

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 1250.

**embase** Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur  
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie  
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede  
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547  
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

**ARTIKELEN**

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra

**RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE**

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD**

Dr. R.I.F. van der Waal

**RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE**

**RUBRIEK DERMATOSCOPIE**

**RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK**

**RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

**RUBRIEK PRAKTIJKVOERING**

M.T. Bousema

**RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN**

Dr. P.G.M. van der Valk

**RUBRIEK REFERAAT**

Dr. T.J. Stoof

**RUBRIEK TEST UW KENNIS**

Dr. J. Toonstra

**RUBRIEK VERENIGING**

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

**REDIGEREN ABSTRACTS**

L.A. Gonggrijp

**AIOS REDACTEUREN**

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, M.C.J. van Rijsingen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, T.M. Le

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info) > leden (inloggen) > tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

**UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES**

dchg medische communicatie  
Hans Groen  
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem  
Telefoon: 023 5514888  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)  
E-mail: [derma@dchg.nl](mailto:derma@dchg.nl)

**COPYRIGHT**

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 205,- per jaar. Studenten (NL) € 100,- per jaar.  
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, 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. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

**INHOUDSOPGAVE**

**TEN GELEIDE**

Innovaties in de dermatologie 511

**PROGRAMMA**

513

**ARTIKELEN**

What's new in contact dermatitis? 519  
Omic's voor dermatologen 520  
Ex-vivodermoscopie met *dermdotting* 525  
Beeldvorming in de oncodermatologie 527  
Mobiele applicaties (apps) in de dermatologie 533  
Nieuwe ontwikkelingen in tele dermatologie: teleconsultatie reeds reguliere zorg, *what's next?* 538  
E-health in de dermatologie in Nederland: een beknopt overzicht 541  
Nieuwigheden op het gebied van fotherapie 544  
Therapeutische innovaties in de flebologie 547  
New developments in wound healing 551

**DIAKLINIEK**

Een opmerkelijke zwelling van de buikwand en benen 556  
Een ongewone huiduitslag bij een psoriasispatiënt 556  
Verruceuze plaques in de liezen 557  
Familiair voorkomen van gedissemineerde jeukende papels 559  
Rood pigment: de grote boosdoener in tattoos 563  
Vitiligo als paraneoplastisch fenomeen? 565  
Hoofdbreker 567  
Een hardnekkige erythema nodosum 569

**ARTIKELEN**

Innovaties in het laserlandschap: medische indicaties 570  
Innovaties in het laserlandschap: cosmetische indicaties 574

**VERENIGING**

De farmaceutische industrie: van marketing naar partnering 576

**AFBEELDING OMSLAG**

Schilderij door Lisanne Secker: *Geisha*, 2010.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen. Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar [hans.groen@dchg.nl](mailto:hans.groen@dchg.nl)

TEN GELEIDE

# Innovaties in de dermatologie

Het bestuur van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u graag van harte welkom op haar 21ste nascholingscursus op donderdag 7 en vrijdag 8 november 2013 in Amsterdam.

Alles zal draaien om het thema innovatie. Zowel de diagnostische als therapeutische innovaties komen aan bod. Naast nieuwe technieken binnen de gentechnologie worden ook middelen die nog in de pijn zitten voor dermatologische aandoeningen besproken. Ook zal er aandacht zijn voor nieuwe media in de dermatologie en de mogelijkheden die de nieuwe technieken ons bieden. Het congres zal plaatsvinden in het Mövenpick hotel en de Passengers Terminal, nabij het historische centrum van Amsterdam en op loopafstand van het Centraal Station. Wij kondigen u met trots het programma aan met (inter)nationaal befaamde sprekers die u over de toekomst van de dermatologie zullen informeren. De feestavond zal gehouden worden in het recent geopende EYE filmmuseum. U zult vanuit het hotel per boot naar deze prachtige locatie worden vervoerd voor een spetterende feestavond.

Wij hopen u allen in grote getale te ontmoeten in de prachtige hoofdstad van Nederland: Amsterdam!

Het SNNDV bestuur

## HOOFDSPONSORS

AbbVie, Galderma, Leo, Pfizer

## ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing  
voor Dermatologie en Venereologie  
Website: [www.snndv.nl/nascholing2013](http://www.snndv.nl/nascholing2013)

## LOCATIE

Mövenpick hotel  
Piet Heinkade 11  
1019 BR Amsterdam  
Tel: 0031-20-5191200

## BESTUUR

**Voorzitter**  
Dr. Marcel Bekkenk

**Secretaris**  
Prof. dr. Katia Ongenae

**Penningmeester**  
Dr. Daniëlle Kuijpers

## Algemene leden

Prof. dr. Petra De Haes  
Dr. Stefan Kerre  
Dr. Annemie Candries  
Dr. Nicole Kelleners  
Dr. Remco van Doorn

## SECRETARIAAT

Prof. dr. Katia Ongenae  
UZ gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: [katia.ongenae@ugent.be](mailto:katia.ongenae@ugent.be)

## CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon  
Organisation of Medical Congresses  
Postbus 113  
5660 AC Geldrop  
Nederland  
Tel: 0031-40-2852212  
Fax: 0031-40-2851966  
E-mail: [tonne@mediscon.nl](mailto:tonne@mediscon.nl)

## PROGRAMMA

### DONDERDAG 7 NOVEMBER 2013

---

10.00 – 10.30 uur	<b>Ontvangst en inschrijving</b>
10.30 – 13.00 uur	<b>Workshops</b>
	<b>Esthetische dermatologie: 'start to fill'</b> <i>Dr. Isabelle Verhaeghe en dr. Barbara Boone</i>
	<b>Esthetische dermatologie voor gevorderden: 'fillers 2013'</b> <i>Dr. Koen de Boule en dr. Thomas Maselis</i>
	<b>Dermatoscopie: valkuilen en uitdagende huidtumoren, een interactief programma</b> <i>Prof. dr. Wilma Bergman en dr. Nicole Kukutsch</i>
	<b>Patchtesten in de praktijk</b> <i>Dr. Stefan Kerre</i>
13.00 – 13.55 uur	<b>Lunch en inschrijving</b>
13.55 – 14.00 uur	<b>Opening</b>
Vorzitters	<i>Dr. Daniëlle Kuijpers en dr. Stefan Kerre</i>
14.00 – 14.30 uur	<b>Innovative model to predict and detect contact allergy</b> <i>Dr. Thomas Rustemeyer</i>
14.30 – 15.00 uur	<b>'Omics' voor dermatologen</b> <i>Prof. dr. Maurice van Steensel</i>
15.00 – 15.30 uur	<b>Histopathologische correlatie van huidtumoren door middel van ex-vivodermoscopie en 'dermdotting'</b> <i>Dr. M. Haspeslagh</i>
15.30 – 16.00 uur	<b>Pauze</b>
Vorzitters	<i>Prof. dr. Katia Ongenae en dr. Marcel Bekkenk</i>
16.00 – 16.30 uur	<b>Beeldvorming in de oncodermatologie</b> <i>Dr. Rianne Gerritsen</i>
16.30 – 16.50 uur	<b>Mobiele applicaties (apps) in de dermatologie</b> <i>Dr. Milan Tjioe</i>
16.50 – 17.10 uur	<b>Nieuwe ontwikkelingen in teledermatologie: teleconsultatie reeds reguliere zorg, what's next?</b> <i>Dr. Job van der Heijden en dr. Leonard Witkamp</i>
17.10 – 17.30 uur	<b>E-health in de kinderdermatologie/-allergologie</b> <i>Prof. dr. Suzanne Pasmans</i>
19.00 uur	<b>Feestavond</b>

**VRIJDAG 8 NOVEMBER 2013**

---

Voorzitters	<i>Prof. dr. Petra De Haes en dr. Remco van Doorn</i>
09.00 – 09.30 uur	<b>Nieuwe therapieën voor psoriasis</b> <i>Dr. Phyllis Spuls</i>
09.30 – 10.00 uur	<b>Wat is nieuw op het gebied van fotherapie</b> <i>Prof. dr. Rik Roelandts</i>
10.00 – 10.30 uur	<b>Erfelijke huidziekten - van de jacht op nieuwe genen naar mogelijke therapieën</b> <i>Dr. ir. Anna Pasmooij</i>
10.30 – 11.00 uur	<b>Pauze</b>
Voorzitters	<i>Dr. Nicole Kelleners en dr. Annemie Candries</i>
11.00 – 11.30 uur	<b>Therapeutische innovaties in de flebologie</b> <i>Dr. Renate van den Bos</i>
11.30 – 12.00 uur	<b>Nieuwe ontwikkelingen in wondgenezing</b> <i>Prof. dr. Sue Gibbs</i>
12.00 – 12.50 uur	<b>Diakliniek</b>
12.50 – 13.55 uur	<b>Lunch</b>
Voorzitters	<i>Dr. Stefan Kerre en dr. Marcel Bekkenk</i>
13.55 – 14.00 uur	<b>Uitreiking reisstipendium</b>
14.00 – 14.50 uur	<b>Grand Lecture:</b> <b>Atopic dermatitis - an update on scientific and clinical aspects</b> <i>Prof. dr. med. Thomas Werfel</i>
14.50 – 15.20 uur	<b>Pauze</b>
15.20 – 15.50 uur	<b>Innovaties in het laserlandschap: medische indicaties</b> <i>Dr. Albert Wolkerstorfer</i>
15.50 – 16.20 uur	<b>Innovaties in het laserlandschap: cosmetische indicaties</b> <i>Dr. Christine Dierickx</i>
16.20 – 16.30	<b>Slotbeschouwingen</b>

**SPREKERS EN JURYLEDEN**

---

**Prof. dr. Wilma Bergman**

Dermatologie  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Albinusdreef 2  
2300 RC Leiden  
Nederland  
E-mail: w.bergman@lumc.nl

**Dr. Barbara Boone**

Dermatologie  
Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: barbara.boone@uzgent.be

**Dr. Renate van den Bos**

Dermatologie  
Erasmus MC Rotterdam  
Goudsesingel 234D  
3011 KE Rotterdam  
Nederland  
E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

**Dr. Koen de Boule**

Aalst Dermatology Clinic  
Leopoldlaan 43  
9300 Aalst  
België  
E-mail: koen@doctordeboule.be

**Dr. Christine Dierickx**

Dermatoloog  
Beukenlaan 52  
2850 Boom  
België  
E-mail: mail@cdierickx.be

**Dr. M.J.P. Gerritsen**

Dermatologie  
UMC St Radboud  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
Nederland  
E-mail: m.gerritsen@derma.umcn.nl

**Prof. dr. Sue Gibbs**

Professor of skin and Mucosa regenerative Medicine  
ACTA Oral Cell Biology  
VUmc  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
Nederland  
E-mail: s.gibbs@vumc.nl

**Dr. Marc Haspeslagh**

Laboratorium Dermatopathologie  
Consulent Dermatologie  
Universitair Ziekenhuis Gent  
Motestraat 35  
8850 Ardoosie  
België  
E-mail: marchaspeslagh@skynet.be

**Dr. Job van der Heijden**

Ksyos TeleMedisch Centrum  
Amsterdamseweg 206  
1182 HL Amstelveen  
Nederland  
E-mail: j.vanderheijden@ksyos.org

**Prof. dr. Rick Hoekzema**

Dermatologie  
ABC & VUmc  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
Nederland  
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

**Dr. Stefan Kerre**

Dermatologie  
Imeldaziekenhuis  
Imeldalaan 9  
2820 Bonheiden  
België  
E-mail: stefan@kerre.com

**Dr. Nicole Kukutsch**

Dermatologie  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Albinusdreef 2  
2300 RC Leiden  
Nederland  
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

**Dr. Hilde Lapeere**

Dermatologie  
Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: hilde.lapeere@uzgent.be

**Dr. Georges Ph. Lucker**

Dermatologie  
Atrium MC  
Henri Dunantstraat 5  
6401 CX Heerlen  
Nederland  
E-mail: g.lucker@atriummc.nl

**Dr. Thomas Maselis**

Dermatoloog  
Leuvensesteenweg 137  
3300 Tienen  
België  
E-mail: thomas.maselis@scarlet.be

**Prof. dr. Suzanne Pasmans**

Dermatologie/immunologie  
Wilhelmina Kinderziekenhuis  
Postbus 85090  
3508 AB Utrecht  
Nederland  
E-mail: s.pasmans@umcutrecht.nl

**Dr. ir. Anna M.G. Pasmooij**

Dermatologie  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
Nederland  
E-mail: a.m.g.pasmooij@umcg.nl

**Prof. dr. Rik Roelandts**

Dermatologie  
UZ Leuven  
Kapucijnenvoer 33  
3000 Leuven  
België  
E-mail: rik.roelandts@uzleuven.be

**Dr. Thomas Rustemeyer**

Dermatologie  
VU medisch centrum  
De Boelelaan 1117  
1018 HZ Amsterdam  
Nederland  
E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl

**Prof. dr. Maurice van Steensel**

Dermatologie  
Maastricht Universitair Medisch Centrum  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Nederland  
E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

**Dr. Phyllis I. Spuls**

Dermatologie  
Academisch Medisch Centrum  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Nederland  
E-mail: ph.i.spuls@amc.uva.nl

**Dr. Milan Tjioe**

Dermatologie  
Lievensberg Ziekenhuis  
Boerhaaveplein 1  
4624 VT Bergen op Zoom  
Nederland  
E-mail: m.tjioe@gmail.com

**Dr. Jos Vanhee**

Dermatologie  
AZ Sint Blasius  
Kroonveldlaan 50  
9200 Dendermonde  
België  
E-mail: jos.vanhee@telenet.be

**Dr. Isabelle Verhaeghe**

Dermatologie  
UZ Antwerpen  
Wilrijkstraat 10  
3650 Edegem  
België  
E-mail: dermato@penta.be

**Prof. dr. med. Thomas Werfel**

Klinik für Dermatologie, Allergologie und  
Venerologie  
Abteilung Immundefektologie und  
exp. Allergologie  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Standort Campus MHH (Laborbereich)  
Carl-Neuberg Str 1 Gebäude 13, OE6610  
30625 Hannover  
Duitsland  
E-mail: werfel.thomas@mh-hannover.de

**Dr. Leonard Witkamp**

Ksyos TeleMedisch Centrum  
Amsterdamseweg 206  
1182 HL Amstelveen  
Nederland  
E-mail: l.witkamp@ksyos.org

**Dr. Albert Wolkerstorfer**

Dermatologie Ned. Inst. voor Pigmentstoornissen  
Dermatologie AMC  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Nederland  
E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl

ARTIKELN

# What's new in contact dermatitis?

T. Rustemeyer

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Thomas Rustemeyer  
E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl*

Nieuwe ontdekkingen in oorzaken en risicofactoren van contacteczeem hebben in de laatste jaren nieuwe klinische inzichten gegeven. Deze zullen tijdens de voordracht gepresenteerd worden.

Van de verschillende oorzaken van contacteczeem leken ortho-ergisch contacteczeem (ook irritatief contacteczeem genoemd) en allergisch contacteczeem twee pathogenetisch volledig verschillende ziektebeelden te zijn. Bij het ortho-ergische contacteczeem werd uitsluitend van de activatie van het aangeboren immuunsysteem uitgegaan, terwijl bij het contactallergische eczeem juist de exclusieve rol van het adaptieve immuunsysteem en dan nog in het bijzonder de rol van T-helper-1-cellen benadrukt werd. Nieuwe onderzoeksresultaten hebben deze dogmatische kijk doen veranderen.

Het irritatief contacteczeem lijkt het gevolg te zijn van inadequate immunologische reacties op onspecifieke 'prikkels'. De herkenning van deze irriterende factoren kent grote interindividuele verschillen, maar ook intra-individuele gevoeligheden. Factoren die bij deze gevoeligheid een rol spelen, zijn de barrierefunctie van de epidermis, het herstelvermogen van de huidbarrière na irritatie en de lokale activatiedrempel van het immuunsysteem. Zo werden als risicofactoren mutaties in onder andere het filaginegen aangetoond, zoals deze ook bij constitutioneel en ichthyosispatiënten voorkomen. Hiermee werd een causale link naar het epidemiologisch aangetoonde verband tussen irritatief en constitutioneel eczeem gelegd. Ook werden verschillende polymorfismen in pro-inflammatoire cytokines als risicofactoren voor de ontwikkeling van irritatief contacteczeem en herstel na irritatie, dus als risico voor de ontwikkeling van chroniciteit, opgespoord. Bovendien werd duidelijk waarom een verhoogde gevoeligheid in huidgebieden kan blijven bestaan na klinisch genezen van een irritatief contacteczeem: de pro-inflammatoire mediators worden opgesla-

gen in uitrijpende keratinocyten en verlagen zo de irritatiedrempel. Zelfs een geringe irriterende huidbelasting kan deze laten vrijkomen en het ontstaan van klinisch manifeste contacteczemen vergemakkelijken. Hier lijken belangrijke oorzaken in het ontstaan van chroniciteit te liggen. Tegelijk openen deze nieuwe pathogenetische inzichten de mogelijkheden voor nieuwe therapeutische interventies. Deze kunnen gericht worden op verbetering van de huidbarrière bij individueel gevoeligen en op herstel na huidirritatie. Ook hiervoor leveren nieuwe klinische studies interessante resultaten op.

Ook voor allergische contacteczemen werden nieuwe pathogenetische resultaten verkregen die klinisch relevant zijn en onze kijk op contactallergieën kan veranderen. Stond tot kort geleden het klinisch eczematueze beeld als de enige uitingsvorm van een contactallergie als zodanig vast, in de laatste jaren konden ook andere klinische beelden als contactallergische reactie geïdentificeerd worden. Hierbij behoren hyper- en hypopigmenteerde maculae, purpurische efflorescenties, lichenoidie ziektebeelden, EEM-achtige beelden, acute generaliseerde exanthematische pustulosis (AGEP) en toxicodermie. Hoe kunnen deze verschillende klinische beelden verklaard worden? Aan de ene kant werden specifieke allergenen met bepaalde klinische beelden in verband gebracht. Zo staan bij voorbeeld sommige contactallergenen erom bekend juist lichenoidie efflorescenties te veroorzaken, hierbij behoren fotografische ontwikkelaars, enkele zware metalen zoals goud en sommige allergene bestanddelen van kruiden. Aan de andere kant zijn bij verschillende klinische beelden ook verschillende subtypes van effector-T-cellen betrokken. In het klassieke geval van eczematueze contactallergische reacties worden inderdaad vooral helper-T-cellen aangetrokken. Deze induceren wel een sterke inflammatoire reactie, maar leiden niet tot uitgebreide necrose en apoptose van keratinocyten. Als gevolg hiervan is het volledig klinisch herstel na afloop van de ontstekingsreactie mogelijk. Maar, als vooral granzyme B-positieve cytotoxische T-cellen, vaak CD8+, geactiveerd worden, kunnen andere klinische beelden ontstaan. Het aantrekken van deze cellen naar de huid en het gelijktijdige gebrek aan voldoende immunosuppressieve signalen, kan resulteren in locale celnecrosis

en apoptosis. Hierbij behoren onder andere toxische epidermale necrolysis. Klinisch pustuleuze ziektebeelden, zoals AGEP, kunnen het gevolg zijn van de snelle activatie van T-helpercellen van het Th17- en Th23-type. Deze cellen worden intra(epi)dermaal allergeenspecifiek geactiveerd en trekken door hun mediators zoals IL-8 juist neutrofiële granulocyten aan. Dit uit zich klinisch als pustuleuze reactie. Vooralsnog blijft de epidermale plakproef het diagnostisch waardevolste middel om contactallergische reacties op te sporen. Aandacht hierbij gaat uit naar verfijning van de testtechniek en de keuze van de allergeenpreparaten. Een voorbeeld hiervan zijn nieuwe testzouten om metaalallergieën betrouwbaarder aan te tonen. Zo heeft recent onderzoek met een nieuw palladiumzout klinisch relevante verbanden met nikkelallergie en klachten door tandheelkundige materialen laten zien. Ook kunnen klachten door orthopedische titaniumbevattende implantaten beter gediagnosticeerd worden door gebruik van nieuwe titaniumtestzouten en verandering van de testmethodiek met verbeterde penetratie door de huidbarrière. Interessant zijn ook recente resultaten bij goudallergie: patiënten met goudallergie en coronaire goudbevattende stents hebben een verhoogd restenoserisico. Onderzoek naar individuele risico-

factoren voor het ontwikkelen van een contactallergie heeft verschillende risicogenen geïdentificeerd. Hierbij behoren met name cytokines betrokken in de pro-inflammatoire cascade van het aangeboren immuunsysteem. Dit kan een pathogenetische verklaring zijn voor de klinische observatie van een verhoogd risico op secundaire contactallergie onder algemene inflammatoire huidcondities zoals irritatieve contacteczemen of stasedermatitis.

## LITERATUUR

1. Landeck L, Visser M, Kezic S, John SM. Genotype-phenotype associations in filaggrin loss-of-function mutation carriers. *Contact Dermatitis* 2013;68(3):149-55.
2. Muris J, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, et al. Palladium-induced Th2 cytokine responses reflect skin test reactivity. *Allergy* 2012;67(12):1605-8.
3. Hamann D, Hamann CR, Thyssen JP. The impact of common metal allergens in daily devices. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(5):525-30.
4. Rustemeyer Th, Elsner P, John SM, Maibach HI (Eds.). *Kanerva's Occupational Dermatology 2nd ed.* 2012, XXXVIII, 2020 p. 780 illus., 288 illus. in color. In 3 volumes.

# Omics voor dermatologen

M.A.M. van Steensel

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht  
Universitair Medisch Centrum*

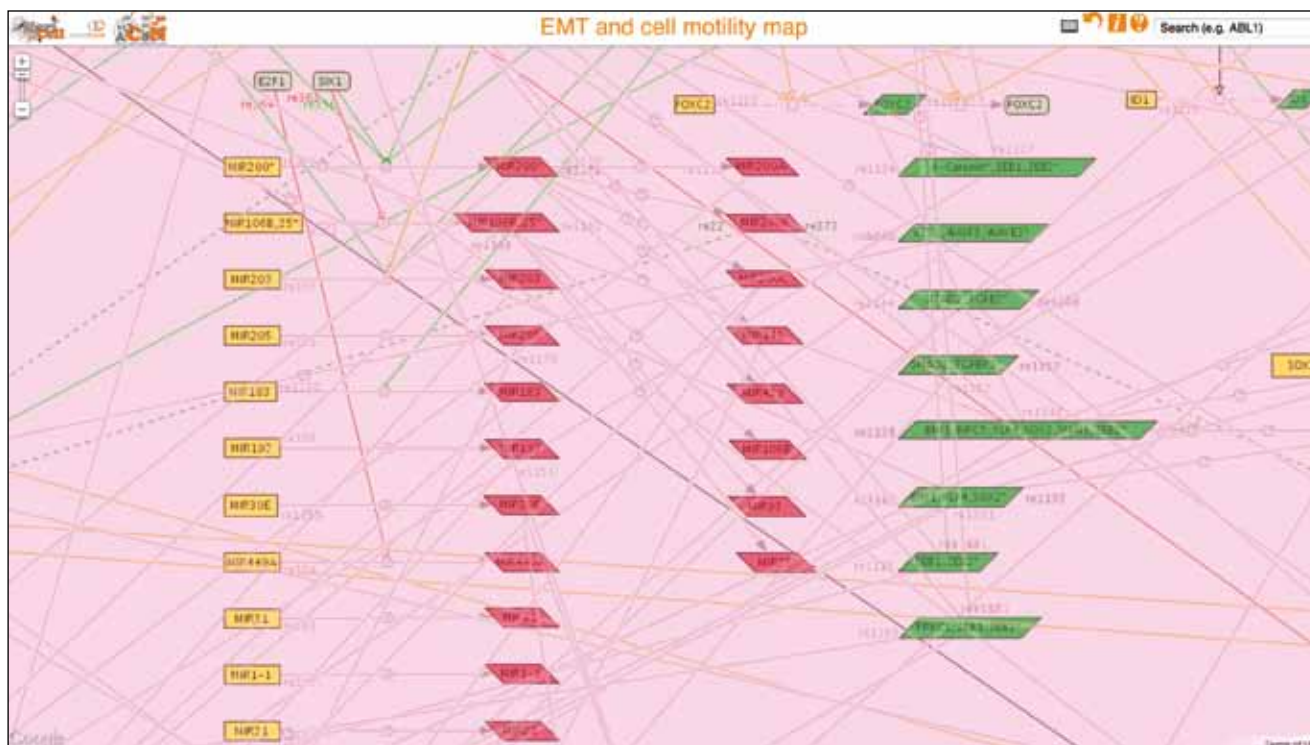
*Correspondentieadres:  
Prof. dr. M.A.M. van Steensel  
E-mail: m.vansteensel@mumc.nl*

In biologische disciplines, zoals de geneeskunde, heeft men te maken met hoogcomplex systemen. Om deze te bestuderen of te beïnvloeden werkt men van oudsher reductionistisch. Een tumor wordt gereduceerd tot een cellijn in kweek, een niet-genezende wond tot een chirurgisch letsel in een muis. Deze benadering heeft de geneeskunde grote successen gebracht. We zijn toenemend in staat om biologische processen te beïnvloeden; het spectaculaire effect van gerichte behandeling bij gemetastaseerd melanoom is een mooi voorbeeld. Deze benadering berust op diepgaande kennis van signaalroutes die verantwoordelijk zijn voor ontremde groei.

De term 'signaalroute' is echter misleidend, want ze impliceert een eenvoudig lineair proces zoals voorgeschreven door de reductionistische benadering. Een signaalroute is echter geen snelweg maar een buitengewoon ingewikkeld netwerk van vele honderden moleculen die met elkaar verschillende interacties aangaan (figuur 1). Als het op één punt wordt onderbroken, zal het zoeken naar wegen om de blokkade te vermijden. En aldus geschiedt - het behandelde melanoom wordt resistent en de patiënt overlijdt. Tot voor kort was het ons niet mogelijk om deze complexiteit te vatten omdat we simpelweg niet in staat waren om alle moleculen tegelijk in hun context te bestuderen.

Dat is nu in rap tempo aan het veranderen door het beschikbaar komen van nieuwe technologie waarmee in relatief korte tijd grote hoeveelheden data in biologische systemen kunnen worden verzameld. Er is een revolutie gaande in de geneeskunde die zich op dit moment nog aan de blik van veel beroepsbeoefenaren onttrekt. Het zal echter niet





Figuur 1. Een voorbeeld van een signaalnetwerk (in dit geval celmotiliteit). Bron: <https://acsn.curie.fr/>

lang meer duren voordat deze uw spreekkamer zal bereiken en de manier waarop u werkt ingrijpend zal veranderen.

In dit artikel zal ik een overzicht geven van de meest toegepaste technologieën, hun toepassingen en beperkingen. Ik zal met een voorbeeld uit de praktijk illustreren hoe ze kunnen worden ingezet in de zorg.

### OMICSTECHNOLOGIEËN - VAN GENOOM TOT BLOOM

Het suffix *-omics* is een Engels neologisme dat een geheel van dingen aanduidt en een omvattende analyse impliceert. De term genoom bijvoorbeeld, die overigens al uit de jaren twintig van de vorige eeuw dateert (!), bedoelt al het genetisch materiaal van een organisme. Evenzo verwijst 'transcriptoom' naar het geheel van transcripten (RNA) dat op enig moment in een cel aanwezig is en 'lipidoom' naar het geheel van lipiden. Het gebruik van de term is aan inflatie onderhevig, zodanig dat voor bijna ieder biologisch fenomeen nu wel een -oom bestaat ([http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_omics\\_topics\\_in\\_biology](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_omics_topics_in_biology)).

### NEXT-GENERATION SEQUENCING EN ANDERE -OMICSTECHNOLOGIE

Door recente doorbraken in technologie en bio-informatica is het tegenwoordig mogelijk om binnen enige dagen (en soms zelfs binnen 24 uur) een heel genoom af te lezen. De hiervoor gebruikte technieken verschillen maar de meeste hebben met elkaar gemeen dat ze enorm veel kleine stukjes DNA (*reads*) tegelijk kunnen analyseren. Door al

deze kleine stukjes aan elkaar te passen kan vervolgens het hele genoom worden gereconstrueerd. Het zal duidelijk zijn dat om dit voor grote genomen te doen het nodig is om buitengewoon veel *reads* te hebben – voor een mens gaat het al gauw om enige miljarden.

Om ziekmakende genetische veranderingen te vinden, is het gelukkig niet altijd nodig om het hele genoom na te kijken. Het is mogelijk om uit DNA alle exonen (voor eiwitten coderende delen van genen) te isoleren en deze vervolgens te sequencen. Dat heet *whole exome sequencing*. Op gelijksoortige wijze is het mogelijk om al het RNA in een organisme (het 'transcriptoom') na te kijken, of alle DNA dat door chemische modificaties anders wordt afgelezen ('epigenoom').

Op dezelfde wijze heeft technologische vooruitgang het mogelijk gemaakt om grote aantallen eiwitten of vetten in biologische monsters te analyseren. Moderne apparatuur voor massaspectrometrie kan bijvoorbeeld in slechts 100 ng celextract maar liefst 6000 verschillende eiwitten identificeren.

In Kimball et al. vindt u een zeer leeswaardig overzicht waarin de nieuwste *-omic* technieken worden besproken.<sup>1</sup>

### EEN CASUS

De nieuwe *-omic* technieken gekoppeld aan moderne moleculaire biologie bieden ongekende mogelijkheden voor zorg op maat en preventie. Daarmee kunnen aanzienlijke besparingen worden bereikt en patiënten veel beter dan voorheen worden geholpen. Vooral bij zeldzame ziekten zijn de mogelijkheden inmiddels spectaculair aan het worden. Zo bezochten een aantal jaren terug twee Nederlandse broers

ons spreekuur voor erfelijke ziekten. Zij kwamen met een complex geheel van uitgebreide nodulocysteuze acne, progressieve mitralisklepprolaps, craniofaciale dysmorphie en scheuermannachtige wervelafwijkingen. Gezien hun gelijkenis met eerder gepubliceerde casus diagnostiseerden wij hen met het *Borrone dermatocardio-skeletal syndrome*. Het fenotype is uitgebreid beschreven in Van Steensel et al.<sup>2</sup> De acne bleek goed te reageren op isotretinoïne, hoewel na een jaar bleek dat het levenslang zou moeten worden gegeven. Bij stoppen, toen de cumulatieve dosis ruimschoots de 120 mg/kg was gepasseerd, kwam de acne direct terug.

De aandoening was duidelijk recessief gezien de ouders neef en nicht waren, maar verder kwamen we op dat moment niet. Onlangs kwam hier verandering in. Met behulp van SNP-arrays hebben we in kaart gebracht waar zich in het genoom van beide broers homozygote gebieden bevonden die het causale gen zouden kunnen bevatten. Toen deze eenmaal bekend waren, konden we met exome sequencing alle genen in de betreffende gebieden op mutaties onderzoeken. Op deze manier vonden wij de causale mutatie. Er bleek een muismodel beschikbaar te zijn dat we konden bestellen en fokken in onze proefdiervoorziening (er is een online warenhuis voor muismutanten, [www.mmrrc.org](http://www.mmrrc.org)). Zorgvuldige analyse van het fenotype in de muis voorspelde dat de broers op jonge leeftijd osteoporose zouden ontwikkelen en inderdaad toonde een DEXA-scan bij beiden een zorgwekkend verlies van botmassa. De orthopeed en reumatoloog, door ons vervolgens in consult gevraagd, zijn inmiddels een behandeling begonnen. Wij zullen de muizen in de nabije toekomst gaan gebruiken om het ziektebeloop verder te voorspellen en therapeutische interventies te testen.

### PERSONALIZED MEDICINE IN DE DERMATOLOGIE

Deze casus toont hoe de geneeskunde er in de nabije toekomst uit kan gaan zien. Niet alleen voor zeldzame ziekten, maar ook voor meer voorkomende. Allengs wordt immers duidelijker dat ook veel voorkomende huidaandoeningen voor een

belangrijk deel genetisch bepaald zijn. Psoriasis is een uitstekend voorbeeld; er zijn inmiddels 36 loci in het genoom bekend die de kans beïnvloeden dat deze ziekte zich ontwikkelt.<sup>3</sup> Verschillende ervan hebben te maken met aangeboren immuniteit en de huidbarrière. Niet iedere patiënt heeft dezelfde genetische opmaak en daaruit zou men kunnen voorspellen dat er verschillende vormen van psoriasis zijn, die verschillende reacties op behandeling vertonen. Dit is inderdaad wat dermatoloog en patiënt iedere dag ervaren.

