



nederlands huisartsen
genootschap

NHG-Behandelrichtlijn Dermatitis perioralis

E. de Jongh, M. Verduijn

Kernboodschappen

- De oorzaak van dermatitis perioralis is onbekend; lokale corticosteroïden en cosmetica kunnen de aandoening uitlokken.
- Adviseer om een aantal weken niets te smeren.
- Na het wegnemen van uitlokkende factoren verdwijnt de aandoening meestal vanzelf, soms na aanvankelijke verergering van de symptomen (reboundklachten).
- Geef alleen bij ernstige reboundklachten tweemaal daags hydrocortisonacetaat 1% crème, gedurende maximaal 2 weken.
- Overweeg alleen bij ernstige ontstekingsverschijnselen oraal doxycycline.

Inleiding

Deze behandelrichtlijn geeft adviezen voor de diagnostiek en behandeling van dermatitis perioralis.

Achtergronden

Epidemiologie

De incidentie van dermatitis perioralis in de huisartsenpraktijk wordt geschat op 0,2 per 1000 patiënten per jaar. In 90% van de gevallen betreft het vrouwen tussen de 16 en 45 jaar.¹

Klinisch beeld

Het klassieke beeld van dermatitis perioralis kenmerkt zich door symmetrische roodheid en groepsgewijs voorkomende kleine (1-3 mm) erythemateuze papels rond de mond.² Hierbij blijft een zoom van enkele millimeters rond het lippenrood gespaard. Soms is enige schilfering aanwezig. De aandoening kan, vooral bij kinderen, ook voorkomen rond de neus, de ogen, op het voorhoofd en op de kin. Bij ernstiger ontstekingsverschijnselen zijn er vesikels of pustels.

Patiënten kunnen klagen over branderigheid, een strak gevoel en soms jeuk. De huid is vaak droog en zeep of cosmetica kunnen dan een schrijnend gevoel geven.

Etiologie

De pathogenese van dermatitis perioralis is onbekend. Een mogelijke verklaring is dat extrinsieke en intrinsieke factoren de huidbarrière overbelasten.

Het gebruik van corticosteroïden en huidverzorgingsproducten is algemeen geaccepteerd als extrinsieke uitlokkende of onderhoudende factor. Bij corticosteroïden betreft het alle gebruik op het gelaat zoals bij andere huیداandoeningen, zoals eczeem. Echter ook sterkwerkende corticosteroïden, die niet voor het gelaat bedoeld zijn, worden daarop soms toch gebruikt. Huid-blekende middelen kunnen eveneens corticosteroïden bevatten. De kans op het ontstaan van dermatitis perioralis is groter naarmate het corticosteroïd sterker is.

Direct huidcontact met inhalatiecorticosteroïden (via voorzetkamer met mondstuk of verneveling) kan soms dermatitis perioralis uitlokken. Dit geldt ook, in zeldzame gevallen, voor oraal gebruik van corticosteroïden.

Bij huidverzorgingsproducten kan het gaan om vrijwel alle producten die op het gelaat worden aangebracht voor verzorging, bescherming of cosmetiek (zoals foundation, dag- en nachtcrèmes, vaseline, uierzalf, gezichtsreinigers, zonnebrandcrèmes, lippenstift en lipbalsem). Het vermoeden is dat vooral vette producten dermatitis perioralis kunnen uitlokken. Vanwege de rol van lokale producten wordt ook gebruik van lokale antibiotica als therapie afgeraden.

Een mogelijke intrinsieke factor is atopie, dat ook geassocieerd is met een verminderde barrièrefunctie van de huid.³

Prognose/natuurlijk beloop

Dermatitis perioralis verdwijnt vanzelf na wegneming van uitlokkende externe factoren. De meeste patiënten zijn dan binnen drie maanden genezen.⁴ De aandoening kan echter erg lang aanwezig blijven met fluctuaties en recidieven.

Enkele dagen na het stoppen van lokale corticosteroïden verergeren de klachten dikwijls. Deze reboundklachten zijn voor de patiënt vaak reden om het gebruik van corticosteroïden te hervatten, waarna meestal de klachten aanvankelijk snel verminderen. Vaak beseft de patiënt niet dat het corticosteroïdengebruik het probleem juist in stand houdt. De kans op heftige reboundklachten is groter naarmate het corticosteroïd sterker en het gebruik langduriger is. Reboundklachten kunnen ook optreden na stoppen van cosmeticagebruik. Reboundklachten doven bij de meeste patiënten binnen 2 weken vanzelf uit.⁵

Bij zeer ernstige vormen van dermatitis perioralis kan littekenvorming optreden.

Diagnostiek

Anamnese

Vraag naar:

- aard, duur, beloop en ervaren last (jeuk, droge huid, branderigheid);
- eerdere huیداandoeningen in het gelaat of elders;
- gebruik van huidverzorgingsproducten (bijvoorbeeld foundation, nacht- of dagcrème, vaseline, uierzalf, zonnebrandcrème, lipbalsem, lippenstift, lipbalsem of andere producten) en zelfmedicatie;
- gebruik van lokale, orale of inhalatiecorticosteroïden (voorzetkamer met mondstuk/verneveling);
- bij patiënten met een donkere huid: gebruik van huid-blekende middelen met corticosteroïden;
- ervaringen na het stoppen van cosmetica of corticosteroïden (om het risico op reboundklachten te schatten);
- frequent likken van de lippen (denk aan liplikkerseczeem);
- klachten van branderige droge ogen of flushing (denk aan rosacea).

