarbij initieel gedacht werd aan een zinkdeficiëntie als oorzaak van het huidbeeld. De zinkwaarde betrof $7.4 \mu\text{mol/l}$, waarbij de normaalwaarde tussen 10 en $18 \mu\text{mol/l}$ ligt, en werd gesuppleerd. Aangezien de *S. aureus* bacteriëmie adequaat antibiotisch was behandeld en het huidbeeld klinisch verbeterde onder prednison oraal en Dermovatezalf lokaal werd patiënt ontslagen uit het ziekenhuis.

Een maand later presenteerde patiënt zich met een recidief van het huidbeeld. Ook had hij recent een longembolie door gemaakt. De artsen, geplaagd door de ongrijpbaarheid van de situatie, zetten opnieuw hun zoektocht voort. Een neuro-endocriene tumor stond wederom hoog op de lijst van vermoedens en er werd door de endocrinoloog nadere diagnostiek ingezet. Uiteindelijk gaf een gallium-dotaat-scan de doorslag tot de definitieve diagnose, namelijk een glucagonoom met uitgebreide lever- en longmetastasen. Patiënt bleek eveneens een sterk verhoogd glucagon te hebben van 402 ng/L (normaalwaarde $< 150 \text{ ng/L}$). Ook bleken de bloedglucosewaarden sterk onregelmatig. Er werd gestart met een somatostatine analoog Lanreotide. Hierop daalde het glucagon, kwam patiënt aan in gewicht en verbeterde het huidbeeld in enige mate. Echter, de algehele conditie van patiënt bleef verslechteren, waardoor er in goed overleg met patiënte werd afgezien van chirurgische verwijdering van het glucagonoom. Uiteindelijk heeft patiënt gekozen voor euthanasie.

BESPREKING

Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeldzame, migrerende, eczematuze of psoriasiforme huidziekte die voorkomt bij ongeveer 70 procent van de patiënten met een

glucagon producerende tumor van de alvleesklier. Het beeld kenmerkt zich door grillig migrerend erytheem met centrale genezing, dat zich veelal presenteert rond lichaamsopeningen, in de huidplooien en acraal. Naast erytheem kunnen er ook papels, erosies, crustae en bullae voorkomen. [1] Bloedarmoede, gewichtsverlies, stomatitis, buikpijn, diarree, onregelde glucosewaarden en trombo-embolische verschijnselen zijn bijkomende klinische kenmerken die de aandoening typeren. De diagnose NME wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van de klinische kenmerken, een verhoogd serum glucagon en radiologisch of histologisch bewijs van een glucagon producerende tumor. Histologisch ziet men typisch uitgebreide necrolyse van het bovenste deel van de epidermis met vacuolisatie van keratinocyten. Dit wordt ook wel een 'optisch lege epidermis' genoemd. [2]

Hoewel NME beschreven is als pathognomonisch voor een glucagonoom, hebben sommige patiënten met deze aandoening geen glucagon-producerende tumor. [3] Voorbeelden van andere aandoeningen zijn malabsorptiesyndromen (zinkdeficiëntie), coeliakie, levercirrose, myelodysplastisch syndroom, hepatitis B en inflammatoire darmziekte. [4] Tot slot zijn ook

LEERPUNTEN

- Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeldzame huidziekte die kan wijzen op ernstig onderliggend lijden.
- Denk aan NME bij de typische histologische bevindingen (optisch lege epidermis) en symptomen zoals gewichtsverlies, maagdarmklachten, anemie, hypo/hyperglycaemieën en trombo-embolieën.
- Verwijs voor nadere endocrinologische diagnostiek.
- Beeldvorming middels PET-CT kan onvoldoende sensitief zijn.

TREFWOORDEN

Necrolytisch migrerend erytheem – glucagonoom – zink – gewichtsverlies – somatostatine

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

verschillende extrapancreatische maligniteiten in verband gebracht met NME, zoals hepatocellulair, long- en duodenumkanker, en tumoren die insuline of insuline-achtige groeifactor-2 afscheiden.

De behandeling moet gericht zijn op het verlagen van de serum glucagon niveaus. Een volledige chirurgische verwijdering van de tumor is hierbij de beste optie vanwege de zwakke respons op chemotherapie. [5] Bij onze patiënt werd een symptomatische behandeling gestart middels somatostatine. Gezien de slechte conditie van de patiënt werd uiteindelijk gekozen voor een palliatief beleid.

LITERATUUR

1. Lobo I, Carvalho A, Amaral C, Machado S, Carvalho R. Glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol*. 2010;49(1):24.
2. Pujol RM, Wang C-YE, El-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13

cases. *Int J Dermatol*. 2004;43:12-8. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.01844.x.

3. Marinkovich MP, Botella R, Datloff J, Sanguenza OP. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in patients with liver disease. *J AM ACAd Dermatol*. 1995;32(4):604.
4. Tierney EP, Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *MedGenMed*. 2004;6(3):4. Epub 2004 Sep 10.
5. Alexander EK, Robinson M, Staniec M, et al. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 827-831.

CORRESPONDENTIEADRES

Sofieke Vermeulen

E-mail: s.a.m.vermeulen@amsterdamumc.nl



Een onverwachte wending

J.C.H.B.M. Luijten¹, B. Scholtes², K. Claes³, H.A.D.M. van Herk⁴, S. Van der Geer-Rutten⁵, J.U. Ostertag⁵

Bij een snelgroeiende tumor die klinisch niet karakteristiek is een vorm van huidkanker, moet men bedacht zijn op het bestaan van een cutane metastase. Gezien de implicaties van een cutane metastase heeft het de voorkeur om aanvullend pathologisch onderzoek te verrichten. Dat kan richtinggevend zijn voor het stellen van de primaire diagnose.

INLEIDING

Cutane metastase van interne maligniteiten zijn zeldzaam (0,7-9,0% alle maligniteiten). [1,2] Meestal berust dit op intralymfatische en/of intravasculaire tumor disseminatie resulterend in een sombere prognose. De meest voorkomende maligniteiten die kunnen leiden tot een cutane metastase, zijn de kanker-soorten met de hoogste incidentie, zoals borstkanker bij vrouwen en longkanker bij mannen. [1,2]

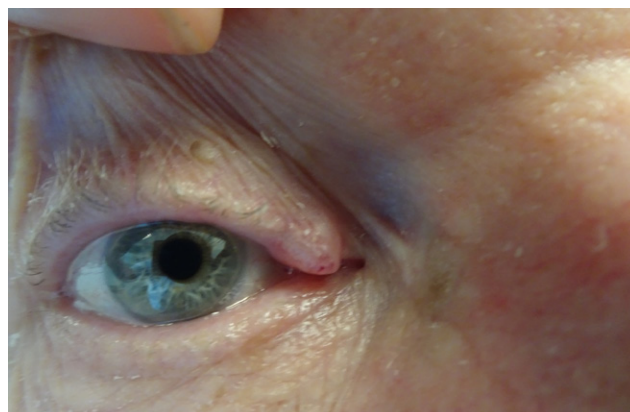
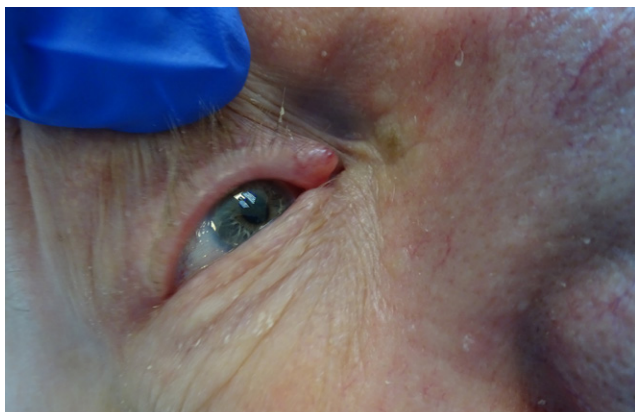
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 78-jarige man die bij MohsA Huidcentrum bekend is in verband met non-melanoma huidkanker, waaronder Morbus Bowen en een plaveiselcelcarcinoom, werd opnieuw door de huisarts verwezen. Er zou sprake zijn van een snelgroeiende tumor in de ooghoek rechts, dat een atypisch beeld voor een hordeolum of chalazion liet zien.

Op de polikliniek zagen wij een fitte patiënt met een Karnofsky Performce Scale van 100%. De laesie bestond slechts drie weken, groeide, was gevoelig en jeukte, maar bloedde niet spontaan.

Ter hoogte van de mediale zijde van het bovenooglid rechts bevond zich een solitaire bolronde exofytisch groeiende tumor met glans en teleangiëctastieën, het was niet pijnlijk bij palpatie, maar voelde geïndureerd en vast aan (figuur 1 en 2). Bij lichamelijk onderzoek waren er in het hoofd-halsgebied, axillair en inguinaal, geen pathologisch vergrote lymfeklieren palpabel. Tevens werden er geen andere voor (pre)maligniteit verdachte huidafwijkingen gezien bij totale body inspectie. Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan een plaveiselcelcarcinoom, basaalceldcarcinoom of talgkliercarcinoom.

Gezien de atypische presentatie van een snelgroeiende tumor werd in samenspraak met patiënt besloten tot een diagnostische shave excisie onder lokale anesthesie op dezelfde dag. Het weefsel werd voor pathologisch onderzoek opgestuurd. Histopathologisch onderzoek (figuur 3) toonde een adeno-carcinoom waarbij het immunoprofiel past bij een primair longcarcinoom. De KER7 expressie (figuur 4) en TTF1 expressie (figuur 5) passen bij de longorigine. De P40- en P63 marker (markers voor een plaveiselcelcarcinoom en urotheelcelcar-



Figuur 1 en 2. Tumor bovenste ooglid.

¹ Anios Dermatologie, vakgroep Dermatologie, MohsA Huidcentrum, Eindhoven

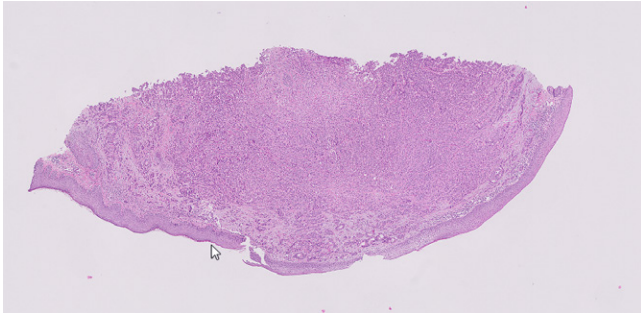
² Internist-oncoloog, vakgroep Interne geneeskunde, Oncologie, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

³ Longarts, vakgroep Longgeneeskunde, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

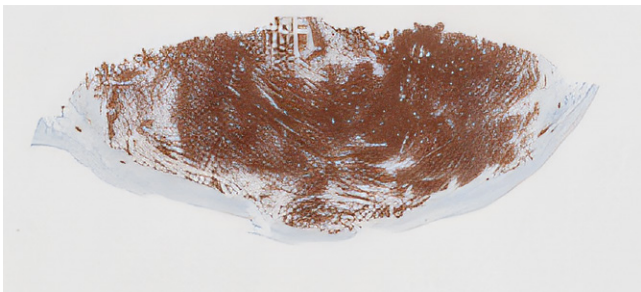
⁴ Patholoog, Eurofins PAMM

⁵ Dermatoloog, vakgroep Dermatologie, MohsA Huidcentrum, Eindhoven

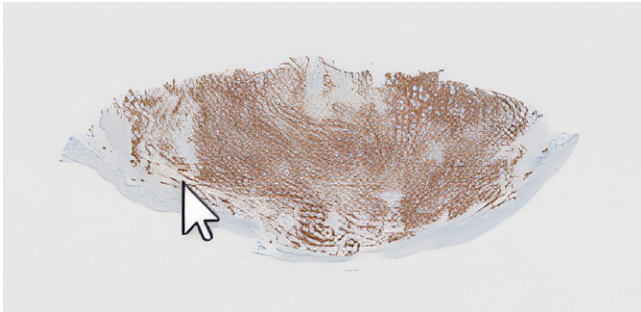
cinoom), NKX31 marker (marker voor prostaatacarcinoom) en de PAX8 marker (marker voor nier- en schildklier carcinoom) bleken allen negatief.



Figuur 3. Histopathologische coupe shave excisie.



Figuur 4. Histopathologische coupe shave excisie met KER7 kleuring.



Figuur 5. Histopathologische coupe shave excisie met TTF1 kleuring.

PATHOLOGIE VERSLAG

Macroscopie: Een oppervlakkig huidfragment van 7 x 5 mm, gekleefd. Ti 1b.

Microscopie: Een 2-tal doorsnedes door huid met aangrenzen- de dermis. Epidermis intact, retelijsten enigszins verstreken, enkele vervormde haarfollikels. Dermis tot aan de diepe snij- rand ingenomen door cohesieve atypische epitheliale cellen met trabeculaire en solide, focaal aangeduid buisvormig groei- patroon. Cytomorfologisch verhoogde kerncytoplasmaverhou- ding en polymorfe kernen met soms een prominente nucleo- lus. Immunohistochemische kleuringen: in de tumorcellen expressie van CK7 en TTF-1, ook zwakke expressie van CDX2. Negatief: CK20, PAX-8, p63, p40 en NKX3.1.

PD-L1 (22C3 DAKO) toont immunohistochemisch geen aan- kleuring in de tumorcellen bij interne positieve controle in

macrofagen en externe positieve controle. ALK rearrangement immunohistochemisch negatief.

Moleculaire diagnostiek: Er is een pathogene mutatie aange- toond in KRAS (p.G12D). Er zijn geen klinisch relevante muta- ties aangetoond in BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), KEAP1, MET (exon 14), NRAS, PIK3CA, STK11 of TP53. Er zijn geen aanwijzin- gen voor amplificaties. Er is geen MSI aangetoond.

Conclusie: Huidexcisie mediale ooghoek rechts: adenocarci- noom. De immunoprofiel kan passen bij een primair longcarci- noom. PDL1: TPS: geschat op 3%.

BELOOP

Wij zagen patiënt twee weken na de shave excisie terug om het histologisch onderzoek te bespreken. Aangezien in eerste instantie werd gedacht aan een metastase van een long- adenocarcinoom, werd de patiënt verwezen naar de inter- nist-oncoloog op zoek naar een primaire tumor en vervolgens naar de longarts voor aanvullend onderzoek. Behoudens de laesie bij zijn ooglid, had hij geen andere richtinggevende car- diopulmonale- of gastro-intestinale klachten. De patiënt was niet bekend met een onderliggende maligniteit en de fami- lie-anamnese was negatief voor maligniteiten.