Op dit moment is het instellen van een behandeling nog vaak een kwestie van trial-and-error, ook al zijn er richtlijnen of protocollen. We kunnen niet voorspellen of een patiënt zal gaan reageren op fumaraten, dan wel ciclosporine, of dat we beter direct een biologic starten. Daardoor wordt voor veel mensen een complete therapeutische ladder doorlopen vooraleer ze een effectieve behandeling hebben, met alle mogelijke nadelen van dien.

Met de introductie van de nieuwe -omicstechnologieën kan dat veranderen. Het is op dit moment al mogelijk om een volledig overzicht te krijgen van alle genen die in een psoriasisplaque tot expressie komen. Deze informatie kan worden gebruikt om te bepalen welke signaalroutes het belangrijkste zijn voor het in stand houden van de ontsteking. Dit kan worden geverifieerd in diermodellen, dan wel in vitro. Vervolgens kan de therapie worden gericht op de belangrijkste onregelde signaalroute. Op deze manier zou bijvoorbeeld kunnen worden besloten of iemand een IL-17-remmer nodig heeft, dan wel TNF-alfaremming. Aldus kan in een vroeg stadium een optimale behandeling worden aangeboden. Een voorbeeld van hoe effectief deze benadering kan zijn is pityriasis rubra pilaris (PRP). Onlangs hebben wij aangetoond dat erfelijke PRP veroorzaakt wordt door activerende mutaties in het *CARD14*-gen.<sup>4</sup> Analyse van de door *CARD14* aangestuurde signaalroutes laat zien dat activatie leidt tot overproductie van IL-23 (en IL-17). Ustekinumab zou dus klinische verbetering moeten geven. Zoals in figuur 2 is te zien doet het dat inderdaad.

Inmiddels weten we, dat bij sporadische PRP *CARD14* eveneens een centrale rol speelt, en dat ustekinumab derhalve werkzaam is.<sup>5</sup>



Figuur 2. Het effect van ustekinumab op familiale PRP. Na: 6 weken na tweede injectie (90 mg).

## RISICO'S

Iedere revolutie kent wel een keerzijde. Zo is het ook met de *-omic*stechnieken. We zijn op dit moment onvoldoende in staat om de grote hoeveelheid data die de nieuwe technologieën ons geven te analyseren of te begrijpen. Het gevaar bestaat dat klinisch gebruik vooraf zal gaan aan klinische toepasbaarheid, daarmee het paard achter de wagen spannend. In de dagelijkse genodermatologische praktijk komt het nu al regelmatig voor dat kinderen worden verwezen bij wie al uitgebreid onderzoek met SNP-array is gedaan, bijvoorbeeld wegens een ontwikkelingsachterstand, zonder een goed idee van wat met de resultaten moet gebeuren. Daar worden dan genetische afwijkingen mee gevonden, waarna aan dermatoloog en geneticus wordt gevraagd wat deze dan betekenen. Hiermee wordt niet alleen onrust geschapen (bij hulpvragers en hulpverleners) maar ook onnodige kosten gemaakt en een patiënt opgezadeld met een uitslag waar hij of zij mogelijk niets aan heeft, maar die hem of haar de rest van het leven zal blijven achtervolgen. En intussen blijkt het onderzoek vaak niet te leiden tot het gewenste diagnostisch inzicht. Naarmate de techniek goedkoper en beter bereikbaar wordt, zal het vaker voorkomen dat diagnostiek blind wordt ingezet zonder dat er een goede hypothese is gevormd over wat er nu met de patiënt aan de hand is.

## CONCLUSIE

Revolutionaire ontwikkelingen in de biologie maken het toenemend mogelijk om ziekteprocessen tot moleculair niveau te begrijpen. Dat biedt ongekennde mogelijkheden om aan patiënten zorg op maat te verlenen. Op dit moment echter is ons vermogen tot vergaren van data veel verder gevorderd dan ons vermogen om deze te analyseren, laat staan te begrijpen. De komende jaren zullen uitwijzen hoe *-omic*stechnieken het best in de kliniek worden ingezet. Leidend daarbij zal het principe zijn dat een goede differentiële diagnose vooraf moet gaan aan het gebruik van wat voor *omics* dan ook.

## VERKLARENDE WOORDENLIJST BIJ DE CASUS

Homozygoot: een bepaald gen is homozygoot aanwezig als de beide kopieën (allelen) identiek zijn. Op dezelfde manier kunnen ook grotere stukken DNA (tot chromosomen toe) homozygoot zijn. Recessief: een recessieve aandoening komt alleen tot uiting als de mutatie op beide allelen aanwezig is. SNP: *single nucleotide polymorphism*, een genetische variatie in een DNA-volgorde die het gevolg is van een verandering in een enkele nucleotide. SNP-array: een DNA-chip waarmee variaties (SNPs) kunnen worden opgespoord in een DNA-monster. Moderne arrays bestrijken het hele genoom en omvatten zo'n 2,5 miljoen SNPs.

## LITERATUUR

1. Kimball AB, Grant RA, Wang F, Osborne R, Tiesman JP. *Beyond the blot: cutting edge tools for genomics, proteomics and metabolomics analyses and previous successes.* *Br J Dermatol* 2012;166 Suppl 2:1-8.
2. Steensel MAM van, Ceulen RPM, Delhaas T, Die-Smulders C de. *Two Dutch brothers with Borrone dermatocardio-skeletal syndrome.* *Am J Med Genet A* 2007;143A(11):1223-6.
3. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. *Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity.* *Nat Genet* 2012;44(12):1341-8.
4. Fuchs-Telem D, Sarig O, Steensel MAM van, Isakov O, Israeli S, Noursbeck J, et al. *Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14.* *Am J Hum Genet* 2012;91(1):163-70.
5. Stefani A di, Galluzzo M, Talamonti M, Chiricozzi A, Costanzo A, Chimenti S. *Long-term ustekinumab treatment for refractory type I pityriasis rubra pilaris.* *J Dermatol Case Rep* 2013;7(1):5-9.

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Het onderzoek van de auteur wordt ondersteund door KWF Kankerbestrijding, subsidie UM2009-4352; Association for International Cancer Research AICR, subsidie 11-0687; GROW School for Oncology and Developmental Biology; Galderma en AbbVie.

# Ex-vivodermoscopie met dermdotting

M. Haspeslagh<sup>1</sup>, N. Degryse<sup>2</sup>, I. De Wispelaere<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatopatholoog, Dermat, Ardooie, afdeling Dermatologie, UZ Gent

<sup>2</sup> Laboratoriumtechnicus, Dermat, Ardooie, afdeling Dermatologie, UZ Gent

Correspondentieadres:

Dr. M. Haspeslagh

Dermopat

Motestraat 35

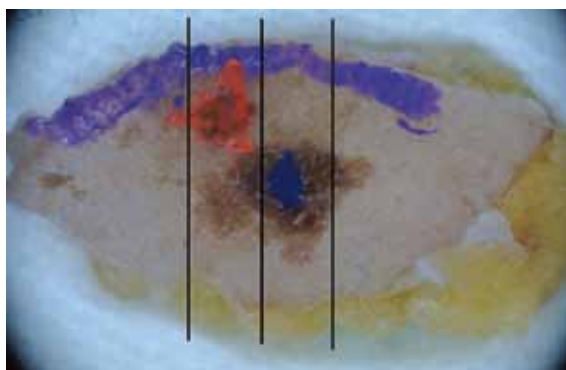
8800 Ardooie België

E-mail: [info@dermpat.be](mailto:info@dermpat.be)

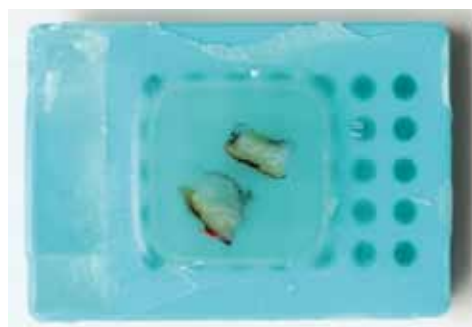
In de meeste laboratoria dermatopathologie worden de huidbiopten onderzocht zonder beschikbaarheid of gebruik van klinische of dermoscopische foto's



Figuur 1a. Ex-vivofoto van vlak, onregelmatig lentiginus letsel met twee zones van hyperpigmentatie en een bovenaan nauwe overlangse laterale rand ter hoogte van bovenarm rechts bij een 23-jarige vrouw.



Figuur 1b. Zelfde letsel met snijlijnen en 'dermdotting' van de twee zones van hyperpigmentatie en de nauwe overlangse resectierand.

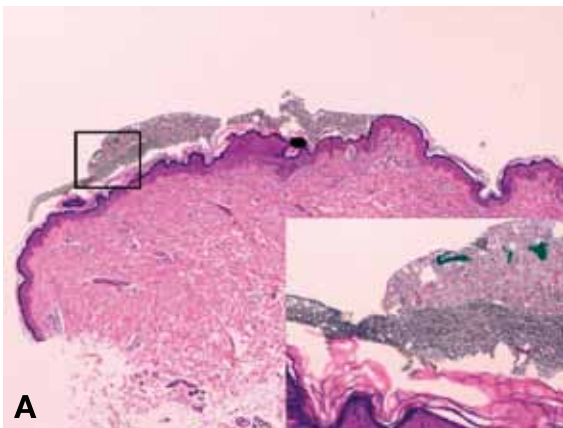


Figuur 2. Weefselblok met duidelijk zichtbare oranje, paarse en blauwe dot in aangesneden vlak.

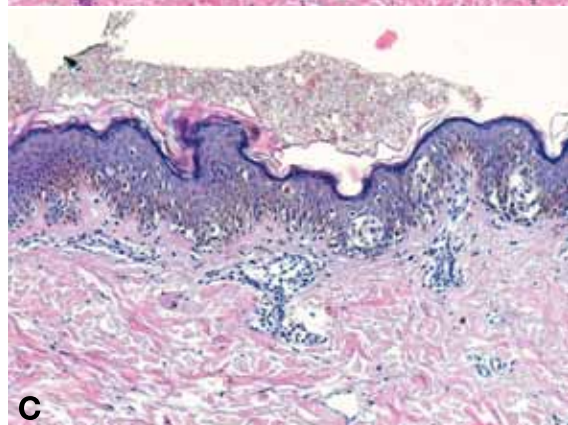
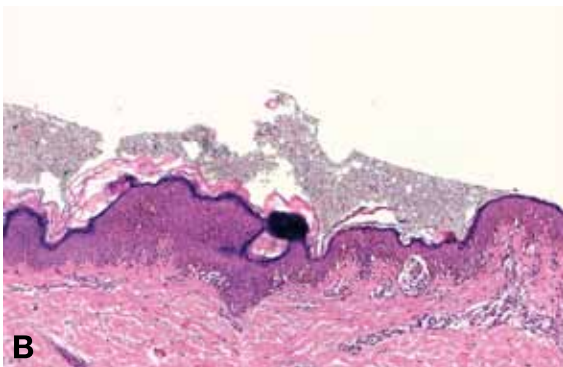
van de gereceerde letsels. Het macroscopisch onderzoek bestaat meestal enkel uit een vluchtige macroscopische blik van het letsel. Zeker voor pigmentletsels is grondige macroscopie cruciaal om tot een correcte versnijding, technisering en diagnostische interpretatie te komen. Door het ontbreken van deze correlatie riskeert men niet-representatieve zones te onderzoeken en is er vaak behoefte aan veel bijkomende snedes teneinde tot een betrouwbare diagnose te komen.

Als antwoord hierop ontwikkelden wij een nieuwe onderzoeksmethode waarbij van het reeds gefixeerde letsel bij aankomst in het laboratorium eerst een ex-vivodermoscopische opname gemaakt wordt. Van het gefixeerde biopt wordt dus routinematig met de dermoscoop met polarisatielicht (Dermlite3) een opname gemaakt (figuur 1a). Deze methode werd reeds met succes toegepast door Amin et al.<sup>1</sup> en Scope et al.<sup>2</sup> De foto wordt door de laboratoriumtechnicus bekeken en geanalyseerd. Op basis van zijn bevindingen worden de snij-as en het aantal snedes bepaald (figuur 1b). De laboratoriumtechnici hebben hiervoor een aanvullende opleiding in de dermoscopie gevolgd en vragen indien nodig het advies van de patholoog-anatoom. Na overleg kan beslist worden om af te zien van de klassieke dwarse snijmethode. Wanneer bij deze ex-vivodermoscopische opname diagnostisch belangrijke focale letsels aanwezig zijn, worden deze specifiek gemarkeerd met een nagellakstip (figuur 1a,b). Deze dermdotting-techniek laat toe om de hotspotzone in het weefselblok op te sporen, aan te snijden en de correcte wefselflintjes op de coupe aan te brengen (figuur 2). De nagellakprocedure blijkt resistent voor de verdere wefselferwer-

king. De gemarkeerde zones zijn als korrelige bruin-grijze zones goed zichtbaar onder de microscoop (figuur 3,4). Ze interfereren niet met de onderliggende huidbiopsie. Dit in tegenstelling tot de vroeger gebruikte micropunchtechniek<sup>3</sup>. Bovendien kunnen verschillende kleuren nagellak worden gebruikt op hetzelfde specimen (figuur 1b). Deze kleurvarianten blijven van elkaar onderscheidbaar in de definitieve coupe onder de microscoop (figuur 3a).

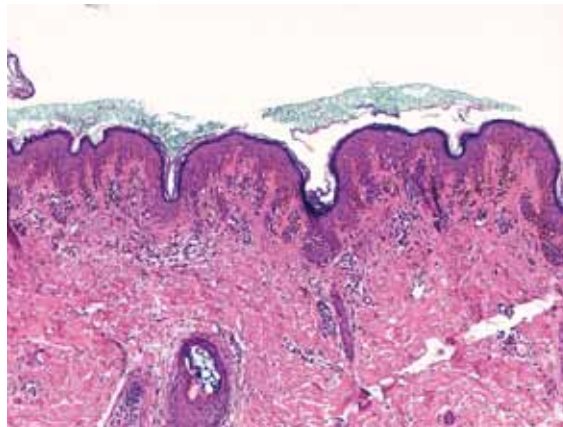


**A**  
Figuur 3a. 'Dermdotting' met twee verschillende deels overlappende nagellakken, makkelijk traceerbaar en zichtbaar onder de microscoop (detail). De laterale rand is letselvrij. De oranje gemarkeerde hyperpigmentatiezone toont een duidelijke onregelmatige toename aan voornamelijk lentigineus en beperkt nestvormig georganiseerde melanocyten.

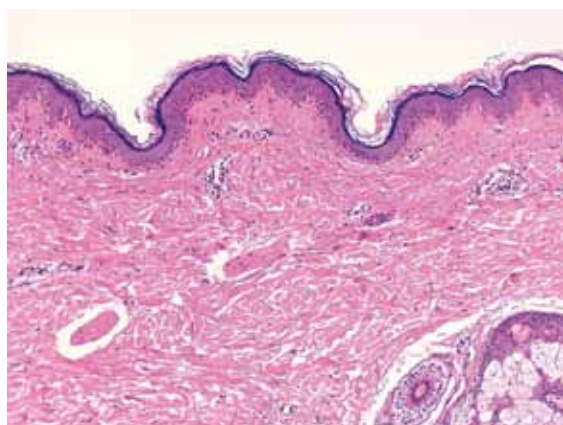


**B**  
**C**  
Figuur 3b,c. De oranje gemarkeerde donkere zone van hyperpigmentatie komt overeen met een gebied van drukker atypische lentigineuze en nestvormige groei met in detail belangrijke opwaartse migratie, passend bij een in-situmelanoom.

Naast opsporing van specifieke letsels kan *dermdotting* ook gebruikt worden voor snijrandevaluatie. Eventuele randinvasie kan zo met meer accuraatheid onderzocht worden. Verder gebruiken we routinematig een eenvoudige lineaire markering unilateraal ter oriëntatie van het fragment (figuur 1b). Deze methode kan ook gebruikt worden om bij kleine letsels in grotere resecties, gericht snel en vlot het centrum van het letsel in het weefselblok te traceren en aan te snijden. De 'dermdotting' van het letsel kan ook in vivo onmiddellijk door de dermatoloog gebeuren net voor de resectie van het letsel. De dermatoloog kan zo op een eenvoudige manier belangrijke informatie aan de dermatopatholoog doorgeven. Wij verkiezen om eventuele verdachte zones zelf in het laboratorium te markeren aangezien bij markering door de dermatoloog het ex-vivodermoscopiebeeld verstoord wordt. In een setting waar in het laboratorium geen ex-vivodermoscopische opname gebeurt, is *dermdotting* door de dermatoloog zeer nuttig en eenvoudig implementeerbaar.



Figuur 4. De blauw gemarkeerde tweede zone van hyperpigmentatie toont eveneens een onregelmatige atypische lentigineuze melanocyttaire proliferatie met wat opwaartse migratie, waardoor het beeld ook verdacht is voor beginnend melanoma.



Figuur 5. De niet gemarkeerde tussenliggende pigmentzone toont discrete tot matige niet verder te klasseren lentigineuze melanocyttaire proliferatie, niet als melanoma herkenbaar.

De nieuwe onderzoeksmethode van gecombineerde ex-vivodermoscopie en *dermdotting* werd recent gepubliceerd.<sup>4</sup> Wij zijn ervan overtuigd dat de routine implementatie hiervan een meer accurate, snellere en gerichtere diagnostiek toelaat die zich bovendien wegens de minder frequente noodzaak aan diepere snedes ook economisch verantwoordt. Deze methode laat niet alleen een betere diagnostiek toe maar laat ook toe om het letsel pathogenetisch beter te begrijpen en ook sneller en op een gecontroleerde manier de morfologische verklaring te vinden waarom de dermatoloog het nodig vond dit bepaalde letsel te verwijderen. De implementatie van ex-vivodermoscopie met *dermdotting* vereist een reorganisatie van het inbedproces met bijkomende dermoscopische opleiding van het technisch personeel en dagelijks overleg tussen laboratoriumtechnicus en patholoog. Het werk wordt voor de laboratoriumtechnicus echter professioneel interessanter aangezien hij actief deel wordt van het diagnostisch

proces. Ten slotte is deze methode een bron van wetenschappelijke informatie en een brug tussen kliniek en morfologie, waardoor het onderzoek van ieder individueel huidletsel een uniek fascinerend diagnostisch proces wordt.

#### LITERATUUR

1. Amin K, Fraga GR. *Ex vivo* dermoscopy of cutaneous biopsies for melanocytic neoplasms: a retrospective review of 517 cases with histopathologic correlation. *Am J Dermatopathol* 2012;34:710-5.
2. Scope A, Busam KJ, Malweh J, et al. *Ex vivo* dermoscopy of melanocytic tumors. *Arch Dermatol* 2007;143:1548-1552.
3. Braun RP, Kaya G, Masouyé I, et al. Histopathologic correlation in dermoscopy. *Arch dermtol* 20013;193:349-351.
4. Haspeslagh M, Degryse N, De Wispelaere I. Routine use of *ex vivo* dermoscopy with "Derm dotting" in dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. Ahead of print. Jan 22, 2013.

#### SAMENVATTING

Ex-vivodermoscopie met *dermdotting* is een nieuwe methode om huidtumoren en in het bijzonder pigmentletsels histologisch te onderzoeken. Deze methode laat een meer accurate, snellere en gerichte diagnostiek toe. De methode is ook economisch verantwoord en betreft de laboratoriumtechnicus actiever bij het diagnostisch proces.

#### TREFWOORDEN

dermoscopie – techniekering – melanoma

#### SUMMARY

*Ex vivo* dermoscopy with 'dermdotting' is a new method for examination of skin tumors, especially pigment lesions. This method permits a more accurate, fast, and economical examination of skin tumours. It upgrades the education and work of the technicians who become an essential part of the diagnostic process.

#### KEYWORDS

dermoscopy – processing – melanoma

# Beeldvorming in de oncodermatologie

M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>, M. Peppelman<sup>1</sup>, L. Hoogedoorn<sup>1</sup>, T. Smits<sup>2</sup>, M.M. Kleinpenning<sup>1</sup>,  
E.A.W. Wolberink<sup>1</sup>, P.E.J. van Erp<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

<sup>2</sup> Afdeling Dermatologie, Maxima Medisch Centrum, Eindhoven

Correspondentieadres:

Dr. M.J.P. Gerritsen, dermatoloog  
UMC St Radboud Nijmegen  
Afdeling Dermatologie  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
E-mail: m.gerritsen@derma.umcn.nl

De diagnose van veel huidziekten wordt doorgaans ondersteund door pathologisch onderzoek van een biopt, op dit moment de gouden standaard voor aanvullende diagnostiek. In de praktijk heeft pathologisch onderzoek ook nadelen. Het is invasief en belastend voor de patiënt, er bestaat een kans op een sampling error, het is duur en de uitslag kan niet direct worden gegeven.

In de afgelopen jaren zijn nieuwe diagnostische technieken onderzocht zoals fluorescentiediagnostiek (FDAP), Raman en *near-infrared* spectroscopie, optische coherentietomografie, en *in vivo* reflectie confocale microscopie (RCM).

In ons centrum hebben wij ons met name gericht op FDAP en RCM.

FDAP is een techniek die het mogelijk maakt verschillende typen weefsel op grond van verschillen in fluorescentie-intensiteit van elkaar te onderscheiden. Hierbij wordt een precursor van de endogene fotosensitizer protoporfyrine IX (PpIX) gebruikt, zoals 5-aminolevulinezuur (5-ALA) of Metvix® (methyl-aminolevulinezuur, MAL), dat topicaal wordt aangebracht op de huid. Omdat PpIX, wanneer het wordt aangestraald met blauw licht, rood licht uitzendt, kunnen PpIX-accumulerende cellen zichtbaar worden gemaakt. De techniek zou met name bij de detectie en afgrenzing van non-melanoma huidtumoren van toegevoegde waarde kunnen zijn. Aangezien vele factoren van invloed kunnen zijn op de fluorescentie dient de procedure nauwkeurig en gestandaardiseerd uitgevoerd te worden. De mate van fluorescentie is bijvoorbeeld sterk afhankelijk van de lokalisatie en van de aard van de specifieke huidaandoening.<sup>1,3</sup>

RCM is een nieuwe methode, waarmee in vivo, real time, de micromorfologie van de huid onderzocht kan worden. Met deze techniek is het mogelijk om non-invasief, direct, de epidermis en bovenste reticulaire dermis tot een diepte van ongeveer 250µm te bekijken. De huid wordt *en face* gevisualiseerd tot op celniveau, met een resolutie die vergelijkbaar is met die van conventionele licht microscopie (resolutie ~ 0,5µm). Dit geeft ook de mogelijkheid om nieuwe morfologische kenmerken vast te stellen, die in de conventionele histopathologie niet zichtbaar zijn.<sup>4</sup>

RCM heeft enkele voordelen boven conventionele microscopie. Het non-invasieve karakter van RCM is patiëntvriendelijk. Daarnaast kan de gehele tumor worden afgescand, zodat de kans op een sampling error kleiner is. De uitslag is meteen bekend en de therapie kan direct worden gestart. Bij niet-chirurgische behandelingen van huidtumoren, waarbij geen histologische controle plaatsvindt, is RCM ook geschikt voor de follow-up.

### FDAP - DE PROCEDURE EN FACTOREN VAN INVLOED OP DE FLUORESCENTIE

De tijd dat de fotosensitizer moet inwerken is van invloed op de verschillende PpIX-spiegels in de diverse weefseltypen. Dit bepaalt voor een groot deel het contrast tussen lesionale en non-lesionale huid. Zo is er per huidaandoening een bepaalde incubatietijd die zorgt voor een optimaal contrast tussen lesionale en non-lesionale huid. Bij actinische keratosen (AK) en een basaalcelcarcinoom (BCC) lijkt 3 tot 4 uur incubatie met 20% 5-ALA optimaal.<sup>1</sup> Het verwijderen van het verband dient in een schemerachtige omgeving plaats te vinden om fotodegradatie (*photobleaching*) van PpIX te voorkomen. Om vervolgens fluorescentie te kunnen waarnemen moet de fotosensitizer worden geëxciteerd met specifieke golflengtes. Bij PpIX is dit blauw licht (408±20 nm). Hiervoor kan een woodlamp wor-

den gebruikt maar er zijn ook digitale systemen die het mogelijk maken om de fluorescentie te kwantificeren.<sup>1</sup>

### FLUORESCENTIE-INTENSITEIT IN RELATIE TOT HET PPIX-GEHALTE IN DE HUID

In eerste instantie onderzochten wij of de macroscopische fluorescentie die gemeten wordt met FDAP gebruikt kan worden als maat voor het PpIX-gehalte in de huid.<sup>1</sup> Onder geleide van FDAP werden biopoten genomen van lesionale en non-lesionale huid bij patiënten met psoriasis of AK's. Van de biopoten werden extracten gemaakt waarin vervolgens PpIX, dsDNA en totaal eiwit werden gemeten middels spectrofluorometrie. Met behulp van beeldanalyse software werd de fluorescentie-intensiteit tijdens FDAP bepaald.

Het PpIX-gehalte per biopot en de fluorescentie-intensiteit gemeten met FDAP waren significant hoger in lesionale huid vergeleken met non-lesionale huid. Dit was meer uitgesproken bij psoriasis dan bij de AK's. Omdat PpIX hoofdzakelijk epidermaal gevormd wordt, werd het PpIX-gehalte tevens uitgedrukt per hoeveelheid epidermale cellen. Deze correctie zorgde ervoor dat het PpIX-gehalte in lesionale en non-lesionale huid van patiënten met AK's niet meer significant van elkaar verschilde. Het PpIX-gehalte in de huid correleerde goed met de bijpassende fluorescentie waarde. FDAP geeft dus een goed beeld van het porfyriengehalte in de huid, mits het nauwkeurig en gestandaardiseerd is uitgevoerd.<sup>1</sup>

Om de vraag te beantwoorden of de heterogene fluorescentie, zoals die met FDAP gezien kan worden, gerelateerd zou kunnen zijn aan de activiteit van de huidaandoening of aan een beperkte penetratie van de fotosensitizer en/of het licht, werd FDAP verricht op psoriasisplaques.<sup>5,6</sup> Er werden biopoten genomen van hoog- en laagfluorescerende gebieden in de plaques. Wij vonden geen verschillen in de psoriasisactiviteitsmarkers (proliferatie, keratinisatie en inflammatie). Echter, de hoogfluorescerende gebieden lieten een significant dunner stratum corneum zien in vergelijking tot de laagfluorescerende gebieden. Wanneer de dikte van het stratum corneum werd gerelateerd aan de macroscopische fluorescentie, werd een negatieve correlatie gevonden. Dit impliceert dat hyperkeratose een significante belemmerende factor is bij FDAP.<sup>5,8</sup>

In een volgend onderzoek werd PpIX-accumulatie in huidcellen gemeten waarbij de invloed van het stratum corneum werd omzeild, om zo de intrinsieke affiniteit om PpIX te accumuleren te bestuderen.<sup>9</sup> Wij onderzochten, *ex vivo*, de accumulatie van PpIX in normale huid van gezonde vrijwilligers en in lesionale en non-lesionale huid bij patiënten met psoriasis of AK's. De huidbiopoten werden geïncubeerd in een kweek medium verrijkt met ALA. Vergeleken met AK was de hoeveelheid PpIX in (lesionale en non-lesionale) psoriasis-huid verhoogd. Echter, een vergelijkbare hoeveelheid werd gevonden in normale huid. Na correctie voor aantal cellen werden

Tabel 1. Correlatie FDAP, klinische blik en pathologisch onderzoek.

	Number BCC	Correlation with pathology	Correlation pathology and clinical diagnosis (CD)
Wennberg 1999 - ALA	22	50%	
Stenquist 2006 - ALA	19	42%	
Redondo 2008 - MAL	20	70%	
Gamblicher 2008 - ALA	16		Tumorgrootte FDAP < CD
Neus 2009 - ALA	28	80,5%	
Wetzig 2010 - MAL	26	38,5%	
Three last authors concluded that CD is equal or superior to FD			

geen significante verschillen gevonden tussen de vijf huidcondities. De intrinsieke capaciteit van de onderzochte huidcondities om PpIX te produceren is dus niet verschillend. Dit betekent dat het verhoogde PpIX-gehalte in lesionale huid van psoriasis in vivo, zoals gevonden in het eerdere onderzoek, niet verklaard kan worden door een verhoogd PpIX-metabolisme. Het verhoogde PpIX-gehalte moet dus het gevolg zijn van verhoogde penetratie van ALA door een pathologisch stratum corneum.<sup>9</sup> Om na te gaan of PpIX-accumulatie ex vivo homogeen verdeeld is in de huid, werd fluorescentie microscopie verricht. Er werd een homogene distributie van PpIX gezien over de gehele lengte van de epidermis, maar dit was duidelijk minder in de basale lagen. Aangezien preferentiële accumulatie van PpIX in gedifferentieerde cellen eerder beschreven was, werden aanvullende studies verricht. Huidexplantaten van normale huid werden geïncubeerd met ALA, waarna het PpIX-gehalte in de basale en suprabasale keratinocyten werd gemeten met flowcytometrie. Ook hierbij werd een significant verhoogd PpIX-gehalte gevonden in suprabasale keratinocyten, wat preferentiële accumulatie in terminaal gedifferentieerde keratinocyten aantoont.<sup>9</sup> Concluderend lijkt een verstoorde integriteit van het stratum corneum verantwoordelijk te zijn voor de betere penetratie van ALA, zodat vervolgens semiselectief PpIX geproduceerd wordt. Preferentiële accumulatie van PpIX in suprabasale keratinocyten van normale huid zou kunnen wijzen op een terminaal differentiatiespecifiek effect.<sup>9</sup> Wij onderzochten tevens de waarde van FDAP bij het onderscheiden van verschillende KIN-stadia bij AK's.<sup>10-11</sup> Wij vonden geen significante verschillen in de macroscopische fluorescentie tussen de verschillende KIN-stadia. Enkele micro-invasieve plaveiselcelcarcinomen (miSCC's) hadden een significant hogere fluorescentieratio vergeleken met KIN II-laesies en verruceuze hyperkeratosen. Wanneer macroscopische fluorescentiewaarden werden uitgezet tegen de dikte van het stratum corneum, werd een negatieve correlatie gevonden wat impliceert dat hyperkeratose een belemmerende factor is met betrekking tot PpIX-accumulatie. Tevens werd een dikker stratum corneum gevonden in laesies met een fluorescentie-intensiteit lager dan omliggende huid (fluorescentie ratio < 1.0). In de terecht-

foutpositieve laesies werd een significant dunner stratum corneum gevonden dan in de foutnegatieve laesies.

Wij concludeerden dat FDAP niet gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen verschillende KIN-stadia. Ondanks het feit dat de patiënten in ons onderzoek keratolytisch werden voorbehandeld, bleek de aanwezigheid van hyperkeratose nog steeds verantwoordelijk voor variaties in fluorescentie. Adequate keratolytische voorbehandeling is dus essentieel voor optimale resultaten met FDAP en PDT.

In andere centra werden onderzoeken verricht naar de waarde van FDAP bij de diagnose en de afgrenzing van het BCC. De kwaliteit van de onderzoeken en de resultaten zijn wisselend. Het grote probleem is dat bij tumoren waarbij men FDAP zou willen gebruiken, de klinisch slecht afgrensbare, dus de sprieterige of de micronodulaire BCC's, FDAP onvoldoende penetreert om van meerwaarde te kunnen zijn. Zie tabel 1 voor de correlatie met de kliniek en de gouden standaard, het pathologisch onderzoek. De laatste drie auteurs die in de tabel vermeld staan, concludeerden dat de klinische diagnose gelijk of superieur is aan fluorescentiediagnostiek.<sup>12-17</sup> FDAP bij Mohs micrografische chirurgie van BCC's en morbus Bowen lijkt eveneens geen enkele meerwaarde te hebben.<sup>18-19</sup>

## RCM - TECHNOLOGIE EN PROCEDURE

Bij confocale microscopie komt de focus van het beeld overeen met het focuspunt in het te bestuderen object. Het object en de afbeelding zijn dus 'confocaal'. De confocale microscoop elimineert, als een soort filter, de informatie die *out of focus* is door middel van een confocale *pinhole*.