Lichamelijk onderzoek

Beoordeel:

- lokalisatie (huidafwijking rond de mond, ogen, neus passen bij dermatitis perioralis);
- soort en uitgebreidheid van efflorescentie (erytheem, papels en de kleur daarvan, pustels, vesikels, schilfering) en de ernst van de ontsteking;
- aanwezigheid van teleangiëctasieën, rhinophyma (passend bij rosacea);
- afwijkingen van de ogen en oogleden zoals blefaritis, hyperemie van de conjunctiva, keratitis, episcleritis of iritis (passend bij rosacea);
- aanwezigheid van comedonen, noduli en cysten (passend bij acne);
- aantasting van de zoom rond het lippenrood (passend bij contactallergie/liplikkerseczeem);
- aanwezigheid van lichenificatie (passend bij contacteczeem);
- cheilitis (lipontsteking/lipoedeem (passend bij contactallergie/liplikkerseczeem);
- orale aandoeningen, zoals stomatitis, gingivitis of glossitis (passend bij contactallergie);
- scherp begrensde erythemateuze geel schilferende laesies op het hoofd/schilfering op het behaarde hoofd of in de wenkbrauwen (passend bij seborroïsch eczeem).

Aanvullend onderzoek

Bij het typische beeld van dermatitis perioralis is aanvullend onderzoek niet geïndiceerd.

Differentiaaldiagnostiek

Overweeg de volgende differentiële diagnoses:

- Rosacea: zie NHG-Behandelrichtlijn *Rosacea*.
- Acne: zie NHG-Standaard *Acne*.
- Contacteczeem: zie NHG-Standaard *Eczeem*.
- Liplikkerseczeem: bij anamnestic liplikken en betrokkenheid van de zoom rond het lippenrood, lipoedeem of cheilitis (lipontsteking).⁶
- Seborroïsch eczeem: zie NHG-Standaard *Dermatomycosen*.
- Impetigo: zie NHG-Standaard *Bacteriële huidinfecties*.
- Dermatomycose: zie NHG-Standaard *Dermatomycosen*.

Evaluatie

- Stel de diagnose dermatitis perioralis op grond van de kenmerkende lokalisatie en efflorescentie: symmetrisch rond de mond, soms rond de neus of ogen, gelokaliseerd erytheem, gegroepeerde kleine rode papels en soms pustels of vesikels en soms lichte schilfering, waarbij de zoom rond het lippenrood normaal is.
- Identificeer mogelijk uitlokkende/onderhoudende externe factoren (corticosteroiden, cosmetica). Overweeg mogelijke uitwendige of orale allergenen als de bevindingen bij lichamelijk onderzoek daartoe aanleiding geven.
- Beoordeel de ernst van de ontstekingsreactie (langer bestaande, ernstige en uitgebreide roodheid, papels en vooral pustels) en daarmee het risico op littekenvorming.

Beleid

Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen

Geef informatie over het in principe goedaardige, niet besmettelijke karakter van de aandoening en over factoren die de aandoening kunnen uitlokken en in stand houden. Bespreek het verband tussen de klachten en het gebruik van huidproducten.

Benadruk dat het nodig is om alle gebruik van corticosteroidencrème of -zalf en cosmetica te stoppen.⁷ Soms is het moeilijk om het gebruik van alle cosmetica te stoppen, bijvoorbeeld omdat de patiënte heeft ervaren dat dit voorheen nooit tot dermatitis perioralis heeft geleid. Leg dan uit dat het herstellend vermogen van de huid nu kennelijk is overschreden en dat elke irriterende prikkel vermeden moet worden om genezing in gang te zetten. Onderzoek eventuele argumenten waarom de patiënt bepaalde middelen toch wil blijven smeren. Bespreek of een vervolcontact

gewenst is.

Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijst naar de informatie over dermatitis perioralis op Thuisarts.nl. De informatie op Thuisarts.nl is gebaseerd op deze NHG-Behandelrichtlijn. Geef informatie over de mogelijkheid van reboundklachten. Leg uit dat als de patiënt de adviezen opvolgt, de klachten binnen enkele weken (in hardnekkige gevallen drie maanden) wegtrekken. De klachten kunnen weer terugkomen als de patiënt opnieuw corticosteroiden of (vette) cosmetica gebruikt.

Als de patiënt na het verdwijnen van de aandoening of na twee weken stoppen met alle cosmetica opnieuw iets op het gelaat wil smeren, adviseer dan gebruik van een niet-vette indifferente crème zonder paraffine of vaseline, zoals cetomacrogolcrème of lanettecrème.

Medicamenteuze behandeling

- Staak alle lokale corticosteroiden en cosmetica, ook bij klachten van droge of branderige huid.⁸
- Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden: adviseer om het gezicht na inhalatie te spoelen met water.
- Geef alleen bij ernstige ontstekingsverschijnselen en een daardoor verhoogde kans op littekenvorming een oraal antibioticum: doxycycline 1 dd 100 mg gedurende 4 - 8 weken (eerste dag 2 tabletten).^{9,10}
- Doxycycline is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding, bij een leeftijd \leq acht jaar en bij allergie en ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Geef dan erytromycine oraal 2 dd 250 - 500 mg, gedurende 4 - 8 weken.
- Antibiotica kunnen zo nodig worden gecombineerd met de behandeling bij reboundklachten.
- Geef bij ernstige reboundklachten tweemaal daags hydrocortisonacetaat 1% crème gedurende maximaal 2 weken.¹¹

Controle

- Instrueer de patiënt contact op te nemen als:
 - de reboundklachten heftig zijn;
 - de klachten met een afwachtend beleid niet verbeteren na ongeveer twee maanden.
- Controleer vier weken na het starten van een antibioticum om het effect te beoordelen.