Er volgde aanvullend onderzoek. De uitslag van CT-thorax/ abdomen en PET-CT toonde een beeld sterkt verdacht voor uitgebreide lymfekliermetastasting, met name hilar rechts en mediastiaal, hoog in de hals rechts, parasternaal rechts, in de linker oksel en in de linker lies. Zonder dat een duidelijk primaire tumor zichtbaar was. Gezien de pathologie en het metastaseringspatroon, kunnen deze uitkomsten beschouwd worden als een stadium IV gemetastaseerd longcarcinoom (NSCLC, adenocarcinoom), cTxN3M1c (rechterooglid en lymfo- geen). Er werden geen andere afwijkingen gevonden verdacht voor een ruimte innemend proces. Patiënt staat op het punt te starten met palliatieve chemo- en immunotherapie in verband met een niet kleincellig longcarcinoom, type adenocarcinoom.

BESCHOUWING

Het longcarcinoom is de belangrijkste kanker gerelateerde doodsoorzaak voor mannen, en na het mammacarcinoom en coloncarcinoom, de derde doodsoorzaak voor vrouwen. [3] De incidentie van cutane metastasen in longkanker is laag, waar- bij de meerderheid van de uitgevoerde studies een incidentie van 1,7-3,1% beschrijven. [2,4]

Cutane metastasen van longkanker bevatten geen distinctieve klinische kenmerken. [4-6] Meestal presenteert het zich als een solitaire, pijnloze, ronde en mobiele nodulus. Sommige studies beschrijven dat metastasen van longkanker voornamelijk soli- taire voorkomen. [6] De meerderheid van de studies beschrijft dat de voorkeurslocaties van cutane long metastasen de ante- rieur borstkast, rug en het abdomen betreffen. [2,5]

Cutane metastase worden beschouwd als een laat stadium in de evolutie van maligniteiten. De literatuur rapporteert dis- crepanties ten aanzien van het primair voorkomen van cutane

metastasen dan wel het aanwezig zijn ten tijde van de diagnose. [2,4,7] Derhalve kan men speculeren dat wanneer er cutane longkankermetastasen ontstaan, dit voor of tijdens het stellen van de diagnose van de primaire tumor gebeurt.

De gemiddelde overleving vanaf het moment van het ontstaan van cutane metastase van longkanker is somber, en varieert van 3 tot 5 maanden. [8,9] Dit is significant lager dan cutane metastase van andere maligniteiten zoals borstkanker en het melanoom. [9]

CONCLUSIE

Bij een snelgroeïende tumor die klinisch niet past bij een vorm van huidkanker, moet men bedacht zijn op het bestaan van een cutane metastase. Het heeft altijd de voorkeur om aanvullend pathologisch onderzoek te verrichten wat richtinggevend kan zijn voor het stellen van de primaire diagnose.

LEERPUNTEN

- Cutane metastasen zijn zeldzaam.
- Cutane metastasen van longkanker bevatten geen distinctieve klinische kenmerken.
- Bij een snelgroeïende tumor die klinisch niet karakteristiek is voor een vorm van huidkanker, moet men bedacht zijn op het bestaan van een cutane metastase.

TREFWOORDEN

Cutane metastasen – longcarcinoom - snelgroeïende tumor

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Gates O. Cutaneous metastases of malignant disease. *Am J Cancer*. 1937 Aug;30(4):718–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/ajc.1937.718>.
2. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2 Pt 1):228–36. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70173-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(93)70173-Q).
3. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes E. Lung cancer. *Lancet* 2000;355:479–85.
4. Terashima T, Kanazawa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest* 1994;106:1448–50.
5. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Intern. Med*. 1996;35:459–62.
6. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, et al. Cutaneous metastasis of lung cancer. *Postgrad. Med. J*. 1995;71:741–3.
7. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumours of the skin. *Cancer* 1972;29:1298–307.
8. Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:577–80.
9. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1310–5.

CORRESPONDENTIEADRES

Josianne Luijten

E-mail: j.luijten@mohsa.nl



Paradoxale psoriasis bij thioguanine

Y. Rhayour Alami¹, R.L. van Leeuwen²

Op de polikliniek wordt een vrouw gezien met psoriatiforme huidafwijkingen op de extensorzijde van de armen en in de cymba conchae van het oor.

ANAMNESE

Een vrouw van 34 jaar wordt verwezen door de MDL-arts wegens het ontwikkelen van psoriatiforme huidafwijkingen op de extensorzijde van de armen en in de cymba conchae van het rechteroor tijdens het slikken van eenmaal daags 20mg thioguanine (purine-antagonist) als onderhoudsbehandeling tegen de ziekte van Crohn. Daarnaast heeft de vrouw beiderzijds meer last van haar pols- en ellebooggewrichten bilateraal sinds het slikken van de thioguanine-tabletten. Ze gebruikte eerder al enige tijd thioguanine en ontwikkelde toen identieke klachten. Deze trokken geheel weg toen zij stopte met het middel. Bij herstart van de thioguanine ontstonden binnen enkele dagen weer dezelfde klachten. De dermatologische voorgeschiedenis is blanco. Zij gebruikt geen andere medicatie. De familieanamnese vermeldt psoriasis bij een neefje.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij het lichamelijk onderzoek op de polikliniek zagen wij een vrouw met op de extensorzijde van de armen en in de cymba conchae van het rechteroor een drietal scherpbegrensde, verheven erythemato-squameuze plaques van circa 1x2cm groot (zie figuur 1 en 2). Het kaarsvetfenomeen was positief bij de huidafwijking aan de elleboog. Bij inspectie van huid, nagels en haren vond de MDL-arts geen andere afwijkingen.

DIAGNOSE, BELEID EN BELOOP

Op basis van het klinisch beeld stelden wij de diagnose 'Psoriasis geïnduceerd door thioguanine-gebruik'. Er werd gestart met eenmaal daags smeren van betamethason-calcipotriol gel en een emolliens. Deze behandeling had binnen een paar weken een gunstig effect op de huidafwijkingen.

BESPREKING

Bijwerkingen Thioguanine

Thioguanine is een sulfhydryl-analoog dat zich gedraagt als een purine-antagonist. Het wordt wegens de immunosuppressieve werking voorgeschreven bij de ziekte van Crohn. [1] In de dermatologische literatuur van enkele decennia geleden staat thioguanine ook wel beschreven als therapeutische optie voor psoriasis. [2]



Figuur 1. Huidafwijking op de extensorzijde van de arm



Figuur 2. Huidafwijking in de cymba conchae.

De belangrijkste bijwerkingen zijn beenmergdepressie, levertoxiciteit en gastro-intestinale klachten. [1] Verder zijn als bijwerkingen ook haaruitval, algehele malaise, anemie en fotosensitiviteit beschreven. Het Farmaceutisch Kompas noemt psoriasis niet als bijwerking van thioguanine, terwijl de database van bijwerkingencentrum Lareb eenmalige vermelding bevat van die bijwerking.

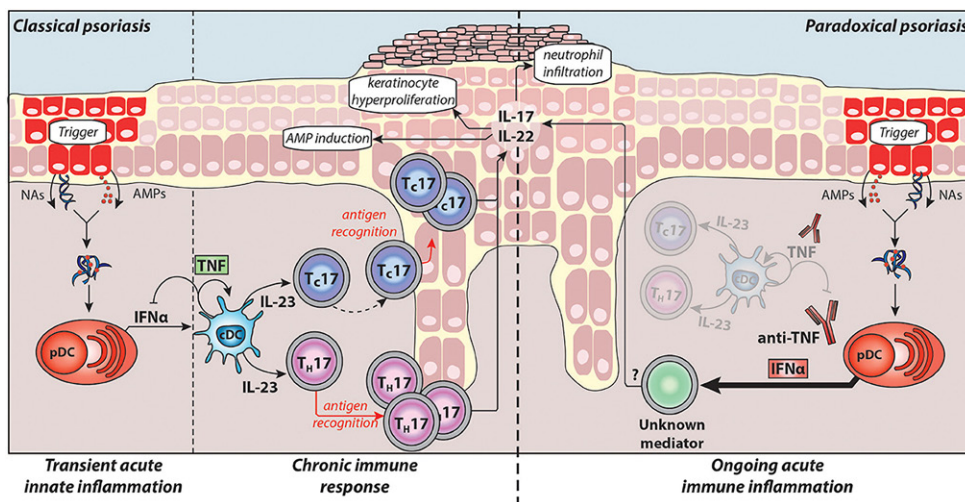
Bij een systematische search naar de relatie tussen thioguanine en psoriasis in PubMed en Embase vonden we geen vermelding van vergelijkbare huidreacties na gebruik van thioguanine. Er zijn wél artikelen die psoriatiforme huidafwijkingen beschrijven bij behandeling met TNF-alfa blokkers (biologics). Die huidafwijkingen schaaft men onder de noemer van 'paradoxale psoriatiforme reacties' als bijwerking van deze biologics. [3-5] Psoriatiforme erupties zouden voorkomen bij 2 tot 5% van de patiënten die TNF-alfa blokkers gebruiken. [6]

Psoriasis geïnduceerd door medicatie-gebruik

De pathogenese van psoriasis kenmerkt zich door een adaptieve immuunreactie, waarbij activatie van de TNF-alfa/IL23/IL17-as plaatsvindt. [7,8] Activatie van deze as leidt tot infiltratie van neutrofielen en hyperproliferatie van keratinocyten in

¹ Semi-arts Dermatologie, Alrijne Ziekenhuis, Leiden

² Dermatoloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiden



Figuur 3. Pathogenese klassieke psoriasis vs. paradoxale psoriasis. [8]

de huid, wat zorgt voor de karakteristieke erythematous-squamous plaques. TNF-alfa remmers blokkeren deze pathway en daarmee het pathofysiologisch mechanisme achter psoriasis.

Bij paradoxale psoriasis is deze bekende route dus geblokkeerd en onderzoekers vermoeden dat dan een alternatieve immuunreactie ontstaat vanuit het aangeboren immuunsysteem via een nog onbekende 'mediator' gemedieerd door interferon (IFN)-alfa (zie figuur 3) [8]. Alhoewel er geen literatuur is over psoriasis geïnduceerd door thioguanine-gebruik, is het aannemelijk dat ook hier sprake is van een paradoxale reactie die vergelijkbaar is met de reactie die kan optreden bij TNF-alfa blokkers. Er is bij onze patiënt in ieder geval sprake van psoriasis van de huid. De gewrichtsklachten zouden kunnen duiden op het eveneens optreden van artritis psoriatica of tendinitis dan wel enthesitis bij psoriasis.

LEERPUNTEN

- Bij paradoxale psoriasis kan er, door blokkade middels TNF-alfa blokkers van de TNF-alfa/IL23/IL17-as, geen immuunreactie vanuit het adaptieve immuunsysteem plaatsvinden.
- Paradoxale psoriatische reacties worden daardoor waarschijnlijk gekenmerkt door een overdreven reactie van het aangeboren immuunsysteem opgewekt door het interferon IFN-alfa.
- Dit is de eerste publicatie die melding maakt van psoriasis vulgaris als bijwerking van thioguanine bij mogelijk pre-existente artritis dan wel gewrichtsklachten en de ziekte van Crohn.

TREFWOORDEN

Psoriasis – Thioguanine – paradoxale reactie – geneesmiddelenreactie – ziekte van Crohn

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CONCLUSIE

Dit is de eerste publicatie die melding maakt van psoriasis vulgaris als bijwerking van thioguanine bij mogelijk pre-existente artritis dan wel gewrichtsklachten en de ziekte van Crohn.

LITERATUUR

1. Jena A, Neelam PB, Telaprolu H, Mangipudi UK, Dutta U, Sebastian S, et al. Effectiveness and safety of thioguanine as a maintenance therapy of inflammatory bowel disease: Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 Aug;47(7):102155.
2. Mason C, Krueger GG. Thioguanine for refractory psoriasis: a 4-year experience. *Am Acad Dermatol*. 2001 Jan;44(1):67-72.
3. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 May;86(5):1080-1091.
4. Chiva LM, Ferrer AM, Puchades AM, Fernández CC, Garcia JN, Sancho JJA. Psoriasis induced by biological therapy. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021 Oct;17(8):437-439.
5. Cleyne I, Moerkercke W van, Billiet T, Vandecandelaere P, Castele N Vande, Breynaert C, et al. Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 5;164(1):10-22.
6. Lian N, Zhang L, Chen M. Tumor necrosis factor-α inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14225.
7. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315.
8. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol*. 2018 Nov 28;9:2746.

CORRESPONDENTIEADRES

Yassine Rhayour Alami

E-mail: yassine_rhayour@live.nl

Robert van Leeuwen

E-mail: rlvleeuwen@alrijne.nl



Dermatopathologie: een bijzondere vangst

J.G.M. Logger¹, G. van Lijnschoten², W. Touwslager³

CASUS 1

Een 52-jarige man met in de voorgeschiedenis melanoom en basaalcelcarcinoom bezoekt de poli dermatologie wegens een sinds enkele weken bestaande rode plek op de linker kuit. Deze was spontaan ontstaan en gaf geen klachten. Bij lichamenlijk onderzoek werd een vlakke, lenticulaire, erythemateuze papel met fijne schilfering gezien, niet-folliculair gebonden (afbeelding 1a). Dermatoscopisch zagen we behoudens zeer subtiele puntvaatjes verspreid over de laesie geen bijzonderheden (afbeelding 1b). Gezien het recente ontstaan achtten we folliculitis of inflammatie anderszins het meest waarschijnlijk; laag in de differentiaal diagnose stond clear cell acanthoom, stase dermatitis, morbus Bowen of basaalcelcarcinoom. Er werd een huidbiopt afgenomen, wat een verrassend histopathologisch beeld toonde (afbeelding 2 en 3).

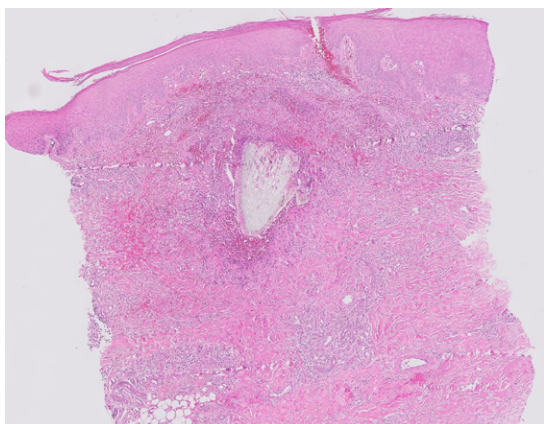
WAT IS UW DIAGNOSE?