Er zijn belangrijke verschillen met conventioneel microscopisch onderzoek van de huid. Zo is bij conventioneel histologisch onderzoek de oriëntatie van het weefsel verticaal en bij RCM horizontaal. Met RCM is het mogelijk tot een diepte van 250µm de huid in beeld te brengen, bij histologisch onderzoek bestaat geen beperking ten aanzien van de diepte. Door de diepte (z-as), waarop de lens van het objectief focuseert, te veranderen, kan elke laag van de huid in beeld worden gebracht. De huid kan zo door middel van een *block* (horizontaal) en met een *stack*



(verticaal) worden onderzocht. Een ander groot voordeel is dat de oriëntatie van de microscopische beelden direct aan de klinische foto's gerelateerd kunnen worden. Aangezien de microscopische RCM-beelden verschillen van de conventionele histologie, kost het tijd om expertise op te bouwen zodat de beelden goed geïnterpreteerd kunnen worden.<sup>4</sup> Het internationale onderzoek op RCM-gebied heeft zich tot nu toe met name gericht op huidtumoren, en dan vooral op melanocytair afwijkingen. In Nijmegen hebben wij in eerste instantie psoriasis en BCC onderzocht.<sup>4,20-23</sup>

## RCM - PSORIASIS

Na ontschilfering werd lesionale en niet-lesionale huid van psoriasispatiënten onderzocht met RCM op de bekende histopathologische criteria en op eventuele nieuwe kenmerken van psoriasis. Vervolgens werden 4 mm ponsbipten afgenomen. Coupes werden *en face* en transversaal gesneden en gekleurd met HE. Met RCM konden wij de typische kenmerken van psoriasis zoals parakeratosis, verminderd of afwezig stratum granulosum, dunner suprapapillaire plaat, verdikte papillaire dermis, papillomatosis, toegenomen aantal capillairen in dermale papillen en epidermaal ontstekingsinfiltraat goed in beeld brengen. In non-lesionale huid werden deze verschijnselen niet gevonden. De correlatie tussen RCM-beelden en HE-histologie was hoog.<sup>4</sup> Vervolgens hebben wij psoriasispatiënten vervolgd tijdens behandeling met UVB-lichttherapie. De typische RCM-kenmerken van psoriasis lieten in de loop van en na de behandeling een duidelijke verbetering zien en deze correspondeerden goed met de klinische en histologische verbetering van de huid.<sup>20</sup>

## RCM - BCC

In een eerder onderzoek hadden wij al vastgesteld dat een groot deel van de BCC's mixed type zijn en dat de prognostische waarde van pathologisch onderzoek van een incisiebiopt relatief vaak een sampling error geeft.<sup>21</sup> Voor de subtypering van BCC's met RCM werden klinisch verdachte tumoren geselecteerd.<sup>22</sup> De klinische diagnose en de diagnose zoals gesteld met RCM werden vastgelegd, waarna een standaard 3 mm ponsbiopt voor histopathologisch onderzoek werd afgenomen. In het geval het inderdaad een BCC betrof, werd de diagnose in tweede instantie ook nog vergeleken met het pathologisch onderzoek van het excisiebiopt. Met RCM zagen wij in ruim 80% van de tumoren splinging rondom de tumornesten, conform de retractiespleten die bij pathologisch onderzoek van BCC kunnen worden gevonden en altijd als artefacten werden gezien. Met RCM is dus aangetoond dat hier geen sprake is van artefacten maar dat retractiespleten karakteristiek zijn voor het BCC. Wij zagen met RCM de typische kenmerken zoals perifere palissadering en de tumornesten bestaande uit basaloïde cellen. Tevens vonden wij enkele mixed type BCC's die met RCM een nodulaire en een oppervlak-

kige component lieten zien. Bij BCC's die zowel nodulair als infiltratief waren, was met name het nodulaire deel goed te visualiseren. Dit kan worden verklaard door het feit dat het infiltratieve deel bij pathologisch onderzoek erg diep in de dermis lag, dus moeilijk bereikbaar voor RCM. Wij hebben met RCM in dit onderzoek overigens geen infiltratief BCC over het hoofd gezien. Bij één patiënt werden met RCM zowel kenmerken van nodulaire als van micronodulaire BCC's gezien, terwijl middels het biopt de diagnose nodulair type werd gesteld. Het preparaat werd verder doorgesneden waarbij ook histologisch een micronodulaire component werd gevonden. Dit gegeven toont de duidelijke meerwaarde van RCM, de gehele tumor kan worden afgescand waardoor een sampling error kan worden vermeden.<sup>22-23</sup> Dit is van belang bij de keuze van therapie en bij het bepalen van de marges wanneer gekozen wordt voor chirurgie. Bij vervolgonderzoek werden het BCC en de intradermale naevus met elkaar vergeleken. Met RCM waren de twee tumoren goed te onderscheiden en waren de typische kenmerken congruent met het histologisch onderzoek van de bipten. Door deze klinisch praktische toepassing kunnen in de toekomst overbodige bipten van benigne naevi worden voorkomen.

## CONCLUSIE

De techniek van FDAP is onvoldoende gevoelig en betrouwbaar om te gebruiken als diagnostische tool. De resultaten van RCM-imaging zijn echter veelbelovend, alhoewel nog onvoldoende onderzocht om reeds volledig in de routinepatiëntenzorg te implementeren. In de toekomst worden nog vele huidaandoeningen met RCM geanalyseerd en gevalideerd met de gouden standaard, het pathologisch onderzoek. Daarna zullen goede protocollen moeten worden ontwikkeld om deze techniek doelmatig en betrouwbaar in te zetten in de patiëntenzorg. De voordelen van het non-invasieve karakter, de zeer geringe kans op een sampling error, de snelheid van diagnostiek en de goede mogelijkheid van follow-up van huidaandoeningen en therapieën zullen wellicht in de toekomst bepalend zijn voor een duidelijke positiestelling van RCM als diagnostische techniek naast het pathologisch onderzoek.

## LITERATUUR

1. Smits T, Robles CA, Erp PE van, Kerkhof PC van de, Gerritsen MJ. Correlation between macroscopic fluorescence and protoporphyrin IX content in psoriasis and actinic keratosis following application of aminolevulinic acid. *J Invest Dermatol* 2005;125(4):833-9.
2. Fritsch C, Lehmann P, Stahl W, et al. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical application of delta-aminolevulinic acid. *Br J Cancer* 1999;79:1603-8.
3. Ericson MB, Sandberg C, Gudmundson F, et al. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B-Biol* 2003;69:121-7.

4. Wolberink EA, Erp PE van, Teussink MM, Kerkhof PC van de, Gerritsen MJ. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80(3):141-9.
5. Smits T, Kleinpenning MM, Erp PEJ van, Kerkhof PCM van de, Gerritsen MJP. A placebo-controlled randomized study on the clinical effectiveness, immunohistochemical changes and PpIX accumulation in fractionated ALA-PDT in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155(2):429-36.
6. Kleinpenning MM, Smits T, Ewalds E., Erp PEJ van, Kerkhof PCM van de, Gerritsen MJP. Heterogeneity of fluorescence (FDAP) in psoriasis: an immunohistochemical investigation. *Br J Dermatol* 2006;155(3):539-45.
7. Kleinpenning MM, Kanis JH, Smits T, Erp PE van, Kerkhof P van de, Gerritsen RM. The effects of keratolytic pretreatment prior to fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with aminolevulinic acid-induced porphyrins in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2010;21(4):245-51.
8. Gerritsen MJP, Smits T, Kleinpenning MM, Kerkhof PCM van de, Erp PEJ van. Pre-treatment to enhance PpIX accumulation in photodynamic therapy. *Dermatology* 2009;3:193-202.
9. Smits T, Laarhoven AI van, Staassen A, Kerkhof PC van de, Erp PE van, Gerritsen MJ. Induction of protoporphyrin IX by aminolaevulinic acid in actinic keratosis, psoriasis and normal skin: preferential porphyrin enrichment in differentiated cells. *Br J Dermatol* 2009;160(4):849-57.
10. Smits T, Kleinpenning MM, Blokx WA, Kerkhof PC van de, Erp PE van, Gerritsen MJ. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):824-31.
11. Kleinpenning MM, Wolberink EW, Smits T, et al. Fluorescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(6):297-302.
12. Wennberg AM, et al., *In vivo* detection of basal cell carcinoma using imaging spectroscopy. *Acta Derm Venereol* 1999;79(1):54-61.
13. Stenquist B, et al., Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 2006;154(2):305-9.
14. Redondo P, et al. Methyl-ALA-induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2008;144(1):115-7.
15. Gambichler T, Moussa G, P Altmeyer, A pilot study of fluorescence diagnosis of basal cell carcinoma using a digital flash light-based imaging system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24(2):67-71.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

**SAMENVATTING**

Dit artikel beschrijft enkele nieuwe non-invasieve diagnostische technieken, de fluorescentie diagnostiek (FDAP) en de *in vivo* reflectie confocale microscopie (RCM). FDAP laat zeer specifieke resultaten zien en heeft in de praktijk geen duidelijke meerwaarde boven de ‘klinische blik’ en het pathologisch onderzoek. RCM lijkt veelbelovend, met deze techniek kan de micromorfologie non-invasief in beeld worden gebracht. De resultaten van de onderzoeken correleren goed met de pathologie, waarbij RCM het voordeel heeft dat het non-invasief is, de uitslag direct kan worden gegeven en de kans op een sampling error erg klein is omdat met deze techniek, zonder de patiënt te veel te belasten, een groter gebied kan worden afgescand.

**TREFWOORDEN**

beeldvorming – huidkanker – fluorescentiediagnostiek – *in vivo* reflectie confocale microscopie

**SUMMARY**

This article describes two novel non-invasive diagnostic techniques, fluorescence diagnosis (FDAP) and *in vivo* reflection confocal microscopy (RCM). The results with FDAP are non-specific and in normal clinical practice FDAP has no additional value. However, RCM seems promising, because with this technique it is possible to image non-invasively the micro-morphology of the skin. The results up till now correlate well with histopathology. Moreover, imaging with RCM has advantages, as it is non-invasive, the chance of a sampling error is very low as it is possible to scan a large area of the skin and there is no delay in obtaining the results.

**KEYWORDS**

imaging – skin cancer – fluorescence diagnosis – *in vivo* reflection confocal microscopy

**GEMELDE (FINANCIËLE) GEEN BELANGEN-VERSTRENGELING**

Geen

# Mobiele applicaties (apps) in de dermatologie

M. Tjioe

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Lievensberg  
Ziekenhuis, Bergen op Zoom*

*Correspondentieadres:  
M. Tjioe  
Lievensberg Ziekenhuis  
DermaTeam/dermatologie  
Boerhaaveplein 1  
4624 VT Bergen op Zoom  
E-mail: m.tjioe@lievensberg.nl*

Smartphones en tablets zijn net als internet niet meer weg te denken uit het dagelijks leven. Inmiddels heeft in Nederland 63% van de consumenten een smartphone en 44% een tablet.<sup>1</sup> Onder artsen zou dat percentage smartphones zelfs hoger zijn (>85%).<sup>2</sup>

Al vanaf de tijd van de Personal Digital Assistants (PDA's) zoals de Psion- en Palm-apparaten gebruiken artsen deze apparaten ook voor medische doeleinden. Met de opkomst van de nieuwe *connected* apparaten en zeer toegankelijke App Stores (online winkel om programma's te kopen/downloaden) is het voor zowel zorgverleners als patiënten makkelijker geworden om medisch gerelateerde programma's en informatie te vinden. Alleen al in de iTunes App Store zijn er meer dan 13.000 medische apps en is er in 2011 naar schatting 718 miljoen dollar mee verdiend.<sup>3</sup>

Ook op dermatologisch gebied komen steeds meer apps (kleine programma's voor op smartphones/tablets) beschikbaar. Deze variëren van volledige tekstboeken, en medische calculatoren (PASI/SCORAD) tot applicaties voor patiënten om huidkanker te kunnen herkennen/diagnosticeren of ziektebeelden te kunnen behandelen.<sup>4</sup>

Het is ook mogelijk om apparaten te koppelen aan smartphones, bijvoorbeeld ecg-apparatuur en bloeddrukmeters die met bijgeleverde software data beter en snel toegankelijk maken. Voor dermatologen zijn er twee dermatoscopen beschikbaar die aan een smartphone bevestigd kunnen worden, namelijk de Handyscope van Fotofinder en de Dermoscope van Canfield. De bijgeleverde Apps bieden mogelijkheden om digitale foto's te nemen

en deze te archiveren, al dan niet gekoppeld aan een centrale database. Beide zijn alleen compatible met iPhones.

Teledermatologie wordt inmiddels door de meeste dermatologen in Nederland gedaan via Ksyos dan wel TCCN. De websites hiervoor zijn vaak al compatible gemaakt voor gebruik op tablets. Maar Apps zouden het nog makkelijker maken. Smartphones hebben een ingebouwde camera, die van steeds betere kwaliteit is. Door van een app gebruik te maken is het mogelijk vanuit de mobiele teledermatologie app direct foto's te maken en deze ook direct te versturen.<sup>5-7</sup> Geen gedoe meer met het koppelen van je digitale camera aan een PC en het inlezen van de foto's. Voor huisartsen die visites doen en verpleeghuisartsen die hun rondes doen, is het erg prettig om direct bij de patiënt de gegevens in te kunnen voeren en foto's te maken en daarna direct te versturen. Dit vermindert fouten en levert veel gebruiksgemak op.

Het is tevens aantrekkelijk om dit ook voor patiënten direct mogelijk te maken en in diverse landen buiten Nederland mag dit ook.<sup>5,8</sup> Patiënten kunnen dan direct een foto met informatie tegen een bepaalde vergoeding doorsturen en krijgen dan antwoord van een dermatoloog. De Nederlandse Zorg Autoriteit (NZA) heeft tot nu toe het tegen vergoeding verrichten van teledermatologische consulten direct aan patiënten verboden.

Het is sinds 1 januari 2013 echter wel toegestaan om videoconsulten als vervolggconsulten te registreren en ook hierbij zullen Apps uitkomst gaan bieden.<sup>9</sup> Ook weer vanuit het gemak voor zowel arts als patiënt. Eind 2013 zal zo ook de webcamconsult-app van Webcamconsult.com uitkomen, die een initiatief is van collega-dermatologen Van Gerwen en Tjioe.

De meeste boekuitgevers hebben inmiddels naslagwerken gedigitaliseerd en soms zijn deze ook als app te verkrijgen. Helaas is de conversie van papier naar digitaal niet altijd zaligmakend. Sommige maken gebruik van beknopte versies (Synopsis...) en slechts een enkele uitgever benut het potentieel van tablets en smartphones. Usatine Media, opgericht door prof. R.P. Usatine, nota bene dermatoloog te Texas, heeft voor McGraw-Hill en

Elsevier enkele boeken tot Apps verwerkt. Hierbij wordt naast bijvoorbeeld standaardtekst en -plaatjes ook gebruik gemaakt van video's en andere interactieve elementen.<sup>10</sup>

Interessant zijn ook de apps van de grote internationale congressen. Deze zullen niet meer weg te denken zijn. De EADV en de AAD hebben sinds vorig jaar apps met alle relevante congresinformatie beschikbaar. Deze bevatten onder andere plattengronden, programma-informatie, sprekersinformatie en eventueel zelfs toegang tot abstracts.

## BETROUWBAARHEID

Net als bij de betrouwbaarheid van informatie op internet zijn ook hier grote zorgen over de kwaliteit van beschikbare apps en informatie.<sup>11</sup> Uit een recent onderzoek bleek dat bij slechts een derde van de dermatologische apps duidelijk vermeld is dat er een dermatoloog (afdeling/instituut) bij de ontwikkeling betrokken is geweest en dat bij iets minder dan een derde slechts dokter of medisch team vermeld staat. Bij ruim een derde was er zelfs hele-

maal niet duidelijk of er wel een arts bij betrokken is geweest.<sup>11</sup> Ook worden meestal geen referenties gegeven of is onduidelijk waar men de informatie vandaan heeft.

Diagnostische apps zijn er helaas in overvloed, vooral om verdachte moedervlekken en huidkanker te herkennen.

Wolf et al. hebben aan de hand van digitale foto's van gepigmenteerde afwijkingen met bekende histopathologie diverse apps getest. De sensitiviteit varieerde hierbij van 6,8% tot 98,1% en specificiteit van 30,4% tot 93,7%. Hierbij moet worden opgemerkt dat het programma wat het beste scoorde de foto's via een teledermatologisch consult aan een *board-certified* dermatoloog stuurde. De programma's die het slechts scoorden, maakten gebruik van *image analysis* met geautomatiseerde algorithmes.<sup>8</sup> Patiënten die op deze programma's vertrouwen, kunnen hierdoor ten onrechte gerustgesteld worden, waardoor er een enorme *patients delay* kan optreden. Het gebruik van mobiele teledermatologie-apps echter kan juist wel de zorg verbeteren

Tabel 1. Textbooks/Peer reviewed databases.

Naam	Uitgever	Platform	Prijs
Skyscape, diverse naslagwerken	Diverse uitgeverijen	iOS/Android	Afhankelijk van welk naslagwerk
Medscape	WebMD	iOS/Android	Gratis
Farmacotherapeutisch kompas	CVZ	iOS/Android	Gratis
Richtlijnen	Kwaliteitskoepel Medisch Specialisten	iOS/Android	Gratis
Zakboek voor de dermatoloog	Jonkman/Blanken	Alle (CHM reader of epub reader)	Gratis
Comprehensive Dermatologic Drug Therapy	Elsevier Usatine Media	iOS	€ 120
Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine	McGraw-Hill	iOS/Android	€ 400
Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology	McGraw-Hill	iOS/Android	€ 56/56
Color Atlas of Pediatric Dermatology	McGraw-Hill Usatine Media	iOS/Android	€ 100/110
Pediatric Dermatology DDX Deck	McGraw-Hill Usatine Media	iOS/Android	€ 60/70
Color Atlas and Synopsis of Pediatric Dermatology	McGraw-Hill Usatine Media	iOS/Android	€ 60/70
Dermoscopy, an Illustrated Self-Assessment guide	McGraw-Hill Usatine Media	iOS	€ 85
Color Atlas of Cosmetic Dermatology	McGraw-Hill Usatine Media	iOS/Android	€ 120
Color Atlas & Synopsis of Sexually Transmitted Diseases	McGraw-Hill Usatine Media	iOS	€ 65
Dermatologic and Cosmetic Procedures	Elsevier Usatine Media	iOS/Android	€ 100
Dermatology DDX	Unbound medicine	Android	€ 50
Virtual Dermatoscope	Cardiff University	iOS	Gratis

Tabel 2. Tijdschriften.

Naam	Uitgever	Platform	Prijs
Health Advance, o.a. JAAD	Elsevier	iOS/Android	Bij abonnement/ lidmaatschap fulltext
Actadermato venereologica	Actadermato venereologica	iOS	Gratis fulltext
J of Clinical and Aesthetic Dermatology	JCAD	iOS/Android	Gratis fulltext
Dermatitis	Wolters Kluwer	iOS	Bij abonnement
Indian J of Dermatology, Venereology & Leprosy	Wolters Kluwer	iOS	Gratis fulltext
J of Allergy and Clinical Immunology: in Practice	Elsevier	iOS	Bij abonnement
J of Allergy and Clinical Immunology	Elsevier	iOS	Bij abonnement
Dermatologic Surgery	Wiley	iOS	Bij abonnement
JAMA Dermatology (voorheen Archives of Dermatology)	JAMA	Alle (via webapp) app.jamanetwork.com	Voorlopig gratis fulltext

Tabel 3. Medische calculators.

Naam	Uitgever	Platform	Prijs
Archimedes	Skyscape	iOS/Android	Gratis
Psoriasis Toolkit	Janssen	iOS	Gratis
PASI/BSA	Excom21 co	iOS	Gratis
PO SCORAD	European Taskforce on Atopic Dermatitis	iOS/Android	Gratis

Tabel 4. Andere tijdschriften/magazines.

Naam	Uitgever	Platform	Prijs
Seksoa	SOA aids NL	iOS/Android	Gratis
Skin Therapy Letter	Skin Therapy Letter	iOS	Gratis
The Dermatologist	HMP Communications	iOS/Android	Gratis
Practical Dermatology	Bryn Mawr Communications	iOS/Android	Gratis
Prime Journal	Informa	iOS	Gratis
Dermatology Times	Advanstar Communications	iOS	Gratis

en toegankelijker maken bij de diagnostiek van maligne afwijkingen.<sup>8,12</sup>

Er zijn applicaties die beweren dat ze door gebruik te maken van het licht van hun beeldscherm (blauw- en roodlicht-PDT) acne kunnen behandelen. De fabrikanten verwezen zelfs naar een artikel in de *British Journal of Dermatology* als bewijs voor hun claims. De hoeveelheid licht die zo'n scherm kan afgeven is natuurlijk enorm beperkt en er zijn geen data die hun claims staven. De Amerikaanse Federal Trade Commission heeft deze claims dan ook in de ban gedaan.<sup>13</sup>

Deze en ander problemen met health apps hebben er voor gezorgd dat de FDA richtlijnen is gaan

opstellen om de kwaliteit van zulke apps te bevorderen en ze te kunnen reguleren. De FDA heeft apps daarom toegevoegd als *Medical Device*, indien ze als accessoire bij medische apparatuur worden gebruikt of een smartphone/tablet veranderen in een medisch apparaat (omdat het diagnostisch/therapeutisch kan werken).<sup>3,14</sup>

### OVERZICHT VAN APPS

Gelukkig is er ook een scala aan uitstekende apps beschikbaar voor zowel arts als patiënt. Het is onmogelijk om een compleet overzicht te geven van alle beschikbare programma's. De belangrijkste apps voor de Nederlandstalige markt en meest

Tabel 5. Patiënteninformatie.

Naam	Uitgever	Platform	Prijs
Dermatology A-Z	AAD	iOS	Gratis
Huidmonitor	Stichting Melanoom	iOS/Android	Gratis
Food Allergy Detective	Evil Timmy	iOS	€ 3,59
DermoMap	Galderma	iOS	€ 5,49/6,99 (HD)

opvallende zullen hieronder genoemd worden. Zoals hieronder weergegeven zijn de meeste apps beschikbaar voor iOS (het operating systeem van de iPhones en iPads) en Android (Google, HTC, Samsung, LG, et cetera) en helemaal niet voor Windows Phone. De enige dermatologie app voor de Windows Phone is de mobiele teledermatologie app van de American Academy. Ook is er een duidelijk tekort aan Nederlandstalige apps voor patiënten. Huidmonitor is hierop de enige uitzondering. De apps zijn respectievelijk in de Apple App Store of de Google Play Store te vinden.

## LITERATUUR

- Infomart GfK. Bijna helft van Nederlanders in bezit van tablet. Available at: [http://www.intomartgfk.nl/imperia/md/content/intomart/13-06-20\\_persbericht\\_trends\\_in\\_de\\_media.pdf](http://www.intomartgfk.nl/imperia/md/content/intomart/13-06-20_persbericht_trends_in_de_media.pdf).
- Franko OI, Tirrell TF. Smartphone app use among medical providers in ACGME training programs. *J med systems* 2012;36(5):3135-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052129>. Accessed May 24, 2013.
- ElBoghdady D. Health-care apps for smartphones pit FDA against tech industry. *Washington Post*. [http://articles.washingtonpost.com/2012-06-22/business/35461805\\_1\\_mobile-apps-smartphone-application-android](http://articles.washingtonpost.com/2012-06-22/business/35461805_1_mobile-apps-smartphone-application-android).
- Carruthers J. Smart Medicine, Medicine adapts to new era of connectivity. *Dermatol World* 2013;(feb):30-6. Available at: <http://www.aad.org/dw/monthly/2013/february/smart-medicine#allpages>.
- Kaliyadan F. Teledermatology update: Mobile teledermatology. *World J Dermatol*. 2013;2(2):11-5. Available at: <http://www.wjgnet.com/2218-6190/full/v2/i2/11.htm>.
- Farshidi D, Craft N, Ochoa MT. Mobile teledermatology: As doctors and patients are increasingly mobile, technology keeps us connected. *Skinmed* 2010;9:757-68.
- Berndt RD, Takenga MC, Kuehn S, Preik P, Dubbermann D, Juenger M. Development of a mobile teledermatology system. *Telemed J E Health* 2012;18:668-73.
- Wolf JA, Moreau J, Akilov O, et al. Diagnostic Inaccuracy of Smartphone Applications for Melanoma Detection. *JAMA dermatology (Chicago, Ill.)*. 2013;149(4):1-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325302>. Accessed May 23, 2013.
- Nederlandse Zorgautoriteit. NZa regelt bekostiging videoconsult in ziekenhuiszorg. *Nieuws*, 2012.
- Wan D. Dermatologic and Cosmetic Procedures App is a textbook conversion done right for iOS. Available at: <http://www.imedicalapps.com/2013/01/dermatologic-cosmetic-procedures-app/>.
- Hamilton AD, Brady RRW. Medical professional involvement in smartphone "apps" in dermatology. *British J Dermatol* 2012;167(1):220-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283748>. Accessed July 15, 2013.
- Kroemer S, Frühauf J, Campbell TM, et al. Mobile teledermatology for skin tumour screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones. *British J Dermatol* 2011;164:973-9.
- FTC. "Acne Cure" Mobile App Marketers Will Drop Baseless Claims Under FTC Settlements.
- Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Mobile Medical Applications*. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm263280.htm>. Accessed July 18, 2013.

## SAMENVATTING

Er zijn steeds meer dermatologische apps beschikbaar voor zowel zorgverleners als patiënten. Er zijn echter wel gegronde zorgen over de kwaliteit van deze apps en regulering is noodzakelijk. In de Verenigde Staten zijn hier wel al stappen tot gezet. Verder wordt er een overzicht gegeven van beschikbare Apps.

## SUMMARY

Dermatological Apps are increasingly available to health professionals and patients. There are however valid concerns about the quality of these Apps, and regulation is necessary. In the United States steps have already been taken. An overview of available Apps is given.

# Nieuwe ontwikkelingen in teledermatologie: teleconsultatie reeds reguliere zorg, *what's next?*

J.P. van der Heijden<sup>1</sup>, L. Witkamp<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> *Manager Research & Development, KSYOS  
TeleMedisch Centrum, Amstelveen*  
<sup>2</sup> *Directeur, KSYOS TeleMedisch Centrum, Amstelveen*

*Correspondentieadres:  
Dr. J.P. van der Heijden  
Amsterdamseweg 206  
1082 HL Amstelveen  
E-mail: j.vanderheijden@ksyos.org*

## ACHTERGROND

E-health draagt bij aan verbetering van de efficiëntie, kwaliteit en bereikbaarheid van zorg: sneller betere zorg dichtbij de patiënt tegen lagere kosten. E-health is daarom speerpunt voor ZN, KNMG, NPCF, NZA en het Ministerie van VWS.<sup>1,3</sup> Dit artikel beschrijft reeds geïntegreerde en nieuwe toepassingen van e-health binnen de dermatologie, specifiek gericht op teleconsultatie.

### Definitie

E-health betreft (het geheel aan) zorgprocessen waarbij wordt voldaan aan de volgende kenmerken:

- afstand wordt overbrugd door gebruikmaking van informatietechnologie en telecommunicatie,
- er zijn minstens twee actoren betrokken bij het zorgproces, waarvan minimaal één zorgverlener is of handelt onder verantwoordelijkheid van een zorgverlener.<sup>4</sup>

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) beschouwt e-health als bestaande, verzekerde zorg als deze bestaande zorg middels e-health wordt aangeboden en de effectiviteit en samenstelling niet wezenlijk anders zijn dan de oorspronkelijke zorg.<sup>5</sup>

### Substitutie

De inzet van e-healthdiensten is een uitstekend middel om zorg - beter en tegen lagere kosten - in de eerste lijn uit te voeren onder supervisie op afstand

van medisch specialisten. E-healthdiensten lenen zich in het bijzonder voor het faciliteren van substitutie van electieve zorg.

### Integratie in reguliere zorg

Aan de hand van literatuuronderzoek stelden Chavannes et al. het medisch-inhoudelijke bewijs van hoogcomplexe e-healthtoepassingen direct op de patiënt gericht op pregnante wijze ter discussie.<sup>6</sup> Zij stellen dat "als eerste stap voor de introductie van e-healthdiensten rechttoe rechtaan toepassingen bij minder complexe patiëntgroepen zijn aangewezen, waarbij direct persoonlijk contact met een toegewijde en ervaren hulpverlener achter de hand wordt gehouden. Dan zal blijken in hoeverre er nog wordt voldaan aan de veelgehoorde wens tot substitutie van zorg." Een bewezen "rechttoe rechtaan" e-healthdienst is teleconsultatie waarbij een huisarts digitaal de tweede lijn consulteert en antwoord ontvangt in plaats van het fysieke verwijzingsproces.<sup>7</sup> Het is een helder instrument gebleken om substitutie van zorg te bewerkstelligen. Teleconsultatie in de vakgebieden dermatologie, oogheelkunde, cardiologie en pulmonologie wordt al sinds 2005 aangeboden door 5.500 huisartsen, medisch specialisten en paramedici aangesloten bij een telemedicine zorginstelling als hoofdaannemer (gegevens KSYOS TeleMedisch Centrum).

## TELEDERMATOLOGIE

Teledermatologie in Nederland is in zijn huidige vorm, *store and forward* teleconsultatie tussen huisarts en dermatoloog via een webapplicatie, niet meer weg te denken uit de dagelijkse praktijk. Als volledig vergoede zorg wordt teledermatologie gebruikt door naar schatting 5.000 huisartsen en 300 dermatologen. Onderzoek uit 2012 naar 37.207 teledermatologieconsulten van 1.821 huisartsen aan 166 dermatologen liet al zien dat 68% van de verwijzingen naar de dermatoloog voorkomen wordt

en dat dit leidt tot een kostenbesparing van 18%.<sup>7</sup> Het aantal bij de huisarts gepresenteerde huidafwijkingen blijft toenemen<sup>8</sup> en staat in schril contrast met de mate van opleiding hierin bij huisartsen en haio's.<sup>9</sup> Teledermatologie biedt naast efficiëntie verbeteringen ook vergroting van de dermatologische kennis bij huisartsen onder supervisie van dermatologen. Dit educatieve effect wordt duidelijk in bovengenoemd onderzoek waar respectievelijk 88% en 86% van de teleconsulten door huisartsen wordt beoordeeld als nuttig en leerzaam. Als dezelfde uitkomstparameters opnieuw worden bekeken (voor de methodiek kan het eerder gepubliceerde artikel worden geraadpleegd<sup>7</sup>) worden de volgende resultaten gevonden.

**Inclusie**

Van 2005 t/m juli 2013 zijn 89.509 teleconsulten uitgevoerd door 2.754 huisartsen en 239 dermatologen aangesloten bij KSYOS TeleMedisch Centrum. De populatie is 56% vrouw en heeft een gemiddelde leeftijd van 47 (mediaan 48).

**Efficiëntie**

In de groep waar een teleconsult werd ingezet om een verwijzing te voorkomen (n=52.886) werd 73% van de verwijzingen voorkomen. De effecten zijn nogmaals getoetst door over de periode 2008-2012, op basis van de geregistreerde data in het Huisartsen Informatie Systeem (HIS), het aantal fysieke verwijzingen naar de dermatoloog te vergelijken tussen huisartspraktijken die wel (n=10) en niet (n=10) actief teledermatologie gebruiken. Daaruit blijkt dat huisartspraktijken, die actief gebruik maken van teledermatologie, na 5 jaar 27,3% minder patiënten verwijzen naar de dermatoloog dan huisartspraktijken die geen gebruik maken van teledermatologie (tabel 1).