Consultatie/verwijzing

Verwijs naar een dermatoloog bij:

- atypische vormen van dermatitis perioralis ter uitsluiting van specifieke oorzaken;
- onvoldoende genezing na behandeling met antibiotica (er kan onder andere sprake zijn van een mogelijk onbekend allergeen).

Totstandkoming

Download het deel *Totstandkoming en methoden* (pdf).

Download de *Disclaimer* (pdf).

© 2016 Nederlands Huisartsen Genootschap

Literatuurlijst

Bij verwijzingen naar NHG-producten zie www.nhg.org.

Adams SJ, Davison AM, Cunliffe WJ, Giles GR. Perioral dermatitis in renal transplant recipients maintained on corticosteroids and immunosuppressive therapy. *Br J Dermatol* 1982;106:589-92.

Ahmed I. Clinicopathologic challenge. Childhood granulomatous peri-orificial dermatitis with extra-facial lesions. *Int J Dermatol* 2007;46:143-5.

Bikowski JB. Topical therapy for perioral dermatitis. *Cutis* 1983;31:678-82.

Boeck K, Abeck D, Werfel S, Ring J. Perioral dermatitis in children - clinical presentation, pathogenesis-related factors and response to topical metronidazole. *Dermatology* 1997;195:235-8.

Bribeche MR, Fedotov VP, Jillella A, Gladichev VV, Pukhalskaya DM. Topical praziquantel as a new treatment for perioral dermatitis: results of a randomized vehicle-controlled pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:448-53.

Caputo R, Barbareschi M. Current and future treatment options for perioral dermatitis. *Expert Rev Dermatol* 2007;2:351-5.

Caputo C. Worrisome perioral rash on a young boy. Lip-licker's dermatitis. *JAAPA* 2008;21:16.

Choi YL, Lee KJ, Cho HJ, Kim WS, Lee JH, Yang JM, et al. Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. *J Dermatol* 2006;33:806-8.

Coskey RJ. Perioral dermatitis. *Cutis* 1984;34:55-6, 58.

Dirschka T, Szliska C, Jackowski J, Tronnier H. Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:199-203.

Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004a;150:1136-41.

Dirschka T, Weber K, Tronnier H. Topical cosmetics and perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004b;2:194-9.

Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001;56:944-8.

Ellis CN, Stawiski MA. The treatment of perioral dermatitis, acne rosacea, and seborrheic dermatitis. *Med Clin North Am* 1982;66:819-30.

Farmacotherapeutisch Kompas. Tetracyclinen (2016). <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-tetracyclinen>.

Goss JM, Nord KM, Olarte MR, Grossman ME. Perioral dermatitis in a patient with myasthenia gravis following systemic corticosteroid treatment. *Br J Dermatol* 2007;156:582.

Green B, Morrell DS. Persistent facial dermatitis: pediatric perioral dermatitis. *Pediatr Ann* 2007;36:796-8.

Hafeez ZH. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol* 2003;42:514-7.

Jansen T. Perioral dermatitis successfully treated with topical adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:175-7.

- Jansen T. Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol* 2004;151:933-4.
- Jansen T. Steroid-induced periorificial dermatitis in children: clinical features and response to azelaic acid. *Ped. Dermatol* 2010;27:137-142
- Kammler HJ. Perioral Dermatitis (2008). <http://emedicine.medscape.com/article/1071128-overview> .
- Kihiczak GG, Cruz MA, Schwartz RA. Periorificial dermatitis in children: an update and description of a child with striking features. *Int J Dermatol* 2009;48:304-6.
- Kuflik JH, Janniger CK, Piela Z. Perioral dermatitis: an acneiform eruption. *Cutis* 2001;67:21-2.
- Ljubojevic S, Basta-Juzbasia A, Lipozeneia J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:121-6.
- Ljubojevic S, Lipozencic J, Turcic P. Perioral dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16:96-100.
- Malik R, Quirk CJ. Topical applications and perioral dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000;41:34-8.
- Manders SM, Lucky AW. Perioral dermatitis in childhood. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:688-92.
- Miller SR, Shalita AR. Topical metronidazole gel (0.75%) for the treatment of perioral dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:847-8.
- Misago N, Nakafusa J, Narisawa Y. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: lupus miliaris disseminatus faciei in children? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:470-3.
- Nguyen V, Eichenfield LF. Periorificial dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:781-5.
- Ong RSG, De Waal MWM, De Jong HJ. RNUH-LEO Basisrapport XI. Jaarverslag 2003 en 2004. Leiden: LUMC, 2004.
- Oppel T, Pavicic T, Kamann S, Brautigam M, Wollenberg A. Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis - results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1175-80.
- Röckl H, Schubert E. Zur 'Therapie' der sogenannten perioralen Dermatitis. *Hautarzt* 1971;22:527-31.
- Schwarz T, Kreiselmair I, Bieber T, Thaci D, Simon JC, Meurer M, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:34-40.
- Ting PT, Barankin B. Dermacase. Perioral dermatitis. *Can Fam Physician* 2007;53:1157, 1165.
- Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, Elewski BE, Mancini AJ, Paller AS. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. *Arch Dermatol* 2002;138:1354-8.
- Veien NK, Munkvad JM, Nielsen AO, Niordson AM, Stahl D, Thormann J. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:258-60.
- Weber K, Thurmayr R, Meisinger A. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: A placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat* 1993;4:57-9.
- Weber K. How I treat perioral dermatitis: non-compliance with the treatment guidelines. *Dermatology* 2003;207:215.
- Weber K, Thurmayr R. Critical appraisal of reports on the treatment of perioral dermatitis. *Dermatology*