- Trichofolliculoom
- Jicht tofus
- Houtsplinter
- Ixodes ricinus (tekenbeet)

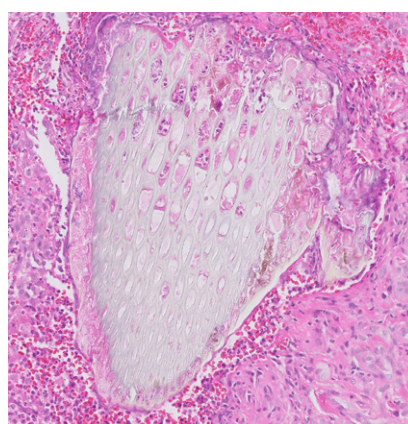
Zie voor de juiste diagnose en toelichting pagina 36



Afbeelding 1. Op de linker kuit is een vlakke, lenticulaire, erythemateuze niet-folliculair gebonden papel met fijne schilfering te zien (a); bij dermatoscopie zijn puntvaatjes verspreid over de laesie zichtbaar (b).



Afbeelding 2. Histopathologie.



Afbeelding 3. Histopathologie, close-up.

¹ Aios Dermatologie, MUMC+, Maastricht

² Patholoog, Eurofins PAMM, Eindhoven

³ Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



Optimization of care for patients with superficial basal cell carcinoma

L.C.J. van Delft

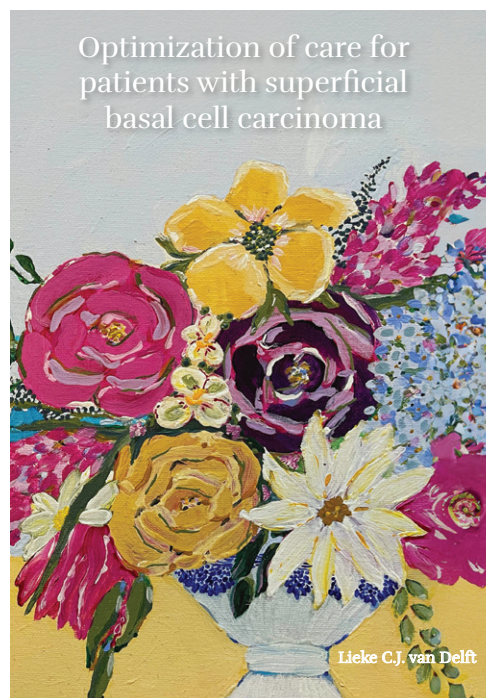
Op 8 maart 2024 promoveerde Lieke van Delft aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift 'Optimization of care for patients with superficial basal cell carcinoma'. Haar promotor was dr. Nicole W.J. Kelleners-Smeets en haar copromotoren waren dr. Patty J. Nelemans en dr. Brigitte A.B. Essers.

INTRODUCTIE

Het doel van dit proefschrift was om optimale omstandigheden te creëren voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een superficieel basaalcelcarcinoom (sBCC). De huidige richtlijnen voor het management van een BCC identificeren meerdere behandelopties voor het sBCC. De meest effectieve behandeling is chirurgische excisie. Non-invasieve behandelingen zoals imiquimod crème, 5-Fluorouracil (5FU) crème, of fotodynamische therapie (PDT) worden ook beschouwd als effectief, maar de behandelingen hebben verschillende kenmerken. Het is belangrijk dat patiënten met een sBCC mee kunnen beslissen welke behandeling hun voorkeur heeft en het meest past bij hun persoonlijke situatie. Een keuzehulp kan deze voorkeursgevoelige beslissing ondersteunen. Daarnaast is het van belang dat er rekening gehouden wordt met kosteneffectiviteit (zeker vanuit een maatschappelijk perspectief), dat de beschikbare non-invasieve behandelingen optimaal zijn en het risico op misclassificatie van het BCC subtype geminimaliseerd wordt.

KEUZEHULP

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift betreft de ontwikkeling en testfase van een keuzehulp voor patiënten met een sBCC. De keuzehulp is te vinden via www.keuzehulpbcc.nl. De keuzehulp voor patiënten met een sBCC is een WebApp die informatie geeft over het sBCC, de behandelopties en karakteristieken daarvan, waarde verheldering ondersteunt en informatie geeft over risicofactoren voor het ontstaan van een BCC en bescherming tegen UV-straling. Het is van belang om het ontwikkelproces van een keuzehulp te beschrijven om inzichtelijk te maken aan toekomstige gebruikers wie er betrokken waren en op welke bronnen de informatie in de keuzehulp gebaseerd is. De keuzehulp werd ontwikkeld in 3 fasen. In fase 1 werd op basis van literatuur en door vragenlijsten voorgelegd aan patiënten met een BCC in de voorgeschiedenis, informatie over uitkomsten verzameld met betrekking tot effectiviteit, bijwerkingen, cosmetische resultaten en voorkeuren. In fase 2 werd in focusgroepen door zowel patiënten als artsen een eerste versie van de keuzehulp geëvalueerd. In fase 3 werd door een



projectgroep met verschillende leden (o.a. perifere en academische dermatologen, patiënten en verpleegkundigen) feedback gegeven op de laatste versie van de keuzehulp en zijn de laatste gebruikersproblemen ondervangen door het houden van interviews met patiënten. Aangezien er weinig informatie over keuzehulpen in de dermatologie bekend was in de literatuur werd gekozen de keuzehulp te testen in de doelgroep. Een prospectieve observationele pre- en post-implementatie studie werd uitgevoerd met als doel om primair de mate van keuzestress te testen bij patiënten met en zonder keuzehulp. Secundair werd de kennis onderzocht en de tevredenheid met de keuzehulp en met de behandelkeuze achteraf. Keuzestress werd gemeten op de 'Decisional Conflict Scale' (DCS) waarbij een score van 0-100 wordt berekend. Een score onder de 25 wordt gezien als het ervaren van weinig keuzestress. Kennis werd gemeten op

Aios Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

basis van een kennis vragenlijst die bestond uit vier onderdelen met vragen over zonprotectie, risicofactoren voor het krijgen van een BCC, behandelopties voor het sBCC en manieren om een BCC te herkennen. Verder werd geregistreerd of patiënten aanvullende informatie wensten en 3 maanden na behandeling of patiënten tevreden waren met hun behandelkeuze (effectieve behandelkeuze). De totaalscore op de DCS van patiënten in de controlegroep was 22,78 versus een score van 22,34 in de keuzehulp-groep (gemiddeld verschil -0,44, $p=0,828$). Er werd dus geen significant verschil gevonden, waarschijnlijk omdat de keuzestress vooraf al laag was. Het kennisniveau verbeterde bij gebruik van de keuzehulp in vergelijking met de controlegroep, met name op het gebied van het herkennen van een BCC, maar niet op het gebied van behandelopties. Daarnaast gaf 76% van de patiënten in de controlegroep aan dat ze extra informatie hadden gewild versus slechts 15% van de patiënten die de keuzehulp hadden gebruikt. In beide groepen koos het merendeel van de patiënten voor chirurgische excisie, maar in de keuzehulpgroep had een iets hoger percentage een voorkeur voor non-invasieve therapie (48,6% versus 40,8%, $p=0,255$). Dit verschil was niet significant. Drie maanden na de behandeling hadden patiënten die de keuzehulp gebruikt hadden vaker een 'effectieve behandelkeuze' gemaakt en waren dus vaker tevreden met hun keuze achteraf (effectgrootte = 0,3). Het lijkt er dus op dat de keuzehulp patiënten ondersteunt in het maken van een effectieve beslissing.



Oppositie door prof. Marijke van Dijk, patholoog UMC Utrecht.

KOSTENEFFECTIVITEIT

De stijgende incidentie van sBCCs legt een grote last op gezondheidszorgbudgetten wereldwijd. Economische evaluaties zijn waardevol om te onderzoeken of de investering die gedaan wordt in balans is met het bereikte effect van een behandeling. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we een systematische review van de beschikbare economische evaluaties m.b.t. de behandeling van het sBCC. Vier economische evaluaties werden geïncordeerd. Twee artikelen beschreven een kosteneffectiviteitsanalyse die naast een gerandomiseerde trial was uitgevoerd en twee artikelen beschreven een beslismodel. Imiquimod en 5FU werden vergeleken met methyl aminolevulinaat (MAL)-PDT (N=1), imiquimod met chirurgie (N=2) en MAL-PDT met chirurgie (N=1). De studies werden geëvalueerd op het gebied van methodologische kwaliteit. De studies bleken van matige

(N=3) tot goede kwaliteit (N=1). Door heterogeniteit tussen de studies konden de resultaten niet samengevoegd worden. Vaak bleek dat onzekerheid rondom de data input en de kosteneffectiviteitsratio niet of onvoldoende beschreven werd. Hierdoor konden de conclusies van de studies niet in alle gevallen bevestigd worden. Daarnaast was de uitkomstmaat in de vier studies verschillend gedefinieerd. Uiteindelijk werd geconcludeerd dat imiquimod en chirurgie waarschijnlijk waarde voor geld bieden t.o.v. de andere behandelingen. Voor toekomstige economische evaluaties is het van belang om de klinische effectmaat (zoals tumorvrije overleving) duidelijk weer te geven.

OPTIMALISATIE VAN FOTODYNAMISCHE THERAPIE

Voor patiënten met een sBCC die geen chirurgie wensen en geen crème kunnen smeren is PDT een goede optie met een uitstekend cosmetisch resultaat. Volgens verschillende muizenstudies en kleine klinische studies kon de effectiviteit van PDT worden verbeterd door gebruik van 5-aminolevulinaatzuur (ALA-PDT) en fractioneren van de belichting (twee keer op één dag in plaats van de gebruikelijke twee keer met één week interval). Deze hypothese werd onderzocht in een gerandomiseerde trial waarbij conventionele MAL-PDT vergeleken werd met gefractioneerde ALA-PDT bij patiënten met een sBCC. In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten met betrekking tot de effectiviteit en het cosmetisch resultaat na 5 jaar follow-up vergeleken. De 5-jaars kans op vrij blijven van therapie falen was 70,7% na behandeling met gefractioneerde ALA-PDT versus 76,5% na MAL-PDT. Periode specifieke hazard ratios (HR) werden uitgerekend waarna bleek dat er een significant lager risico was op het ontwikkelen van een recidief in de MAL-PDT groep op de langere termijn (HR 0,125 (95% BI: 0,016–0,987, $p=0,049$). Er was geen verschil in cosmetisch resultaat tussen de twee behandelingen. Deze resultaten laten zien dat er geen voorkeur is voor gefractioneerde ALA-PDT boven MAL-PDT voor de behandeling van het sBCC.

OPTIMALISATIE SUBTYPERING OP BASIS VAN HET PUNCH BIOP

De correcte subtypering van een BCC is van belang voor het voorschrijven van non-invasieve therapie, bij uitstek in het hoofd-halsgebied. In de literatuur werd beschreven dat sBCCs die recidiveerden na non-invasieve therapie vaak van een niet-superficieel subtype waren. **Hoofdstuk 5.1** beschrijft een observationele studie waarbij het subtype van recidieven na non-invasieve therapie van sBCCs onderzocht werd. Voor het onderzoek gebruikten we data van een trial waarin primaire sBCCs gerandomiseerd werden naar behandeling met imiquimod, 5FU of MAL-PDT. Na 5 jaar werd een histologisch bevestigd recidief gevonden in 166 van de 601 gerandomiseerde patiënten en in 64 van deze 166 (38,6%) patiënten was het recidief van een niet-superficieel subtype. De meeste van deze recidieven traden op korte termijn op ($p=0,003$). Verder waren deze proporties hoger in het hoofd-halsgebied vergeleken met de extremiteiten en romp. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat misclassificatie van het BCC-subtype een meer waarschijnlijke verklaring is voor het ontstaan van niet-superficiële recidieven na non-invasieve therapie dan transformatie door behandeling.



Een punch biopt representeert slechts 3mm van de totale laesie en daarnaast wordt slechts een deel van het biopt onderzocht. In **Hoofdstuk 5.2** wordt een retrospectieve studie beschreven waarin wordt onderzocht of het evalueren van 4 niveaus van een punch biopt in plaats van 1 of 2 niveaus een verminderd risico geeft op het misclassificeren van niet-superficiële BCCs als sBCC. In 14 van de 85 onderzochte BCCs (16,5%) die op 4 niveaus werden geëvalueerd was er sprake van een discrepantie tussen het subtype gebaseerd op 4 niveaus ten opzichte van het subtype op basis van 1 niveau. Evaluatie van twee of meer niveaus leidde tevens tot verbeterde identificatie van niet-superficiële componenten vergeleken met slechts één niveau. Verkeerde subtypering of onder-diagnostisering leidt mogelijk tot onterechte non-invasieve behandeling, wat kan leiden tot meer recidieven met additionele behandelkosten en ongemak voor patiënten.



Dr. Lieve C.J. van Delft en dr. Nicole Kelleners-Smeets.

CONCLUSIE

Gebruik van de keuzehulp verbeterde kennis en het maken van een effectieve beslissing, hoewel er geen sprake was van verminderde keuzestress en toegenomen kennis met betrekking tot de behandelopties. Er werd waarschijnlijk wel voldaan aan de wens tot het verkrijgen van objectieve informatie. Deze positieve effecten van de keuzehulp dragen waarschijnlijk bij aan het optimaliseren van de het behandelkeuzeproces. Er werden vier economische evaluaties geïdentificeerd die betrekking hadden op de behandeling van het sBCC waaruit we waarschijnlijk kunnen concluderen dat chirurgie kosteneffectief is ten opzichte van non-invasieve behandelingen en imiquimod kosteneffectief is ten opzichte van PDT en 5FU. Optimalisatie van PDT door fractioneren en gebruik van 5-ALA was niet succesvol. Daarbij is MAL-PDT niet kosteneffectief ten opzichte van de andere behandelingen en moet PDT gereserveerd worden voor een specifieke patiëntenpopulatie. Een deel van de recidieven na non-invasieve therapie zijn waarschijnlijk het resultaat van misclassificatie van het subtype van het primaire BCC. Histologische subtypering kan geoptimaliseerd worden door twee of meer levels van een biopt te beoordelen. Concluderend kunnen de resultaten van dit proefschrift patiënten met een sBCC en hun behandelend artsen helpen om een goed geïnformeerde behandelkeuze te maken uit de verschillende behandelopties die op dit moment beschikbaar zijn.