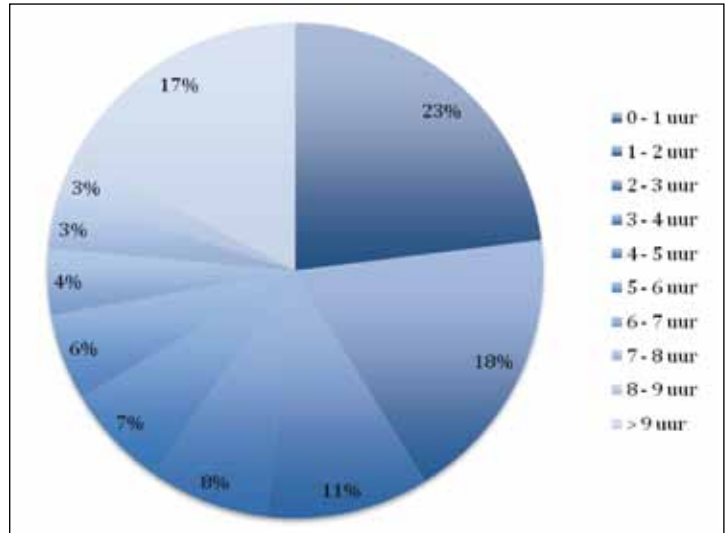
**Kwaliteit**

Een teleconsult werd gemiddeld binnen 5,5 uren beantwoord (mediaan is 2 uur) en 83% is binnen 1 werkdag beantwoord (figuur 1). De teleconsulten werden gedurende de gehele dag verzonden en beantwoord met piekmomenten rond lunchtijd en einde werkdag (figuur 2).

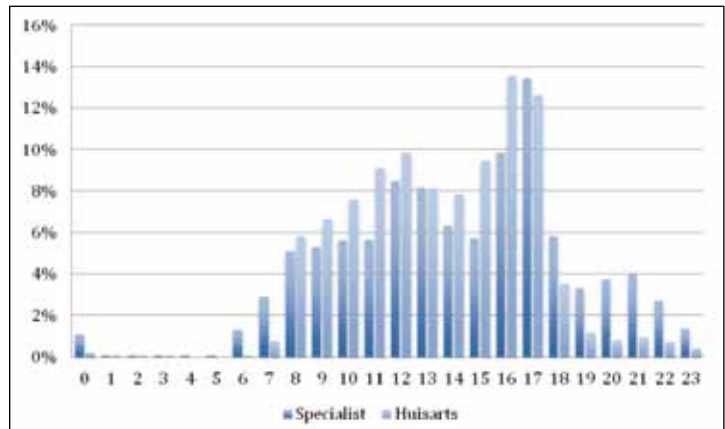
Tabel 1. Verwijzingen naar de dermatoloog per 1000 patiënten per jaar.

	Praktijken zonder TD*	Praktijken met TD*	Gemiddeld aantal teleconsulten van praktijken met TD*
2008	38.53	36.56	15.78
2009	43.20	42.97	20.45
2010	49.06	43.21	19.07
2011	49.74	43.01	17.34
2012	54.62	39.68	21.05

\* TD = Teledermatologie



Figuur 1. Antwoorttijd van teleconsulten.



Figuur 2. Tijdstip (uur) van verzending en beantwoording teleconsulten.

In de groep waar de huisarts niet had verwezen, maar het teleconsult voor advies gebruikte (n=21.745) werd 16% op advies van de dermatoloog alsnog verwezen.

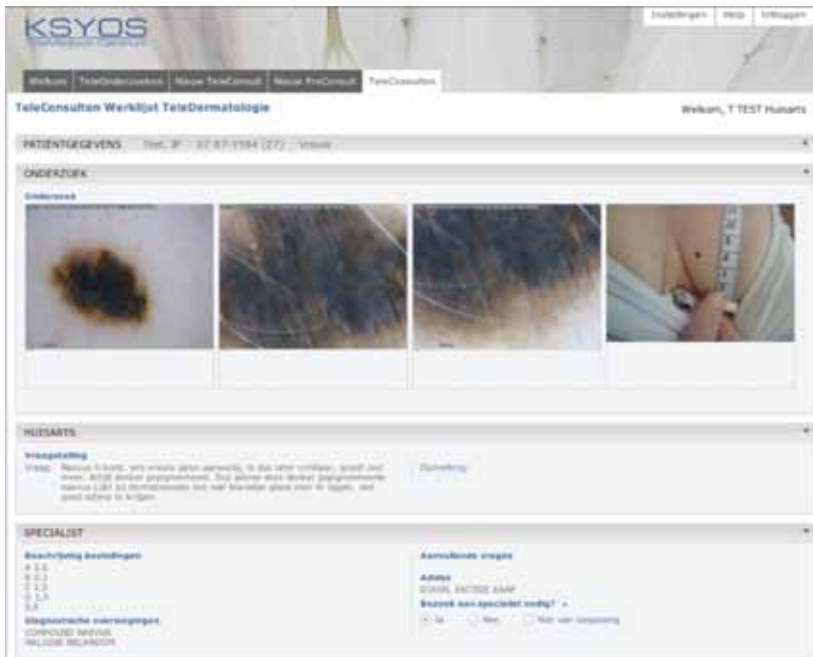
**Educatief effect**

De huisarts ervaarde de teleconsulten als niet nuttig (11%), enigszins nuttig (17%), nuttig (71%) en gaf aan te hebben geleerd van 88% van de teleconsulten.

**TELEDERMATOSCOPIE**

De incidentie van huidtumoren in de huisartsenpraktijk is al een aantal jaren stijgende, steeds vaker ook in combinatie met (cosmetisch) verzoek tot excisie.<sup>8,10</sup> De diagnostiek van huidtumoren in de eerste lijn is echter onderbelicht, zo stellen Poelman et al., die pleiten voor het structureel vergroten van dermatologische kennis onder huisartsen en haio's.<sup>9</sup> Gebruik van de dermatoscoop in de huisartsenpraktijk zou de klinische beoordeling kunnen verbeteren, onder voorwaarde van goede training in het gebruik.<sup>11,12</sup> Teledermatoscopie, de combinatie van teledermatologie met dermatoscopie, biedt hier dan ook kansen om dermatoscopie onder supervisie van de dermatoloog toe te passen in de huisartsenprak-





Figuur 3. Een teledermatoscopisch consult.

tijk (figuur 3). Teledermatoscopie is onder gecontroleerde omstandigheden gelijk aan in-vivobeoordeling door de dermatoloog<sup>13</sup>, hoewel de validiteit van teledermatoscopie bij gepigmenteerde tumoren nog verder onderzocht dient te worden.<sup>14</sup> Een recente studie laat zien dat in de dagelijkse huisartsenpraktijk, naast goede apparatuur, voornamelijk adequate training en opleiding in het gebruik van teledermatoscopie van groot belang is voor het succesvol en verantwoord verhogen van de diagnostische accuratesse.<sup>15</sup>

## CONCLUSIE

Teledermatologie heeft zich in de afgelopen 8 jaar bewezen als structurele effectieve methode voor hoge kwaliteit van zorg resulterend in substitutie van de tweede naar de eerste lijn en de daarmee samenhangende kostenbesparing. Hiermee lijkt de tijd rijp te zijn om teledermatologie op te nemen in de huidige Nederlandse standaarden voor dermatologische zorg in de huisartsenpraktijk. Teledermatoscopie biedt de mogelijkheid voor verbeterde triage van huidtumoren in de huisartsenpraktijk en het onder dermatologische supervisie introduceren van de dermatoscoop in de eerste lijn.

## LITERATUUR

1. Nationale Implementatie Agenda (NIA) eHealth, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering van de Geneeskunde, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie, Zorgverzekeraars Nederland, juni 2012.
2. Kamerbrief eHealth, 7 juni 2012, kenmerk MEVA/ICT-3118565, Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mw. drs. E.I. Schippers.
3. Advies EHealth: Mogelijkheden eHealth in de medisch specialistische zorg. Nederlandse Zorg Autoriteit, juli 2013.
4. NEN 8028:2011 nl Medische informatica - Kwaliteitseisen telemedicine 01-02-2011.
5. Notitie College voor zorgverzekeringen Wanneer is E-health verzekerde zorg? 29 november 2011 volgnummer 2011123541, B.T.L.E. Couwenbergh.
6. Chavannes NH, Sont JK, Boog PJM van der, Assendelft WJJ. e-Health bij chronische ziekten, nog niet in iedere situatie voor iedereen weggelegd. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A5345.
7. Heijden JP van der, Keizer NF de, Spuls PI, Witkamp L. Teledermatologisch consult door de huisarts: betere zorg tegen lagere kosten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156(4):A4253.
8. NIVEL LINH zorgregistratie huisartsen, website geraadpleegd augustus 2013 <http://www.nivel.nl/incidentie-en-prevalentiecijfers-in-de-huisartsenpraktijk>.
9. Poelmann TAJ, Heide WK van der, Berendsen AJ. Huidtumoren onderbelicht in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A5279.
10. Jong J de, Visser MR, Mohrs J, Wieringa-de Waard M. Opening the black box: the patient mix of GP trainees. *Br J Gen Pract* 2011;61:e650-7.
11. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1877-82.
12. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000;143:1016-20.
13. Tan E, Yung A, Jameson M, Oakley A, Rademaker M. Successful triage of patients referred to a skin lesion clinic using teledermoscopy (IMAGE IT trial). *Br J Dermatol* 2010;162:803-11.
14. Warshaw EM, Lederle FA, Grill JP, et al. Accuracy of teledermatology for pigmented neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:753-65.
15. Heijden JP van der, Thijssing L, Witkamp L, et al. Evaluation of accuracy and reliability of teledermoscopy with images taken by general practitioners during regular practice. *J Telemed Telecare* 2013; in press.

### SAMENVATTING

E-health draagt bij aan verbetering van de efficiëntie, kwaliteit en bereikbaarheid van zorg: sneller betere zorg dichtbij de patiënt tegen lagere kosten. Een bewezen e-healthdienst is teleconsultatie waarbij een huisarts digitaal de tweede lijn consulteert en antwoord ontvangt in plaats van het fysieke verwijfsproces. Van 2005 t/m juli 2013 zijn 89.509 teleconsulten uitgevoerd door 2.754 huisartsen en 239 dermatologen aangesloten bij KSYOS TeleMedisch Centrum. In de groep waar een teleconsult werd ingezet om een verwijzing te voorkomen (n=52.886) werd 73% van de verwijzingen voorkomen. Huisartspraktijken, die actief gebruik maken van teledermatologie, verwijzen na 5 jaar 27,3% minder patiënten naar de dermatoloog dan huisartspraktijken die geen gebruik maken van teledermatologie. Een teleconsult werd gemiddeld binnen 5,5 werkuren beantwoord. Teledermatoscopie biedt kansen om structureel kennis van huidtumorendiagnostiek onder huisartsen te vergroten en dermatoscopie onder supervisie van de dermatoloog toe te passen in de huisartsenpraktijk. De tijd lijkt rijp te zijn om teledermatologie op te nemen in de huidige Nederlandse standaarden voor dermatologische zorg in de huisartsenpraktijk.

### TREFWOORDEN

teledermatologie – teleconsultatie – teledermatoscopie – telemedicine – e-health – dermatoscopie

### SUMMARY

EHealth contributes to a more efficient healthcare with similar or better quality of care. A proven eHealth service is teleconsultation, where a general practitioner (GP) digitally consults the specialist instead of physically referring the patient. From 2005 till June 2013 2754 GPs send 89,509 teleconsultations answered by 293 dermatologists through KSYOS TeleMedical Centre. 73% of the teleconsults did not lead to a physical referral (n=52,886). GPs who actively used teledermatology reduced their physical referrals to the dermatologist by 27.3% over a period of 5 years compared to GPs who did not use teledermatology. A teleconsultation was answered on average within 5.5 hrs. Teledermatoscopy can enhance GP knowledge. The time has come to add teledermatology to Dutch GP standards for dermatologic care.

### KEYWORDS

teledermatology – teleconsultation – teledermatoscopy – telemedicine – eHealth – dermatoscopy

# E-health in de dermatologie in Nederland: een beknopt overzicht

N.J. Elbert<sup>1</sup>, H. van Os-Medendorp<sup>2</sup>, J.E.E. Totté<sup>3</sup>, M. de Graaf<sup>4</sup>, K.B. Fieten<sup>5</sup>, W. van Renselaar<sup>6</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>7\*</sup>

<sup>1</sup> Anios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Diakonessenhuis, Utrecht

<sup>2</sup> Verpleegkundig onderzoeker en epidemioloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>5</sup> Onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht (tevens: Nederlands Astmacentrum Davos, Zwitserland en Merem Behandelcentra, Hilversum)

<sup>6</sup> Patiënt 1, econoom, Almere.

<sup>7</sup> Kinderdermatoloog/immunoloog, afdeling Kinderdermatologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis & KinderHaven Ziekenhuis, Rotterdam (tevens: afd. Kinderdermatologie/

Allergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht)

\* mede namens de domeingroep Kinderdermatologie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Correspondentieadres:  
Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans  
Erasmus MC  
Afdeling Kinderdermatologie  
Burgemeester 's Jacobsplein 51  
Locatie Rochussenstraat, Gk-320  
3015 CA Rotterdam  
Telefoon: 010-7034580; sein 32560  
E-mail: s.pasmans@erasmusmc.nl

E-health, of telegeneeskunde, betreft het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (ICT) ter ondersteuning en bevordering van de medische zorg.<sup>1</sup> Hierbij vindt op afstand elektronische overdracht plaats van patiëntgegevens, gevolgd door patiëntspecifieke feedback van een zorgprofessional. Voorbeelden van dergelijke interventies zijn telemonitoring van patiënten met chronische aandoeningen, e-learningmodules, online zelfmanagementtrainingen en teleconsulten tussen patiënten en hun behandelaar en tussen artsen onderling (zie onder andere: [www.huidconsult.nl](http://www.huidconsult.nl)). E-health is derhalve interactief en toegesneden op het individu, in tegenstelling tot websites met algemene patiëntinformatie.

Afgaand op de enorme groei van het aantal publicaties in deze relatief nieuwe wetenschap, is e-health sinds de jaren negentig van de vorige eeuw een steeds prominentere rol gaan spelen in de dagelijkse praktijk.<sup>2</sup> Een van de redenen hiervoor is de opkomst van digitale fotografie en videoconferenties, waardoor medisch specialisten tijdens teleconsulten over dezelfde visuele informatie kunnen beschikken als verwijzende artsen.<sup>3</sup>

E-health heeft de potentie om de kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven te verbeteren, evenals de kosten te reduceren.<sup>4</sup> Een recente geclusterde RCT met in totaal 3.230 patiënten met diabetes mellitus, COPD en hartfalen liet zien dat e-health geassocieerd is met een significante daling van de mortaliteit en het aantal spoedopnamen, vergeleken met standaardzorg.<sup>5</sup> Belangrijke voordelen van e-health vanuit het perspectief van de patiënt zijn de snelle beschikbaarheid van medisch advies en de onafhankelijkheid van tijd en plaats.<sup>6</sup> Wat betreft het implementeren en opschalen van e-health is het van belang dat men zich realiseert wat de effectieve componenten zijn van de veelal hoog-complexe interventies en dat de gunstige effecten niet zomaar te extrapoleren zijn naar patiëntengroepen die niet zijn onderzocht.<sup>7</sup> In dit artikel geven wij een beknopt overzicht van e-healthinterventies in de dermatologie in Nederland. Het Huidhuis – een digitaal zorgplatform voor kinderen met huidafwijkingen dat sinds oktober 2012 online toegankelijk is – zullen wij uitvoeriger belichten.



## E-HEALTHINTERVENTIES IN DE DERMATOLOGIE IN NEDERLAND

Hieronder volgt een beknopt overzicht van enkele recente e-healthinterventies in de dermatologie in Nederland.

### Teledermatologie

Vanwege het visuele karakter van het vakgebied, leent telegeneeskunde zich bij uitstek voor het specialisme dermatologie.<sup>8</sup> Daarbij consulteert de huis-

arts een dermatoloog op afstand met een gerichte hulpvraag en voorziet in digitaal fotomateriaal en relevante patiëntinformatie. Vervolgens stuurt de dermatoloog een advies op maat. Hoewel teledermatologie elders in de wereld geen structureel onderdeel uitmaakt van nationale zorgstelsels, worden teledermatologische consulten in Nederland sinds 2006 vergoed door de zorgverzekeraar.

Recent onderzoek van 37.207 teledermatologische consulten liet zien dat teleconsulten circa twee derde van de fysieke verwijzingen naar de dermatoloog kunnen voorkómen en bijdragen aan een kostenbesparing van 18% in de tweede lijn.<sup>9</sup> Daarnaast ervoer 86% van de huisartsen het teleconsult als leerzaam en 88% het antwoord van de dermatoloog als nuttig.

### Eczeemporthaal

In het UMC Utrecht kunnen patiënten na hun eerste consult begeleid worden via het Eczeemporthaal. Binnen dit beveiligde online platform bieden digitale foto's en scorelijsten inzicht in de ernst van de ziekte, vinden elektronische consulten plaats tussen patiënten en een gespecialiseerde verpleegkundige, en kunnen patiënten een zalf- of medicijn dagboek bijhouden of deelnemen aan zelfmanagementtrainingen. Uit een RCT onder 199 patiënten met constitutioneel eczeem bleek dat na een follow-upduur van twaalf maanden de kwaliteit van leven en de ziekte-ernst niet significant verschilden tussen patiënten die begeleiding kregen via het Eczeemporthaal en patiënten die face-to-facecontact hadden met een zorgprofessional.<sup>10</sup> Het Eczeemporthaal kan echter wel tot een substantiële kostenbesparing leiden van circa 600 euro per patiënt in het eerste jaar van behandeling, met name door afname van ziekteverzuim.

### E-Coach

Het UMC St Radboud heeft in 2009 een cognitief-gedragstherapeutische behandeling via internet (e-coach) ontwikkeld voor patiënten met psoriasis, artritis psoriatica en reumatoïde artritis.<sup>11</sup> De interventie bestaat uit een e-learningmodule met thuisopdrachten en wekelijks e-mailcontact met de betrokken therapeut. Centraal staat de impact van ziektegerelateerde symptomen als pijn, jeuk en vermoeidheid op het dagelijks leven. Momenteel wordt de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van deze behandeling onderzocht.

### Aardbeivlek.nl

In oktober 2010 heeft het Centrum voor Aangeboren Vaatafwijkingen Utrecht in samenwerking met de Nederlandse ouder- en patiëntenvereniging voor hemangiomen en vasculaire vaatmalformaties (HEVAS) een website gelanceerd voor kinderen met hemangiomen. Op de Aardbeivlek-website ([www.aardbeivlek.nl](http://www.aardbeivlek.nl)) kunnen ouders en zorgprofessionals – nadat zij zich geregistreerd hebben – in ongeveer vijftien minuten een e-learningmodule ('hemangioomtest') doorlopen. Nadien worden zij in staat geacht zelf de diagnose 'hemangioom' te stellen, in te schatten of een kind met een hemangioom een verhoogd risico heeft op complicaties en te

beoordelen of het kind al dan niet met spoed gezien moet worden door een medisch specialist. Ook is het mogelijk om digitale foto's te uploaden en om via een elektronisch consult advies te krijgen van een dermatoloog.

Uit onderzoeksgegevens blijkt dat de meeste ouders zich houden aan het advies van de dermatoloog en dat vrijwel alle gebruikers de e-learningmodule duidelijk en nuttig vinden (De Graaf et al, 2013, in press JAAD). Een tweede prospectieve studie laat zien dat de dermatoloog bij bijna alle kinderen dezelfde diagnose stelt als de ouders die de hemangioomtest deden (De Graaf et al, 2013, submitted). De overeenstemming tussen ouders en dermatoloog met betrekking tot het complicatierisico, de verwijzing naar een dermatoloog en de indicatie voor een spoedverwijzing was significant. De conclusie is dat ouders een belangrijke rol kunnen spelen bij de diagnostiek en de risico-inschatting van hemangiomen en dat e-learningmodules hier positief aan bijdragen.

### Digitaal Eczeemcentrum

In juni 2009 is het UMC Utrecht in samenwerking met het Nederlands Astmacentrum Davos, de Vereniging Nederland-Davos en het Wilhelmina Kinderziekenhuis gestart met het Digitaal Eczeemcentrum.<sup>12</sup> Dit digitale patiëntendossier werkt multidisciplinair en transmuraal, en biedt mogelijkheden voor elektronische consulten, zelfmanagementtrainingen, monitoring van ziekte-ernst en kwaliteit van leven en videoconferenties tussen zorgprofessionals. Zowel patiënten als zorgprofessionals hebben toegang tot de medische gegevens, zodat beiden bediend kunnen worden met digitale adviezen uit de derdelijnszorg. Het Digitaal Eczeemcentrum wordt met name ingezet voor onderzoek waarin de effectiviteit van multidisciplinaire zorg in Nederland bij kinderen met matig-ernstig eczeem wordt vergeleken met multidisciplinaire zorg in het hooggebergte van Davos in Zwitserland (zie ook: [www.eczeemastma.nl](http://www.eczeemastma.nl)).

### Online zelfmanagementtrainingen

De zelfmanagementtrainingen *Leef! met eczeem* en *Leef! met voedselallergie* van het UMC Utrecht zijn na verwijzing door een arts online toegankelijk voor alle volwassenen vanaf 18 jaar en ouders van jonge kinderen met respectievelijk constitutioneel eczeem en voedselallergie.<sup>13</sup> De trainingen bieden achtergrondinformatie, ervaringsverhalen, video's en oefeningen die gericht zijn op het behandeltraject en het vertrouwen in eigen kunnen (*self-efficacy*). Deelnemers ontvangen automatische of persoonlijke feedback van een gespecialiseerde verpleegkundige naar aanleiding van de oefeningen die zij hebben voltooid.

### UITGELICHT: HET HUIDHUIS

Het Huidhuis ([www.huidhuis.nl](http://www.huidhuis.nl)) is een digitaal informatie- en behandelplatform voor kinderen met een huidaandoening, hun ouders en zorgprofessionals. Het project is geïnitieerd vanuit de Domeingroep Kinderdermatologie van de

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie, met als doel het realiseren van een transmuraal zorgcontinuüm (*stepped care*) door laagdrempelige ontsluiting van specialistische kennis. Middels het Onderzoekshuis kunnen zorgapplicaties binnen het Huidhuis geëvalueerd en waar nodig aangepast worden.

In het openbare deel van het Huidhuis kunnen ouders aan de hand van een 'symptoomcheck' tot een waarschijnlijkheidsdiagnose komen. Ook is er een alfabetisch register met informatie over huidafwijkingen op de kinderleeftijd, alsmede de mogelijkheid om deel te nemen aan zelfmanagementtrainingen en lotgenotenfora. Het besloten deel betreft een beveiligd patiëntendossier waarbinnen ouders zelf de regie hebben. Ouders en zorgprofessionals kunnen via het dossier een behandelrelatie aangaan en in samenspraak een diagnostisch traject of een behandelplan starten.

Recent is een pilotstudie afgerond met een behandelplan voor kinderen met een hemangioom. De kinderen waren gestart met behandeling met atenolol in de derde lijn en werden vervolgens in de tweede lijn poliklinisch vervolgd, ondersteund met digitale advisering vanuit de derde lijn. Momenteel worden de uitvoerbaarheid en de tevredenheid onder de gebruikers onderzocht.

De Regieraad Kwaliteit van Zorg beschouwt het Huidhuis als voorbeeld voor de toekomstige ordening van de gezondheidszorg in Nederland. Daarnaast wordt het Huidhuis ondersteund door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland, de Landelijke Vereniging Georganiseerde eerste lijn, het College voor zorgverzekeringen, de zorgverzekeraar en diverse patiëntenorganisaties. Ondertussen wordt er doorgewerkt aan de verdere ontwikkeling van de verschillende diagnostische trajecten, behandelplannen, elektronische consultatie, patiëntenfora en het Onderzoekshuis.

### LITERATUUR

1. <http://knmg.artsenet.nl/dossiers-9/dossiers-thema-trefwoord/ict-in-de-zorg-1/ehealth.htm>, geraadpleegd op 31 augustus 2013.
2. Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM. Telemedicine: a technological revolution. *Sao Paulo Med J* 2012;130(5):277-8.
3. Rinde E, Balteskard L. Is there a future for telemedicine? *Lancet* 2002;359(9322):1957-8.
4. Finkelstein J, Friedman RH. Potential role of telecommunication technologies in the management of chronic health conditions. *Dis Manage Health Outcomes* 2000;8(2):57-63.
5. Steventon A, Bardsley M, Billings J, et al. Whole System Demonstrator Evaluation Team. Effects of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomised trial. *BMJ* 2012;344:e3874.
6. Eminovic N, Witkamp L. Teledermatologie met de patiënt in de hoofdrol: ervaringen van de patiënten. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15(4):152-4.
7. Chavannes NH, Sont JK, Boog PJ van der, Assendelft WJ.

- e-Health bij chronische ziekten: nog niet in elke situatie en voor iedereen weggelegd. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A5345.
8. Damstra RJ, Knol A, Akker TW van den, Haan J de. Teledermatologische consultatie (TDC) in de praktijk: ervaring met meer dan 2500 reguliere consulten. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15(4):148-51.
  9. Heijden JP van der, Keizer NF de, Spuls PI, Witkamp L. Teledermatologisch consult door de huisarts: betere zorg tegen lagere kosten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A4253.
  10. Os-Medendorp H van, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, et al. E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1060-8.
  11. Evers AW, Burik A van, Goor SS van de, et al. E-health-behandelingen bij chronische lichamelijke aandoeningen: het patiëntenperspectief. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2009;19(8):427-31.
  12. Os-Medendorp H van, Veelen C van, Hover M, et al. The Digital Eczema Centre Utrecht. *J Telemed Telecare* 2010;16(1):12-4.
  13. Os-Medendorp H van, Vergouwe-Meijer AJ, Michelsen-Huisman AD, Knulst AC. Online training voor chronisch zieke. *Medisch Contact* 2011;66(13):819-21.

### SAMENVATTING

E-health, of telegeneeskunde, heeft de potentie om de kwaliteit van zorg te verbeteren en de kosten te verminderen. Deze relatief nieuwe, door technologie gedreven stroming is een steeds prominentere rol gaan spelen in de dagelijkse praktijk. In de dermatologie in Nederland zijn in het afgelopen decennium diverse succesvolle e-healthinitiatieven ontwikkeld, waaronder het Huidhuis ([www.huidhuis.nl](http://www.huidhuis.nl)). Dit digitale informatie- en behandelplatform richt zich op kinderen met huidafwijkingen en streeft naar een transmuuraal zorgcontinuüm. De Regieraad Kwaliteit van Zorg beschouwt het Huidhuis als voorbeeld voor

de toekomstige ordening van de gezondheidszorg in Nederland.

### TREFWOORDEN

e-health – e-coach – eczeemportaal – teledermatologie – aardbeivlek.nl – huidhuis

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Belangenconflict: geen  
Financiële ondersteuning: het Huidhuis wordt gerealiseerd met financiële ondersteuning van de Regieraad Kwaliteit van Zorg, Fonds NutsOhra en de Provincie Flevoland.

# Nieuwigheden op het gebied van foterapie

## R. Roelandts

*Dermatoloog, Photodermatology Unit, Universitair Ziekenhuis Sint-Rafaël, Leuven*

*Correspondentieadres:  
Rik Roelandts  
Universitair Ziekenhuis Sint-Rafaël  
Photodermatology Unit  
Kapucijnenvoer 33  
3000 Leuven  
België  
E-mail: rik.roelandts@uzleuven.be*

Op het vlak van foterapie zijn het laatste jaar verschillende nieuwigheden gepubliceerd en dit op gebied van verschillende indicaties.

## CHRONISCHE URTICARIA

Het effect van foterapie op chronische urticaria werd recent nagegaan in een vergelijkende studie.<sup>1</sup> Hierbij werd PUVA-therapie vergeleken met smalband UVB-foterapie bij 24 patiënten met chronische urticaria, zonder therapeutisch resultaat met antihistaminica of met dieet, te behandelen met één van de twee therapieën. In totaal werden maximaal 20 behandelingen gegeven. Om het resultaat te evalueren maakte men gebruik van de *Urticaria Total Severity Score* (TSS). Hierbij hield men rekening met het aantal letsels, de diameter, de jeuk, de duur en de frequentie van de letsels en het resultaat van antihistaminica. Voor elk van deze parameters werd een getal toegekend van 0 tot 3. Op die manier kon men vaststellen dat bij 50% van de patiënten die met PUVA-therapie werden behandeld en bij 58% van

diegenen die met smalband UVB-fototherapie werden behandeld een verbetering was opgetreden. Het verschil tussen beide behandelingen was evenwel niet significant. De TSS daalde bij PUVA-therapie van 15,08 (+/- 1,56) naar 11,50 (+/- 4,45) en bij smalband UVB-fototherapie van 15,75 (+/- 1,76) naar 11,00 (+/- 5,89).

Vroeger werden ook al enkele vergelijkende studies gepubliceerd. Zo is er een studie van 2008 waarin smalband UVB-fototherapie in combinatie met levocetirizine vergeleken werd met een monotherapie met alleen levocetirizine.<sup>2</sup> In deze studie werden 45 patiënten met de combinatie behandeld en 33 met enkel levocetirizine. Als parameter werd hier de *Urticaria Activity Score* gebruikt. Deze score was 34,2 vóór behandeling met smalband UVB-fototherapie en levocetirizine en 17,4 na 20 belichtingen. In de monotherapiegroep was de score vóór behandeling 33,4 en na 20 behandelingen 20,7. Eigenaardig was dat drie maanden na het stoppen van de behandeling de score in de groep met smalband UVB-fototherapie en levocetirizine nog iets verder gedaald was tot 15,7, terwijl in de monotherapiegroep met enkel levocetirizine de score weer toenam naar 31,2.

In 1986 werd in een vergelijkende studie PUVA-therapie vergeleken met de combinatie UVA en placebo.<sup>3</sup> Het ging wel om een kleine groep patiënten, maar hier kon geen significant verschil tussen beide behandelingen worden aangetoond.

### ECZEMATID-LIKE PURPURA VAN DOUCAS EN KAPETANAKIS

Eczematid-like purpura van Doucas en Kapetanakis is een zeldzame aandoening die behoort tot de groep van de gepigmenteerde purpuras en gekenmerkt wordt door zijn eczematous aspect. In een recente publicatie worden twee patiënten beschreven met deze aandoening, waarbij de letsels volledig verdwenen met smalband UVB-fototherapie.<sup>4</sup> De eerste patiënt was een jongen van 10 jaar met een purpura sinds 2 jaar. Hij kreeg 24 belichtingen en een cumulatieve dosis van 20 J/cm<sup>2</sup>. De tweede patiënt was 44 jaar en vertoonde een purpura sinds 5 maanden. Hij kreeg 30 belichtingen en een cumulatieve dosis van 27 J/cm<sup>2</sup>. De follow-upperiode bedroeg 7 en 12 maanden en in deze periode kreeg geen van beide patiënten nieuwe letsels..

### VITILIGO

Er is ook een reeks nieuwe artikelen over behandeling van hypopigmentaties en depigmentaties met fototherapie. Zo werd een casereport beschreven van een man van 47 jaar die gedurende een jaar hypopigmentaties vertoonde ter hoogte van de armen, de benen en de romp met jeuk.<sup>5</sup> De auteurs vonden dit eigenaardig en namen een biopsie die een mycosis fungoides aantoonde. Patiënt werd dan behandeld met PUVA-therapie driemaal per week gedurende 2 maanden en met nadien een onderhoudsbehande-

ling met enkel lokale corticosteroiden. Dit artikel wijst erop dat niet alle gehypopigmenteerde letsels vitiligoletsels hoeven te zijn en dat PUVA-therapie in het eerste stadium van mycosis fungoides een interessante behandeling kan zijn.