2005;210:300-7.

Zalaudek I, Di Stefani A, Ferrara G, Argenziano G. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: a controversial disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:252-5.

Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten (2016). <http://www.medicijnkosten.nl>.

¹ **Epidemiologie**

Voor dermatitis perioralis bestaat geen aparte ICPC-code. Op basis van de vrije tekst bij code S99 in morbiditeitsregistraties wordt de incidentie in de huisartsenpraktijk geschat op 0,2 per 1000 patiënten per jaar [Ong 2004]. In ongeveer 90% van de gevallen betreft het vrouwen van 16 - 45 jaar [Ljubojevic 2008, Ting 2007].

Bij volwassenen komt de aandoening vooral voor rond de mond, de nasolabiale plooi en minder vaak periorcailair [Dirschka 2004a, Hafeez 2003, Kammler 2008, Ljubojevic 2008, Ting 2007]. Bij kinderen is de aandoening vaker dan bij volwassenen perinasaal en periorcailair gelokaliseerd [Nguyen 2006]. Voor etnische verschillen zijn geen aanwijzingen gevonden.

² **Andere presentaties van dermatitis perioralis**

Een zeer zeldzame vorm van dermatitis perioralis is de granulomateuze vorm die bijna alleen voorkomt bij kinderen (*childhood granulomatous periorificial dermatitis*: CGPD). Een samenvatting van de tot 2002 in de literatuur beschreven gevallen telt slechts 64 kinderen [Urbatsch 2002]. In eerste instantie is vooral CGPD bij de zwarte huid beschreven, maar er verschijnen steeds meer publicaties die ook CGPD bij de Kaukasische en gele huid beschrijven [Urbatsch 2002, Zalaudek 2005].

Granulomateuze periorale dermatitis onderscheidt zich van typische dermatitis perioralis door een monomorf beeld met papels die niet erythemateus zijn, maar huidkleurig of geelbruin. Vesikels of pustels ontbreken en er is minder vaak erytheem en schilfering. De lippenzoom is vaker aangedaan en ook gebieden buiten het gelaat kunnen betrokken zijn. Bij CGPD toont histologisch onderzoek peri- en interfolliculaire dermale granulomateuze infiltraten aan, wat vaak aanleiding vormt om specifieke oorzaken van ernstige granulomateuze ziekten (bijvoorbeeld cutane sarcoidose en mycobacteriële infectie) uit te sluiten.

CGPD heeft een goedaardig beloop dat niet duidelijk verschilt van de niet-granulomateuze vorm en dit geldt ook voor de medicamenteuze mogelijkheden [Ahmed 2007, Hafeez 2003, Kuflik 2001, Urbatsch 2002, Zalaudek 2005].

Een specifieke zoekstrategie naar de vraag of dermatitis perioralis een andere presentatie of incidentie kent bij een donkere huid levert, behalve een enkele casusbeschrijving, geen relevante informatie op.

Conclusie

Granulomateuze dermatitis perioralis is zo zeldzaam dat besloten is om dit niet in de hoofdtekst te noemen. Over de presentatie van dermatitis perioralis bij een donkere huid is geen literatuur gevonden.

³ **Pathogenese**

Uit observationeel onderzoek blijkt dat dermatitis perioralis optreedt na het gebruik van (vooral sterkwerkende) lokale corticosteroiden [Coskey 1984, Ljubojevic 2002] en dat het stoppen daarmee noodzakelijk is voor herstel [Weber 2005].

Ook orale en inhalatiecorticosteroiden kunnen dermatitis perioralis veroorzaken. In een observationeel onderzoek in de tweede lijn bij 639 kinderen met astma die inhalatiecorticosteroiden gebruikten, kwam dermatitis perioralis voor bij 5,2% van de 268 kinderen die vernevelden en bij 14,3% van de 35 kinderen die een voorzetkamer in combinatie met een gezichtsmasker gebruikten. Bij andere wijzen van inhaleren trad geen dermatitis perioralis op. Het betrof waarschijnlijk een direct effect op de huid [Dubus 2001].

Bij vijf patiënten die wegens niertransplantatie lange tijd orale corticosteroiden en azathioprine kregen [Adams 1982] en bij één patiënt die wegens myasthenia gravis 3 weken oraal prednisolon had gebruikt [Goss 2007] is dermatitis perioralis beschreven.