CORRESPONDENTIEADRES

Lieve C.J. van Delft

E-mail: lieke.van.delft@mumc.nl



Antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen: mogelijkheden voor verbetering

L. Derickx¹, A. Verbon², V. Sigurdsson³

Volgens de SWAB (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid) is 30-50% van alle antibioticavoorschriften onjuist (verkeerde indicatie, middel, dosering, duur of toedieningsroute). [1] Het CDC (Centers for Disease Control and Prevention) adviseert het gebruik van antibiotica bij dermatosen (frequentie, dosering en duur) kritisch te benaderen, omdat dermatologen meer langdurige orale antibioticakuren voorschrijven dan andere medisch specialisten. Antibioticaresistentie is een van de top drie volksgezondheidsproblemen van de 21e eeuw. Wereldwijd worden bacteriën ongevoeliger voor antibiotica. Bewustwording is een eerste stap om te komen tot verantwoord en optimaal antibioticagebruik. Ons dataonderzoek geeft inzicht in het antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen.

INLEIDING

Bij verschillende dermatologische aandoeningen is het gebruik van antibiotica een effectieve behandeloptie. Orale antibiotica (gedurende 12 weken) worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling voor matige tot ernstige inflammatoire acne [2], rosacea [3] en hidradenitis suppurativa [4] (maximaal 16 weken). Antibioticaresistentie is een onvermijdelijk gevolg van bacteriële evolutie en natuurlijke selectie, het gebruik van antibiotica versnelt dit echter. Het CDC adviseert derhalve het antibioticagebruik bij dermatosen (frequentie, dosering en duur) kritisch te benaderen. Dermatologen schrijven namelijk meer langdurige orale antibioticakuren voor dan andere medisch specialisten. [5] Van alle poliklinische antibiotica voorschriften door medisch specialisten komt circa 1/3 van dermatologen (verstrekkingen door openbare apotheken in Nederland). [6] Antibioticaresistentie is een groeiend probleem voor zowel de behandeling van infectieziekten als voor de effectiviteit van therapieën bij dermatologische aandoeningen. [7,8] Het gebruik van antibiotica, topicaal en oraal, is geassocieerd met selectie van antibiotica resistente bacteriën op de huid. [5] Zo worden bij alle gezonde individuen, behandeld met oraal doxycycline, resistente bacteriën gevonden. Antibioticaresistente bacteriën kunnen tot 336 dagen na de start van deze antibioticabehandeling uit de huid worden geïsoleerd. [9] Ook geeft topicaal gebruik resistentie die zich uitbreidt tot buiten het behandelde gebied. [10] Gebruik van breedspectrumantibiotica binnen dermatologie heeft daarnaast invloed op de samenstelling van het microbiom. [5] Ontwikkeling van resistentie tegen met name clindamycine,

mupirocine en doxycycline is ongewenst, mede omdat dit ook antibiotica zijn die gebruikt worden bij diverse ernstige infecties (bijvoorbeeld osteomyelitis en cellulitis) en infecties door methicilline resistente *Staphylococcus aureus*.

Om inzicht te krijgen in het antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen en de mogelijk te behalen winst hebben wij in het UMC Utrecht dataonderzoek uitgevoerd onder poliklinische patiënten van de afdeling dermatologie.

METHODE

In deze retrospectieve studie zijn in het UMC Utrecht van 1-7-2021 t/m 31-12-2021 alle poliklinische patiënten van de afdeling dermatologie met een DBC groep 1, acneïforme dermatosen (ziektebeelden acne, hidradenitis suppurativa en rosacea) en met folliculitis (DBC groep 4, dermatosen door micro-organismen, ICD10 L73.8/L73.9 en L02.9) uit het elektronisch patiëntendossier geselecteerd. Gedurende de observatieperiode van 01-07-2021 tot 01-09-2022 is per patiënt vastgesteld of één of meer van de volgende antibiotica (oraal of topicaal), eventueel gecombineerd, voorgeschreven zijn: tetracyclines, macroliden, clindamycine, rifampicine of metronidazol. Dit met een minimale follow-up duur van 9 maanden. Verder zijn verzameld: baselinegegevens, zoals ICD-10 codes, verwijzer, gegevens over de duur van orale en topicale antibiotische voorschriften en behandeling(en) op de polikliniek dermatologie tot 12 maanden voor start van de DBC.

Met SPSS zijn beschrijvende statistieken en kruistabellen gemaakt. Met een t-toets is het verschil in percentages antibio-

¹ Arts antibiotic stewardship, Medische Microbiologie, UMC Utrecht
² Internist-infectioloog, Interne Geneeskunde, UMC Utrecht
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

ticavoorschriften bij nieuwe en bekende patiënten vergeleken. Gedurende de onderzoeksperiode is bij vervolgrecepten de antibioticaduur per medicijn opgeteld, om de totale antibioticaduur te berekenen. Voor orale antibiotica hebben we over de onderzoeksperiode van 01-07-2021 tot 01-09-2022 de behandelduur kunnen berekenen. Bij topicale antibiotica ontbraken stopdata vrijwel altijd.

Door dossieronderzoek hebben we bij 50 nieuwe patiënten met acneïforme dermatosen vastgesteld welke behandeling zij kregen wanneer zij niet antibiotisch behandeld werden.

RESULTATEN

De meest gestelde diagnose in de onderzoeksgroep is acne, gevolgd door rosacea (tabel 1). Bijna de helft van de patiënten is

Tabel 1. Baseline gegevens van 425 patiënten met acneïforme dermatosen.

Leeftijd	Mediaan=30 (range 0-88) Standaarddeviatie = 16,2
Geslacht	Vrouw n=203 (47,8%) Man n=222 (52,2%)
Nieuwe patiënten	n=182 (42,8%)
Diagnose	Acne n=172 (40,5%) Rosacea n=113 (26,6%) Hidradenitis n=56 (13,2%) Folliculitis n=66 (15,5%) Overig* n=18 (4,2%)
Verwijzer	Zelfverwijzer n=2 (0,5%) Eerste lijn n=211 (49,6%) Andere specialist n=77 (18,1%) Ander ziekenhuis n=69 (16,2%) Eigen patiënt n=66 (15,5%)

*Overig zijn patiënten met impetigo of dermatitis perioralis

verwezen door de huisarts en 43% van de patiënten was in de 12 maanden voorafgaand niet onder behandeling bij de afdeling dermatologie van ons ziekenhuis (nieuwe patiënten).

42% van de patiënten krijgt behandeling met antibiotica (topicaal en/of oraal). Antibiotica wordt vrijwel even vaak topicaal (110/180) als oraal (107/180) voorgeschreven. 37 patiënten krijgen gedurende de onderzoeksperiode een behandeling met zowel topicale als orale antibiotica. Van de 110 patiënten die topicaal behandeld worden, krijgen 24 (22%) patiënten behandeling met een combinatie preparaat (treclinac of duac).

In de helft van de gevallen worden hidradenitis suppurativa of rosacea patiënten behandeld met antibiotica (tabel 2). Bij acne en folliculitis betreft dit ruim een derde van de patiënten.

Antibiotica wordt bij nieuwe patiënten (50%, n=182) significant vaker ($p=0,0057$) voorgeschreven dan bij patiënten die al langer onder behandeling waren (37%, n=243).

Uit het dossieronderzoek onder 50 nieuwe patiënten, die niet met antibiotica worden behandeld, blijkt dat patiënten wel een behandeling krijgen met isotretinoïne (30%), ivermectine (18%), keratolytica (14%), topicaal retinoïden (12%) en calci-neurineremmers (10%). Weinig frequent zijn behandelingen met antiseptica, infliximab, prednisolon, of kenacortinjecties. Drie patiënten zijn, buiten de polikliniek dermatologie, alsnog behandeld met een antibioticum. Daarnaast kregen drie patiënten geen enkele behandeling.

Doxycycline wordt in 75% van de voorgeschreven antibiotica gegeven. De gemiddelde duur van orale antibiotica is 2 tot 3 maanden met uitschieters naar een langere behandelduur (tabel 3).

Tabel 2. Antibioticavoorschrijvingen per ziektebeeld.

ICD-10	Totaal aantal patiënten	Aantal patiënten met antibiotica behandeld	Aantal patiënten Topicaal/ Systemisch	Waarvan >1 antibiotica recept*	Percentage meerdere recepten
Acne	172	65 (37,8%)	46/34	32	49,2%
Rosacea	113	55 (48,7%)	36/31	23	41,8%
Hidradenitis suppurativa	56	28 (50%)	9/24	13	46,4%
Folliculitis	66	25 (37,9%)	14/14	12	48%
Overig	18	7 (38,9%)	5/4	3	42,9%
Totaal	425	180 (42,4%)	110/107	83	46,1%

*Er is niet gekeken of 1 recept meerdere herhalingen bevat.

Tabel 3. Behandelduur orale antibiotica in dagen.

Medicijn	Gemiddeld	N	1e Kwartiel	Mediaan	3e Kwartiel	Maximum
Doxycycline	92,71	116	43	83	91	418
Minocycline	91,33	3		91		152
Erytromycine	85,20	5	49,5	61	133	145
Clarithromycine	111,38	8	44	63	158	388
Clindamycine	65,86	14	26,5	63,5	91	169
Rifampicine	67,6	10	28,5	63,5	91	169

Tabel 4. Ziektebeelden van patiënten die >3 maanden behandeld worden met doxycycline.

	Aantal antibiotisch behandelde patiënten	Aantal met behandeling > 91 dagen	Aantal met behandeling >121 dagen
Acne	65	6 (9,2%)	4 (6,2%)
Rosacea	76	12 (15,8%)	11 (14,5%)
Hidradenitis suppurativa	28	8 (28,6%)	7 (25%)
Folliculitis	66	5 (7,6%)	4 (6,1%)
Totaal	235	31 (13,2%)	26 (11%)

Behandeling met orale antibiotica langer dan 3-4 maanden komt het meest voor bij de ziektebeelden hidradenitis suppurativa en rosacea (tabel 4). Bijna 10% van de patiënten met acne, die oraal antibiotica krijgen, krijgt dit langer dan 3 maanden. Bij veel patiënten die meer dan 3 maanden behandeld worden duurt de behandeling minimaal nog een maand langer (dus >4 maanden).

DISCUSSIE

Uit onze studie blijkt dat ruim 40% van de patiënten met acneïforme dermatosen een antibiotische behandeling krijgt. Topicale antibiotica worden bijna even vaak gebruikt als orale antibiotica. Nieuwe patiënten worden (conform de richtlijn) significant vaker met antibiotica behandeld dan patiënten die al langer onder behandeling zijn. Over het algemeen worden orale antibiotica voorgeschreven volgens de richtlijn; bij acneïforme dermatosen 3 tot 4 maanden. In ons onderzoek wordt bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%) de richtlijn voor de antibiotische behandeling het vaakst overschreden, maar ook nog in 10% bij acne. Eerdere antibiotische behandeling(en), elders of bij patiënten die reeds voor 1 juli 2021 al onder behandeling waren op onze polikliniek, zijn niet in de analyse verwerkt. De behandelduur van topische antibiotica kon niet berekend worden door ontbreken van stopdata.

Bij acne, rosacea, hidradenitis suppurativa met matige tot ernstige klachten worden orale antibiotica gedurende 3-4 maanden gezien als eerstelijnsbehandeling. Het aantal kwantitatieve onderzoeken naar de duur van antibioticagebruik bij dermatologische aandoeningen is beperkt. Bovendien zijn deze afhankelijk van het land, de op dat moment geldende richtlijn en voortschrijdend inzicht in antibiotica stewardship. Recent onderzoek in Ierland in 2018 en 2019 laat bij acne een gemiddelde orale antibiotische behandelduur van 3,6 maanden per kuur zien, met gemiddeld 1,8 kuren per patiënt. [11]

Acneïforme dermatosen zijn chronische multifactoriële aandoeningen. De werking van antibiotica bij acneïforme dermatosen is niet geheel duidelijk; veel dermatologen wijten de werking aan het ontstekingsremmende effect. Echter, onderzoek laat zien dat *Cutibacterium acnes* in de follikel een belangrijke trigger is voor ontstekingen bij acne. [12] Resistentie van *C. acnes* wordt in verband gebracht met meer recalcitrante laesies en falen van behandeling. [7,8] Ongeveer 50% van de patiënten met acne ontwikkelt resistentie na orale

of lokale therapie en 1:4 *C. acnestammen* zijn momenteel resistent tegen tetracyclines, macroliden of clindamycine. [13]

AANBEVELINGEN

Advies 1: Overweeg niet-antibiotische alternatieven om antibiotica te sparen en/of antibiotische behandelduur te verkorten.

In internationale richtlijnen wordt gelijktijdig gebruik van orale en topische antibiotica afgeraden. Verder roept het CDC poliklinische specialisten op om mogelijke alternatieve behandelingsopties te overwegen.

Voorgestelde strategieën voor acne zijn: topische niet-antibiotische middelen zoals benzoylperoxide of topische retinoiden, orale anticonceptiva of systemisch retinoiden (isotretinoïne). Isotretinoïne kan de samenstelling van het huidmicrobioom ingrijpend veranderen (patiënten die remissie bereikten hadden microbioomprofielen die sterk leken op die van normofysiologische huid). [14]

Opties bij de behandeling van rosacea zijn: het vermijden van triggers, fysieke behandeling (vaatlaser), lokale niet-antibiotische middelen of behandeling met isotretinoïne (bij onvoldoende effect van orale antibiotica). [5]

Bij hidradenitis suppurativa kan, naast leefstijladviezen, behandeling met antiseptica/keratolytica, intralesionale steroïden (voor acute laesies), chirurgische behandelingen waaronder deroofing of biologicals overwogen worden. [5]

De keuze voor alternatieve, niet-antibiotische therapieën wordt ook beïnvloed door factoren als bijwerkingen, onvermogen om triggers te vermijden en vergoedingen door de verzekering. Evidence-based richtlijnen voor niet-antibiotische therapieën worden momenteel beperkt door een gebrek aan prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken waarin bij dermatologische aandoeningen de effectiviteit van antibiotica wordt vergeleken met alternatieve behandelingen of een combinatie van beide.

Advies 2: Gebruik altijd benzoylperoxide of retinoiden en beperk het gebruik van topische antibiotica bij acne.