In een andere studie over de behandeling van vitiligo werden de resultaten van een 308 nm excimerlaser vergeleken met die van een 308 nm excimerlamp.<sup>6</sup> Bij veertien patiënten werden twee symmetrische vitiligoletsels driemaal per week behandeld met de twee apparaten, waarbij dezelfde doses werden gebruikt, met een maximum van twintig behandelingen. Op het einde van de studie kon men een repigmentatie vaststellen van 50% of meer bij 79% van de letsels die behandeld werden met de 308 nm excimerlaser en bij 87,5% van de letsels die behandeld werden met de 308 nm excimerlamp. Het verschil was niet significant. Dit wijst erop dat een 308 nm excimerlamp even goede resultaten kan geven bij de behandeling van vitiligo als een excimerlaser, die evenwel veel duurder is.

Eveneens in een recente studie werden 4 patiënten met een uitgebreide vitiligo (15 tot 50% van de lichaamsoppervlakte) driemaal per week behandeld met smalband UVB-fototherapie in combinatie met vier implantaties van 16 mg afamelanotide elke maand.<sup>7</sup> Alle patiënten hebben met deze behandeling een progressieve repigmentatie vertoond, die soms al begon na 2 dagen en die bijna altijd begon binnen de 4 weken na de eerste implantatie. De eerste patiënte was een dame van 62 jaar met fototype VI die na 55 belichtingen en 4 implantaties een repigmentatie vertoonde van 75%. De tweede patiënte was een dame van 55 jaar met fototype V die een repigmentatie vertoonde van 90% na 57 belichtingen en 4 implantaties. De derde patiënte was een dame van 54 jaar met fototype V met een repigmentatie van bijna 50% na 62 belichtingen en 4 implantaties. Bij de vijfde patiënte, een dame van 42 jaar met fototype III was er een repigmentatie van meer dan 50% na 4 maanden belichting en 3 implantaties.

### UVA1-FOTOTHERAPIE

Vorig jaar werden de resultaten van een workshop gepubliceerd van de British Photodermatology Group over ultraviolet A1-fototherapie.<sup>8</sup> UVA1-fototherapie is sinds de introductie ervan in 1981 voor verschillende uiteenlopende indicaties gebruikt, zoals voor morfea en sclerodermie, hypereosinofilie, lichen sclerosus, scleroedeem van Buschke, systeemlupus, cutaan lymfoom, urticaria pigmentosa, chronische urticaria, granuloma annulare, sarcoidose, atopische dermatitis, dishydrosis, prurigo, psoriasis, pityriasis rubra pilaris en pityriasis lichenoides. De auteurs hebben de artikelen geanalyseerd die ze in de literatuur hebben kunnen terugvinden over de verschillende indicaties waarbij gemiddelde of hoge UVA1-doses werden gebruikt. Hun conclusie was dat UVA1 een goed effect heeft bij atopische derma-

titis, maar niet beter dan de andere fototherapieën. Het bleek dat morfea de enige indicatie is voor UVA1-fototherapie waarvan de werkzaamheid goed gedocumenteerd is door gecontroleerde studies.

Een interessant casereport is deze van een 37-jarige Chinese patiënte met een lineaire morfea die behandeld werd met UVA1-fototherapie met een dosis van 60 J/cm<sup>2</sup>.<sup>9</sup> De MED bij deze patiënte was > 130 J/cm<sup>2</sup>. Ze werd vijfmaal per week behandeld gedurende 23 belichtingen. Na drie belichtingen vertoonde zij papuleuze letsels met jeuk, maar de behandeling werd voortgezet. De letsels werden gediagnosticeerd als polymorfe lichtruptie en deze aandoening is gedurende 5 weken na de laatste belichting blijven verder persisteren. Dit is wel erg ongewoon omdat polymorfe lichtrupties meestal verdwijnen binnen 2 weken na het stopzetten van verdere zonblootstelling of belichting.

### FOTODYNAMISCHE THERAPIE (PDT)

Een probleem bij de behandeling van condylomata acuminata met de klassieke middelen is dat men nogal eens een recidief heeft. Tot nu toe zijn er al verschillende artikelen verschenen waarin aangetoond werd dat fotodynamische therapie (PDT) een hoge *clearing rate* kan geven met een lager aantal recidieven dan met de klassieke middelen. De meeste van deze artikelen zijn evenwel geen gerandomiseerde studies. In een uitgebreide meta-analyse heeft een groep Chinese auteurs 20 artikelen geselecteerd uit een reeks van 176 potentieel relevante publicaties.<sup>10</sup> Hieruit bleek dat 12 weken en ook 24 weken na behandeling het aantal recidieven inderdaad lager was na PDT met 5-aminolevulinezuur (ALA) dan bij de patiënten die niet met PDT werden behandeld. Vergeleken met de CO<sub>2</sub>-laser waren er na 12 weken 26% minder recidieven en vergeleken met cryotherapie 49% minder recidieven. Een belangrijk nadeel van PDT is de beperkte penetratie van het ALA, waardoor grotere condylomata onvolgende kunnen worden behandeld.

Op het gebied van PDT is er een interessante experimentele studie verschenen.<sup>11</sup> Het is gekend dat bij PDT de fotosensibilisator zichtbaar licht absorbeert, wat gevolgd wordt door een transfer van energie naar de zuurstofmoleculen, met de vorming van singletzuurstof. De vorming van singletzuurstof is trouwens ook de reden waarom deze therapie fotodynamisch wordt genoemd. De vorming van singletzuurstof kan verschillende gevolgen hebben. Zo is er een vasculair effect met endotheliale destructie en hemostase. Zo kan er een cytotoxisch effect zijn met apoptose. Er kan ook een immunologisch effect zijn met membraandestructie. De auteurs gaan ervan uit dat de vorming van singletzuurstof tegelijk met stikstofmonoxide een versterking kan geven van het destructieve effect op kankercellen. Ze zien er tevens een buitenkans in om op die manier de fotosensibilisator door fluorescentietechnieken te visualiseren in de huid, wat voor hen een belangrijk

gegeven is bij fototherapie van kankers. De auteurs gaan uit van een drager die een polymeer is op basis van betacyclodextrine. In deze drager incorporeren ze eerst en vooral een fotosensibilisator, het *zinc phthalocyanine*. Deze fotosensibilisator is verantwoordelijk voor de vorming van singletzuurstof en voor een rode fluorescentie. Daarnaast incorporeren ze in dezelfde drager een moleculair complex dat bestaat uit een derivaat van nitroaniline en 4-amino-7-nitrobenzofurazan, dat onder invloed van licht stikstofoxide aanmaakt en een groene fluorescentie geeft. Men heeft dus enerzijds de fotosensibilisator die absorbeert aan 680 nm, een rode fluorescentie geeft en singletzuurstof aanmaakt en anderzijds het complex van twee fotosensibilisatoren, die absorberen aan 400 nm met de vorming van stikstofoxide en aan 480 nm waarbij ze een groene fluorescentie geven. Deze twee bestanddelen behouden hun kenmerken wanneer ze worden geïncorporeerd in nanoparticules. De auteurs hebben dan deze nanoparticules getest op melanocellen waarbij ze gebruik hebben gemaakt van confocale fluorescentiemicroscopie. De belichting van de nanoparticules met zichtbaar licht produceert tegelijk stikstofoxide en singletzuurstof en hierdoor neemt de cellulaire mortaliteit sterk toe. Een voordeel is ook dat men de producten kan lokaliseren op cellulair niveau met de fluorescentie. Dit klinkt allemaal veelbelovend. Wat de praktische toepassing hiervan zal zijn kan alleen de toekomst uitwijzen.

### LITERATUUR

1. Khafagy NH, Salem SAM, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:12-7.
2. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:247-51.
3. Olafsson JH, Larkö O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Arch Dermatol Res* 1986;278:228-31.
4. Karadag AS, Bilgili SG, Onder S, Calka O. Two cases of eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis responsive to narrow band ultraviolet B treatment. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:97-9.
5. Juhas E, English JC. Hypopigmented patches on the skin. *JAMA* 2013;309:392.
6. Shi Q, Li K, Fu J, et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo – a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:27-33.
7. Grimes PE, Hamzavi I, Leibold M, Ortonne JP, Lim HW. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol* 2013;149:68-73.
8. Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:219-26.
9. Aljasser MI, Lui H, Ball NJ, Kalia S. Persistent polymor-

- phous light eruption after ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:52-4.
10. Ying Z, Li X, Dang H. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients : a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:149-59.
11. Fraix A, Kandath N, Manet I, et al. An engineered nano-platform for bimodal anticancer phototherapy with dual-color fluorescence detection of sensitizers. *Chem Commun* 2013;49:4459-61.

**SAMENVATTING**

In dit artikel worden enkele nieuwe publicaties besproken over het gebruik van fofotherapie bij chronische urticaria, bij vitiligo en bij enkele andere indicaties, over het gebruik van fotodynamische therapie bij condylomata acuminata en over een mogelijkheid om het effect van fotodynamische therapie te versterken.

**TREFWOORDEN**

PUVA-behandeling – UVB-fofotherapie – UVA I-fofotherapie – fotodynamische therapie (PDT)

**SUMMARY**

This article reviews a selection of recent articles on the use of phototherapy in the treatment of chronic urticaria, vitiligo and some other indications. The use of photodynamic therapy for condylomata acuminata is also reviewed. In addition a possible way to increase the therapeutic effect of photodynamic therapy is discussed.

**KEYWORDS**

PUVA treatment – UVB phototherapy – UVA I phototherapy – photodynamic therapy (PDT)

# Therapeutische innovaties in de flebologie

R.R. van den Bos

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:  
R.R. van den Bos, MD, PhD  
Erasmus MC  
Afdeling Dermatologie  
Burg s’Jacobsplein 51  
3015 CA Rotterdam  
E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl*

Nadat bijna een eeuw lang de klassieke behandeling van varices bestond uit ligatie met strip werden er rond het jaar 2000 nagenoeg tegelijkertijd twee geheel nieuwe minimaal invasieve technieken voor het behandelen van stamvarices gelanceerd. Deze technieken zijn de endoveneuze laserbehandeling en de radiofrequente ablatie. Beide methoden zijn zeer snel in populariteit gestegen doordat zij zeer effectief zijn, een relatief laag complicatierisico en een minimale patiëntbelasting hebben. Een belangrijk voordeel van de endoveneuze technieken is dat deze uitgevoerd kunnen worden met lokale tumescence anesthesie, hierdoor zijn patiënten direct na de behandeling weer mobiel. De endoveneuze laserablatie en de radiofrequente ablatie worden het meest gebruikt in de westerse landen. Hieronder

zullen de nieuwste ontwikkelingen binnen deze twee technieken besproken worden. Verder zullen drie nieuwe endoveneuze methoden, waarvan nog weinig bewijsvoering beschikbaar is, kort beschreven worden.

**ENDOENEUZE LASERBEHANDELING**

In 2001 publiceerde Navarro als eerste een patiëntenserie (n=40) waarin de vena saphena magna (VSM) werd behandeld met een 810 nm diodelaser.<sup>1</sup> In de jaren daarna volgden vele series met anatomische succespercentages (gedefinieerd als totale occlusie, totale ablatie, geen zichtbare flow) van >90%<sup>2-4</sup> en twee meta-analyses toonden ook de superioriteit van endoveneuze laserablatie aan.<sup>5,6</sup> Bij de ideale behandeling is er een optimale energieoverdracht op de venewand resulterend in obliteratie, gepaard gaande met zo weinig mogelijk periveneuze schade. Er is tot op heden geen consensus over het gebruik van de verschillende parameters (zoals power, terugtreksnelheid, en totale energie), om dit doel zo goed mogelijk te bereiken. De afgelopen jaren zijn er veel variaties aangebracht op de endoveneuze lasertechniek. Deze geïntroduceerde aanpassingen waren niet alleen bestemd voor de te gebruiken instrumenten, zoals het materiaal, de lengte en diameter van de katheters, maar betroffen





Figuur 1. Tulpfiber.

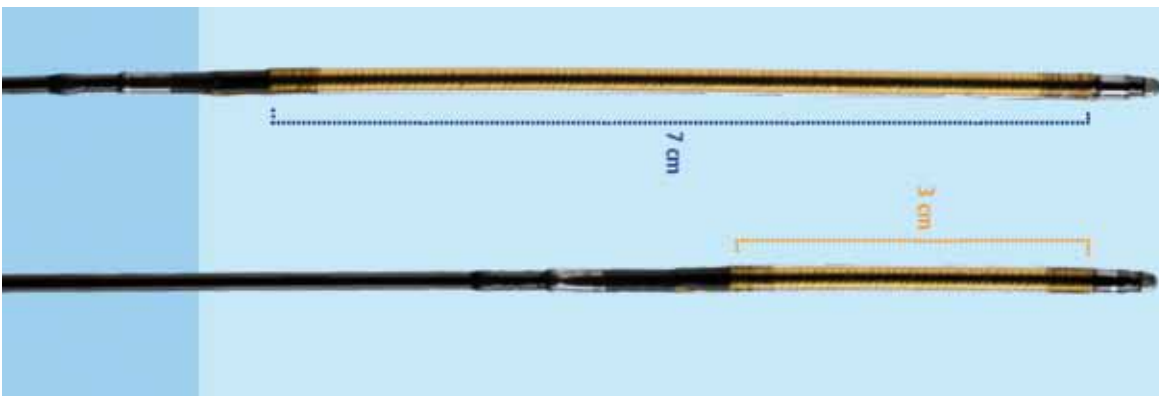
ook de lasergolflengte en de vorm van de laserfiber. Als eerste werden 810 nm en snel daarna 940 nm en 980 nm, met hemoglobine als belangrijkste chromofoor, gebruikt voor endoveneuze ablatie, daarna volgden hogere golflengtes die water als belangrijkste chromofoor zouden moeten hebben. Er zijn studies verschenen die 1064 nm<sup>7</sup>, 1320 nm<sup>8</sup>, 1470 nm<sup>9</sup> en 1500 nm<sup>10</sup> hebben beschreven, alle met goed resultaat. In sommige publicaties wordt verondersteld dat de hogere golflengtes tot minder napijn en ecchymosen zouden leiden dan de lagere golflengtes doordat het water in de venewand het laserlicht van de hogere golflengtes zou absorberen. Dit beweerde verschil is nooit in een prospectieve vergelijkende studie daadwerkelijk aangetoond. Er zijn wel enkele studies verschenen die de secundaire uitkomsten (bijvoorbeeld pijnscore) van verschillende golflengtes met elkaar probeerden te vergelijken. In deze studies werden echter niet alleen twee verschillende golflengtes gebruikt; ook de andere parameters (power, totaal toegediende energie, fibertiptype) waren verschillend. Daarom kan op basis van de uitkomsten van deze studies geen uitspraak worden gedaan over het effect van lasergolflengte alléén op secundaire uitkomsten. Uit een recente vergelijkende studie bleek geen verschil in postoperatieve pijn tussen 940 nm en 1470 nm golflengte en ook niet tussen patiënten die behandeld werden met hoge of lage energie.<sup>11</sup>

Een andere belangrijke variatie die de laatste jaren is toegebracht op de endoveneuze laserbehandeling betreft de fibertip. De eerste laserbehandelingen werden gedaan met een *bare fiber* ofwel een kale fibertip. Het gebruik van een kale fibertip kan leiden tot perforaties van de vene, resulterend in napijn en ecchymosen, omdat er direct contact met de fiber en de venewand kan plaatsvinden. De fibertip kan namelijk temperaturen tot 1000° C bereiken ongeacht de gebruikte golflengte. Om dit te voorkomen is er een fiber ontwikkeld die een parapluutje/tulp rond het uiteinde heeft zodat direct contact van de fibertip met de venewand vermeden wordt (figuur 1). Een histologische studie op gelaserde venen in geiten toonde minder ulceraties en perforaties in de venewand bij het gebruik van een tulpfibertip, en een eerste vergelijkende studie met mensen toont een klein voordeel voor de tulpfibertip met betrekking tot postoperatieve pijnscores en ecchymosen.<sup>12,13</sup>

Een andere recente aanpassing aan de fibertip is de plaats van uittreden van het laserlicht. Bij een klassieke kale fibertip treedt het laserlicht aan de voorzijde van de fibertip uit ('rechtdoor'). In 2010 verscheen de eerste studie die gebruik maakte van een radiale laserfiber, dit houdt in dat het laserlicht aan de fibertip perpendiculair uittreedt (dus loodrecht aan de zijkant van de fibertip).<sup>14</sup> Zeer recent is hierop nog een variatie gedaan met twee plaatsen van perpendiculaire uittreding van laserlicht, waarbij de energie wordt verdeeld over twee fasen, maar hiervan zijn nog geen publicaties verschenen.

## RADIOFREQUENTE ABLATIE

De eerste radiofrequentie (RF)-katheter bereikte een maximum temperatuur van 85° C, had een kort verwarmingsdeel en diende langzaam te worden teruggetrokken. In 2006 werd de segmentale RF-katheter (VNUS ClosureFAST) geïntroduceerd, het verwarmingsdeel van deze katheter is 7 cm, zodat een langer deel van de vene verhit wordt en de proceduretijd daardoor korter is. Deze segmentale katheter bereikt een maximale temperatuur van 120offl C en resulteert in hoge effectiviteit en goede secundaire uitkomsten (onder andere lage pijnscores).<sup>15</sup> Uit drie gerandomiseerde prospectieve studies die segmentale radiofrequentie ablatie (RFA)



Figuur 2. Radiofrequentie katheters (VNUS Closure) met 7 en 3 cm verwarmingselement.

met endoveneuze laserablatie vergeleken, bleek een vergelijkbare effectiviteit maar lagere postoperatieve pijnscores na segmentale RFA.<sup>16-18</sup> Een variant, speciaal ontwikkeld voor het behandelen van venae perforans is de 12 cm lange stylet, die via twee bipolaire elektroden aan het uiteinde de perforans kan verhitten.<sup>19</sup> De stylet verhit dus via een punt en niet met een segment.

Recent is een nieuwe katheter op de markt gekomen met een verwarmingselement van 3 cm (figuur 2). Deze katheter kan op dezelfde generator aangesloten worden en kan ook voor kortere insufficiënte segmenten gebruikt worden. Het handige van de segmentale RFA-katheter is het kunnen combineren met foamsclerose. Foam, bijvoorbeeld gemaakt van polidocanol en lucht, kan door de RFA-katheter ingespoten worden. Dit kan handig zijn wanneer een vene proximaal kronkelig is of een partiële obstructie heeft; dit deel kan dan via de katheter met foam worden behandeld en het distale rechte deel met verhitting.

### STOOMABLATIE

Endoveneuze stoomablatie is een nieuwe vorm van thermische ablatie van varices. Het ejecteren van stoom tot ruim 100offl C zorgt voor verhitting van de venewand waardoor trombotische occlusie en fibrosering van de wand optreedt. De katheter is flexibel en dun (1,2 mm doorsnede) en wordt ingebracht door een venflon, er is geen voerdraad nodig (figuur 3). Stoom wordt via twee kleine gaatjes aan de zijkant van de tip van de katheter geëjecteerd. Op het moment van schrijven is er nog geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar dat stoomablatie vergelijkt met een andere endoveneuze thermische behandeling, binnenkort zullen de resultaten van een RCT van stoomablatie versus laserablatie dat in het Erasmus MC is uitgevoerd aangeboden worden

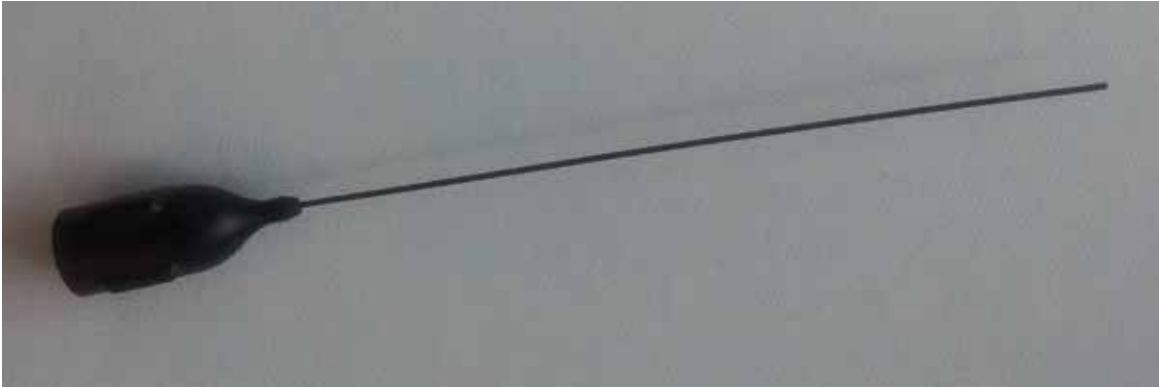
ter publicatie. Er zijn tot op heden 2 studies gepubliceerd over stoomablatie. De eerste studie rapporteert over de veiligheid, periveneuze temperatuur, effectiviteit en histopathologisch onderzoek van de behandelde vaten in schapen; tevens werd een pilotstudie met mensen gedaan met redelijke, maar niet voldoende effectiviteit.<sup>20</sup> In een recent gepubliceerde patiëntenserie van 88 behandelde VSM's was de effectiviteit van stoomablatie na 1 jaar 96% en de postoperatieve pijnscores waren laag.<sup>21</sup> Er is nog geen duidelijkheid over de optimale dosis die bij stoomablatie dient te worden toegediend. Uit de eerste pilotstudie bleek dat 1-2 pulsen per cm strekkende vene onvoldoende was voor volledige oblitteratie. In de hierboven genoemde patiëntenserie werden 2-3 pulsen per cm vene toegediend. Alhoewel er experimenten in een nagebootste vene van glas zijn gedaan die aantonen dat minimaal 2 pulsen per cm vene toegediend zouden moeten worden om een minimale temperatuur van 50° C aan de wand te bereiken, is er nog geen *dose-finding study* in mensen verricht. Indien de optimale dosis bekend is en de langetermijneffectiviteit vergelijkbaar is met de andere thermische behandelmethoden, zou stoomablatie mogelijk concurrerend kunnen zijn aangezien de secundaire uitkomsten (onder andere pijnscores) zeer gunstig lijken. Zeer recent is een korte katheter geïntroduceerd die stoom aan het uiteinde naar voren toe ejecteert. Deze korte katheter kan via venflons ingebracht worden en zou geschikt zijn voor het behandelen van zijtakken en convoluten (figuur 4).

### MECHANOCHEMISCHE ENDOVENEUZE ABLATIE

Een nieuwe endoveneuze techniek (ClariVein™) werd geïntroduceerd in 2011. Deze techniek is een combinatie van scleroseren met mechanische scha-



Figuur 3. Stoomkatheter, 2-zijdige ejectie van stoom.



Figuur 4. Korte stoomkatheter voor zijtakken, voorwaartse ejectie van stoom.

de aan de venewand. Aan de tip van de katheter zit een propeller die ronddraait en een opening waaruit vloeibaar sclerosans komt. De ronddraaiende beweging van de propellertip dient om de venewand in spasme te krijgen en mechanische schade aan de endotheelcellen te geven. Het sclerosans zorgt voor chemische schade aan de venewand. De combinatie van mechanische en chemische schade zou moeten leiden tot obliteratie van de vene. De behandeling heeft als voordeel dat er geen tumescente anesthesie gebruikt hoeft te worden aangezien er geen sprake is van verhitting, waardoor de proceduretijd korter is dan de thermische ablatietechnieken. Er zijn nog weinig studies verschenen over deze techniek, een studie van 50 behandelde vena saphena parva's (VSP's) beschrijft dat na 1 jaar follow-up 44 van de 47 VSP's geoblitereerd waren.<sup>22</sup>

## CYANOACRYLAAT

Een tweede tumescentloze techniek voor het endoveneus behandelen van varices is recent op de markt gekomen. Deze techniek (VenaSeal™) maakt gebruik van een 'lijm', namelijk cyanoacrylaat om de vene te obliteren. Cyanoacrylaten worden reeds gebruikt voor andere indicaties, zoals het dichtmaken van kleine vaatjes, voor embolisatie van intracraniale arterioveneuze malformaties en bij *pelvic congestion syndrome* of varicoeles.<sup>23</sup> Cyanoacrylaat monomeren zijn doorzichtige kleurloze vloeistoffen die zich snel verspreiden en direct polymeriseren na contact met negatief geladen anionen in water of bloed. Het cyanoacrylaat dat gebruikt wordt bij VenaSeal™ bestaat uit n-butyl cyanoacrylaat dat gemixt is met onbekende biocompatibele additieven, dat er voor zorgt dat de viscositeit hoger is en het minder snel polymeriseert, zodat de kans op migratie en embolisatie bij het gebruik in grote venen gereduceerd wordt. Een eerste studie in 69 mensen liet een obliteratie van 94% zien na 3 maanden follow-up, er werden 1 tromboseextensie in de saphenofemorale junctie en 6 patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis gezien.<sup>24</sup>

## CONCLUSIE

De thermische ablatiemethoden zijn zeer effectief en worden frequent gebruikt voor het behande-

len van varices. Deze methoden zijn nog steeds onderhevig aan aanpassingen in de techniek en de uitvoering, met name gericht op het verhogen van het gebruiksgemak en verbeteren van de patiënttevredenheid. Nieuwe ablatietechnieken zoals cyanoacrylaat en mechanochemische ablatie hebben het voordeel dat ze zonder tumescente anesthesie gebruikt kunnen worden. Over deze methoden is echter nog onvoldoende bewijsvoering beschikbaar.

## LITERATUUR

1. Navarro L, Min RJ, Bone C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins—preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27:117-22.
2. Min RJ, Khilnani N, Zimmet SE. Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:991-6.
3. Agus GB, Mancini S, Magi G, Iewg. The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. *Int Angiol* 2006;25:209-15.
4. Ravi R, Rodriguez-Lopez JA, Trayler EA, Barrett DA, Ramaiah V, Diethrich EB. Endovenous ablation of incompetent saphenous veins: a large single-center experience. *J Endovasc Ther* 2006;13:244-8.
5. Bos R van den, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9.
6. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53:49S-65S.
7. Chang CJ, Chua JJ. Endovenous laser photocoagulation (EVLP) for varicose veins. *Lasers Surg Med* 2002;31:257-62.
8. Proebstle TM, Moehler T, Gul D, Herdemann S. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2005;31:1678-83; discussion 83-4.
9. Pannier F, Rabe E, Maurins U. First results with a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. *Phlebology* 2009;24:26-30.
10. Vuylsteke ME, Vandekerckhove PJ, Bo T de, Moons P, Mordon S. Use of a new endovenous laser device: results of the 1,500 nm laser. *Ann Vasc Surg* 2010;24:205-11.
11. Duman E, Yildirim E, Saba T, Ozulku M, Gunday M, Coban G. The effect of laser wavelength on postoperative

- pain score in the endovenous ablation of saphenous vein insufficiency. *Diagn Interv Radiol* 2013.
12. Vuylsteke M, Dorpe J van, Roelens J, Bo T de, Mordon S, Fourneau I. Intraluminal fibre-tip centring can improve endovenous laser ablation: a histological study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:110-6.
  13. Vuylsteke ME, Thomis S, Mahieu P, Mordon S, Fourneau I. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein using a bare fibre versus a tulip fibre: a randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:587-92.
  14. Soracco JE, D'Ambola JO. New wavelength for the endo-vascular treatment of lower limb venous insufficiency. *Int Angiol* 2009;28:281-8.
  15. Proebstle TM, Alm J, Gockeritz O, et al. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *J Vasc Surg* 2011;54:146-52.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

**SAMENVATTING**

Endoveneuze behandelingen worden in de westerse landen het meest frequent toegepast voor de behandeling van stamvarices. Endoveneuze laserbehandeling en radiofrequente ablatie werken door verhitting van de venewand en kunnen onder lokale tumescente anesthesie uitgevoerd worden. De effectiviteit van deze technieken is uitstekend; napijn en ecchymosen treden wel regelmatig op. Stoomablatie is een nieuwe endoveneuze thermische behandeling, geïntroduceerd met als doel de napijn te minimaliseren. Mechanochemische ablatie en cyanoacrylaat zijn twee recent geïntroduceerde ablatiemethoden die uitgevoerd kunnen worden zonder tumescente anesthesie. Over de laatste drie methoden is nog weinig bewijsvoering.

**TREFWOORDEN**

varices – endoveneuze technieken – tumescente anesthesie

**SUMMARY**

Endovenous therapies are frequently used for treating saphenous veins, especially in western countries. Endovenous laser ablation and radiofrequency ablation can be performed using local tumescent anesthesia. They work by heating the vein wall. The obliteration rate of these techniques is very high, the side-effects are mostly restricted to postoperative pain and ecchymosis. Steam ablation is a new endovenous thermal technique which was introduced to minimize postoperative pain. Mechanochemical ablation and cyanoacrylate ablation are two new techniques that are tumescentless procedures. Evidence for these three techniques is still sparse.

**KEYWORDS**

varicose veins – endovenous treatments – tumescent anesthesia

**GEMELDE (FINANCËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING**

Geen.

# New developments in wound healing

S. Gibbs

*Departments of Dermatology, VU University Medical Centre, Amsterdam*

*Corresponding author:  
Prof. dr. Susan Gibbs  
Head of Dermatology Laboratory  
VU University medical centre  
Dept. of Dermatology  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
Tel.: +31 20 4442815  
Fax: +31 20 4442816  
E-mail: S.Gibbs@vumc.nl*

Regenerative medicine involves replacing or regenerating human cells, tissues or organs to restore normal body function. This rapidly growing field has the potential to replace the use of limited donor organs and to heal previously irreparable tissues or organs. Tissues and organs can be grown in the laboratory and safely implanted into the body, or alternatively undifferentiated stem cells can be implanted into the body which upon a natural trigger generated by the body itself will differentiate to regenerate the damaged tissue within the patient. Organs and tissues currently being developed within the national consortium known as the

Netherlands Institute for Regenerative Medicine (NIRM) include bone, cartilage, heart valves and blood vessels. One of the most advanced fields of regenerative medicine is in the area of skin and in particular in the area of wound healing. The advisory report “Medical Products: new and needed!” (“Medische producten: nieuw en nodig!”) as presented by the Dutch Health Council to the Ministry of Health, Welfare and Sports has indicated that regenerative medicine should be at the forefront of medical investments as part of cluster A. In addition, regenerative medicine has been indicated as one of the ten priority research topics on the agenda of the new top sector plan Life Sciences & Health ([www.top-sectoren.nl/lifesciences](http://www.top-sectoren.nl/lifesciences)).

Skin tissue engineering is included in the field of regenerative medicine. Over the years, a number of different types of skin constructs and cell sprays have been introduced into the clinic for healing difficult to heal wounds (e.g.: chronic ulcers and large traumatic wounds).<sup>1,3</sup> These skin products contain cells of allogeneic origin or autologous origin and may include both dermal-epidermal bilayered skin substitutes and constructs consisting of only a dermal component.<sup>1,4,5</sup> Since allogeneic cells only remain in the wound bed for a limited time, multiple applications are required to result in complete wound healing which is achieved by the continuous release of growth factors from the living cells. In contrast, application of autologous cells does result in permanent coverage of the wound bed in addition to creating a living pump of growth factors which stimulate wound healing.<sup>6,7</sup> Therefore our preference goes for using autologous (patient own) cells which can be greatly amplified in culture. In addition to the choice of cell type, the choice of dermal matrix is extremely important e.g.: it needs to be suitable for clinical use in an Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) and the entire culture process has to be compliant with Good Manufacturing Practice (GMP) regulations introduced by the EU. Below the current areas of research and development within the Department of Dermatology, VUmc and her spin-off company A-Skin BV are described.

#### WHAT TO TAKE INTO ACCOUNT WHEN DEVELOPING AN ATMP

When developing a skin substitute for wide spread clinical use, it is not only important to consider the cell types and (bio-)physical properties of the construct but also to consider all of the logistics involved in its application as a future therapy. Therefore, the entire production process and clinical application needs to be taken into account. The logistics of transport of biopsies (for autologous culture) to the cleanroom and transport of the skin substitute back to the wound care centre should follow simple standard procedures making it easy and realistic for the clinician to schedule the application. Also preferably, time required to apply the skin substitute should be

similar to time required for standard wound care treatments so as not to disrupt out-patient clinic and surgery time tables. The construct should be easy to handle by the clinician and importantly, the added burden to the patient involved should be kept to a minimum. Therefore, for future application of skin substitutes as advanced wound healing therapies, not only the design of the construct needs to be carefully considered, but also whether its application is ‘clinician and patient friendly’. Taking all of these factors into account two different constructs were developed for i) healing therapy-resistant chronic wounds and ii) improving scar formation in deep (3<sup>rd</sup> degree) burns. These constructs and their applications are discussed below.