Alhoewel er ook consensus is over de noodzaak om cosmetica te vermijden [Weber 2005] zijn er meer onduidelijkheden over de precieze rol daarvan. Zo bleek in een tweedelijns patiëntcontroleonderzoek met 133 patiënten en 99 controlepatiënten de combinatie van foundation, nachtcrème en vochtinbrengende crème het risico op dermatitis perioralis dertienmaal te verhogen. De combinatie van vochtinbrengende crème en foundation verhoogde het risico bijna driemaal. Gebruik van alleen een vochtinbrenger was niet geassocieerd met een verhoogd risico op dermatitis perioralis [Malik 2000].

Ander tweedelijns onderzoek met 75 patiënten en 125 controlepatiënten bevestigt de invloed van de cosmetica-soort niet. Er werd in de controlegroep zelfs meer dagcrème gebruikt [Dirschka 2004b].

Overzichtsartikelen suggereren dat vooral vette cosmetica (op paraffine- of vaselinebasis) het risico op dermatitis perioralis vergroten [Goss 2007, Hafeez 2003, Kammler 2008, Malik 2000, Schwarz 2008, Ting

2007].

De rol van atopie en de barrièrefunctie van de huid is onderzocht in een tweedelijns onderzoek bij 40 patiënten en 62 controlepatiënten. Het transdermale waterverlies, een maat voor de barrièrefunctie van de huid, bleek significant hoger bij patiënten met dermatitis perioralis. Dit resultaat werd door dezelfde onderzoeker bevestigd bij 75 patiënten met dermatitis perioralis en 125 controles. In beide onderzoeken werden bij de patiënten significant meer aanwijzingen voor een atopische aanleg gevonden dan bij controles [Dirschka 2003, Dirschka 2004a].

De auteurs geven als mogelijke pathogenetische verklaring dat externe en intrinsieke factoren leiden tot uiteindelijke overbelasting van de huidbarrière. De huidbarrière van patiënten met atopische aanleg is al verlaagd en hun huid is gevoeliger voor irriterende factoren. Corticosteroiden en (frequent) gebruik van cosmetica kunnen de huidbarrière verder aantasten.

Conclusie

Hoewel de precieze etiologie en pathogenese van dermatitis perioralis onbekend is, worden vooral corticosteroiden en cosmetica als beïnvloedbare uitlokkende factoren beschouwd.

4 Prognose

Er is geen eerstelijns onderzoek naar het natuurlijk beloop van dermatitis perioralis gepubliceerd. In een tweedelijns onderzoek trad bij 46 van de 57 patiënten, die alleen zo nodig indifferente middelen gebruikten, volledige genezing op binnen 3 maanden [Röckl 1971]. In een ander tweedelijns vergelijkend onderzoek daalde in de controlegroep, die werd behandeld met indifferente middelen, de gemiddelde PODSI-score van 5,2 aan het begin van de behandeling naar 1,1 na 85 dagen (follow up bij 40 van de 56 patiënten). De PODSI-score is een maat voor de ernst van dermatitis perioralis, waarbij de criteria erytheem, papels en schilfering elk op een 3-puntsschaal in ernst worden beoordeeld en daarna opgeteld, leidend tot een score van 0 tot maximaal 9 [Oppel 2007].

Conclusie

De meeste patiënten genezen spontaan binnen drie maanden en mogelijk sneller in de eerste lijn bij relatief mildere vormen.

5 Littekenvorming en reboundklachten

Littekenvorming is enkele malen beschreven bij ernstige gevallen van dermatitis perioralis [Ting 2007], bij de extreme variant van dermatitis perioralis die 'lupus-like perioral dermatitis' wordt genoemd [Kammler 2008, Ljubojevic 2008] en soms bij de granulomateuze variant [Hafeez 2003, Urbatsch 2002].

Het staken van lokale corticosteroiden kan reboundklachten uitlokken, evenals het staken van cosmetica [Ljubojevic 2008, Oppel 2007]. Het ontstaan van reboundklachten na het stoppen van lokale corticosteroiden is te verklaren door het wegvallen van de vasoconstrictieve werking van het middel. Slechts één onderzoek rapporteert over de frequentie van reboundklachten; na corticosteroidgebruik trad dit in 98% van de gevallen op [Ljubojevica 2002].

6 Liplikerseceem

Liplikkerseceem is een vorm van een (irritatief) contactseceem dat ontstaat door frequent liplikken. Naast de symptomen van dermatitis perioralis zijn er ook aantasting van de zoom rond het lippenrood en soms afwijkingen van de lippen zelf zoals oedeem of cheilitis (lipontsteking) [Caputo 2008, Green 2007].

7 Staken van cosmetica en lokale corticosteroiden

Er is geen gecontroleerd onderzoek gevonden naar de effectiviteit van het volledig staken van cosmetica en lokale corticosteroiden. De algemene consensus om deze middelen te staken berust op observationeel onderzoek [Hafeez 2003, Malik 2000, Ting 2007, Weber 2005].

8 Indifferente middelen

Er is geen onderzoek van goede kwaliteit gevonden waarin het effect van indifferente middelen wordt beoordeeld. De aanbevelingen in deze behandelrichtlijn zijn gebaseerd op observationeel onderzoek en consensus. Sommige auteurs adviseren neutrale producten omdat die de klachten van dermatitis perioralis verzachten [Dirschka 2004b, Ljubojevic 2008, Weber 2005]. Het voorschrijven van indifferente middelen lijkt echter strijdig met het advies om alle cosmetica te stoppen.