Topische antibiotica moeten gecombineerd worden met topische retinoiden of benzoylperoxide. Idealiter wordt bij acne combinatie van topicaal retinoiden met benzoylperoxide (effezel) gebruikt, om antibiotische middelen te sparen. Topische retinoiden werken comedolytisch en ontstekingsremmend en combinatietherapie hiermee is effectiever dan monotherapie met topische antibiotica. Het idee is dat het afschilferende

effect van retinoïden en benzoylperoxide de penetratie van topische antibiotica verhoogt. Onderzoek laat echter geen afname in resistente *C. acnes* zien. [15] Benzoylperoxide is bactericide (dodend) en heeft een antibacteriële, keratolytische en comedolytische werking. Benzoylperoxide is wel effectief in het voorkomen van bacteriële resistentie. [16] Ook bij orale antibiotica wordt behandeling met topicaal retinoïden en/of benzoylperoxide geadviseerd. [15]

Gezien de vrije verkrijgbaarheid van onder andere benzoylperoxide hebben we in onze studie niet kunnen vaststellen welke topische behandelingen patiënten eventueel gelijktijdig met antibiotische behandeling geadviseerd krijgen. Andere studies tonen dat vaak (69-89,2%) geen gelijktijdige behandeling met benzoylperoxide of topicaal retinoïden toegepast wordt. [11,17]

Advies 3: Dermatologische voorschriften verdienen aandacht bij antibiotica stewardship.

De toename van antibioticaresistentie is zorgelijk. Omdat er veel patiënten met dermatologische aandoeningen, gedurende langere tijd antibiotisch behandeld worden, zijn voorschrijfpatronen een cruciaal aandachtspunt voor stewardship. Tot op heden hebben gepubliceerde richtlijnen voor stewardship zich vrijwel uitsluitend gericht op oraal of intraveneus toegediende antibiotica. Het is bij acneïforme dermatosen van belang om goed inzicht te krijgen in het voorschrijven van antibiotica en dit ook te blijven volgen met als doel antibiotica gebruik te optimaliseren o.a. door bewustwording en benchmarking. [18] Er zijn maar weinig studies die hebben geprobeerd de omvang en juistheid van topicaal antibioticagebruik te kwantificeren. [19,20] Verder onderzoek is noodzakelijk, bij voorkeur in meerdere centra naar gebruik van topische en orale antibiotica en mogelijke interventies om dit gebruik te verminderen.

KERNPUNTEN

- Onze studie in het UMC Utrecht laat zien dat:
 - Van patiënten met acneïforme dermatosen ruim 40% antibiotica krijgt.
 - Topische en orale antibiotica vrijwel even vaak worden voorgeschreven.
 - Topische antibiotica veelal geen stopdatum hebben.
 - De richtlijn voor antibiotische behandeling wordt het vaakst overschreden bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%) maar ook nog in 10% bij acne.
- Adviezen
 - Beperk oraal antibioticagebruik tot de richtlijn en overweeg niet-antibiotische alternatieven.
 - Gebruik bij de behandeling van acne altijd benzoylperoxide of retinoïden.
 - Dermatologische voorschriften verdienen aandacht bij antibiotic stewardship om behandelaars en patiënten meer bewust te maken.
 - Er is meer onderzoek nodig naar antibioticagebruik. Beperking van onnodig antibioticagebruik start met inzicht in voorschrijvingen.

SAMENVATTING

In een retrospectief dataonderzoek bij patiënten met acne, hidradenitis suppurativa, rosacea of folliculitis onderzochten wij de duur van orale en topische antibiotische voorschriften op de polikliniek dermatologie van het UMC Utrecht.

Ruim 40% van patiënten met deze dermatosen krijgt een antibiotische behandeling. Topische antibiotica worden even vaak voorgeschreven als orale antibiotica, maar bij topicaal gebruik ontbreekt vaak een stopdatum. Over het algemeen worden orale antibiotica voorgeschreven volgens de richtlijn (3 tot 4 maanden). Een langere antibiotische behandeling dan de richtlijn aangeeft, komt het meest voor bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%), maar ook nog bij bijna 10% van patiënten met acne. Van de systemische antibiotica voorschriften is 75% doxycycline. Andere voorgeschreven antibiotica zijn macroliden, clindamycine en rifampicine. Gebruik van benzoylperoxide of keratolytica is niet meegenomen in het onderzoek. Aanbevelingen voor vermindering van onnodig antibioticagebruik zijn: overweeg niet-antibiotische behandelingen en volg frequenter de richtlijnen voor duur van orale antibiotica en registreer stopdata bij topicaal gebruik. Er bestaan goede alternatieve behandelopties bij acne en rosacea, deze kunnen eerder overwogen worden. Maak bij de behandeling van acne altijd gebruik van benzoylperoxide of topische retinoïden. Verder is meer onderzoek nodig bij acneïforme dermatosen naar effectiviteit van (een combinatie van) antibiotica en alternatieve behandelopties.

TREFWOORDEN

Antibiotica - antibiotic stewardship - acneïforme dermatosen (acne, rosacea, hidradenitis suppurativa) - dermatologie

LITERATUUR

1. Antimicrobial Stewardship | SWAB. Available from: <https://swab.nl/antimicrobial-stewardship-pvid384>
2. Richtlijnen. Available from: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-acne>
3. Richtlijnen. Available from: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-rosacea>
4. Hidradenitis suppurativa | NHG-Richtlijnen. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/hidradenitis-suppurativa#-volledige-tekst>
5. MacGibeny MA, Jo JH, Kong HH. Antibiotic stewardship in dermatology: reducing the risk of prolonged antimicrobial resistance in skin. *JAMA dermatology*. 2022 Sep 9;158(9):989.
6. Stichting Farmaceutische Kengetallen.

7. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol*. 1989;121(1):51–7.
8. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(1):41–5.
9. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, Zimmerman MD, Carter CL, et al. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med*. 2021 Dec 22;13(625).
10. Mills O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002 Jul;82(4):260–5.
11. Campbell V, Machnikowski N, Clements S. 18307 Antibiotic prescribing practice for acne within a UK hospital dermatology department. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec 1;83(6):AB97.
12. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, et al. TLR-2 Recognizes Propionibacterium acnes CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11).
13. George S, Muhaj FF, Nguyen CD, Tying SK. Part I Antimicrobial resistance: Bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun 1;86(6):1189–204.
14. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar 1;139(3):732–5.
15. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 1;16(3):e23–33.
16. Del Rosso JQ, Rosen T, Palceski D, Rueda MJ. Patient awareness of antimicrobial resistance and antibiotic use in acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):30.
17. Straight CE, Lee YH, Liu G, Kirby JS. Duration of oral antibiotic therapy for the treatment of adult acne: a retrospective analysis investigating adherence to guideline recommendations and opportunities for cost-savings. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May 1;72(5):822–7.
18. van der Velden AW, van Triest MI, Schoffelen AF, Verheij TJM. Structural antibiotic surveillance and stewardship via indication-linked quality indicators: pilot in Dutch primary care. *Antibiot*. 2020;9(10):670.
19. Lapolla WJ, Levender MM, Davis SA, Yentzer BA, Williford PM, Feldman SR. Topical antibiotic trends from 1993 to 2007: use of topical antibiotics for non-evidence-based indications. *Dermatol Surg*. 2011 Oct;37(10):1427–33.
20. Williamson, D. Ritchie, SR. Best, E. Upton, A. Leversha, A. Smith, A. Thomas M. A bug in the ointment: topical antimicrobial usage and resistance in New Zealand - PubMed. *N Z Med J*. 2015;128:103–9.

CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Derickx

E-mail: leonie.derickx@gmail.com



Dermatopathologie: een bijzondere vangst

Zie pagina 27 voor de vraag.

BESPREKING

Histologie toont een dermaal gelegen gemengdcellig ontstekingsinfiltraat bestaande uit neutrofiele granulocyten en enkele meerkernige reuscellen en lymfocyten (afbeelding 2). Ook is erytrocyt extravasatie zichtbaar. In het centrum van dit infiltraat zien we een scherp begrensde, driehoekige structuur zonder HE-aankleuring. Deze structuur bestaat uit aaneengesloten rechthoekige cellen met een dikke celwand (afbeelding 3). Mogelijk doet dit een belletje rinkelen aan de vroegere biologie lessen; dit zijn geen menselijke cellen, maar plantaardige cellen. Het betreft een minuscuul stukje hout.

Hout/plantaardig materiaal is histologisch te herkennen aan geometrisch gearrangeerde vierkante of polygonale cellen met een dikke, koolhydraatrijke celwand. Deze cellen zijn lichtbrekend en polariserend. Het houtfragment kan omringd zijn door een granulomateuze reactie of abcesvorming. [1] In ons biopt is vanuit de craniale zijde van de houtsplinter prachtig te zien hoe het ontstekingsinfiltraat het corpus alienum infiltreert en probeert op te ruimen. Ook is nog de initiële doorboring van de splinter door de huid waarneembaar; het stratum corneum is ter plaatse onderbroken.

De overige drie genoemde antwoordopties zijn incorrect. Een trichofolliculoom bestaat uit een centrale gedilateerde haarfollikel gevuld met keratine debris. Bij een jicht tofus ziet men hoog

dermaal wolkvormige aggregaten met hierin optisch lege naaldvormige structuren. [2] Een tekenbeet kan een dens perivascular en periadnexaal lymfocytaire ontstekingsinfiltraat veroorzaken met eosinofielen; soms blijven refractiele monddelen van de teek in de oppervlakkige dermis zichtbaar. [3]

Patiënt was erg opgelucht bij het horen van de diagnose. Het afnemen van het biopt bleek achteraf ook meteen de behandeling te zijn.

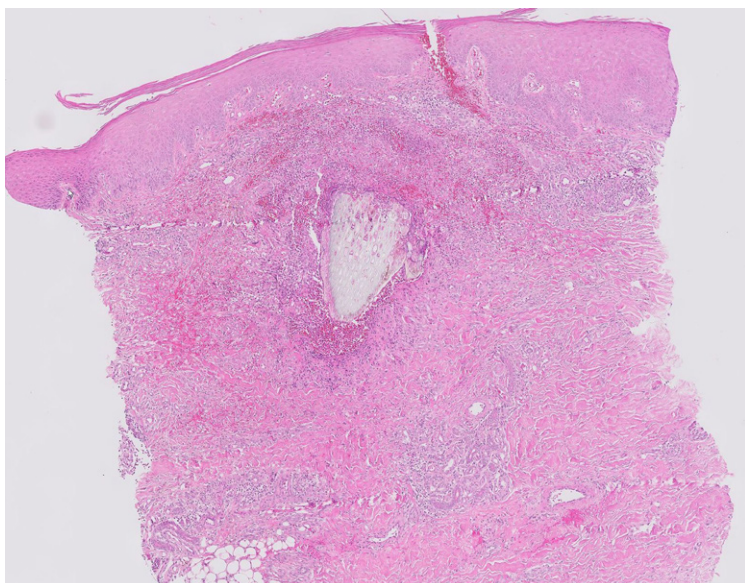
LITERATUUR

1. Gardner J.M. Chapter 2, Alien substances, Wood splinter. In: *Survival Guide to Dermatopathology*. The Innovative Pathology Press, 2020:29.
2. Broekman H, van Dijk M, Rijken F. Een bijzondere cutane manifestatie van jicht. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2019;4:8-10.
3. Barnhill R.L. Chapter 13, Cutaneous reactions to exogenous agents. In: *Dermatopathology*, 2e ed. McGraw Hill / Medical, 2010:308-309.

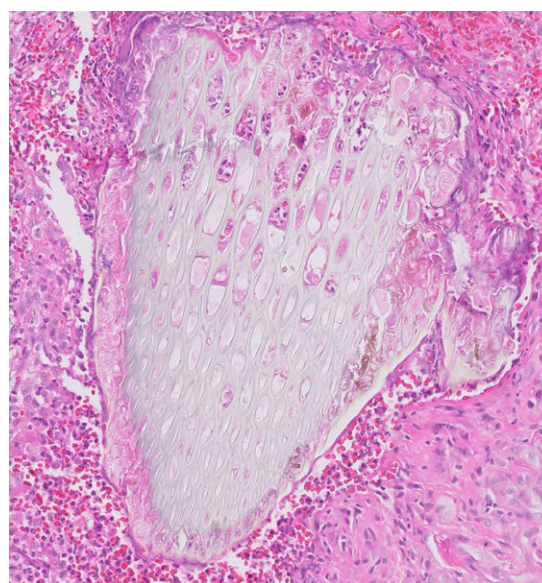
CORRESPONDENTIEADRES

Jade Logger

E-mail: jade.logger@mumc.nl



Afbeelding 2. Histopathologie.



Afbeelding 3. Histopathologie, close-up.



Excisie plaveiselcelcarcinoom handrug: veilig en tijdig

L.A. Koster¹, J.C.H.B.M. Luijten¹, S. van der Geer², M. van den Elzen², S.K. van der Velden², G.A.M. Krekels²

We zien een stijgende incidentie van huidkanker, waaronder het plaveiselcelcarcinoom (PCC). [1] Voorkeurslocaties zijn lichaamsdelen met uitgebreide UV-blootstelling, zoals de handrug. [2] Bij patiënten met multi-comorbiditeit, en/of een hogere leeftijd, met een verdenking op een PCC ter plaatse van de handrug kan een directe diagnostische excisie overwogen worden. Een biopt kan bij deze snelgroeiende tumoren zorgen voor een diagnostische delay, leidend tot een grote wond, waardoor primaire sluiten soms niet meer mogelijk is en functie beperking van de hand kan ontstaan.

Een directe diagnostische excisie met een kleine marge heeft meerdere voordelen ten opzichte van het nemen van een biopt. Een excisie vindt meestal plaats op het derde contactmoment. Voorafgegaan door een intake met biopsie, het bespreken van de pathologie-uitslag en eventueel verwijderen van hechtingen. Meerdere polibezoeken kunnen belastend zijn voor patiënten (op leeftijd) en hun mantelzorgers. Zo bleek uit een studie naar reisafstand, dat maar liefst 69% van de patiënten ouder dan 70 jaar niet zelfstandig kan reizen naar het ziekenhuis om een operatieve ingreep te ondergaan. [4] Daarnaast leiden multiple polibezoeken tot extra belasting op het reeds belaste zorgsysteem, qua werkdruk, wachttijd en kosten. [5]

Echter, nog belangrijker is de diagnostische delay waarin een tumor in grootte kan toenemen. Met als gevolg een grotere chirurgische wond en dus een uitdagendere sluiting. Ook is de radicaliteit nog onbekend, dus zijn grote verschuivingsplastieken niet aantrekkelijk. In een studie waarin 50 hyperkeratotische papels <1 cm van de handrug, pols, en onderarm geëxcideerd werden, bleek na histopathologisch onderzoek dat in 36% sprake bleek van een invasief PCC. [6] Induratie, diameter, snelle groei, bloeding, erytheem en ulceratie zijn risicofactoren voor maligne transformatie van actinische keratose naar een PCC. [6] De kans dat een groeiende, pijnlijke, hyperkeratotische papel op de handrug van een patiënt met actinische keratose een PCC is, is dus iets om mee te nemen in de overweging.