#### AN AUTOLOGOUS FULL THICKNESS SKIN SUBSTITUTE FOR HEALING THERAPY-RESISTANT CHRONIC WOUNDS

*The clinical problem:* Therapy resistant ulcers ((arterio-)venous, decubitus, post-operative or post-trauma) are defined as ulcers which have no tendency to heal within a period of at least 12 weeks despite optimal therapy according to internationally accepted guidelines.<sup>8-11</sup> The overall incidence of therapy resistant leg ulcers increases with age and affects approximately 1% of the adult population in western countries. A large number of leg ulcers do not heal within 4 months and if the ulcer does heal, there is a very high risk of ulcer recurrence in the first year (57%).<sup>12,13</sup> This creates a huge burden to the annual health care budget, high indirect costs due to lost revenue and home care of patients, and a profoundly impaired quality of life for these patients.<sup>14-16</sup>

*The skin substitute:* A full thickness skin substitute consisting of a reconstructed epidermis on a fibroblast populated dermis provides an alternative treatment for healing these therapy-resistant ulcers (figure 1).<sup>7,17</sup> Since it is easy to apply in the out-patient setting, patients can be treated during their regular visit to the wound care specialist. Since the donor skin biopsy is grown and amplified in the clean room facility, much less donor skin is required to construct an autologous skin substitute than is required for covering the ulcer with a split-thickness autograft or punch biopsies. Also, in addition to providing an immediate cover, the living cells in the full thickness skin substitute continuously secrete a potent cocktail of growth factors which promote wound healing.<sup>6</sup> Human acellular donor dermis, isolated from glycerol preserved donor skin (Euro Skin Bank, Beverwijk, the Netherlands) is used as a matrix for the skin substitute since this donor skin is prepared for clinical use in temporary coverage of large burns. Furthermore the acellular dermis is rapidly broken and replaced by new dermis formed by the patients own fibroblasts during the natural turnover of the skin. The skin substitute consists of reconstructed epidermis grown on a fibroblast populated dermis in which all the living cells are derived from the patient to be treated (autologous).

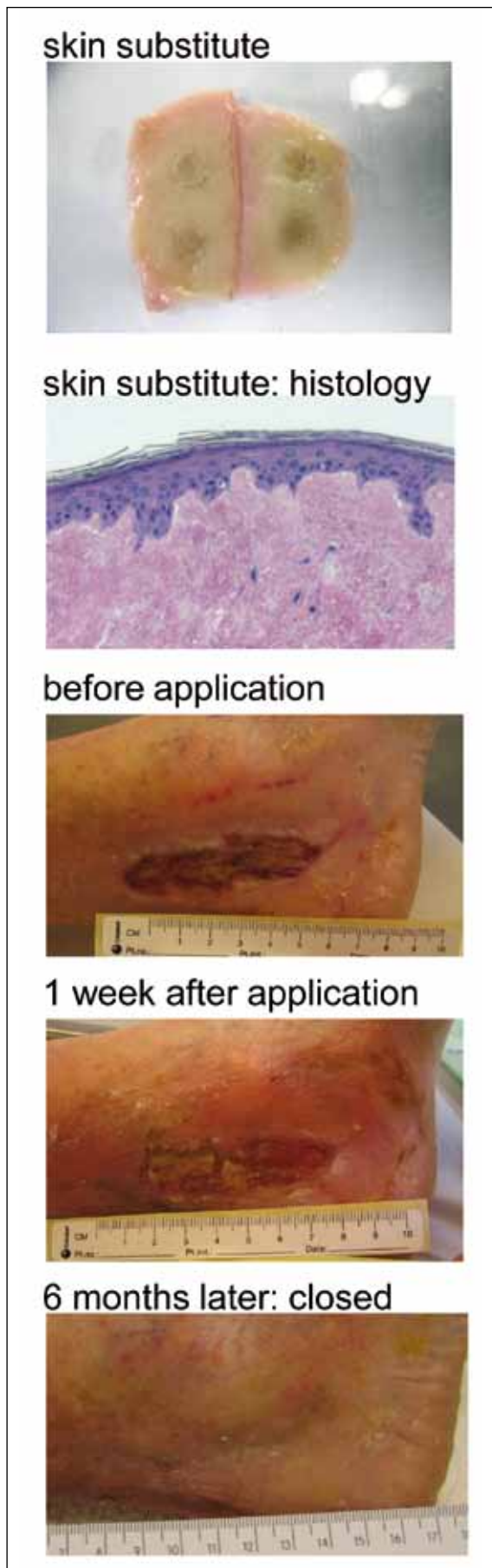


Figure 1. Skin substitute application: venous ulcer. We would like to acknowledge Drs M. Mooij and Ms S. Gauw, Centrum Oosterwal, Alkmaar.

*Summary of clinical data:* In an extended phase 1 clinical study carried out between 2004 and 2009, different types of ulcers were treated with the full thickness skin substitute in 7 Dutch centres.<sup>7,18</sup> In Press). The majority of the study group consisted of (arterio)venous ulcers, but also diabetic foot, decubitus, ulcers resulting from trauma wounds (major accidents, burns) or major surgery (abdominal) were included. The ulcers had no tendency to heal within a period of at least 12 weeks despite optimal therapy according to internationally accepted guidelines.<sup>8-13</sup> Size ranged from 1 cm<sup>2</sup> to 150 cm<sup>2</sup>; ulcer duration was more than 12 weeks therapy resistant to 32 years recurrent. Most patients were treated in the regular out-patient setting during their standard weekly appointment with the dermatologist or wound care nurse. Some were hospitalized for up to 10 days. The autologous skin substitute was placed without suturing onto the cleaned wound bed and held in place with wound dressings. In the recent retrospective study the safety and efficacy of the autologous, skin-substitute is described.<sup>18</sup> Of the 99 ulcers treated with the skin substitute, 2 minor/moderate possibly related adverse events were recorded. For 66 of the ulcers there was a follow-up time of 24 weeks after the single-skin substitute application and these ulcers were further assessed. For 66 ulcers, 84% showed complete healing or clear reduction in ulcer size. This retrospective analysis showed that skin-substitute provides a safe and successful treatment for particularly chronic ulcers of various origins. Currently a multi-centre randomized phase 2 clinical study is underway to confirm safety and efficacy of the full thickness living skin substitute for healing (arterio)venous leg ulcers compared to treatment with just the acellular donor dermis alone. For patient inclusion, the leg ulcer needs to be of (arterio)venous origin, existing for at least 12 weeks, size 1-40 cm<sup>2</sup> and less than 1 cm deep.

#### CULTURED KERATINOCYTES AND MELANOCYTES FOR IMPROVED SCAR FORMATION IN 3RD DEGREE BURNS

*The clinical problem:* In contrast to treating chronic wounds where the main challenge is to close a therapy resistant ulcer, the main challenge when treating a burn wound is to prevent adverse (hypertrophic) scar formation. A construct designed for treating ulcers should be very potent in secreting wound healing factors in addition to covering the wound so that the inert wound bed is transformed into a healing wound bed. However, when designing a construct for treating burns, over-activation of the wound bed needs to be avoided at all costs since this would lead to the formation of excessive granulation tissue formation which in turn would result in adverse scar formation.<sup>6,19,20</sup> With regards to the burn wound, the quality of the scar, normotrophic instead of hypertrophic, is extremely important. Therefore an entirely different construct has been developed to the full thickness skin substitute described above.

*The skin substitute:* The skin substitute developed for acute trauma and surgical induced wounds including 3<sup>rd</sup> degree burns consists of cultured epidermal keratinocytes and melanocytes in a collagen / elastin carrier (Matriderm®, dr. Suwelack Skin & Health Care, Billerbeck, Germany). Fibroblasts are absent in this construct since these cells secrete excessive potent wound healing factors when cultured together with keratinocytes.<sup>6</sup> A means to amplify large numbers of proliferating autologous epidermal cells (keratinocytes and melanocytes) and a means to easily transport and finally transfer the cells onto the wound bed was developed.<sup>21</sup> Large numbers of proliferating epidermal cells were generated within 10-14 days and seeded onto a three-dimensional matrix which enabled easy and stable transport of the epidermal cells for up to 24 hours under ambient conditions. The Matriderm matrix was also used since it is very easy for clinicians to handle the cultured epidermal cells during surgery. In a pre-clinical model it was shown that the epidermal cells could be transferred from Matriderm onto human acellular dermis during a period of 3 days and then regenerate a fully differentiated epidermis containing melanocytes on the human dermis.<sup>21</sup>

*Summary of clinical data:* In collaboration with the Association of Dutch Burns Centres a randomized controlled multicentre (3 Dutch Burns centres) study is nearing completion. For forty patients with deep burns, one burn area of 100 cm<sup>2</sup> was treated with the keratinocyte/ melanocyte construct placed on top of a split-thickness meshed autograph whilst a separate burn area of 100 cm<sup>2</sup> was treated with just the split-thickness meshed autograph. The primary readout parameter was "time to heal" and the secondary parameter was a detailed assessment of the scar quality. At the 3 month interim period, results looked promising and finalization of the study awaits the 1 year scar follow-up assessment. Importantly, no related adverse events have been recorded indicating that the keratinocyte/ melanocyte construct is safe to use.

### **EUROPEAN REGULATIONS FOR ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (ATMPs)**

Skin tissue engineering started to develop in the 1970s when Green and colleagues grew the first keratinocyte cultures for treating extensive 3<sup>rd</sup> degree burns.<sup>22</sup> Although life saving, these cultured keratinocytes did not prevent the formation of atrocious hypertrophic scars and were not successful in healing chronic therapy resistant open wounds. Therefore in 2006, Dept of Dermatology VUmc, in collaboration with her spin-off company A-skin BV, started to develop new tissue engineered therapies for healing difficult skin wounds. The 2 constructs described in detail above entered phase 1 clinical studies in 2006 and 2007 before there were any fixed regulations in Europe for tissue engineered products. Skin products were considered safe to use since they had already been used in one form or another for many years. Understandably, with

the huge momentum within Europe within the field of regenerative medicine for developing tissue engineered products and cell based therapies, some sort of regulation was required. In June 2007 a new law concerning safety and quality of human material was introduced (WVKL). This law stated that laboratories receiving and distributing human tissue had to be registered as an organ bank and fulfill the necessary quality standards with regards to handling human tissue which included receiving the tissue in a cleanroom facility. In order to meet these requirements, a cleanroom facility was built in the VUmc and we continued to treat our patients within the Netherlands. A-Skin became registered as an organ bank with IGZ in 2009. However already in Dec 2008 the most current and restricting law was introduced into Europe. This law is even stricter than the American FDA law meaning that current American skin products could not be introduced into Europe, including the FDA approved allogeneic skin substitute Apligraf. This law covered the donating, storing, distribution, culture and transport of tissue and is known as the guideline ATMPs. The law places tissue engineered products in the same category as drugs and furthermore does not distinguish between tissues. Our skin constructs are now classified under the same conditions as for example an embryonal stem cell therapy. This law had such an impact that translation of academic basic research to the clinic has been greatly inhibited in the Netherlands. For VUMC and A-Skin BV this meant that in order to continue to treat our patients the entire production procedure had to be now be carried out according to Good Manufacturing Production (GMP) guidelines. The culture medium had to be modified slightly, and the new clean room facility needed an extensive upgrade (grade A/B). In 2012, after an intensive and positive collaboration with the relevant Dutch regulatory bodies, A-Skin received her GMP certificate and permission from IGZ to produce tissue engineered skin products again. Currently ATMPs can only be used in a restricted clinical trial setting until safety and efficacy has been proven. Only then can hospital exemption can be requested from IGZ in order to treat patients within Dutch hospitals. Currently in addition to running the Phase 2 clinical study described above, A-Skin is requesting hospital exemption to be able to treat all therapy resistant ulcers which have been open for at least 12 weeks with the full thickness skin substitute and also to treat acute surgical and traumatic wounds with cultured keratinocytes and melanocytes.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

I would like to acknowledge dr. E.M. de Boer, dr. C. van Montfrans, dr. H.M. van den Hoogenband, prof. R.J. Scheper, drs. C. Blok from VU university medical centre Amsterdam, prof. E. Middelkoop and dr. M. Ulrich from the Association of Dutch Burns Centers, Beverwijk, The Netherlands for their valuable contribution to the clinical studies described in this manuscript.

## REFERENCE LIST

1. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, Lee TD, Cargill DI, Slade HB. Spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9846):977-85.
2. Limova M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes. *Surg Clin North Am* 2010;90(6):1237-55.
3. Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound-healing technologies. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010;100(5):385-94.
4. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999;7(4):201-7.
5. Jones JE, Nelson EA. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD001737.
6. Spiekstra SW, Breetveld M, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen* 2007;15(5):708-17.
7. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Kirtschig G, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006;155(2):267-74.
8. Campbell C, Parish LC. The decubitus ulcer: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(5):527-32.
9. Korber A, Klode J, Al-Benna S, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 14.
10. Mekkes JR, Loots MA, Wal AC van der, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003;148(3):388-401.
11. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):401-21.
12. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):381-6.
13. Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W. [Dermatological guideline efforts for 2007 in perspective]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(1):1-3.
14. Gonzalez-Consuegra RV, Verdu J. Quality of life in people with venous leg ulcers: an integrative review. *J Adv Nurs* 2011;67(5):926-44.
15. Purwins S, Herberger K, Debus ES, et al. Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *Int Wound J* 2010;7(2):97-102.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## SAMENVATTING

In dit review wordt het uitdagende, nieuwe onderzoeksgebied van de regeneratieve geneeskunde beschreven. De nadruk ligt op nieuwe ontwikkelingen (c.q. behandelingsmogelijkheden) voor de wondgenezing van de huid. Voor optimale genezing van de verschillende soorten wonden worden huidweefselproducten 'op maat' gekweekt. Twee voorbeelden worden uitgebreid toegelicht. Allereerst, een krachtig werkzaam, autoloog huidsubstituut van volledige dikte dat bestaat uit een gereconstrueerde epidermis, geplaatst op een dermis met fibroblasten. Hiermee bleken verschillende therapieresistente ulcera, zoals (arterio-)veneuze, decubitus en diabetische voet ulcera, en ulcera ten gevolge van traumawonden (zware ongevallen, brandwonden) of grote (buik-)operaties, veilig, dat wil zeggen zonder bijwerkingen, behandeld te kunnen worden. Uiteindelijk resulteerde dit bij de meeste patiënten in wondgenezing. Momenteel wordt er een fase 2-gerandomiseerde multicenterstudie uitgevoerd om de effectiviteit (werkzaamheid) van het autologe huidsubstituut vast te stellen. Het tweede product is speciaal ontwikkeld voor het behandelen van open trauma, inclusief brandwonden, en operatiewonden. Het bevat keratinocyten en melanocyten, maar geen fibroblasten. Naast het dichten van de wond heeft dit product de belangrijke eigenschap dat het zorgt voor vermindering van het granulatieweefsel wat verbetering van de uiteindelijke littekenkwaliteit bevordert. Een fase 1-studie zal binnenkort afgerond zijn. Het gebruik van gekweekte huidweefselproducten in klinische studies valt onder de huidige Europese regelgeving voor ATMPs (advanced therapy medicinal products). Hier belichten we ook wat voor een impact deze regelgeving heeft op de translationele wetenschapper die een Fase 1 klinische studie wilt starten.

## SUMMARY

In this review we introduce the exciting new field of regenerative medicine and tissue engineering. We focus on new developments for skin wound healing. Two examples are given on how tissue engineered constructs are being custom designed for optimal healing of different types of wounds. A potent autologous full thickness skin substitute (reconstructed epidermis on fibroblast populated dermis) has been shown to be safe for healing a variety of therapy resistant ulcers ((arterio)venous, decubitus, diabetic foot, and ulcers resulting from trauma wounds (major accidents, burns) or major surgery (abdominal). Currently a Phase 2 randomized multi-centre study is underway to confirm efficacy. A very different construct which is notably less potent has been developed for treating open traumatic (including burn) wounds and surgical wounds. This construct has been designed not only to speed up wound closure but importantly to reduce granulation tissue and therefore improve the final scar quality. It consists only of cultured keratinocytes and melanocytes – no fibroblasts are present. A phase 1 study is underway. Introducing tissue-engineered constructs into clinical studies requires full compliance with the current European regulations for advanced therapy medicinal products (ATMP). We also explain what this means for the translational scientist aiming to start a phase 1 clinical study.

## KEYWORDS

regenerative medicine – tissue engineering – skin – ulcer – burn – phase I

## CONFLICT OF INTEREST

Prof. S. Gibbs is shareholder and CSO of the VU university spin-off company A-Skin.



## DIAKLINIEK

# Een opmerkelijke zwelling van de buikwand en benen

**M. Bonny**

*Dermatoloog, Kortrijk*

*Correspondentieadres:*

*Michiel Bonny*

*E-mail: michiel.bonny@telenet.be*

Deze casus beschrijft een opmerkelijke zwelling van de benen en buikwand. Een 77-jarige patiënte presenteert zich met een hard, opvallend scherp begrensd oedeem van de buikwand caudaal van de navel en van de benen. Tevens is er een vasculaire stuwung met toegenomen vaattekening. Omdat er een tumorale pathologie vermoed wordt met lymfoveneuze compressie, wordt er een CT

gemaakt van het abdomen en het klein bekken die behalve het oedeem, negatief uitvalt.

Een biopsie van een harde zone op het abdomen brengt uiteindelijk de diagnose aan het licht van een intravasculair diffuus grootcellig B-cellymfoom. Staging aan de hand van een PET-CT en beenmergonderzoek kon geen andere haarden aantonen. Na drie cycli RCHOP ontstond een complete remissie die bestendig werd na zes cycli.

Een intravasculair diffuus grootcellig B-cellymfoom is een bijzondere variant van het meest voorkomende agressieve non-hodgkinlymfoom, namelijk het diffuus grootcellig B-non-hodgkinlymfoom. Een diffuus grootcellig lymfoom wordt behandeld met curatieve intentie met RCHOP21 als standaardchemotherapie.

# Een ongewone huiduitslag bij een psoriasispatiënt

**T. Hillary**

*ASO Dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Brussel*

*Correspondentieadres:*

*Tom Hillary*

*E-mail: tom.hillary@uzbrussel.be*

Een 55-jarige dame, bekend met psoriasis en psoriatische artritis wordt op de poli gezien op verzoek van de reumatologen. De patiënte ontwikkelde de dagen ervoor progressief uitbreidende, jeukende letsels ter hoogte van het gelaat, presternaal en de schouders. De patiënte voelt zich, afgezien van enige vermoeid-

heid, goed. De gewrichtsklachten zijn goed gecontroleerd met Ledertrexate (methotrexaat) en Arava (leflunomide). Sporadisch wordt bijkomend Zaldiar (tramadol + paracetamol) ingenomen.

Bij klinisch onderzoek zien we een geïndureerde, annulaire erythemateuze nodulopapulaire eruptie ter hoogte van de wangen, de neus, presternaal en de schouders. De patiënte heeft geen oogklachten.

Histologisch materiaal wordt afgenomen: we zien epidermaal zeldzame apoptotische keratinocyten en focaal vacuolisatie van de basale cellaag. Er is een belangrijk dermaal perivasculair en peri-adnexieel



Figuur 1. Voor behandeling.



Figuur 2. Na behandeling.

lymfocytair infiltraat met een sporadische eosinofiel. Direct Immunofluorescentieonderzoek is negatief.

We vinden een verhoogde titer kernantilichamen (1/1280), die de daaropvolgende weken verder doorstijgt (1/5120). Eveneens vinden we een verhoogde bezinkingssnelheid (57mm/h).

Op grond van de klinische bevindingen, het licht-microscopisch onderzoek en biochemische onderzoeken weerhouden we de diagnose van medicamenteus (leflunomide) geïnduceerde subacute

cutane lupus erythematosus, zoals in de literatuur reeds beschreven werd.<sup>1</sup>

Leflunomide werd stopgezet. De huidletsels klaarden in de daarop volgende weken op onder lokale corticoïdtherapie. De titer antikernantilichaam daalt eveneens progressief.

#### LITERATUUR

1. Chan et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus precipitated by leflunomide; *Clin Exp Dermatol* 2005;30(6):724.

## Verruceuze plaques in de liezen

D.J. Kadouch<sup>1</sup>, M.V. Starink<sup>2</sup>, J.R. Mekkes<sup>3</sup>

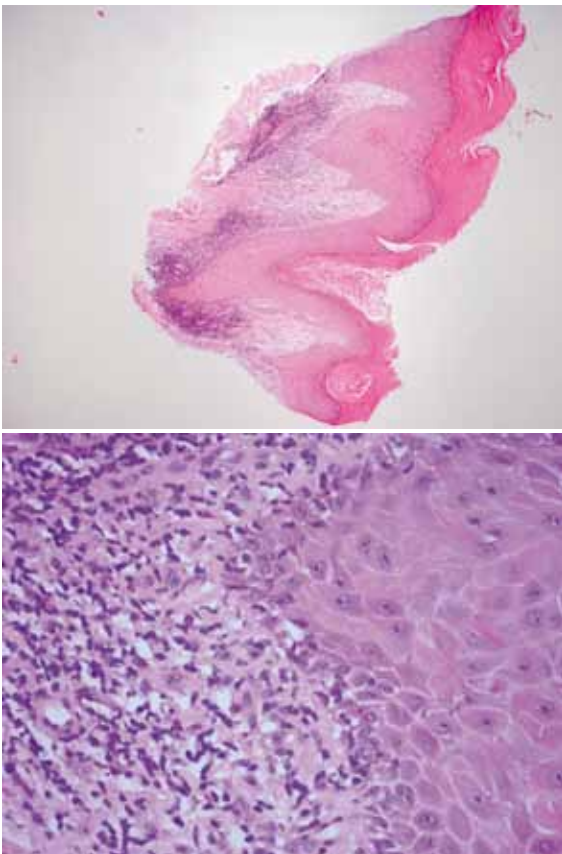
- <sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- <sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- <sup>3</sup> Dermatoloog (opleider), afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:  
D.J. Kadouch  
AMC  
Afdeling Dermatologie  
Meibergdreef 9  
1100 DD Amsterdam  
Telefoon +31 20 5667733  
Fax +31 20 5669152  
Email: d.j.kadouch@amc.uva.nl

Een 66-jarige patiënt werd op de polikliniek gezien wegens al jaren bestaande ontstekingen in de liezen. Eerdere beoordeling en aanvullend histologisch onderzoek vonden plaats in twee andere dermatologische centra. Patiënt werd verwezen onder verdenking van hidradenitis suppurativa. Patiënt had geen jeukklachten of ontstekingen elders en werd ten tijde van presentatie al enkele maanden behandeld met doxycycline 100 mg tweemaal daags zonder goed effect. Volgens patiënt zouden de klachten zijn ontstaan na behandeling van een prostaatacarcinoom door middel van brachytherapie in 2011. De overige voorgeschiedenis vermeldt coeliakie en psoriasis vulgaris. Patiënt heeft niet recent de tropen bezocht. Bij inspectie van de liezen werden beiderzijds, doorlopend tot het perineum, scherp begrensde erythematuze, verruceuze plaques gezien met aan



Figuur 1. Rechterlies: grove scherp begrensde erythema-teuze, verruceuze plaques.



Figuur 2. Huidbiopt rechterlies (haematoxyline-eosine-kleuring): histopathologisch beeld van lichen planus hypertrophicus.

rechterzijde erosies. Er waren geen tekenen van actieve ontsteking. Bij palpaties voelden de plaques vast-elastisch aan (figuur 1). Bij overig dermatologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden van de nagels, haren en slijmvliezen.

Onder de klinische differentiële diagnose van plaveiselcelcarcinoom, verruceus carcinoom, extramammaire Paget, reuzencondylomen, hidradenitis suppurativa, langerhanscelhistiocytose, atypische mycobacteriële infectie, diepe mycose en lichen



Figuur 3. Rechterlies: resultaat na zes weken topisch clobetasolzalf volgens schema.

planus hypertrophicus, werd er breed aanvullend onderzoek ingezet middels huidbiopten, diagnostische excisie, kweekbiopt voor mycosen, kweekbiopt voor atypische mycobacteriën en een banale kweek. Geen van alle was conclusief voor de eerdere verdenking hidradenitis suppurativa. De kweekbiopten op mycosen en atypische mycobacteriën waren negatief. In de banale kweek werden *Streptococcus haemolyticus* groep G (wat), *Pseudomonas aeruginosa* (wat), *Pseudomonas aeruginosa* (wat), huidflora (wat) gevonden. Klinisch leek er geen sprake van een chronische bacteriële ontsteking. Aanvullend histologisch onderzoek van een eerste diagnostische excisie toonde een chronische, granulerende en deels actieve, erosieve ontsteking met pseudo-epitheliomateuze hyperplasie zonder epitheeldysplasie. Bij het herhalen van aanvullend histologisch onderzoek door middel van een 3 mm intralesionaal huidbiopt werd een hyperplastische epidermis gezien met orthokeratotische hyperkeratose en opvallende hypergranulose. Dermaal werd een dicht subepidermaal ontstekingsinfiltraat gezien, dat met name in de toppen van de retelijsten overgreep op de epidermis, waarbij enkele apoptotische keratinocyten werden gezien. Dit beeld kan goed passen bij lichen planus hypertrophicus (figuur 2). Na het stellen van de diagnose werd gestopt met doxycycline 100 mg zdd en gestart met clobetasolzalf idd gedurende zes weken. De huidklachten in de liezen verminderden hierop sterk (figuur 3).

## BESPREKING

Lichen planus is een benigne huidaandoening gekenmerkt door een aspecifiek chronisch inflammatieproces dat leidt tot destructie van de basale laag van het epitheel. Het huidbeeld wordt klinisch gekenmerkt door jeukende, vlakke glanzende polygonale papels, miliair tot lenticulair groot, rood tot roodpaars. Tevens kan er sprake zijn van het köbnerfenomeen. De diagnose kan worden gesteld op basis van het klinisch beeld waarbij aandacht moet worden besteed aan alle potentieel betrokken gebieden van de huid, waaronder de slijmvliezen, nagels en haren.<sup>1</sup>

De hypertrofische of verruceuze variant van lichen planus, genaamd lichen planus hypertrophicus, bestaat uit hard aanvoelende, roodbruine laesies, al dan niet met een verruceus aspect en heeft als voorkeurslocatie de pretibiale zijde van de onderbenen. Vaak persisteren de laesies jaren en kan er na genezing hyperpigmentatie, verlittekening en mogelijk enige atrofie overblijven.<sup>2</sup>

Net als bij 'reguliere' lichen planus, is de etiologie van de hypertrofische variant onbekend. In onze casus gaf aanvullend histopathologisch onderzoek van meerdere huidbiopten en een diagnostische excisie geen aanwijzingen voor dysplasie. Er wordt echter geadviseerd om maligniteit te overwegen bij het ontstaan van proliferatieve gebieden in laesies van lichen planus hypertrophicus.<sup>3</sup> Daarnaast gaf patiënt aan dat de klachten mogelijk waren begonnen na brachytherapie van een prostaatacarcinoom in

2011. Na overleg met de behandeld radiotherapeut werd deze werkdiagnose echter zeer onwaarschijnlijk geacht vanwege de gebruikte apparatuur en technieken.

Behandeling kan bestaan uit topische of intralesionale corticosteroiden dan wel cryotherapie.

#### LITERATUUR

1. Cleach L le, Chosidow O. *Clinical practice. Lichen Planus. N Engl J Med* 2012;23:366(8):723-32.
2. Castaño E, López-Ríos F, Alvarez-Fernández JG, Rodríguez-Peralto JL, Iglesias L. *Verrucous carcinoma in association with hypertrophic lichen planus. Clin Exp Dermatol* 1997;22(1):23-5.
3. Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. *Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):745-6.

#### SAMENVATTING

Een 66-jarige man is sinds 2011 zonder resultaat behandeld met systemische antibiotica vanwege uitgebreide, ontstoken verruceuze plaques in de liezen. De klachten zijn mogelijk ontstaan na brachytherapie van een prostaatacarcinoom. In mei 2013 wordt de diagnose lichen planus hypertrophicus gesteld. Na zes weken topisch clobetasol-zalf verdwijnen de laesies als sneeuw voor de zon.

#### TREFWOORDEN

verruceuze plaques – histopathologie – lichen planus hypertrophicus

#### SUMMARY

A 66-year-old man has been treated with systemic antibiotics since 2011 in an attempt to treat locally

inflamed verrucous plaques in the groin area without success. The complaints might have started after brachytherapy of prostate carcinoma. In May 2013 the diagnosis hypertrophic lichen planus was made. After 6 weeks of topical clobetasol treatment regression of the lesions was observed.

#### KEYWORDS

verruccous plaques – histopathology – lichen planus hypertrophicus

#### GEMELDE (FINANCËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

# Familiair voorkomen van gedissemineerde jeukende papels

E.J. Mendels<sup>1</sup>, P. van den Akker<sup>2</sup>, R. van Doorn<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Huidziekte, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Elodie Mendels

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

#### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 31-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met sinds de kinderleeftijd jeukende huidafwijkingen over het gehele lichaam verspreid, hetgeen was geduid als constitutioneel eczeem. Patiënte had een atopische constitutie en was bekend met allergische rhinitis en astma. Haar voorgeschiedenis was verder blanco en zij gebruikte geen medicijnen. Navraag leerde dat verscheidene familieleden – waaronder haar zus, vader, opa, tante



*Figuur 1a. Linkerarm: een monomorf beeld van multipele 1-3 mm grote vlakke papels.*



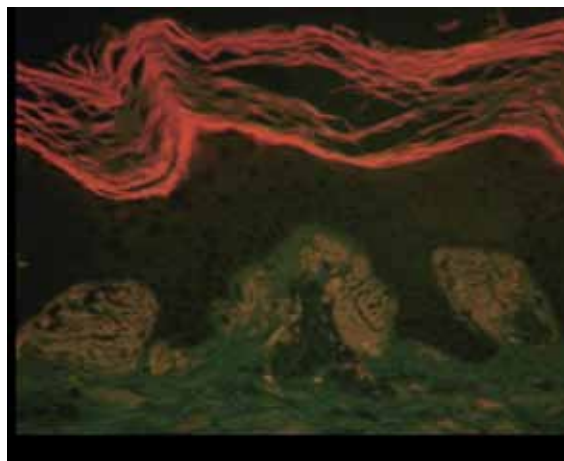
*Figuur 1b. Linkerbeen: kliniek zoals figuur 1a.*

en waarschijnlijk enkele neven en nichten – soortgelijke huidafwijkingen hadden. Behandeling van de huidafwijkingen met topicale corticosteroiden en UVB-lichttherapie had onvoldoende effect gehad. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij gedissemineerd over het lichaam, met name op de buik en onderste extremiteiten, een monomorf beeld van multipele scherp begrensde 1-3 mm grote vlakke huidkleurige tot licht gepigmenteerde, grotendeels hyperkeratotische papels (figuur 1a en b). Het aspect en distributie van de huidafwijkingen, alsmede het voorkomen van soortgelijke huidafwijkingen bij meerdere familieleden, deed ons besluiten de diagnose constitutioneel eczeem te heroverwegen. Voor de differentiële diagnose werd onder meer lichen planus, papuleuze mucinose, lichen amyloidosus of lichen myxoedematosus overwogen. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie afgenomen van het bovenbeen toonde epidermale acanthose, hyperkeratose en enkele collecties van apoptotische keratinocyten hoog in de dermis. Een aanvullende congroodkleuring toonde deposities van amyloïdmateriaal in de papillaire dermis (figuur 2). Derhalve werd bij patiënte aan een cutane vorm van amyloïdose gedacht.