De werkgroep adviseert gedurende 2 weken geen cosmetica of indifferente middelen te smeren om volledig herstel te bevorderen. Daarna kan de patiënt desgewenst starten met indifferente middelen zonder vette

bestanddelen (paraffine, vaseline, arachideolie, bijenwas), zoals cetomacrogolcrème of lanettecrème. Een reden om geen cetomacrogolzalf en lanettezalf te adviseren is dat die isopropylmyristaat bevatten, wat mogelijk dermatitis perioralis kan veroorzaken [Kammler 2008, Ljubojevic 2008].

Aanbeveling

Adviseer in elk geval de eerste 2 weken niets te smeren. Als de patiënt de huid toch graag wil insmeren, adviseer dan om na 2 weken alleen niet-vette indifferente middelen te gebruiken, zoals cetomacrogolcrème of lanettecrème.

⁹ Antibiotische behandeling

Er zijn twee gerandomiseerde tweedelijnsonderzoeken gepubliceerd naar de effectiviteit van antibiotica bij dermatitis perioralis. In een placebogecontroleerd onderzoek werden 120 patiënten gerandomiseerd over drie groepen. De eerste groep kreeg oraal tetracycline (10 dagen 2 dd 500 mg, daarna 10 dagen 2 dd 250 mg). De tweede groep kreeg lokale therapie met een combinatiepreparaat (erytromycine 1%, waaraan onder meer een teerpreparaat 1,04% ichthammol was toegevoegd; deze combinatie is in Nederland niet beschikbaar). De derde groep kreeg een placebo (10 dagen 2 dd 1 capsule, daarna 10 dagen 1 dd 1 capsule). De primaire uitkomstmaat was het aantal papels [Weber 1993].

Zowel bij tetracyclinegebruikers als bij gebruikers van de antibiotische crème nam vanaf dag 20 het aantal papels significant af vergeleken met placebogebruikers. Op dag 50 waren er in de groep met lokale therapie geen papels meer, in de tetracyclinegroep één patiënt met 12 papels en in de placebogroep 7 patiënten met een mediaan aantal papels van 25. Tussen de groepen met tetracycline en lokale antibiotica was er tijdens de duur van het onderzoek (80 dagen) geen statistisch significant verschil in aantal papels. Daarmee waren oraal tetracycline en het lokale combinatiepreparaat in gelijke mate effectiever dan placebo.

De bewijskracht van dit onderzoek is beperkt vanwege de slechte beschrijving van het randomisatieproces, afwezigheid van blinding en intention-to-treat-analyse en vanwege het grote aantal uitvallers.

In het andere onderzoek werden 109 patiënten gerandomiseerd over twee groepen. Groep 1 kreeg gedurende 8 weken tetracycline (2 dd 250 mg) plus placebocrème. Groep 2 kreeg gedurende 8 weken placebocapsule (2 dd 1) plus metronidazolcrème 1%. De primaire uitkomstmaat was het aantal papels en de mate van erytheem op een visuele 5-puntsschaal [Veien 1991].

Het gemiddeld aantal papels in de tetracyclinegroep en de metronidazolgroep was na 4 weken gedaald ten opzichte van de uitgangswaarden tot respectievelijk 4% en 33% en na 8 weken tot 0% en 8%. Deze verschillen waren statistisch significant. Oraal tetracycline bleek dus effectiever dan metronidazolcrème het aantal papels te verminderen. De mate van erytheem bleek niet significant verschillend.

De bewijskracht van dit onderzoek is beperkt vanwege een slecht beschreven randomisatie en onduidelijkheid over het hanteren van een intention-to-treat-analyse. Door het ontbreken van een groep met dubbele placebobehandeling is de effectiviteit van tetracycline en metronidazolcrème ten opzichte van het natuurlijk beloop niet vast te stellen.

Een systematische review uit 2004 beschrijft, naast de 2 hierboven beschreven RCT's, nog 28 onderzoeken, alle met ernstige methodologische tekortkomingen [Weber 2005]. Het betrof 27 patiëntenseries, waarin diverse orale geneesmiddelen (tetracycline, erytromycine, antimalaria-middelen, metronidazol, corticosteroïden) en lokale therapieën (met tetracycline, 10% zwavel, hexachlorocyclohexaan, ichthammol, erytromycine en metronidazol) zijn beschreven en één niet-gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met oraal tetracycline. In 19 onderzoeken werd oraal tetracycline gebruikt. In 18 hiervan werd een gunstig effect van tetracycline beschreven, slechts één onderzoek vond geen verschil tussen tetracycline en placebo. De auteurs concluderen dat er consensus bestaat over een gunstig effect van orale therapie met tetracycline, maar niet van lokale therapie.

Verschuillende overzichtsartikelen adviseren het gebruik van oraal erytromycine, meestal als alternatief voor oraal tetracycline tijdens zwangerschap of op jonge leeftijd [Caputo 2007, Hafeez 2003, Kammler 2008, Kuflik 2001, Ljubojevic 2008, Ting 2007]. De referenties betreffen echter onderzoeken waaruit niet kan worden geconcludeerd dat oraal erytromycine werkzaam is [Bikowski 1983, Coskey 1984, Ellis 1982]. Dit geldt ook voor een retrospectief statusonderzoek [Nguyen 2006] en 5 casusbeschrijvingen [Boeck 1997, Choi 2006, Urbatsch 2002].