Bij patiënten met multi-comorbiditeit, en/of een hogere leeftijd, met een verdenking op een PCC ter plaatse van de handrug kan een directe diagnostische excisie overwogen worden. Hiermee kan huid- en functiesparend geopereerd worden. Derhalve delen wij graag twee alternatieven.

CASUS

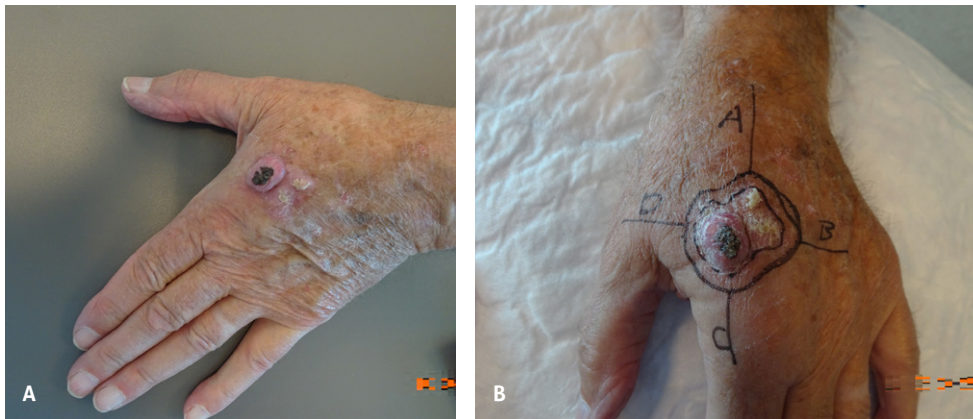
Hierbij presenteren wij twee casus met een klinische verdenking op plaveiselcelcarcinoom. Bij patiënt A vond er een diagnostische Slow Mohs excisie plaats en bij patiënt B werd een diagnostische excisie verricht. Het verschil tussen beide technieken is dat bij Slow Mohs alle snijranden worden beoordeeld en bij conventionele excisie wordt een gedeelte van de snijranden beoordeeld volgens de breadloaf techniek. [3] Bij patiënt A werd gekozen voor een Slow Mohs gezien de grootte van de tumor en de hoge verdenking op een hoogrisico PCC. Bij patiënt B werd gekozen voor een diagnostische excisie gezien de verdenking op een laagrisico PCC, de leeftijd en comorbiditeit van patiënt. Dit zal later uitgebreider toegelicht worden. De richtlijn PCC adviseert een re-excisie bij een histopathologische marge van <2mm bij tumoren met een hoog metastaserisico. Een hoog metastaserisico wordt gezien bij de volgende kenmerken: hoogrisico locaties (o.a. oren, lippen, slaap) voor de hand expliciet het dorsum van de proximale falangen en de web spaces, een diameter >20mm, tumordiepte van > 6 mm of invasie buiten de dermis, nadelige histologische kenmerken (o.a. matige/slechte differentiatie, desmoplasie) en een immuungecompromitteerde patiënt. [7,8]

Patiënt A

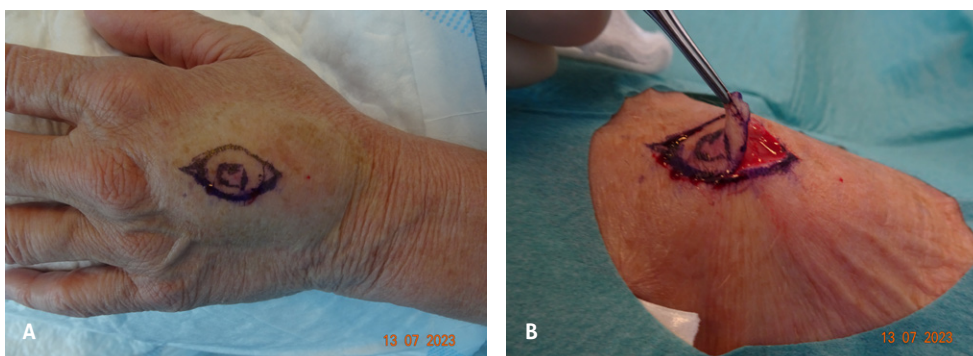
Een 77-jarige man, met in de voorgeschiedenis een stadium pT1NxMx goed gedifferentieerd PCC frontaal rechts presenteert zich eerder dan zijn geplande oncologische controle in verband met een pijnlijke, snelgroeiende tumor op het dorsum van zijn linkerhand. Bij lichamelijk onderzoek zien we een erythemateuze nodus met een diameter van 15 mm met daarnaast een geïndureerd gebied met daarin nog 2 pijnlijke keratotische papels, bij palpatie loszittend van de onderlaag. De totale laesie betreft een gebied met een grootte van 28x22 mm (figuur 1a). Er bleek sprake van een grotere diameter (>20mm),

¹ Anios dermatologie, MohsA Huidcentrum, Eindhoven

² Dermatoloog, MohsA Huidcentrum, Eindhoven



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

dus sprake van een hoogrisico tumor (indien histopathologisch onderzoek een PCC zou bevestigen). Daarom is er besloten tot een Slow Mohs excisie. In dit geval is het voordeel van de Slow Mohs excisie dat er volledige controle van alle snijranden plaatsvindt. Derhalve werd in samenspraak met patiënt er binnen een week een Slow Mohs excisie ingepland.

Tijdens de excisie wordt de laesie afgetekend met een marge van 5 mm (figuur 1b) voor een Slow Mohs excisie. Lokale anesthesie met lidocaïne/adrenaline werd toegediend met een 5 ml injectiespuit met een 30 gauge naald. De naald werd subdermaal ingebracht in een opgeheven huidplooi 1 cm proximaal van de laesie. Er werd $\pm$ 8-15 ml lidocaïne/adrenaline geïnjecteerd (figuur 2a). Door de hoeveelheid verdovingsvloeistof ontstaat hydrodissectie: een met vloeistof gevulde ruimte tussen de dermis en de onderliggende weefsels. Zo kan de lae-

sie veilig en vloeiend geëxcideerd worden (figuur 2b).

De Mohssnede tot op de fascie had een grootte van 36x33mm (figuur 3a). Het defect werd geapproximeerd met een tabakszaknaad en het centrum werd opengelaten voor granulatie per secundam (figuur 3b). Het approximeren met een tabakszaknaad werkt hemostatisch. De wond werd verbonden door middel van een drukverband met spongostan en een zelfklevende zwachtel. De patiënt kreeg een mitella en werd geïnstrueerd de hand zo veel mogelijk hoog te houden. Leefstijladviezen werden gegeven.

Na 1 week toonde de histopathologie een goed gedifferentieerd PCC, TNM classificatie pT2NxMx. De horizontale diameter van de invasieve laesie betrof 32 mm, de invasiediepte 3 mm, resectievlak was vrij met een marge van 2mm.



Figuur 4.

Wondcontroles van patiënt A waren de eerste twee weken met tussenpozen van 3-5 dagen, na 14 dagen in frequentie afgebouwd. Tijdens de wondcontrole na 1 week werd necrose en de hechting verwijderd, en werd de wond opnieuw verbonden. Na 5 weken werden de wondcontroles beëindigd gezien adequate genezing per secundam (figuur 4a en 4b). Volgens de NVDV richtlijn PCC, werd patiënt na 3 maanden teruggezien voor oncologische controle. Gedurende follow-up waren er geen palpabele pathologische lymfeklieren in alle lymfeklierstations.

Patiënt B

Patiënt B is een man van 83 jaar met een uitgebreide voorgeschiedenis van non melanoma huidkanker (meerdere plaveiselcelcarcinomen, basaalcelcarcinomen en premaligne laesies) waarvoor behandelingen met excisie, lasertherapie, 5-fluorouracilcreme, tretinoïne, cryotherapie en acitretine. Verder vermeld de medische voorgeschiedenis m.n. coronairlijden en

een status na coloncarcinoom. Hij presenteert zich met een snelgroeiende, pijnlijke laesie op het dorsum van de rechterhand, proximaal van MCP 2 en 3. In samenspraak met patiënt werd gekozen voor een diagnostische excisie op dezelfde dag. Er werd een diagnostische excisie verricht met een klinische marge kleiner dan 5mm. De laesie was in diameter kleiner dan 20mm. We hebben in samenspraak met patiënt een inschatting gemaakt om een kleinere marge te nemen, met de verwachting dat het mogelijk zou gaan om een laagrisico tumor. Het risico op een re-excisie indien er na histopathologie sprake was geweest van een hoogrisico tumor werd tevens met patiënt besproken. Derhalve werd de laesie afgetekend met een marge van 3 mm langs de contouren resulterende in een ellipsvormig excisie (figuur 5a).

Er was teveel spanning voor een primaire sluiting, dus werd de wond met een lengte van 20mm, gesloten met een full



Figuur 5.



Figuur 6.

thickness skin graft (FTSG). Deze was afkomstig van de mediale zijde van de rechterbovenarm (lokale anesthesie 5 cc lidocaïne/adrenaline, primair gesloten ethilon 4.0) (figuur 5b). De FTSG werd transcutaan ingehecht met 4.0 ethilon (figuur 5c). Er werd gekozen om de wond met een FTSG te sluiten aangezien dit resulteert in minder postoperatieve pijnklachten en een verschuivingsplastiek heden niet wenselijk is. Histopathologisch onderzoek toonde een Morbus Bowen. Het snijvlak ter plaatse van een van de uiteinden bleek niet vrij voor M. Bowen. Focaal centraal kon invasieve groei niet worden uitgesloten, dit reikte niet tot in de snijvlakken. Er bleek sprake te zijn van een irradicale M. Bowen. Voor een M. Bowen is de geadviseerde klinische marge 5 mm. Echter is er bij een irradicale M. Bowen ook de mogelijkheid tot (aanvullende) lokale therapie, zoals photodynamische therapie (PDT), 5-fluorouracilcreme, en cryotherapie. Patiënt B had in het verleden reeds soortgelijke behandelingen ondergaan. Door de uitgebreidheid van de premaligne afwijking en, zijn deze behandelingen eerder als zeer pijnlijk en onprettig ervaren. Om die reden hebben we op het verzoek van de patiënt besloten om de focus te leggen op het behandelen van laesies die klachten veroorzaken, waardoor er nu in overleg met patiënt geen aanvullende behandeling werd toegepast voor de irradicale M. Bowen.

De eerste wondcontrole van patiënt B was 1 week postoperatief en vervolgens 2, 3 en 4 weken postoperatief. Bij de tweede controle werden ook de hechtingen verwijderd. Tijdens de follow-up was er sprake van uitgebreide actinische schade, maar waren er geen klinische aanwijzingen meer voor M. Bowen. In overleg met patiënt is gekozen voor een expectatief beleid. In de overweging werd de voorgeschiedenis, de uitgebreidheid van pre-maligne afwijkingen van de huid en de belasting voor de patiënt meegenomen. Wij zien patiënt twee keer per jaar voor vaste controle, tussentijds vaker als hij klachten heeft. Twee maanden na de ingreep was de wond fraai genezen en anamnestic waren er geen beperkingen in functioneren (figuur 5d).

BESCHOUWING

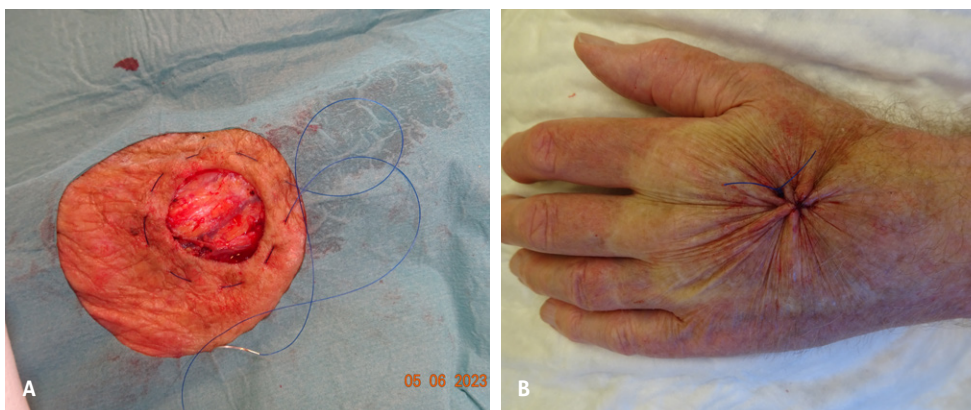
Bij het direct verrichten of inplannen van een excisie is de diagnostische delay beperkt, resulterend in een huidsparende en patiëntvriendelijke behandeling. Beide patiënten ondergingen een diagnostische excisie met adequate wondgenezing en behoud van handfunctie, en waren tevreden met het resultaat. Concluderend, een veilige en efficiënte behandelmethode.

Overwegingen ten aanzien van de sluiting van de wond

Dermatologische sluitingstechnieken betreffen: genezing per secundam, primaire sluiting, een FTSG of een transpositieplastiek.

Primaire sluiting is een snelle en eenvoudige techniek en is met name goed inzetbaar bij kleine chirurgische defecten. Wij gebruiken op de handrug enkel transcutane hechtingen (figuur 6).

Een andere effectief gebleken optie is het approximeren van grotere defecten door middel van een tabakszaknaad. Deze methode kan gecombineerd worden met primaire sluiting, een FTSG of genezing per secundam. [9] Er zijn verschillende varianten van de tabakszaknaad, in casus A werd de percutane techniek toegepast. De naald wordt +/- 5 mm van de wondrand door de epidermis gestoken en in een circumferente baan rondom de wond vervolgd. De tabakszaknaad eindigt nabij de insteekopening, waarna beide uiteinden geknoopt worden.



Figuur 7.

Bij het aantrekken van de hechting worden de wondranden naar elkaar toe getrokken en wordt de diameter van de wond kleiner (figuur 7). Het verkleinen van het oppervlak zorgt voor een snellere wondgenezing en het comprimeren van de bloedvaten in de wondrand zorgt voor extra hemostase. Een nadeel van de tabakszaknaad is een potentieel hoger risico op wonddehiscentie, aangezien er maar één hechting in situ is. [9]

Indien gewenst kan er gebruik worden gemaakt van een FTSG. Bij voorkeur afkomstig van een donorsite met overvloedige huid, zoals de mediale zijde van de bovenarm. Voor een succesvolle re-vascularisatie van de graft is het voorkomen van frictie in de eerste week postoperatief van belang. [10] Een stevig drukverband, een mitella en leefstijladviezen zijn hierbij essentieel. Het voordeel van een FTSG is dat het een pijnstillend effect bewerkstelligt. Echter, indien men kiest voor een kleinere marge en wondsluiting via een FTSG, zonder dat de histopathologie bekend is, dient men alert te zijn dat de snijranden mogelijk niet vrij zijn. Dit kan erin resulteren dat er een deel van het FTSG verwijderd zal moeten worden.