## BESPREKING

Amyloïdose is de verzamelnaam van een groep zeldzame stapelingsziekten met onbekende oorzaak, die wordt gekenmerkt door afzetting van onoplosbaar aggregaat van lichaamseigen eiwitten, ofwel amyloïd, in een of meerdere weefsels en/of organen.

Dit kan leiden tot weefsel- en/of orgaanfunctie.<sup>1</sup> Er zijn bij de mens zeker 23 verschillende eiwitten bekend die in vivo kunnen aggregeren tot amyloïd. Amyloïd bestaat uit een 'variabel' deel, het voorlopereiwit, en een niet-variabel deel. Het voorlopereiwit kenmerkt het type amyloïdose. De groep amyloïdosen wordt verder ingedeeld in systemische, waaronder primaire systemische myeloomgeassocieerde amyloïdose, en gelokaliseerde (orgaanspecifieke) vormen, zoals primair gelokaliseerde cutane amyloïdose, waaraan werd gedacht bij patiënte. Primair gelokaliseerde cutane amyloïdose wordt gekenmerkt door deposities van amyloïd in de huid,



*Figuur 2. Congroodkleuring laat met gepolariseerd licht subepidermale deposities zien van amyloïd (appeltjesgroen).*

zonder dat er sprake is van een andere huidziekte of systemische aandoening die met deze deposities in verband gebracht kan worden. Dit ziektebeeld kan worden onderverdeeld in drie groepen, die verschillen in pathofysiologie, kliniek, histopathologie en prognose. De eerste groep is nodulaire amyloïdose: een zeldzame vorm bestaande uit geïndureerde plaques en noduli die niet jeuken, met name op de romp of extremiteiten. Het amyloïd ontstaat hierbij uit lichte ketens van immunoglobulinen, die in de huidafwijking zelf worden geproduceerd. Soms gaat nodulaire amyloïdose na jaren over in een systemische vorm. De tweede groep, die vaker voorkomt dan nodulaire amyloïdose en waarbij jeuk de hoofdrol speelt, bestaat uit een spectrum van maculeuze amyloïdose, lichen amyloïdosus en bifasische amyloïdose. Deze tonen respectievelijk gelokaliseerde gehyperpigmenteerde maculae (vooral op de rug), huidkleurige tot gehyperpigmenteerde papels (vooral op de strekzijde van de extremiteiten) of een mengvorm. Het ziektebeeld begint meestal in de vijfde tot zesde decade en wordt vooral in Azië, het Midden-Oosten en Latijns-Amerika gezien. Waarschijnlijk speelt keratine afkomstig uit apoptotische basale keratinocyten hierbij de bron van het amyloïd, daarom wordt het amyloïd K genoemd.<sup>1</sup> Er wordt gedacht dat dit proces in gang wordt gezet door beschadiging van de epidermis door chronisch krabben als gevolg van de jeuk. Het is overigens onduidelijk waarom niet alle patiënten die chronisch krabben amyloïddeposities in de huid ontwikkelen en ook waarom bij sommigen amyloïd kan worden aangetoond zonder dat er frequent gekrabbd wordt.

Ongeveer 10% van de patiënten die zich presenteren met een maculeuze amyloïdose of lichen amyloïdosus valt binnen de derde groep: familiale primair gelokaliseerde cutane amyloïdose.

Wegens een positieve familieanamnese voor identieke jeukende huidafwijkingen werd bij patiënte genetisch onderzoek verricht in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Dit toonde een heterozygote missense mutatie (c.1891G>T) in het OSMR-gen leidende tot substitutie van een leucine voor een valine op positie 631 (p.Val631Leu). De diagnose familiale primair gelokaliseerde cutane amyloïdose (FPGCA) werd hiermee gesteld.<sup>2</sup> FPGCA is een autosomaal dominant overervende aandoening. Het ziektebeeld uit zich vanaf de eerste tot tweede decade met jeuk en daaropvolgend een gedissemineerd of in sommige gevallen gelokaliseerd monomorf beeld van sterk jeukende, 1-3 mm grote hyperkeratotische papels. Het aspect van de huidafwijkingen is gelijkend aan lichen amyloïdosus, maar kan ook het beeld van maculeuze of bifasische amyloïdose vertonen. Zeker op kinderleeftijd kan het moeilijk zijn FPGCA te onderscheiden van constitutioneel eczeem. Verder hebben patiënten frequent een atopische constitutie, net als patiënte. Ook werd onlangs beschreven dat constitutioneel eczeem vaker voorkomt bij patiënten met (F)PGCA.<sup>3</sup>

Over het pathomechanisme van FPGCA is onlangs meer bekend geworden.<sup>4,5</sup> Het OSMR-gen dat gemuteerd is bij deze aandoening is gelegen op chromosoom 5 en codeert voor de oncostatine M-receptor- $\beta$ -unit (OSMR- $\beta$ ), dat een bestanddeel is van zowel de OSM type-II-receptor als de interleukine(IL)-31-receptor. Het ligand voor deze receptoren is respectievelijk oncostatine M en IL-31. De beschreven pathogene mutaties leiden tot aminozuur substituties in een van de functionele extracellulaire fibronectine type III-domeinen van OSMR- $\beta$ . De aminozuursubstitutie aangetroffen bij patiënte en haar familie was niet eerder beschreven.<sup>2</sup> Het tweede gen dat gemuteerd kan zijn bij patiënten met FPGCA is IL-31-RA. Dit gen codeert de IL-31-receptor  $\alpha$ , dat samen met OSMR- $\beta$  de IL-31-receptor vormt. Beide genen betrokken bij deze erfelijke vorm van amyloïdose coderen derhalve voor een component van de IL-31-receptor. Gedacht wordt dat de mutaties in OSMR- $\beta$  zorgen voor inhibitie van receptordimerisatie van de IL-31-receptor en de OSM-type-II-receptor waarvan dit eiwit onderdeel is. Verminderde functie van deze receptoren zou resulteren in toegenomen apoptose van basale keratinocyten en uiteindelijk vorming van amyloïd. Interessant is verder om te vermelden dat het ligand IL-31 een hoofdrol speelt bij het ontstaan van pruritus. Voorts is bewezen dat antilichamen gericht tegen IL-31 jeuk kunnen reduceren in diermodellen en in patiënten met atopisch eczeem. Het is echter paradoxaal dat een afgenomen IL-31-receptorfunctie bij FPGCA juist met pruritus gepaard gaat. De rol van de IL-31-receptor en de relatie van pruritus en amyloïddeposities in de pathogenese van FPGCA wordt nog niet volledig begrepen.

## BEHANDELING

Helaas is er geen effectieve therapie voor FPGCA bekend. In de literatuur worden diverse therapieën beschreven voor primair gelokaliseerde cutane amyloïdose, waaronder topicale corticosteroiden en immunomodulatoren, lichttherapie, dermabrasie, Nd:YAG laser, pulsed dye laser, systemische retinoiden, cyclofosfamide, thalidomide en ciclosporine. Bij FPGCA kunnen deze opties op proef worden gestart. Diverse topicale middelen, UVB- en UVA-1-lichttherapie en lasertherapie boden onvoldoende effect bij patiënte. Tot slot worden enkele systemische middelen tegen pruritus genoemd in de literatuur, waaronder gabapentine. In de toekomst zouden hierbij IL-31-antagonisten wellicht nieuwe kansen kunnen bieden.

## CONCLUSIE

Concluderend zou bij patiënten met jeukende papuleuze huidafwijkingen een vorm van primair gelokaliseerde cutane amyloïdose overwogen kunnen worden. Bij histopathologisch bewezen primair gelokaliseerde cutane amyloïdose is het zinvol

te vragen naar de familieanamnese. Tot slot kan het doorgronden van de rol van IL-31-receptor bij familiair gelokaliseerde cutane amyloïdose nieuwe inzichten bieden in het mechanisme van pruritus en amyloïdovorming in de huid.

## LITERATUUR

1. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:208-19.
2. Tanaka A, Lai-Cheong JE, Akker PC van den, Nagy N, Millington G, Diercks GF, et al. The molecular pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;19(5):416-23.
3. Chia B, Tan A, Tey HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013 Mar 12.
4. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, Palisson F, Hide M, McGrath JA. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 2009;161(6):1217-24.
5. Arita K, South AP, Hans-Filho G, Sakuma TH, Lai-Cheong J, Clements S, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet* 2008;82(1):73.

## SAMENVATTING

Een 31-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met sinds de kinderleeftijd jeukende huidkleurige papels verspreid over het gehele lichaam. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toonde deposities van amyloïd in de papillaire dermis. In verband met het voorkomen hiervan bij meerdere familieleden werd familiaire primair gelokaliseerde cutane amyloïdose overwogen. Genetisch onderzoek toonde een heterozygote mutatie in het OSMR-gen (p.Val631Leu) aan en bevestigde de diagnose. Dit gen codeert voor oncostatine M-receptor- $\beta$ -unit (OSMR- $\beta$ ), dat een bestanddeel is van zowel de OSM-type-II-receptor als de interleukine(IL)-31-receptor. Verondersteld wordt dat de mutaties in OSMR- $\beta$  leiden tot afgenomen receptordimerisatie van zowel de OSM-type II-receptor als de IL-31-receptor waarvan dit eiwit onderdeel is. Verminderde functie van deze receptoren zou resulteren in toegenomen apoptose van basale keratinocyten en uiteindelijk vorming van amyloïd. Interessant is verder om te vermelden dat het ligand IL-31 een hoofdrol speelt bij het ontstaan van pruritus. Helaas is er geen effectieve therapie bekend. In de toekomst zouden IL-31-antagonisten wellicht een therapeutische optie kunnen vormen.

## TREFWOORDEN

familiaire primair gelokaliseerde cutane amyloïdose – OSMR gen – IL-31

## ABSTRACT

A 31-year-old woman presented with pruritic skin coloured papules on her body since her childhood. Histopathological examination of a skin biopsy showed amyloid deposits in the papillary dermis. Because several relatives had similar skin lesions, a diagnosis of familial primary cutaneous amyloidosis was considered. Genetic analysis showed a heterozygous missense mutation in the OSMR gene (p.Val631Leu). This gene encodes the oncostatin M-receptor  $\beta$  unit (OSMR- $\beta$ ), which is a component of both the OSM type II receptor and the Interleukin-31 receptors. The mutation affects one of the extracellular fibronectin type III-like domains of OSMR- $\beta$ , which consequently fails to heterodimerize with its partners upon ligand binding. Presumably, this results in impaired OSM and IL-31 signalling, which in turn would induce pruritus. The precise mechanism however has not been fully elucidated. The associated increase in keratinocyte apoptosis is thought to lead to accumulation of degenerate keratinous material, which serves as a source of amyloid. Interestingly, the IL-31R ligand, IL-31, has shown to be a key cytokine underlying various pruritic dermatoses. Unfortunately, there is no effective treatment for primary localized cutaneous amyloidosis. Perhaps IL-31 antagonists could be a future therapy.

## KEYWORDS

familial primary localized cutaneous amyloidosis – OSMR – IL-31

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

# Rood pigment: de grote boosdoener in tattoos

C. Naeyaert<sup>1</sup>, C. De Cuyper<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ASO Dermatologie, UZ Gent

<sup>2</sup> Dermatologie, AZ Sint Jan, Brugge

Correspondentieadres:

Charlotte Naeyaert

E-mail: [Charlotte.naeyaert@ugent.be](mailto:Charlotte.naeyaert@ugent.be)

Een 50-jarige man, doorverwezen door dr. K. Vandebossche, ontwikkelde na zonblootstelling een nodulaire huidreactie in de rode component van een tattoo van vijf jaar oud op de linkerbovenarm met een veralgemeende eczeemreactie op de bovenste extremiteiten. Klinisch waren er geen argumenten voor systeemlijden. Biopsie toonde een vreemdlichaamreactie. Patchtesten waren negatief voor nikkel, cobalt, chroom en PPD en azo-kleurstoffen. Er was een positieve patchtest voor perubalsem en parabeenmix. De reactie op mercurochroom was zwak, zonder duidelijke vesiculeuze reactie. Therapie met corticosteroiden, cyclosporine en 532nm Q-switch-laser was ondoeltreffend. Een tweede punchbiopsie toonde een dense granulomateuze dermatitis, sarcoïdlike met ingesloten rood pigment en meerkernige reuzencellen. Atypische mycobacteriën konden niet aangetoond worden. Cultuur van etter uit spontane nodulaire ulceraties, toonde *Streptococcus dysgalactiae*. Met lokale en systemische antibiotica, lokale corticosteroiden en zonprotectie was er een gedeeltelijke regressie van de letsels. De resterende granulomen werden met dermabrasie verwijderd.

## DISCUSSIE

Een tatoeage is een permanente tekening op de huid die ontstaat door dermale injectie van pigment. Vroeger werd gebruikgemaakt van anorganische pigmenten die zware metalen zoals kwik, chroom of cadmium bevatten. Tegenwoordig bestaan tatoeage-inkten uit variabele suspensies van metalen, organische kleurstoffen zoals azo- of polycyclische pigmenten en additieven. Deze pigmenten zijn potentiële allergenen en carcinogenen.<sup>1</sup> Tatoeagegeïnduceerde complicaties zijn weinig frequent en doorgaans beperkt tot de getatoeëerde zone. Historisch gezien treden de meeste reacties op in het rode tattoo pigment, toegeschreven aan hypersensitiviteit voor kwik. Patchtesten voor rood



Figuur 1. Granulomateuze reactie met eczeem in rode tattoo.

pigment en voor de individuele metaalcomponenten zijn vaak negatief. Ondanks de omschakeling van kwik naar azo-pigmenten en ftalocyanines blijven reacties in het rode pigment voorkomen.<sup>1</sup> Identificatie van het causale allergeen is moeilijk door de variabele inksamenstelling, intradermale injectie en beïnvloedende factoren zoals trauma of zonblootstelling. Fotogeïnduceerde reacties manifesteren zich ook soms in tatoeages met geel en rood pigment door de aanwezigheid van cadmiumsulfide.<sup>2</sup> Sommige auteurs suggereren dat patchtesten ontoereikend zijn voor het achterhalen van hypersensitiviteitsreacties op tattoo pigment. Fotodecompositie van de pigmenten zou mogelijk tot haptenvorming kunnen leiden en allergische reacties uitlokken.



Drie categorieën van tattooëgeïnduceerde complicaties worden onderscheiden: inflammatoire, infectieuze en tumorale complicaties. Inflammatoire reacties kunnen acuut optreden, secundair op de injectie van pigment, of na een variabel tijdsinterval. Histologisch differentieert men eczematuze, lichenoid, granulomateuze en pseudolymfomateuze reacties.<sup>1,2</sup>

Lichenoid reacties zijn de frequentste tattooëgeïnduceerde complicaties en worden gezien als een vorm van vertraagde hypersensitiviteitsreactie. Ze treden voornamelijk op in rood pigment en zijn klinisch en histologisch moeilijk te onderscheiden van lichen planus.<sup>2</sup>

Granulomateuze reacties presenteren zich histologisch als een vreemdlichaamreactie met verscheidene pigmentbevattende reuzencellen of als een hypersensitiviteitsreactie met slechts enkele reuzencellen. Minder frequent zijn sarcoïdoselike reacties. Granulomen kunnen zowel specifiek als een uiting van systemische sarcoïdose zijn. Verdere onderzoeken zijn daarom noodzakelijk.<sup>1</sup> Differentieel diagnostisch moet ook gedacht worden aan inoculatie met atypische mycobacteriën.

Pseudolymfomateuze reacties zijn zeldzaam en meestal secundair aan de applicatie van rood pigment. Andere zeldzame complicaties in rood tattoo pigment zijn vasculitis, sclerodermalike reactie en pseudo-epitheliomateuze hyperplasie.<sup>1</sup>

Infecties in tatoeages hebben meerdere mogelijke oorzaken. Vooreerst kan de tatoeage-inkt gecontamineerd zijn, vooral met bacteriële pathogenen. Door inadequate desinfectie kunnen residuele pathogenen de huid tijdens het tatoeëren binnendringen. Ook tijdens het wondhelingsproces kan surinfectie optreden. Het optreden van huidtumoren en precancerosen in een tattoo is meestal co-incidenteel.<sup>1</sup>

### SAMENVATTING

Tatoeages kennen een toegenomen populariteit, maar blijven niet zonder gevaar. Inflammatoire en infectieuze complicaties zijn bekend. Verschillende histologische reactiepatronen worden beschreven. Reacties op het rode pigment zijn het meest frequent. We beschrijven een 50-jarige patiënt met ontwikkeling van een nodulaire huidreactie, na zonblootstelling, in de rode component van een tatoeage van vijf jaar oud met veralgemeende eczeemreactie. Histologie toont een granulomateuze vreemdlichaamreactie. *Streptococcus dysgalactiae* werd gekweekt. Antibiotica, topische corticoiden en zonprotectie waren effectief.

### TREFWOORDEN

rood pigment – tatoeage – granulomateuze bijwerkingen



Figuur 2. Regressie van het eczeem en afname van de granulomen.

### LITERATUUR

1. Wenzel SM, Rittmann I, Landthaler M, Baumler W. Adverse reactions after tattooing: review of the literature and comparison to results of a survey. *Dermatology* 2013;226(2):138-47.
2. Mortimer NJ, Chave TA, Johnston GA. Red tattoo reactions. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):508-10.

### SUMMARY

Tattoos, despite gaining popularity, are not always without complications. Inflammatory and infectious complications are common. Many of the inflammatory reactions occur with red pigment. Different histological patterns are possible. We describe a 50-year old man who developed a nodular and eczematous skin reaction, after sun exposure in the red component of a 5-year old tattoo. Histology showed a granulomatous infiltrate. *Streptococcus dysgalactiae* was cultured. Treatment with antibiotics, topical corticosteroids and sun protection showed a favorable response.

### KEYWORDS

red pigment – tattoo – granulomatous complications

# Vitiligo als paraneoplastisch fenomeen?

S. van de Vliet<sup>1</sup>, A. Wolkerstorfer<sup>2</sup>, M.W. Bekkenk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Anios dermatologie, afdeling Dermatologie/SNIP, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/SNIP, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/SNIP, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Mohs Klinieken, Amsterdam

Correspondentieadres:

S. van de Vliet

Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen

Afdeling Dermatologie

Meibergdreef 9

1100 DD Amsterdam

E-mail: [infosnip@amc.nl](mailto:infosnip@amc.nl)

Het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen ziet jaarlijks ongeveer vierhonderd nieuwe patiënten met vitiligo. Regelmatig betreft het een second opinion vanwege atypische presentatie, snelle progressie of therapieresistentie van de vitiligo.

## CASUS

Een 67-jarige man bezocht onze polikliniek voor een second opinion vanwege snel uitbreidende vitiligo. Vier maanden geleden bemerkte hij na een zonverbranding witte vlekken op de armen. Binnen



Figuur 1. Matig tot scherp begrensde confluerende depigmentaties waarbij aan de randen opvallend veel miliaire tot lenticulaire hypopigmentaties te zien zijn.



Figuur 2. Klinisch beeld bij presentatie.

enkele maanden zag de patiënt een snelle toename in omvang en grootte.

De voorgeschiedenis van de man betrof een zonlichtovergevoeligheid, de familieanamnese was negatief voor vitiligo en borstkanker. Hij gebruikte geen medicatie.

Bij lichamelijk onderzoek werden in het gelaat, op armen, benen en romp scherp begrensde, deels confluerende, gedepigmenteerde maculae gezien. Ter plaatse van de rechtertepel zagen we een tumor van 4 cm doorsnede, centraal crusteus met een opgeworpen rand. Dermatoscopisch werden geen dots, globuli of pigmentnetwerk gezien. In de rechtermamma was een vast aanvoelende tumor van 6 cm palpabel, vastzittend aan het onderliggend spierweefsel. Locoregionaal werden geen vergrote lymfklieren gepalpeerd.

Bij navraag kon de patiënt zich herinneren de borst een paar maanden eerder gestoten te hebben. Dit was opvallend pijnlijk, waarna een korst ontstond. Aangezien diagnostische excisie een te groot defect zou opleveren, werd na overleg met een oncologisch chirurg besloten een tweetal bipten af te nemen. Het biopt toonde in de dermis een tumor die groeide in kleine, sprieterige veldjes met deels enige acinaire rangschikking. De tumorcellen toonden uitgebreide polymorfie, hyperchromasie en prominente nucleoli. Met aanvullende kleuringen werd een melanoom uitgesloten en een ductaal mammacarcinoom bevestigd. Concluderend betrof het een lokalisatie van een ductaal adenocarcinoom, oestrogenreceptorpositief, progesteronreceptor- en HER2Neu-negatief.

Patiënt werd verwezen naar het Erasmus MC - Daniel Den Hoed te Rotterdam. Bij echografisch en histologisch onderzoek werden lymfkliermetastasen in de rechteroksel vastgesteld.

## BESPREKING

Als oorzaak van vitiligo wordt uitgegaan van een auto-immuunreactie tegen de pigmentcellen. In het kader van melanoom is beschreven dat vitiligoachtige afwijkingen kunnen ontstaan. Dit fenomeen wordt melanoma associated leukoderma (MAL) genoemd<sup>1</sup> en ontstaat waarschijnlijk door een opgewekte immuunrespons tegen de (maligne) melanocyten.<sup>1</sup> Vitiligo die ontstaat in het kader van (behandeling van) een melanoom zou zelfs een positieve prognostische factor zijn bij stadium III- en IV-melanoom.<sup>2</sup> Het klinisch beeld van een dergelijk MAL is vaak atypisch vanwege beloop en morfologisch beeld.

Bij deze patiënt viel naast de snelle progressie op dat er met name op de armen tientallen miliair tot lenticulair grote gedepigmenteerde maculae aanwezig waren. Aanvankelijk werd bij deze casus gedacht aan een lokalisatie van een maligne melanoom bij de tepel en een MAL. Verrassenderwijs bleek het echter een mammacarcinoom te betreffen.

Geschat wordt dat 1% van de wereldbevolking aan vitiligo lijdt. Door deze hoge prevalentie is het niet onwaarschijnlijk dat een deel van deze patiënten in de loop van het leven een maligniteit ontwikkelt. Er is geen aangetoonde relatie tussen vitiligo en andere maligniteiten dan melanoom.

In de literatuur worden enkele casus beschreven van patiënten bij wie een late-onset vitiligo mogelijk in relatie staat met een oesophagaal<sup>3</sup>- en maag-adenocarcinoom.<sup>4</sup>

In onze casus valt de tijdsrelatie tussen het snelle beloop van de vitiligo en het ontdekken van de mammatumor op. Zodoende lijkt er in deze casus wel degelijk een relatie te zijn tussen het optreden van de vitiligo en de maligniteit.

Het verdient dan ook de aanbeveling om bij een patiënt met een klinisch atypische vitiligo of een



Figuur 3. Tumor ter plaatse van de tepel, waarbij de zwarte stippen correleren met de grenzen van een vast aanvoelende massa.

snel progressieve vitiligo niet alleen beducht te zijn voor de aanwezigheid van een melanoom, maar ook alert te zijn op mogelijke andere maligniteiten.

## LITERATUUR

1. Maio M. Melanoma as a model tumour for immunoncology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8:viii10-4.
2. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010;21:409-14.
3. Asilian A, Momeni I, Khosravani P. Vitiligo associated with esophageal adenocarcinoma. *Int J Prev Med* 2013;4:489-90.
4. Wright PD, Venables CW, Dawber RP. Vitiligo and gastric carcinoma. *Br Med J* 1970;3:148.

## SAMENVATTING

Een 67-jarige man presenteerde zich vanwege een snel uitbreidende vitiligo. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij uitgebreide depigmentaties en een tumor ter plaatse van de rechter tepel. Biopsien toonden een lokalisatie van een ductaal adenocarcinoom. *Conclusie:* wees alert op maligniteiten bij een klinisch atypische presentatie van vitiligo.

## TREFWOORDEN

vitiligo – mammacarcinoom – depigmentatie

## SUMMARY

A 67-year-old man presented with a rapidly progressing vitiligo. Physical examination showed extensive depigmentation and a tumor of the right nipple. Biopsies revealed a ductal adenocarcinoma. *Conclusion:* Be aware of malignancies in atypical presentations of vitiligo.

## KEYWORDS

vitiligo- mammacarcinoma - depigmentation

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

# Hoofdbreker

K. de Vries<sup>1</sup>, I.S. Ferket<sup>1</sup>, dr. V. Noordhoek Hegt<sup>2</sup>, dr. M.C.G. van Praag<sup>3</sup>, dr. M.A.M. Loots<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>2</sup> Klinisch patholoog, Pathan/Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup> Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

K. de Vries

Sint Franciscus Gasthuis

Postbus 10900

3004 BA Rotterdam

E-mail: k.devries@sfg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 44-jarige man presenteerde zich op het flebologisch spreekuur in verband met diepe veneuze insufficiëntie. Bij binnenkomst viel een ringvormige huidafwijking op, die gelokaliseerd was op het voorhoofd. Deze huidafwijking bleek al enkele jaren te bestaan en zich geleidelijk uit te breiden. De man had geen klachten zoals jeuk of pijn, maar vond de laesie wel cosmetisch storend. Behalve deze huidafwijking en zijn diepe veneuze insufficiëntie was hij goed gezond. Als medicatie gebruikte hij alleen diclofenac.

Bij onderzoek werd op het voorhoofd, doorlopend tot het frontale gedeelte van het behaarde hoofd, een circa 10 cm grote annulaire plaque gezien, bestaande uit confluerende erythemateuze papels, met enige centrale schilfering (figuur 1).



Figuur 1. Een 44-jarige man met op het voorhoofd een annulaire plaque, bestaande uit confluerende erythemateuze papels, met enige centrale schilfering.

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een mycose, granuloma annulare of perforerende dermatose. Histopathologisch onderzoek liet centraal ulceratie van de epidermis zien met daaronder necrobiotisch veranderd collageen en daaromheen in de dermis talrijke epitheloïdecylgranulomen. Er werd geen necrose in deze granulomen gezien (figuur 2 en 3). Geconcludeerd werd dat er sprake is van een granulomateuze perforerende dermatitis.

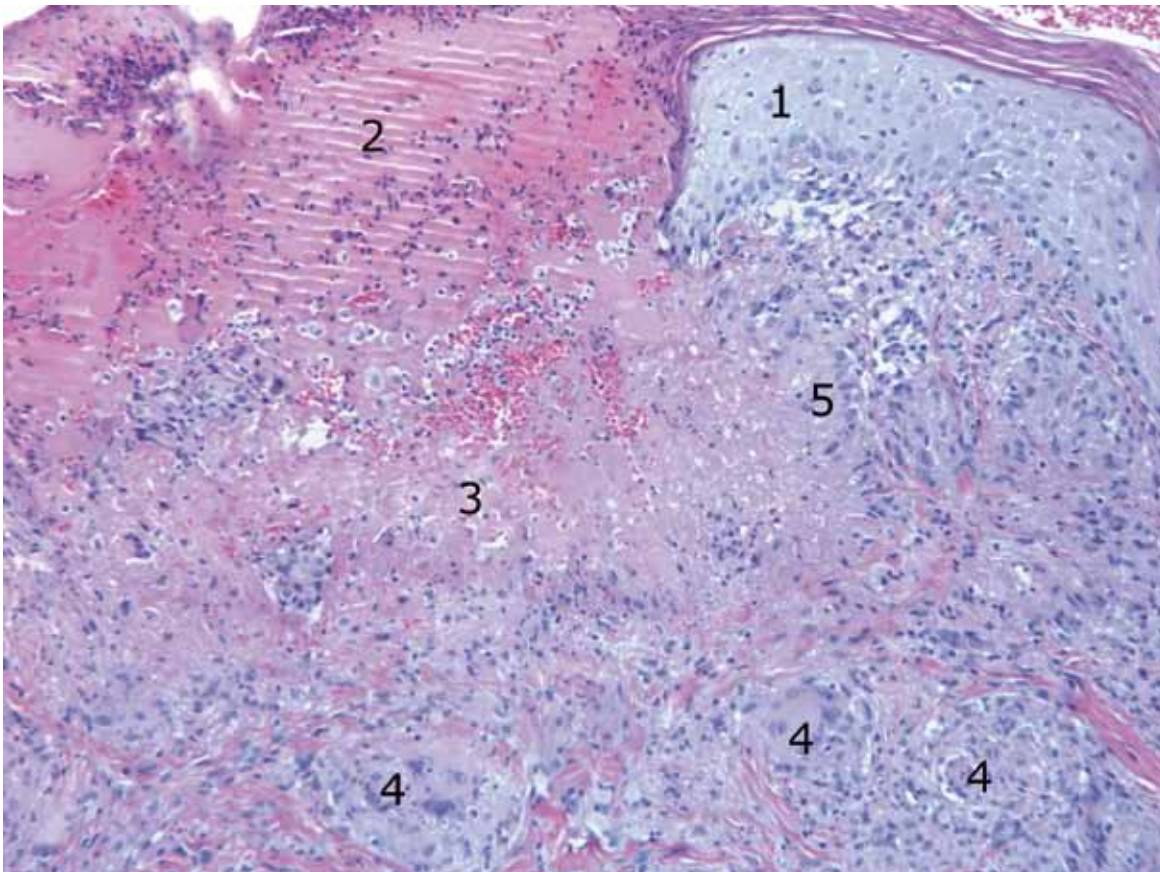
Gezien de aanwezigheid van granulomen werd in eerste instantie de mogelijkheid van sarcoïdose overwogen. Een thoraxfoto liet geen aanwijzingen voor longpathologie of lymfadenopathie zien. Laboratoriumonderzoek toonde een normale nier- en leverfunctie en ook het bloedbeeld was normaal. Hiermee werd een sarcoïdose onwaarschijnlijk geacht. Het ACE was 33 U/l (licht verhoogd).

Op basis van het klinische en histologische beeld werd toen de diagnose perforerende granuloma annulare (PGA) gesteld.

## BESPREKING

Perforerende dermatosen kunnen ingedeeld worden in primair en secundair perforerende dermatosen. Onder de primaire dermatosen vallen reactieve perforerende collagenose, elastosis perforans serpiginosa, verworven perforerende dermatose en perforerende calcinosis. Ook een perforerende folliculitis wordt hierbij vaak ingedeeld. Bij secundair perforerende dermatosen is er transepidermale eliminatie van een substantie, zoals bloed of genecrotiseerd weefsel, die optreedt als secundaire component van een primaire dermatose. Als in een biopt transepidermale eliminatie van granulomen gezien wordt, kan differentiaal diagnostisch gedacht worden aan granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, sarcoïdose en eventueel reuma noduli.

PGA wordt gezien als een subtype van granuloma annulare en geschat wordt dat tot 5% van de patiënten met granuloma annulare de perforerende variant hebben. PGA kan gelokaliseerd of gegeneraliseerd voorkomen en kan op alle plaatsen van het lichaam optreden, met een voorkeur voor de dorsale zijde van de handen en de strekzijde van de extremiteiten.<sup>1</sup> Er is een casereport van een patiënt met PGA op de oren, maar een lokalisatie in het gelaat lijkt zeldzaam.<sup>1,2</sup> Meestal worden 1-5 mm grote huidkleurige of roze papels met centrale crust of schilfering gezien, of papels met centrale delle. Bij 17% van de patiënten zijn deze papels annulair



Figuur 2. Histologisch beeld in HE-coupe, 100x vergroot.