De effectiviteit van lokaal erytromycine is onderzocht in een eerder besproken RCT [Weber 1993]. Deze toonde aan dat een niet in Nederland beschikbaar lokaal combinatiepreparaat van erytromycine 1% met ichthammol een even goed resultaat gaf als oraal tetracycline [Weber 1993]. De bewijskracht van het onderzoek was echter laag. In een retrospectief statusonderzoek werd 95% van ongeveer 700 patiënten in een dermatologische kliniek behandeld met tweemaal daags een erytromycine-2%-oplossing (zonder ichthammol) in combinatie met het

advies te stoppen met lokale corticosteroïden en cosmetica [Weber 2003]. Bij 79% van deze patiënten verdwenen alle papels in 3 tot 5 weken. Onduidelijk is hoe ernstig de aandoening bij aanvang was, of alle klachten volledig verdwenen en hoe vaak een recidief optrad.

In een ander casuonderzoek werden 6 volwassenen behandeld met lokaal erytromycine 1,5% [Bikowski 1983]. De aandoening was verbeterd of verdwenen na twee tot acht weken behandeling. De follow-up en de beschrijving van het eindresultaat is onvolledig.

De effectiviteit van lokaal metronidazol 1% is onderzocht in een eerder besproken RCT [Veien 1991]. Daarin bleek een daling van het aantal papels ten opzichte van de uitgangswaarde na respectievelijk 4 en 8 weken tot respectievelijk 33% en 8%. Metronidazol was minder effectief dan oraal tetracycline; de effectiviteit ten opzichte van het natuurlijk beloop kon niet worden bepaald door het ontbreken van een placebogroep [Veien 1991]. De effectiviteit van lokaal metronidazol (0,75% of 1%) is verder beoordeeld bij een paar zeer kleine patiëntenseries [Boeck 1997], bij 1 kind [Kihiczak 2009], bij 13 kinderen [Manders 1992], bij 3 kinderen [Miller 1994] en in het eerdergenoemde onderzoek van Nguyen [Nguyen 2006]. Na 1 tot 6 maanden verdwenen de afwijkingen.

Conclusie

Op grond van beperkt gecontroleerd onderzoek zijn er aanwijzingen dat oraal tetracycline effectief is bij de behandeling van dermatitis perioralis. De effectiviteit van oraal erytromycine is niet aangetoond. Door het ontbreken van goed vergelijkend onderzoek is een uitspraak over de effectiviteit van lokale behandeling met antibiotica niet mogelijk.

Overwegingen

Dermatitis perioralis heeft meestal een gunstig spontaan beloop. Een terughoudend beleid met orale antibiotica is dus verantwoord en behandeling met een oraal antibiotica is alleen aangewezen bij ernstige gevallen. Het doel is dan het bevorderen van herstel en het voorkomen van littekenvorming.

Op basis van het beschreven onderzoek is bij orale antibiotica tetracycline het voorkeursmiddel omdat alleen daarvan de effectiviteit (enigszins) onderbouwd is. De meest bekende bijwerkingen van orale tetracyclines zijn maagdarmklachten en fototoxiciteit. Tetracyclines zijn gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap, borstvoeding, bij leeftijd ≤ 8 jaar, allergie en ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Als tetracyclines gecontra-indiceerd zijn, wordt erytromycine geadviseerd op basis van consensus en in analogie met de NHG-Standaard Acne, de NHG-Behandelrichtlijn Rosacea en het beleid van dermatologen.

Binnen de groep van tetracyclines zijn in Nederland beschikbaar: tetracycline, doxycycline en minocycline. Tetracycline zelf komt, gezien de bijwerkingen (meer nefrotoxisch), het voorkomen van meer interacties en de noodzaak van meerdaagse dosering, eigenlijk niet meer in aanmerking voor de behandeling van algemene infecties. Minocycline is niet effectiever dan doxycycline of tetracycline en kan bij langdurig gebruik ernstige bijwerkingen geven [Farmacotherapeutisch Kompas 2016]. Doxycycline is beschikbaar als tablet van 100 mg of als tablet van 40 mg. De tablet van 40 mg is alleen geregistreerd voor rosacea; er zijn geen effectiviteitsgegevens bij dermatitis perioralis bekend. Daarnaast is onvoldoende aangetoond dat het doxycycline 40 mg minder bijwerkingen geeft dan doxycycline 100 mg, terwijl de kosten hoger zijn [Zorginstituut Nederland 2016]. Bij het ontbreken van duidelijke evidence over de te hanteren doseringen van de orale antibiotica, conformeert deze behandelrichtlijn zich aan gebruikelijke doseringen bij huidinfecties. Ten aanzien van de dosering erytromycine conformeert deze behandelrichtlijn zich aan de dosis zoals geadviseerd in de NHG-Standaard Acne.

Omdat lokale producten een rol spelen bij de etiologie van dermatitis perioralis, wordt het gebruik van lokale antibiotica niet aangeraden.

Aanbeveling

Wees terughoudend met antibiotica. Geef alleen bij ernstige ontstekingsverschijnselen oraal doxycycline 1 dd 100 mg (eerste dag 2 tabletten). Geef bij contra-indicatie voor tetracycline erytromycine 4 dd 500 mg.