Bij een diagnostische excisie hebben transpositieplastieken niet de voorkeur. Als er namelijk er sprake blijkt van een radicale excisie, zal er een re-excisie moeten volgen in een gebied met gewijzigde anatomie. Hierdoor is er potentieel een hoger risico op een restmaligniteit. Derhalve kan een transpositieplastic enkel uitgevoerd worden indien de snijranden vrij zijn.

CONCLUSIE

Bij oudere patiënten bekend met comorbiditeit die zich presenteren met een snelgroeiende laesie verdacht voor een PCC op het dorsum van de hand, kan er een diagnostische delay bespaard blijven als er direct wordt overgegaan tot diagnostische excisie. Dit kan veilig en tijdsefficiënt door simpele sluitingstechnieken (primair, approximerende tabakszaknaad, FTSG) toe te passen.

LITERATUUR

1. Gommer AM, Poos MJJC, Nijsten T, Hollestein LM. Huidkanker | Leeftijd en geslacht | Volksgezondheid en Zorg [Internet]. [geciteerd 13 september 2023]. Beschikbaar op: https://www.vzinfo.nl/huidkanker/leeftijd-en-geslacht#Voorkomen_huidkanker
2. Ilyas EN, Leinberry CF, Ilyas AM. Skin cancers of the hand and upper extremity. *J Hand Surg.* januari 2012;37(1):171-8.
3. Dim-Jamora K, Perone J. Management of cutaneous tumors with Mohs micrographic surgery. *Semin Plast Surg.* november 2008;22(04):247-56.
4. Luijten JCHBM, Nieuwenhuijzen GAP, Sosef MN, De Hingh IHJT, Rosman C, Ruurda JP, e.a. Impact of nationwide centralization of oesophageal, gastric, and pancreatic surgery on travel distance and experienced burden in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* februari 2022;48(2):348-55.
5. Zaken M van A. Kiezen voor houdbare zorg. Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak - Rapport - WRR [Internet]. Ministerie van Algemene Zaken; 2021 [geciteerd 13 juli 2023]. Beschikbaar op: <https://www.wrr.nl/publicaties/rapporten/2021/09/15/kiezen-voor-houdbare-zorg>
6. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* september 1997;37(3):392-4.
7. Maciburko SJ, Townley WA, Hollowood K, Giele HP. Skin cancers of the hand: A series of 541 malignancies. *Plast Reconstr Surg.* juni 2012;129(6):1329-36.
8. Krekels GAM, Van der Sande AAJ. Richtlijn plaveiselcelcarcinoom [Internet]. Beschikbaar op: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-pcc>
9. Lam TK, Lowe C, Johnson R, Marquart JD. Secondary intention healing and purse-string closures. *Dermatol Surg.* oktober 2015;41(Supplement 10):S178-86.
10. Khan AZ, Utheim TP, Byholt M, Fiabema T, Sylvester-Jensen HC, Tønseth KA. Skin grafting. *Tidsskr Den Nor Lægeforening* [Internet]. 23 mei 2022 [geciteerd 20 september 2023]; Beschikbaar op: <https://tidsskriftet.no/2022/05/klinisk-oversikt/hudtransplantasjon>

CORRESPONDENTIEADRES

Josianne Luijten

E-mail: j.luijten@mohsa.nl



Passende zorg: het eeuwige wikken en wegen

M.C. Zweers

Niet iedereen vindt financiën het meest interessante onderwerp, maar een bestuurscolumn van de penningmeester moet natuurlijk over geld gaan. Maar dan wil ik het niet hebben over onze eigen portemonnee, want als dermatologen hebben we een van de bestbetaalde banen in Nederland. En evenmin over de financiën van de NVDV, want dat hoort u wel op de ALV. Waar het mij om gaat en waar ik me zorgen over maak, is de betaalbaarheid en toegankelijkheid van de (dermatologische) zorg.

De kosten in de zorg stijgen door vergrijzing, innovaties en toenemende inzet van dure geneesmiddelen. Zo is het aantal melanoom en plaveiselcelcarcinoom diagnoses in Nederland in de afgelopen tien jaar tijd gestegen met 38%. [1] De kosten voor dure geneesmiddelen voor de behandeling van huidkanker zijn tussen 2017 en 2021 toegenomen met 65% per patiënt. [2] Ondertussen neemt het aantal zorgprofessionals af en is het de vraag of er in de toekomst voldoende dermatologen zijn om aan de toegenomen zorgvraag te voldoen.

VOORLOPERROL

Ligt het antwoord in het Integraal Zorg Akkoord (IZA)? [3] In 2017 ging ik werken bij Bernhoven, een ziekenhuis dat drie jaar eerder een nieuwe weg was ingeslagen. Met als doel het realiseren van kwalitatief hoogstaande en beter betaalbare zorg in de regio. Medisch specialisten kwamen in loondienst en er volgden afspraken met de grootste zorgverzekeraars ter vermindering van de productieprikkels. Samen met huisartsen, patiënten en specialisten ontwikkelde men initiatieven om zinnige zorg te leveren en juiste zorg op de goede plek. In Bernhoven bleek een operatieve ingreep of chemotherapie soms overbodig, alleen al door het gesprek aan te gaan met de patiënt over de behandeling. Door die passende zorg, stegen de gedeclareerde medisch specialistische zorgkosten in Bernhoven minder hard dan de landelijke zorgkosten, zonder dat dit ten koste ging van de kwaliteit. 'Less is more'; betere zorg door minder zorg? Je zou kunnen zeggen dat Bernhoven koploper was om de plannen zoals die nu in het IZA staan in de praktijk te brengen. De afweging hoe passende zorg toe te passen vindt nu binnen vrijwel de hele zorgketen plaats. Dermatologen en het bestuur van de NVDV zullen moeten nadenken hoe we passende zorg ook binnen de dermatologie verder kunnen gaan vormgeven.

Er zijn al meerdere initiatieven binnen dermatologisch Nederland die hierin vooroplopen. Een voorbeeld is het Nationaal Constitutioneel Eczeem Project, dat verbetering van

de zorg nastreeft voor patiënten met constitutioneel eczeem binnen de hele zorgketen. Door samenwerking met onder anderen huisartsen, apothekers en de patiëntenvereniging wordt de begeleiding en informatie voor patiënten in de 0^e, 1^e en 2^e lijn verbeterd en geüniformeerd en zal het zelfmanagement toenemen. [4] Naar verwachting zal hiermee de kwaliteit van eczeemzorg verbeteren en de juiste zorg op de juiste plek plaatsvinden. Een ander voorbeeld is het implementeren van dosisreductie van biologicals in de behandeling van patiënten



De gezondheidszorg lijkt vaak op een rotonde met verschillende op- en afritten. Van en naar diverse kanten. In de zorg heten die toegangswegen en afslagen: 'betaalbaarheid', 'toegankelijkheid', 'passende zorg', 'kwaliteit' en 'zelfmanagement'. Allemaal serieuze thema's en doelen, waarvan je hoopt dat ze te integreren zijn in één oplossing. Totdat het zover is kuieren we allemaal achter elkaar over de rotonde.

Dermatoloog, ziekenhuis Bernhoven, Uden en penningmeester NVDV

met psoriasis. [5] Na het verlopen van het patent kwamen goedkopere biosimilars op de markt, wat leidt tot minder kosten. Daarnaast zullen de kosten dalen door te streven naar de laagst mogelijk effectieve dosis voor daadwerkelijk passende zorg. Zo zijn ook de adviezen voor controles aangepast in de follow-up-schema's van de conceptrichtlijnen melanoom en plaveiselcelcarcinoom. Men adviseert minder controles bij lagere stadia. Ook dit is naar mijn mening passende zorg.

PLOTTWIST

Maar toen... In 2021 kwam Bernhoven, het ziekenhuis dat als model diende voor toekomstbestendige, passende zorg, in de financiële problemen. Er werd gesnoeid in personele formatie en ook de afdeling dermatologie bleef hierbij niet gespaard. Is dit dan de doodsteek voor de beweging naar passende zorg? Nee, dat hoop ik niet. We hebben als arts een maatschappelijke verantwoordelijkheid ten aanzien van de toegankelijkheid en kwaliteit van zorg. Dat de patiënt centraal staat, is voor iedereen duidelijk. Elke dokter zal de beste en meest gepaste zorg willen leveren. We moeten zoeken naar een ander financieringsmodel van de zorg en de productieprikkel uit het beloningssysteem halen. Om transitie naar passende zorg echter

daadwerkelijk mogelijk te maken, is passende, lees andere, financiering en organisatie van zorg een voorwaarde. Hieraan zullen we samen moeten werken, en wat is er mooier dan samenwerken?

LITERATUUR

1. <https://iknl.nl/kankersoorten/huidkanker/registratie/incidentie>
2. www.vzinfo.nl
3. Integraal zorgakkoord: samen werken aan gezonde zorg, september 2022.
4. <https://nvdv.nl/professionals/professionals/nationaal-eczeemproject>.
5. Van der Schoot LS. The road towards implementation of biologic dose reduction in psoriasis care [proefschrift]. Radboud UMC, Nijmegen 2023.

Deze column is geschreven op persoonlijke titel.

CORRESPONDENTIEADRES

Manon Zweers

E-mail: manonzweers@gmail.com



Deadlines subsidieaanvragen Fonds Onderzoek Huidziekten

K-P de Roos

De Stichting Fonds Onderzoek Huidziekten bestaat dit jaar 5 jaar. Het is in die periode steeds beter gelukt om dermatologen en arts-assistenten dermatologie te bereiken die op zoek zijn naar financiële ondersteuning voor praktijkgericht onderzoek. Het stichtingsbestuur heeft de afgelopen tijd pogingen gedaan om de structuur rondom de te verlenen subsidies procesmatig te verbeteren. Zo wil het bestuur tenminste tweemaal per jaar vergaderen op 15 mei en 15 september om binnengekomen subsidieaanvragen te bespreken en te beoordelen. Daarmee komt de deadline voor het indienen van sub-

sidieaanvragen te liggen op 1 mei respectievelijk 1 september. Gelieve hiermee rekening te houden.

Voor meer informatie zie:

<https://www.onderzoekhuidziekten.nl/>



CORRESPONDENTIEADRES

Kees-Peter de Roos

E-mail: k.deroos@erasmusmc.nl

Dermatoloog Erasmus MC, Rotterdam en voorzitter Stichting Fonds Onderzoek Huidziekten.



De juiste zorg voor de juiste patiënt op het juiste moment

Het Next Generation ImmunoDermatology (NGID) project

L.T.H. Godding¹, R. Rissmann^{2,3,4}, E.M.G.J. de Jong¹, T.H.A. Ederveen⁵, R.J. Vreeken⁶, S. van Beugen⁷, A.I.M. van Laarhoven⁷, M.B.A. van Doorn^{3,8}, B.P.F. Lelieveldt⁹, A. El Ghalbzouri⁴, E.H. van den Bogaard¹, V. Exadaktylos³, E. van der Pool¹⁰, H. Niehues¹, J.M.P.A. van den Reek¹, M.M.B. Seyger¹, namens het NGID consortium

Het Next Generation ImmunoDermatology (NGID) is een *flagship*-project, uitgevoerd door een landelijk consortium waarin alle dermatologische academische centra participeren. We presenteren in vogelvlucht de inhoud van het project. Bovendien willen we dermatologen vanaf het begin bij dit project betrekken, laten meedenken en hun medewerking vragen voor het bereiken van het uiteindelijke doel: Het realiseren van “de juiste zorg voor de juiste patiënt op het juiste moment” in de spreekkamer van de dermatoloog. De input en betrokkenheid van dermatologen is voor ons dan ook van groot belang.

INTRODUCTIE

Meer dan 1.2 miljoen Nederlanders hebben een chronische inflammatoire dermatose, die vaak een grote impact heeft op de kwaliteit van leven. Onze kennis over de pathologische mechanismen die ten grondslag liggen aan deze dermatosen groeit nog altijd en doelgerichte therapieën, waaronder de biologics en small molecule inhibitors, zijn nog steeds in opkomst. Hoewel deze doelgerichte therapieën in klinische trials veelbelovende resultaten laten zien, zijn ze in de dagelijkse praktijk nog altijd niet voor iedere patiënt toereikend. [1,2] De behandeling en het ziektebeloop kunnen namelijk ook worden beïnvloed door persoonsgebonden, interne en externe factoren, zoals genetische achtergrond of leefstijlfactoren. [3,4] Het voorschrijven van medicatie gaat in de praktijk dan ook vaak via een *trial-and-error* proces voordat verbeteringen in de individuele gezondheid binnen bereik komen. Patiëntgerichte zorg met gepersonaliseerde behandelingen, gebaseerd op individuele kenmerken zoals celbiologische kenmerken, immunologische of psychologische factoren, ziet men in het algemeen als een veelbelovende benadering om de effectiviteit van behandelingen te verbeteren en de *one-size-fits-all*-aanpak te vervangen.

Next Generation ImmunoDermatology (NGID), een uniek landelijk dermatologieconsortium, heeft als visie deze *one-size-fits-*



NGID

Pioneering in immunodermatology

all-aanpak om te zetten in de juiste zorg, voor de juiste patiënt, op het juiste moment. Het project richt zich op de volgende dermatosen: psoriasis, atopisch eczeem, chronische urticaria, hidradenitis suppurativa, cutane lupus erythematosus evenals mycosis fungoides. NGID is een unieke samenwerking tussen dermatologen uit alle academische ziekenhuizen, biologen, bio-informatici, statistici, natuur- en scheikundigen, gedragswetenschappers, psychologen, technologen, communicatiewetenschappers en patiënten, in het bijzonder de vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen van de zes bovengenoemde huidaandoeningen. Deze samenwerking maakt het mogelijk om expertises van verschillende gebieden te combineren om zo meer inzicht te krijgen in de achtergrond en behandeling van deze dermatosen. Met een NWO-subsidie van 11.5 miljoen euro

¹ Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Universiteit Leiden, Leiden

³ Centre for Human Drug Research (CHDR), Leiden

⁴ Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁵ Afdeling Medical Bioscience, Radboudumc, Nijmegen

⁶ Maastricht Multimodal Molecular Imaging Institute (M4I), Maastricht University, Maastricht

⁷ Instituut Psychologie, sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden, Leiden

⁸ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁹ Afdeling Radiologie, LUMC, Leiden

¹⁰ Lectoraat Human Communication Development, Hogeschool Arnhem Nijmegen (HAN), Nijmegen

is het doel van NGID om door middel van hightech biomarkeronderzoek een individueel biomarkerprofiel te creëren als basis voor doelgerichte en gepersonaliseerde zorg.