1. Epidermis; 2. Ulcus; 3. Necrobiotisch (necrotisch) collageen; 4. Granulomen; 5. Pallisaderende histiocyten

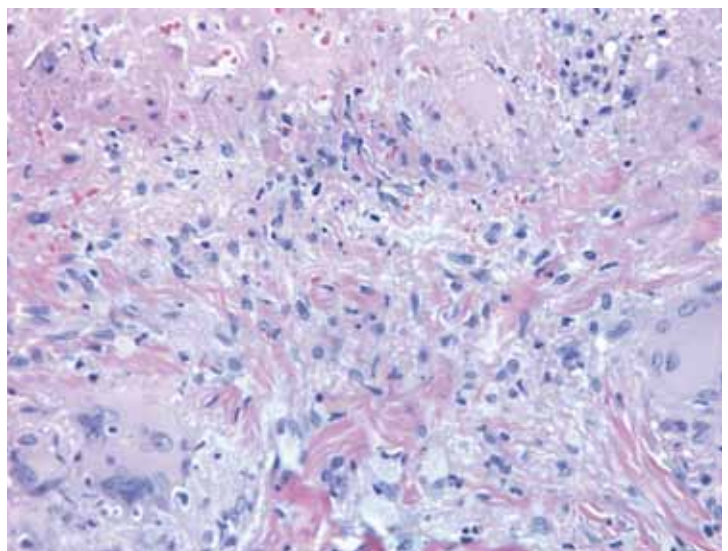
gerangschikt, zoals bij onze patiënt. Ook ulceratie en pustelvorming zijn beschreven. Vaak is de aandoening asymptomatisch, maar soms is er jeuk of pijn. Bij enkele patiënten is een verergering onder invloed van zonlicht beschreven.<sup>1</sup>

Bij histologisch onderzoek worden pallisaderende granulomen gezien, die necrobiotisch collageen, fibrine en mucine bevatten met een rand van histiocyten en lymfocyten. De granulomen zijn gelokaliseerd in de oppervlakkige dermis, net onder de epidermis, met transepidermale eliminatie van necrobiotisch materiaal. Meestal is de epidermis ter plaatse van necrobiotische foci dunner.<sup>1,3</sup> Het is niet duidelijk waarom transepidermale eliminatie optreedt, hoewel de hypothese bestaat dat er een mogelijke relatie is met epidermale ischemie.<sup>1,3</sup>

Verschillende behandelmogelijkheden zijn beschreven. Topicale, intralesionale of systemische corticosteroiden zijn soms succesvol. Behandeling met cryotherapie, chloroquine, hydroxychloroquine en dapson lijken niet succesvol. Er zijn twee patiënten beschreven bij wie genezing optrad na behandeling met PUVA en een patiënt die genas na behandeling met isotretinoïne.<sup>1</sup> In 2008 werd een patiënt met PGA beschreven, die genezen is na behandeling met tacrolimuszalf 0,1%, waarbij gesuggereerd wordt dat door de transepidermale eliminatie van necrobiotisch materiaal een betere weefselpenetratie van tacrolimus kan optreden, met daarom een beter resultaat bij PGA dan bij niet perforerende granu-

loma annulare.<sup>3</sup> In het review van Penas et al wordt aangegeven dat bij 10 van 13 patiënten die geen behandeling kregen de laesies spontaan verdwenen zijn. Indien er een associatie is met diabetes mellitus zou regulatie van de glucosespiegel in het bloed ook verbetering kunnen geven.<sup>1</sup> Na genezing kunnen atrofische gedepigmenteerde of gehyperpigmenteerde littekens achterblijven.

Bij onze patiënt trad enige verbetering op na behandeling met mometasonfuroaatzalf. Op dit moment wordt hij behandeld met tacrolimuszalf 0,1%, waarbij



Figuur 3. Histologisch beeld, HE 200x.

enige verbetering is opgetreden. Gezien de wisselende resultaten van eerder beschreven behandelingen zou afzien van behandeling ook te verdedigen zijn.

## LITERATUUR

1. Peñas PF, Jones-Caballero M, Fraga J, Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1997;36:340-8.
2. Farrar CW, Bell HK, Dobson CM, Sharpe GR. Perforating granuloma annulare presenting on the ears. *Br J Dermatol* 2002;147:1020-46.
3. Lopez-Navarro N, Castillo R, Gallardo MA, Alcaide A, Matilla A, Herrera E. Successful treatment of perforating granuloma annulare with 0.1% tacrolimus ointment. *J Dermatol Treatment* 2008;19:376-7.

## SAMENVATTING

Een 44-jarige man presenteerde zich met een al jaren bestaande asymptomatische, maar cosmetisch storende annulaire huidafwijking op het voorhoofd, bestaande uit confluerende erythematuze papels, met enige centrale schilfering. Histopathologisch onderzoek toonde een perforerende granulomateuze dermatitis met transepidermale eliminatie van necrobiotisch materiaal. Dit past bij de diagnose perforerende granuloma annulare. Dit is een subtype van granuloma annulare. Behandeling is moeizaam.

# Een hardnekkige erythema nodosum

E. Wittouck, C. de Cuyper

*Dermatoloog, AZ Sint Jan, Brugge-Oostende AV*

*Correspondentieadres:*

*Dr. Els Wittouck*

*E-mail: wittouck.els@telenet.be*

Een 24-jarige dame wordt sedert januari 2012 op onze polikliniek gevolgd vanwege een recidiverend histologisch bewezen erythema nodosum en tromboflebitis.

De problemen zijn ongeveer zes maanden na haar eerste zwangerschap ontstaan. Tijdens haar tweede zwangerschap was ze letselvrij met recidief na de bevalling.

Een uitgebreide screening naar etiologie van de erythema nodosum en een hematologisch nazicht op trombofilie waren negatief.

Ondanks anticoagulatetherapie worden bij controle veneuze duplex nog residuele trombi gezien. Ook in de recente (nieuwe) huidbioptie worden getromboseerde bloedvaten met inflammatie in de wand gezien.

De veneuze stuwung speelt een rol in het recidiveren van de erythema nodosum. Door het dragen van een steunkous zijn de nodi in kader van de erythema nodosum duidelijk verbeterd. Na uitvoeren van een laserablatie vanwege een bilaterale stamvaricose van de vena saphena magna was er een verbetering van de erythema nodosum lesies in het gebied waar de insufficiëntie behandeld werd.

## ARTIKELN

# Innovaties in het laserlandschap: medische indicaties

A. Wolkerstorfer

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie/SNIP, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Dr. Albert Wolkerstorfer  
E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl*

De ontwikkeling van de laser in 1961 was een mijlpaal in de geneeskunde. Sindsdien is er grote vooruitgang geboekt met de ontwikkeling van deze techniek. In 1981 werd door Rox Anderson en Alexander Parrish de theorie van de selectieve fothermolysse geïntroduceerd en begon het moderne tijdperk van de laserdermatologie.<sup>1</sup> Sindsdien is het mogelijk om selectief structuren te beschadigen en te verwijderen terwijl het omliggende weefsel onaangedaan blijft. Hiermee is het visioen van de *magic bullet* voor sommige indicaties waar geworden. De introductie van in het handstuk geïntegreerde koeling heeft de laserprocedure minder pijnlijk en veiliger gemaakt. Met de komst van de esthetische dermatologie is ook de laserdermatologie in een stroomversnelling geraakt. Nieuwe lasers en nieuwe indicaties volgen in steeds kortere intervallen. De keerzijde van deze ontwikkeling is dat de effectiviteit van nieuwe apparaten nauwelijks bewezen is. Derhalve is de laserdermatologie een gebied van veel claims en weinig bewijs. Dit is voornamelijk het gevolg van de regelgeving in de VS en Europa omtrent de toelating van lasers. De effectiviteit hoeft namelijk doorgans niet in klinische studies bewezen te zijn.

## VAATAFWIJKINGEN

Teleangiëctasieën in het gelaat kunnen met uiteenlopende apparaten zoals de 532 nm kaliumtitanylfosfaat (KTP)-laser, de 585 en 595 nm *pulsed dye laser* (PDL) en met flitslampen worden behandeld met meestal zeer goed effect en weinig bijwerkingen. Het resultaat van deze behandeling is meer afhankelijk van ervaring en kennis van de behandelaar dan van het gebruikte apparaat.

Voor teleangiëctasieën en reticulare varices tot 4 mm kan naast sclerotherapie voor een transcutane laserbehandeling worden gekozen. Verschillende lasers met golflengten tussen de 532 nm en

1064 nm kunnen daarvoor worden gebruikt. Doorgaans kan gesteld worden dat grote (2-4 mm) en blauwe vaten beter reageren op lasers met langere golflengte zoals de 1064 nm Neodymium: yttrium-aluminiumgarnaat (Nd:YAG)-laser terwijl kleinere vaten (<1 mm) en 'matting' beter reageren op lasers met kortere golflengte zoals de 532 nm KTP-laser, de 585 of 595 nm PDL of een flitslamp. Gecontroleerde studies geven aan dat sclerotherapie en lasertherapie een vergelijkbare verbetering induceren met in sommige studies een iets beter resultaat en minder pijn door de sclerotherapie. Rekening houdend met de kosten en beschikbaarheid blijft sclerotherapie de eerste keuze in behandeling van kleine varices. Recente ontwikkelingen op dit gebied betreffen de *multilayer*-techniek (meerdere laserpulsen in hetzelfde gebied) en de 'multiplex'-techniek (eerst een puls met 585 nm direct gevolgd door een puls met 1064 nm). Bij de 'multiplex'-techniek wordt door de eerste laserpuls methemoglobine geïnduceerd waardoor de vasculaire absorptie van de tweede puls toeneemt; bij 1064 nm is namelijk de absorptiecoëfficiënt van methemoglobine drie keer hoger dan van oxyhemoglobine. Zeer recent is de combinatie van *indocyanine green* met de 810 nm diodelaser beschreven.<sup>2</sup> De systemische toediening van *indocyanine green* kort voor de laserbehandeling verhoogt de specifieke intravasculaire absorptie van laserstraling waardoor betere resultaten met vrij milde laserinstellingen mogelijk zijn. Hoewel met name de laatste techniek veelbelovende resultaten heeft laten zien, is er onvoldoende evidentie voor routinematige toepassing.

Bij wijnvlekken is de situatie anders omdat het resultaat bij zeker een op de drie patiënten onvoldoende is en volledig verdwijnen van de afwijking uitzonderlijk is. De PDL met 585 of 595 nm is de eerste keuze in de behandeling van wijnvlekken. Nieuwe, effectievere behandelingen zijn echter noodzakelijk voor therapieresistente wijnvlekken.<sup>3</sup> Een van de mogelijkheden voor therapieresistente wijnvlekken is het gebruik van andere golflengten dan 585 of 595 nm. Recent is gebleken dat hypertrofische wijnvlekken goed reageren op de lang gepulserde 1064 nm Nd:YAG-laser.<sup>4</sup> Deze laser vereist echter veel ervaring van de behandelaar omdat bijwerkingen zoals littekens makkelijk kunnen ontstaan.

Ook de 755 nm alexandrietlaser is een alternatief voor hypertrofische of therapieresistente wijnvlekken. Een groot voordeel van de 755 nm en 1064 nm lasers is de vrij hoge indringdiepte in de huid van ongeveer 3-5 mm. De *multilayer*-techniek met een tweede pass van de 595 nm PDL na 6 minuten heeft geen betere resultaten laten zien dan de conventionele laserbehandeling. De 'multiplex'-techniek (eerst een puls met 585 nm direct gevolgd door een puls met 1064 nm) is voor wijnvlekken een interessant concept. Het bewijs, dat deze techniek effectiever is dan de conventionele laserbehandeling met de PDL, ontbreekt echter. Zoals bij teleangiëctasieën heeft de combinatie van *indocyanine green* met de 810 nm diodelaser ook bij de behandeling van wijnvlekken de eerste veelbelovende resultaten laten zien. Voor routinematige toepassing is er echter onvoldoende evidentie. Een tot nu toe experimenteel concept is de *site specific pharmaco laser therapy*.<sup>35</sup> Hierbij worden geneesmiddelen verpakt in thermolabiele liposomen. Na systemische toediening van deze liposomen zal afgifte van het geneesmiddel alleen plaatsvinden als de laserstraling de liposomen permeabel heeft gemaakt. Voor de behandeling van wijnvlekken wordt gewerkt aan liposomen met procoagulantia en antifibrinolytica.

Een van de mogelijke oorzaken van therapieresistentie van wijnvlekken is neovascularisatie na afloop van de laserbehandeling. Daarom zouden angiogeneseremmers zoals rapamycine effectief kunnen zijn in combinatie met de vaatlaserbehandeling. Bewijs voor de effectiviteit bij mensen ontbreekt tot nu toe voor zowel de angiogeneseremmers als voor de *site specific pharmaco laser therapy*.

Vaatlasers, en dan met name de PDL, zijn ook beschreven als succesvolle behandeling van vele uiteenlopende vasculaire maar ook inflammatoire huidaandoeningen en littekens.<sup>6,7</sup> Onlangs verscheen een review over de inflammatoire indicaties voor de PDL.<sup>6</sup> Helaas berusten veel publicaties op casuïstiek of een kleine populatie.

## PIGMENTAFWIJKINGEN

Pigmentlasers worden gekenmerkt door een extreem korte pulsduur van enkele tientallen nanoseconden. Tot de groep van deze Q-switched-lasers behoren de 532 nm *frequency doubled* Nd:YAG-laser, de 694 nm robijnlaser, de 755 nm alexandrietlaser en de 1064 nm Nd:YAG-laser. Het resultaat van deze lasers is echter sterk afhankelijk van de soort pigmentafwijking.

Epidermale hyperpigmentaties zoals lentigines solares kunnen naast Q-switched-lasers ook met flitslampen met doorgaans zeer goed effect worden behandeld. Bij café au lait maculae is de respons wisselend waarbij ongeveer één op de drie patiënten geen verbetering of zelfs verslechtering bereikt. Andere epidermale hyperpigmentaties zoals naevus van Becker en melasma zijn zeer moeilijk te behandelen met lasers. Hierbij is het grootste probleem dat de kleurvermindering maar tijdelijk is en er altijd het risico bestaat op post inflammatoire hyperpigmentatie.

Dermale hyperpigmentaties zoals de naevus van Hori, de naevus van Ota en geneesmiddel-geïnduceerde hyperpigmentaties verbeteren meestal na drie à vier behandelingen met een Q-switched-laser. De behandeling van naevi naevocellulares en met name congenitale naevi met lasers is controversieel. Argumenten tegen laserbehandeling zijn vertroebeling van het histologische beeld, hoge recidiefkans op lange termijn en matig cosmetisch effect. Bovendien werd in het verleden gesuggereerd dat Q-switched-lasers het ontstaan van maligniteit in congenitale naevi zou kunnen bevorderen. De aanwijzingen hiervoor zijn echter zeer zwak.

Op het gebied van de pigmentlasers is er in wezen weinig innovatie te vermelden gedurende het afgelopen decennium. In praktisch en financieel opzicht kan het voordelig zijn dat er sinds enkele jaren laserplatforms beschikbaar zijn met twee of drie golflengten voor pigmentbehandeling. Er bestaan lasercombinaties met Q-switched 755/532/1064 nm en met Q-switched 694/532/1064 nm. Al jaren wordt gewerkt aan lasers met een nog kortere pulsduur in het bereik van picoseconden en femtoseconden. Begin 2013 is de eerste picosecondenlaser door de FDA goedgekeurd. Het profiel van bijwerkingen en effectiviteit is echter nauwelijks bekend en vergelijkende studies met conventionele Q-switched-lasers ontbreken tot nu toe geheel. Het is daarom te vroeg om uitspraken te doen over de klinische relevantie van deze nieuwe soort lasers. Recent wordt ook gewerkt aan stoffen die de optische eigenschappen van huid veranderen zodat verstrooiing en reflectie in de huid verminderen en de indringdiepte van de laserstraal toeneemt. De toepassing van deze *optical clearing agents* is echter experimenteel.

## LASERONTHARING

Ontharing middels lasers en flitslampen is de afgelopen tien jaar effectiever en veiliger geworden. De effectiviteit is verbeterd door de ontwikkeling van krachtigere lasers met een groter stralingsbundel en een variabele pulsduur. Door de individueel aan te passen pulsduur en de actieve koeling van de epidermis is ook de veiligheid van de behandeling verbeterd. De meeste evidentie over veiligheid en effectiviteit is beschikbaar voor de 810 nm diodelaser en de 755 nm alexandrietlaser. Door de komst van de lang gepulsde 1064 nm Nd:YAG-laser kunnen ook personen met huidtype V en VI worden behandeld. Een recente innovatie is de vacuum-assisted diodelaser die een zeer grote stralingsbundel combineert met de applicatie van onderdruk. De producent claimt dat hiermee de behandeling efficiënter is geworden. Bewijs uit vergelijkend onderzoek ontbreekt echter. Blonde, zeer dunne en grijze haren blijven een therapeutisch probleem. Alternatieve technieken zoals het 'ELOS-systeem' (combinatie van IPL en radiofrequente energie) zijn tot nu toe in onderzoek niet effectiever gebleken dan conventionele lasers. Een zeer recente ontwikkeling is de introductie van thuisapparaten op basis van laser of IPL voor ontharing. Gecontroleerde studies zijn hierbij nauwelijks



beschikbaar. Een recente review over thuisapparaten toonde haarvermindering tussen de 6% en 72% aan na herhaaldelijke behandelingen.

Naast cosmetische indicaties zijn er ook medische indicaties beschreven zoals pseudofolliculitis barbae, sinus pilonidalis, acne keloidalis nuchae en folliculitis decalvans. Over de behandeling van deze medische indicaties is echter weinig literatuur beschikbaar.

## FRACTIONELE LASERS

Hoewel fractionele lasers voornamelijk voor cosmetische behandelingen zoals huidverjonging worden gebruikt zijn er ook een aantal medische indicaties beschreven. Het concept van de fractionele laserbehandeling werd in 2004 door de groep van Rox Anderson gepubliceerd en was revolutionair.<sup>8</sup> In plaats van een grote laserstraal worden duizenden kleine laserstralen toegediend.<sup>8</sup> In de huid ontstaan hierdoor smalle, diepe gaatjes of kolommen met necrose met daartussen intact weefsel. De eerste fractionele laser, de Fraxel-laser, had een golflengte van 1550 nm. Op korte termijn volgden andere laserproducenten met een groot aantal fractionele laserapparaten. Inmiddels zijn er meer dan veertig fractionele laserapparaten op de markt die gebruik maken van meer dan tien verschillende golflengten. De belangrijkste groepen zijn de verdampende en de niet-verdampende fractionele lasers. In de behandeling van acne littekens in het gelaat worden verdampende fractionele lasers als eerste keuze beschouwd. Voor de effectiviteit en veiligheid bij postoperatieve en posttraumatische littekens zoals brandwonden en hypertrofische littekens is er minder bewijs.<sup>7</sup> Op het gebied van pigmentstoornissen is er na een aanvankelijke euforie gebleken dat het effect zowel bij melasma als bij post inflammatoire hyperpigmentatie en naevus van Becker beperkt en niet blijvend is.<sup>9</sup> Bovendien zijn bijwerkingen als hyperpigmentatie frequent beschreven. Een interessante ontwikkeling betreft de *laser assisted drug delivery*. Hierbij worden de gaatjes van de verdampende fractionele laser gebruikt om de penetratie van geneesmiddelen zoals photosensitizers te verhogen. In het laatste geval spreekt men van *fractional laser assisted photodynamic therapy*.<sup>10</sup> Recente studies tonen aan dat de accumulatie van de *photosensitizer* verveelvoudigd kan worden met een zelfs kortere applicatieduur dan zonder laser. Verdere klinische studies bij actinische keratose en mogelijke andere indicaties zijn echter noodzakelijk. De gaatjes van de verdampende fractionele laser kunnen ook gebruikt worden om (stam)cellen toe te dienen. Deze techniek voor toediening van geneesmiddelen of stamcellen staat echter nog in de kinderschoenen.

## VERDAMPENDE LASERS

Verdampende lasers worden ook ablatieve of chirurgische lasers genoemd. In de dermatologie wordt gebruik gemaakt van de 10600 nm CO<sub>2</sub>-laser en de 2940 nm Erbium:YAG-laser. Deze lasers resulteren in ablatie (ablatio: loslaten, verwijderen) en coagu-

latie van weefsel. De verhouding tussen ablatie en coagulatie is afhankelijk van het type laser en de instelling van de laser. De CO<sub>2</sub>-laser veroorzaakt relatief meer coagulatie dan de Erbium:YAG-laser. Meer coagulatie is voordelig vanwege een lagere kans op bloedingen maar nadelig vanwege een sterkere thermische beschadiging van omliggend weefsel. Door de ontwikkeling van kort gepulste CO<sub>2</sub>-lasers is het mogelijk de thermische schade te beperken. Anderzijds kunnen Er:YAG-lasers met lange pulsduur extra thermische schade en coagulatie veroorzaken waardoor een 'CO<sub>2</sub>-laserachtig' effect bereikt wordt. Indicaties voor verdampende lasers omvatten alle goedaardige processen waar men weefsel wil verwijderen en histologische controle niet nodig wordt geacht. Een nieuwe ontwikkeling is dat de meeste verdampende lasersystemen standaard of als optie uitgerust zijn met de mogelijkheid tot fractionele laserbehandeling. Hierdoor kunnen deze lasers ook voor cosmetische indicaties zoals 'huidverjonging' worden gebruikt.

## LITERATUUR

1. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-7.
2. Klein A, Buschmann M, Babilas P, Landthaler M, Bäuml W. Indocyanine green-augmented diode laser therapy vs. long-pulsed Nd:YAG (1064 nm) laser treatment of telangiectatic leg veins: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2013;169:365-73.
3. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:289-304.
4. Drooge AM van, Bosveld B, Veen JP van der, Rie MA de, Wolkerstorfer A. Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser improves hypertrophic port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;doi:10.1111/jdv.12021. [Epub ahead of print]
5. Heger M, Bezemer R, Huertas-Pérez JF, Dekker H, Beek JF. Endovascular laser-tissue interactions redefined: shining light on novel windows of therapeutic opportunity beyond selective photothermolysis. *Photomed Laser Surg* 2010;28(4):569-72.
6. Erceg A, Jong EM de, Kerkhof PC van de, Seyger MM. The efficacy of pulsed dye laser treatment for inflammatory skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2013;doi:pii:S0190-9622(13). [Epub ahead of print]
7. Vrijman C, Drooge AM van, Limpens J. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011;165:934-42.
8. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004;34:426-38.
9. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, et al. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:516-23.
10. Haak CS, Farinelli WA, Tam J, Doukas AG, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med* 2012;44:787-95.

# Innovaties in het laserland- schap: cosmetische indicaties

C.C. Dierickx

*Dermatoloog, Skin and Laser Clinic, Boom*

*Correspondentieadres:  
Christine C. Dierickx  
Skin and Laser Clinic  
Beukenlaan 52  
2850 Boom  
België  
E-mail: secretariaat@cdierickx.be*

## FOCUSSED ULTRASOUND

Transcutaneous intense focused ultrasound is a novel Food and Drug Administration-approved technology for noninvasive skin tightening of the face and neck.<sup>1,4</sup> The Ulthera device™ (Ulthera, Inc, Meza, AZ), with refined microfocused ultrasound technology, employs transcutaneous heat delivery that reaches the deeper subdermal connective tissue in tightly focused zones at consistent programmed depths. The goal is to produce a deeper wound healing response at multiple levels with robust collagen remodeling and a more durable clinical response. Its efficacy for non-invasive lifting of facial areas and neck has been extensively published.<sup>5,13</sup> Recently studies have reported on its safety and effectiveness on nonfacial areas, like upper arms, extensor knees, and medial thighs.<sup>14-20</sup>

## CRYOLIPOLYSIS

In 2008, the scientific principles of Cryolipolysis were first described by Dieter Manstein, MD, PhD and R. Rox Anderson, MD: they conducted research on pigs that demonstrated that under carefully controlled conditions, subcutaneous fat cells are naturally more vulnerable to the effects of cold than other surrounding tissue. While the process is not fully understood, it appears that fatty tissue that is cooled below body temperature but above freezing undergoes localized cell death (apoptosis) followed by a local inflammatory response that gradually over the course of several months results in a reduction of the fatty tissue layer.<sup>21</sup> The first human study appeared in 2009 when Coleman *et al.* reported results after a single cryolipolysis treatment of love handles in ten patients, each patient being their own control. With a single

treatment subjects had a 20% reduction after two months and 25% reduction at six months of the fat layer as assessed by ultrasound.<sup>22</sup>

In 2010, the Food and Drug Administration approved the 'CoolSculpting procedure™' from Zeltiq Aesthetics for the purpose of selective non-invasive fat reduction. Recently a large scale study was published demonstrating the efficacy and safety of the procedure.<sup>23</sup>

## FRACTIONAL LASER

Fractional resurfacing (FP) is a laser treatment modality that creates numerous microscopic thermal injury zones of controlled width, depth, and density that are surrounded by a reservoir of spared epidermal and dermal tissue, allowing for rapid repair of laser-induced thermal injury.<sup>24-25</sup> Through the induction of microthermal zones of injury, FP technology stimulates a robust and rapid wound healing response resulting in improvement in a diversity of aesthetic, inflammatory, and preneoplastic skin disorders. Successful conditions treated with nonablative FP reported in the literature include acne scarring; dyschromia and fine wrinkling due to photoaging on the face, chest, neck, and hands; melasma; poikiloderma of Civatte; nevus of Ota; scars; minocycline hyperpigmentation; telangiectatic matting; residual hemangioma; granuloma annulare; colloid milium; disseminated superficial actinic porokeratosis and stretch marks.<sup>26-50</sup> An advance in 2007 was the introduction of ablative FP (AFP), which results in significantly greater improvement in reducing acne scarring, thermal woundburn scars and skin redundancy and laxity associated with photoaging.<sup>51-62</sup> A recent new application involves the fractional ablative laser assisted drug delivery, with the first reports being published.<sup>63-66</sup>

## REFERENCES

1. White WM, Makin IR, Slayton MH, *et al.* Selective transcutaneous delivery of energy to porcine soft tissues using intense ultrasound (IUS). *Lasers Surg Med* 2008;40:67-75.
2. White WM, Makin IR, Barthe PG, *et al.* Selective creation of thermal injury zones in the superficial musculoaponeurotic system using intense ultrasound therapy: A new target for noninvasive facial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg* 2007;9:22-9.

3. Laubach HJ, Makin IR, Barthe PG, et al. Intense focused ultrasound: Evaluation of a new treatment modality for precise microcoagulation within the skin. *Dermatol Surg* 2008;34:727-34.
4. Har-Shai Y, Bodner SR, Egozy-Golan D, et al. Mechanical properties and microstructure of the superficial musculoaponeurotic system. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:59-70.
5. Gliklich RE, White WM, Slayton MH, et al. Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. *Arch Facial Plast Surg* 2007;9:88-95.
6. Alam M, White LE, Martin N, et al. Ultrasound tightening of facial and neck skin: A rater-blinded prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:262-9.
7. Weiss M. Commentary: Noninvasive skin tightening: Ultrasound and other technologies: Where are we in 2011? *Dermatol Surg* 2012;38:28-30.
8. Suh DH, Shin MK, Lee SJ, et al. Intense focused ultrasound tightening in Asian skin: Clinical and pathologic results. *Dermatol Surg* 2011;37:1595-602.
9. Lee HS, Jang WS, Cha YJ, et al. Multiple pass ultrasound tightening of skin laxity of the lower face and neck. *Dermatol Surg* 2012;38:20-7.
10. Sasaki GH, Tevez A. Clinical efficacy and safety of focused-image ultrasonography: A 2-year experience. *Aesthet Surg J* 2012;32:601-12.
11. Chan NP, Shek SY, Yu CS, et al. Safety study of transcutaneous focused ultrasound for non-invasive skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med*. 2011;43:366-375.
12. Suh DH, Oh YJ, Lee SJ, et al. Intense focused ultrasound tightening for the treatment of infraorbital laxity. *J Cosmet Laser Ther* 2012;14:290-5.
13. Elm KDL, Schram SE, Wallander ID, et al. Evaluation of a high intensity focused ultrasound system for lifting and tightening of the neck. Data Presented at the American Society for Dermatologic Surgery Meeting, Atlanta, GA, 2012.
14. Alster TS, Tanzi EL. Noninvasive lifting of arm, thigh, and knee skin with transcutaneous intense focused ultrasound. *Dermatol Surg* 2012;38:754-9.
15. Sasaki GH, Tevez A. Microfocused ultrasound for non-ablative skin and subdermal tightening to the periorbitum and body sites: Preliminary report on eighty-two patients. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012;2:108-16.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

#### SAMENVATTING

Tot voor kort waren de opties voor cosmetische behandelingen hoofdzakelijk chirurgisch. Tegenwoordig heeft men de keuze uit een brede waaier aan niet-chirurgische ingrepen, zoals fractionele laserbehandelingen, niet-invasieve liftingprocedures of methodes voor niet-invasieve lokale vetreductie.

#### TREFWOORDEN

fractionele laser – gefocuseerde ultrasonen – cryolipolyse

#### SUMMARY

In the past there were few other options other than surgery for cosmetic problems. Today however, one can soften the signs of aging or change body shape with a wide range of non-surgical procedures, like fractional laser procedures, non-invasive lifting and non-invasive focal fat reduction.

#### KEYWORDS

fractional laser – focused ultrasound – cryolipolysis

## VERENIGING

## BESTUUR

# De farmaceutische industrie: van marketing naar partnering

Tamar Nijsten

Voorzitter NVDV

De rol die de farmaceutische industrie in de afgelopen decennia binnen de dermatologie vervulde, is de laatste jaren behoorlijk veranderd en nog steeds aan verandering onderhevig. Naast de klassieke taken van de farmaceutische informatieverstrekking profileerde *Big Pharma* zich voornamelijk op het gebied van marketing. Of het nu ging om congressen, sponsoring van nascholingen of je derde trouwfeest, het leek allemaal te kunnen. Dit gaf frequent aanleiding tot reacties gaande van fronsende wenkbrauwen tot ethische debatten tijdens de ALV over hoe artsen zich zouden moeten verhouden ten opzichte van de industrie. Het gevolg is dat de teugels strak zijn aangehaald en dat er een hoge mate van maatschappelijke verantwoordelijkheid verwacht wordt van alle betrokkenen. Zolang er een goed evenwicht wordt gevonden is dat een prima zaak. In tijden van schaarste wordt er nauwlettender gekeken naar de *return on investment* van bepaalde marketing en sponsoractiviteiten. Er zijn reeds grote farmabedrijven die helemaal afzien van groepsreizen naar congressen en de algemene teneur is dat de sponsorbudgetten afnemen. Ik heb geen economie gestudeerd, maar als de prijzen van de geneesmiddelen onder druk staan dan zal de winst per verkocht middel afnemen met als gevolg dat de productieprijs moet dalen en/of het volume stijgen om de omzet te stabiliseren. In het licht daarvan vindt een opvallende ontwikkeling plaats binnen de farmaceutische industrie waarbij deze op zoek is naar zijn ware klant, namelijk de patiënt. Wettelijk mogen farmaceuten de patiënten niet direct benaderen, maar het staat ze vrij om zorgactiviteiten rondom de

patiënt financieel te ondersteunen. Dat maakt dat ze dicht tegen onze *core business* aan zitten en om dat verteerbaar te maken wordt de kwaliteitskaart getrokken en presenteert farma zich als een partner. Er zijn acties die er op gericht zijn patiënten onder het stof vandaan te halen door actief de algemene bevolking te informeren. Het typische voorbeeld is om de teleurgestelde psoriasispatiënt die nooit verder is gekomen dan de eerste lijn te sensibiliseren dat er nieuwe behandelopties bestaan. Voor dezelfde aandoening zijn er gesponsorde verpleegkundigen/doktersassistenten die de zorgkwaliteit van deze groep van patiënten, met name wat betreft de toediening van biologicals, dienen te verhogen. Hierin passen ook de nieuwe samenwerkingsovereenkomsten tussen farmaceutische industrie en de apothekers om te zorgen dat de toediening zo efficiënt mogelijk gebeurt en de therapietrouw maximaal is. De nieuwste ontwikkelingen zijn erop gericht om een echte partner te worden in de gezondheidszorg. Een paar jaar geleden was er het eerste initiatief van een grote speler die als doel had om de zorgvoorziening van een aantal chronische inflammatoire huidaandoeningen te stroomlijnen. Niet alleen wilde deze initiatiefnemer de ketenzorg introduceren met de huisarts in een centrale rol, maar ook aandeelhouder zijn van die keten. In de toekomst kan het zomaar zo zijn dat de makers van dure geneesmiddelen (in dure intramurale geneesmiddelenpakketten of als *add-on*-medicatie) zelf klinieken starten om hun middel toe te dienen. Dat lijkt misschien een rare gedachte, maar nog geen drie jaar geleden gaven wij onze patiënten infliximab in gespecialiseerde ZBC's. De tijden zijn veranderd en iedereen probeert daar zijn weg in te vinden.