¹⁰ **Andere lokale geneesmiddelen**

De werking van pimecrolimus (een immuunmodulator) is onderzocht in 2 tweedelijns RCT's.

In het eerste onderzoek werd bij 40 patiënten met dermatitis perioralis 4 weken pimecrolimus crème 1% met placebocrème vergeleken [Oppel 2007]. Er was geen significant verschil in response rate na 2 en 4 weken, alleen na 1 week.

In de tweede RCT met 124 patiënten met dermatitis perioralis werd 4 weken pimecrolimus vergeleken met placebocrème [Schwarz 2008]. Na 4 en 8 weken na de start van de behandeling was er geen significant verschil tussen beide groepen. Na één week behandeling was er een daling van > 50% in de gemiddelde PODSI-score (zie noot zes) in de pimecrolimusgroep en de placebogroep bij respectievelijk 40% en 11% en na 2 weken bij respectievelijk 53% en 25%. Het betreft een significant verschil in het voordeel van de pimecrolimusgroep.

Beide onderzoeken hebben, vanwege methodologische tekortkomingen, een beperkte bewijskracht en de klinische relevantie van de gevonden lichte verbetering in de eerste weken van behandeling lijkt zeer beperkt. Omdat in beide onderzoeken het gebruik van lokale corticosteroiden in de laatste vier weken voor het onderzoek een exclusiecriteria was, is onbekend of pimecrolimus bij reboundklachten na corticosteroidengebruik werkzaam is. De European Medicines Agency (EMA) gaf in 2006 de aanbeveling voorzichtigheid te betrachten bij gebruik van pimecrolimus bij eczeem vanwege een mogelijk verhoogd risico op huidkanker en lymfomen.

Het effect van tacrolimuszalf is bij één casus onderzocht, gecombineerd met oraal minocycline [Misago 2005]. Azelaïnezuurcrème 20% (een keratolyticum) is onderzocht bij 10 volwassenen met dermatitis perioralis [Jansen 2004]. Bij allen verdween de afwijking binnen 2 tot 6 weken zonder recidieven tijdens een follow-up van 4 tot 10 maanden. Azelaïnezuurcrème 20% is ook onderzocht bij 10 kinderen [Jansen 2010]. Bij allen verdween de afwijkingen binnen 4 tot 8 weken zonder recidieven tijdens een follow up van 2 tot 8 maanden. Mede door het ontbreken van een controlegroep is de bewijskracht van beide onderzoeken echter laag.

Het effect van adapaleen 0,1% gel is onderzocht bij één casus [Jansen 2002].

Het effect van praziquantelzalf 3% (een anthelminticum) is onderzocht in een gerandomiseerd patiënt-geblindeerd placebogecontroleerd onderzoek bij 42 Oekraïense volwassenen [Bribeche 2014]. De primaire uitkomstmaat was de PODSI-score (roodheid, papels en schilfering, elk beoordeeld op een 3-puntsschaal zodat de score varieert tussen 0 en 9) na 4 weken. De gemiddelde PODSI-scores in de praziquantelgroep waren aan het begin 5,4 en na 4 weken 2,1 en in de placebogroep respectievelijk 5,3 en 2,6. De daling in de PODSI-score was 2,6% groter in de praziquantelgroep dan in de placebogroep, maar niet significant verschillend. Wel was het effect na 1 week groter in de praziquantelgroep dan in de placebogroep, blijkend uit het aantal patiënten met 50% reductie van de baseline-PODSI-score (10 versus 2, $p < 0,001$). De klinische relevantie daarvan lijkt beperkt. Het middel is in Nederland niet geregistreerd en niet verkrijgbaar.

Conclusie

Er bestaat onvoldoende onderbouwing voor de effectiviteit van lokale applicatie van pimecrolimus, tacrolimus, azelaïnezuur, adapaleen en praziquantel bij de behandeling van dermatitis perioralis.

Aanbeveling

Adviseer geen lokale behandeling van dermatitis perioralis met pimecrolimus, tacrolimus, azelaïnezuur en adapaleen.

¹¹ Behandeling bij reboundklachten

Er is geen gecontroleerd onderzoek gepubliceerd naar de effectiviteit van de behandeling van reboundklachten. Bij het staken van sterkwerkende corticosteroiden adviseren meerdere auteurs deze af te bouwen om heftige reboundklachten te voorkomen en zwakwerkende corticosteroidencrèmes voor te schrijven [Hafeez 2003, Malik 2000, Ting 2007, Weber 2005]. Gebruik langer dan twee weken zou echter ongunstig zijn [Weber 2005]. Ook bij kinderen is ter voorkoming van reboundklachten het gebruik van hydrocortisoncrème beschreven als monotherapie of in combinatie met lokale of orale antibiotica [Kuflik 2001].

Conclusie

Behandeling van reboundklachten is niet gecontroleerd onderzocht, maar een gunstig effect van zwakwerkend corticosteroiden in de afbouwfase van sterke corticosteroiden is wel beschreven.

Overwegingen

Omdat reboundklachten niet altijd even ernstig zijn of als ernstig worden ervaren, luidt het advies op basis van consensus om pas een klasse-1-corticosteroid voor te schrijven op het moment dat ernstige reboundklachten optreden.

Aanbeveling

Geef 2 dd HCA 1% crème gedurende maximaal 2 weken bij het optreden van heftige reboundklachten.