OPBOUW NGID-PROJECT

Het NGID-project is opgebouwd uit 8 werkpakketten (WPs), elk met unieke doelen (figuur 1): van het opzetten van de data-infrastructuur tot het uitvoeren van klinische trials, het identificeren van potentiële biomarkers, het betrekken van belangrijke *stakeholders* en de implementatie van biomarkers in de dagelijkse praktijk. Hieronder geven we een eenvoudig overzicht van deze WPs die samen de kern vormen van het NGID-project.

WP 1.1 – Data-infrastructuur: De bijdrage van dit WP aan NGID is het ondersteunen van haar onderzoekers bij het FAIR maken van hun data. De richtlijnen daarvoor zijn geformuleerd in de FAIR principes: een Engels acroniem dat dicteert dat data vindbaar moet zijn (*Findable*), toegankelijk (*Accessible*), gekoppeld aan andere FAIR data en systemen (*Interoperable*), met tevens als doel het hergebruik van data te faciliteren (*Reusable*).

Het doel hiervan is om alle data te verenigen in één zogenaamd datamodel, ongeacht wat voor type data en door wie dit wordt gegenereerd. Dit bevordert het proces van data-analyse en biedt mogelijkheden om een geïntegreerd biomarkerprofiel per ziekte en per patiënt-fenotype te ontwikkelen.

WP1.2 – Modulair (omics) platform: Binnen dit WP worden, invasieve en non-invasieve, *State-of-the-Art*-meetmethoden ontwikkeld en toegepast, waarbij men tot op moleculaire schaal, verschillen en overeenkomsten tussen de zes ziektebeelden vastlegt. Deze data worden verkregen aan de hand van standaardprotocollen waarin kwaliteitsborging cruciaal is, zodat de data met elkaar te vergelijken zijn (zie FAIR data hierboven). De te gebruiken technieken omvatten o.a. confo-

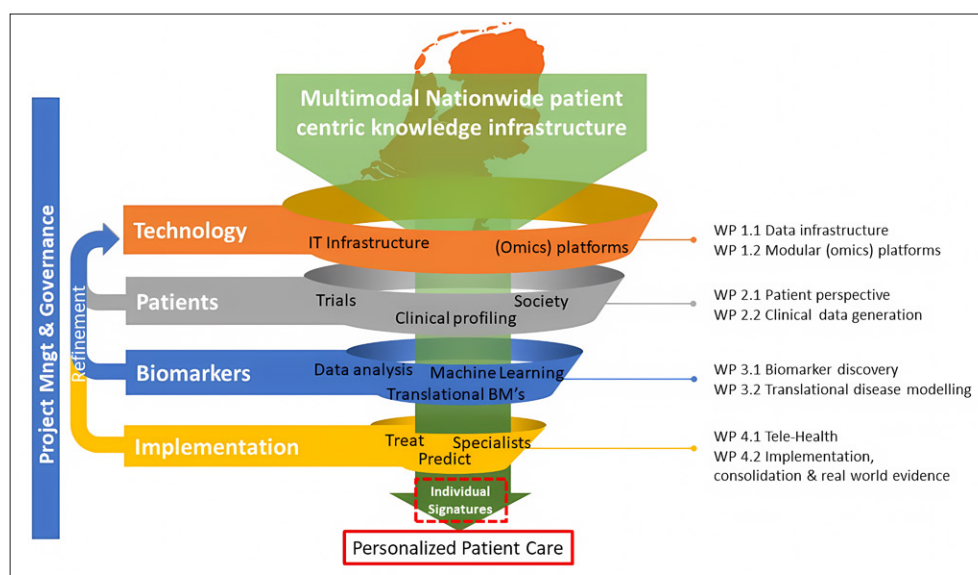
cale optische coherentietomografie (OCT), trans-epidermaal waterverlies, huiddoorbloedingsmetingen en *tape strips*, alsook meer invasieve methoden, zoals bloedafname en huidbiopten.

Deze laatste technieken worden gebruikt in combinatie met een 'moleculaire' weegschaal (massaspectrometer) waarmee we individuele moleculen kunnen identificeren en kwantificeren. Alle methodieken tezamen leveren een gedetailleerde moleculaire *fingerprint* van elk monster. Deze *fingerprint* zal dan gebruikt worden voor het aantonen van verschillen tussen de diverse ziektebeelden, lesionale en niet-lesionale huid en als behandelindicator.

WP2.1 – Patiëntperspectieven en psychologische markers:

Dit WP kent twee hoofddoelen. Allereerst streven we naar een diepgaander inzicht in de invloed van psychologische factoren op behandeluitkomsten bij huidpatiënten. We weten dat bijvoorbeeld stress, negatieve verwachtingen en stigmatisering invloed kunnen hebben op het ziektebeeld, maar het onderzoek hiernaar is nog relatief beperkt. Meer inzicht hierin maakt het mogelijk om op cruciale psychologische markers te screenen en waar nodig de behandeling van de individuele patiënt gericht aan te passen. Daarnaast willen we ervoor zorgen dat het NGID-project zo goed mogelijk aansluit bij de wensen, behoeften en ervaringen van *stakeholders*, waaronder dermatologen en in het bijzonder patiënten. De centrale rol van het patiëntperspectief binnen het onderzoek bevordert de kwaliteit en waarborgt de maatschappelijke relevantie van het onderzoek.

WP2.2 – Genereren van klinische data: Een belangrijk deel van het NGID-project is een grote, prospectieve trial genaamd SKINERGY (SKIN disease profiling by an Exploratory, pRospective, biomarker study in dermatology practice). In deze studie zullen per ziektebeeld 120 patiënten geïncubeerd worden die met een nieuwe behandeling gaan starten. Bij deze



Figuur 1. Trechter van het NGID-project.

patiënten zullen vóór de start van de behandeling én na 3, 6 en 12 maanden verschillende biomarkers gemeten/afgenomen worden, via o.a. bloedmonsters, *tape-strips*, huidbiopten en huidswabs (voor analyse van het microbioom). Deze monsters worden in het multi-omics platform (WP 1.2) verwerkt. Daarnaast worden er ook non-invasieve metingen gedaan (o.a. vragenlijsten en verschillende imaging-technieken).

WP3.1 – Machine learning in de zoektocht naar biomarkers:

WP3.1 analyseert de enorme hoeveelheid data die binnen NGID worden gegenereerd, die iets zeggen over de patiënt als geheel, maar ook over biochemische processen in de huid en het immuunsysteem. De uitdaging in dit WP ligt in het samenvoegen van alle puzzelstukjes, van losse cel tot weefsel tot patiënt als geheel. Hierbij zullen we uitgaan van de meest recente inzichten in data-analyse technieken, daarbij gebruikmakend van *Artificial Intelligence*, zodat een completer beeld verschijnt van de ziekte.

WP3.2 – Translationele ziekte-modellen: WP3.2 richt zich op de ontwikkeling van humane preklinische huidmodellen als belangrijke alternatieven voor het traditionele proefdieronderzoek. Deze modellen zijn gebaseerd op in het laboratorium gekweekt huidweefsel, verrijkt met immunologische cellen of mediators relevant voor specifieke ziekten binnen NGID. Deze huidmodellen zijn cruciaal voor het onderzoek naar pathogenese, ziektemechanismen en preklinische geneesmiddelenontwikkeling. De biomarkeranalyses uit de andere WPs helpen om deze complexe huidmodellen te ontwikkelen, en de interactie en causale verbanden tussen huid- en immuuncellen te kunnen onderzoeken. Door het integreren van patiëntendata, biomarkerprofielen en de huidmodellen, willen we specifieke ziektekenmerken (bijv. progressie) verbinden met ontstekingsprocessen, celtypen en genetische achtergrond om zo nieuwe behandeldoelen te identificeren.

WP4.1 – Tele-health: Binnen WP4.1 zullen klinische onderzoeken rechtstreeks bij patiënten thuis uitgevoerd worden. Dit bestaat grofweg uit twee onderdelen: 1) actieve monitoring, waarbij patiënten hun eigen gegevens verstrekken door bijvoorbeeld het invullen van symptomen in een vragenlijst, en 2) passieve monitoring, waarbij gegevens automatisch worden verzameld, zoals het slaapgedrag met behulp van een smartwatch of smart-matras. Belangrijke parameters hierbij zijn slaapkwaliteit, jeuk, pijn en krabgedrag wat na feedback van patiënten wordt uitgebreid of aangepast. Fotografie vormt een belangrijk speerpunt hierbij, zodat de ziekte-ernst frequent en objectief kan worden vastgelegd. De patiëntvriendelijkheid en maatschappelijke impact van tele-health-metingen zullen na de onderzoeken worden geëvalueerd. Heel nadrukkelijk wordt het doel nagestreefd om onderzoek toegankelijker te maken, bezoeken in het ziekenhuis te verminderen en klinisch onderzoek in het algemeen effectiever te maken.

WP4.2 – Implementatie, consolidatie en real-world evidence:

In WP4.2 is één van de hoofddoelen betrokkenheid van alle *stakeholders*, met speciale aandacht voor de dermatoloog en de patiënt. Deze betrokkenheid gaat hand in hand met het

bereiken van de andere twee hoofddoelen binnen dit WP: 1) de nationale implementatie van gevonden biomarkers in de dagelijkse praktijk en 2) het opzetten van een *real-world evidence* register waarin data van behandelingen in de dagelijkse klinische praktijk worden vastgelegd. Het betreft hier data van behandelingen na implementatie van de gevonden biomarkerprofielen. Aangezien dermatologen de eindgebruikers zullen zijn van de gevonden biomarkers alsmede het *real-world evidence* register, is dermatologische betrokkenheid hierbij van essentieel belang.

BIOMARKER VRAGENLIJST

Een biomarker kan voor verschillende doelen ontwikkeld worden, bijvoorbeeld het voorspellen van respons op geneesmiddelen, de ontwikkeling van comorbiditeiten of het ziektebeloop. Welke doelen een ideale biomarker zou moeten hebben, kan per ziektebeeld en per patiënt verschillen. Omdat we binnen het NGID-project streven naar de ontwikkeling van een biomarkerprofiel dat ook in de dagelijkse klinische praktijk nuttig en toepasbaar is, vragen wij dermatologen naar hun mening in dit vroege stadium van het project. Via bijgevoegde vragenlijst (zie box) willen we uitvragen waar een biomarker volgens een dermatoloog aan zou moeten voldoen, opdat we die wensen kunnen meenemen in de uitvoering van het NGID-project.

U KUNT NU AL UW STEENTJE BIJDAGEN AAN HET NGID-PROJECT!

Als dermatoloog bent u cruciaal in het vormgeven van de zoektocht naar biomarkers. Immers, u zult betrokken zijn bij het gebruiken en afnemen van een dergelijke biomarker, interpretatie ervan en terugkoppeling naar de patiënt. Middels een vragenlijst zouden wij graag uw input verkrijgen over de kenmerken waaraan een biomarker volgens u zou moeten voldoen om gebruikt te gaan worden in de dagelijkse praktijk.

Scan de QR code voor de vragenlijst
of ga naar: <https://bit.ly/3ye37Oz>



COMMUNICATIE BINNEN EN BUITEN HET NGID-PROJECT

Naast het inhoudelijke proces om het einddoel van het NGID-project te bereiken, vraagt zo'n unieke samenwerking ook om goede communicatie, zowel intern als extern. Het Lectoraat Human Communication Development van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN University of Applied Sciences) vervult hierin een centrale rol. Zij bestuderen en adviseren over de inzet van duidelijke communicatie met *stakeholders*, in het bijzonder patiënten (onderdeel WP 2.1). Ze onderzoeken wat dermatologen én patiënten belangrijk vinden in het contact met elkaar. Daarnaast dragen ze bij aan *project branding*



Figuur 2. Kick off bijeenkomst te Leiden, juli 2023.

en kennisdisseminatie (onderdeel WP 4.2). HAN-studenten hebben hiertoe de merkbeleving en positionering van het project onderzocht en het NGID-logo en de huisstijl ontworpen. In de eindfase van het project zal de HAN (interactieve) vormen van kennisdisseminatie zoals workshops helpen ontwerpen. Intern zal de HAN de samenwerking in het omvangrijke en complexe consortium monitoren, om - waar nodig - tijdig bij te sturen en om met elkaar te leren voor toekomstige projecten. Het NGID-project wordt tevens in goede banen geleid door een interne projectmanager en de Strategic Utilization Manager (SUM), die vooral zorgt voor strategische en gezamenlijke activiteiten, regelmatige outreach, en een levendig dialoog tussen alle *stakeholders* en consortiumleden. Aangezien de SUM ook deelneemt aan onderzoeksactiviteiten met betrekking tot *stakeholder* betrokkenheid en inclusieve communicatie (WP2.1, WP4.2), zullen relevante inzichten die voortkomen uit deze WPs direct door de SUM toegepast kunnen worden bij de ontwikkeling van strategische activiteiten.

De officiële aftrap van NGID vond plaats in juli 2023 tijdens een bijeenkomst in Leiden, waar o.a. dermatologen, patiënten, onderzoekers en studenten samen kwamen om elkaar te leren kennen en ideeën uit te wisselen (figuur 2). Gedurende 6 jaar zullen zij en vele anderen samenwerken met als uiteindelijk doel een significante bijdrage te leveren aan de dermatologische zorg. Wij houden u in de toekomst graag op de hoogte van de ontwikkelingen en bevindingen van het NGID-project, en kijken uit naar uw antwoorden op onze vragenlijst. Mocht u vragen hebben over het project of wilt u omwille van andere redenen contact opnemen, dan bent u bij de SUM aan het juiste adres! U kunt ons bereiken via de mail:

hanna.niehues@radboudumc.nl. Voor meer informatie kunt u ook een kijkje nemen op onze website: www.ng-id.nl.

Deze publicatie maakt deel uit van het project Next Generation Immunodermatology (NGID) met projectnummer NWA.1389.20.182 van het onderzoeksprogramma Onderzoek op Routes door Consortia (NWA-ORC) dat (mede) is gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

LITERATUUR

1. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Direct comparison of real-world effectiveness of biologics for psoriasis using absolute and relative psoriasis area and severity index scores in a prospective multicentre cohort. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00712.
2. Seneschal J, Lacour JP, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G, et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque PSoriasis treated with BIOlogics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2566-73.
3. Evers AWM, van Beugen S. How stress affects the skin: from designs to mechanisms. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):12-3.
4. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-15.

CORRESPONDENTIEADRES

Hanna Niehues

E-mail: hanna.niehues@radboudumc.nl