

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. 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 ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

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, dr. T.M. Le

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie 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
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- 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 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

NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN 2014

Programma 10 en 11 april 2014	123
‘Targeted therapies’ voor melanoom	127
‘Targeted therapies’ voor psoriasis	131
‘Targeted therapies’ voor constitutioneel eczeem	134
Safety concerns of targeted therapies with special emphasis on treatment for plaque psoriasis	135
Clinical scores in atopic dermatitis: what should be measured and how?	138
Indicatoren, patiëntenvoorlichting, patiënttevredenheid en e-health	141
De evidence voor fotherapie bij constitutioneel eczeem: de GRADE-methodiek	144
Stappenplan systemische therapie	147
Veiligheid van dermatocorticosteroiden tijdens zwangerschap en lactatie	151
Biomarkers en constitutioneel eczeem	154
De richtlijn ‘Varices en diepveneuze ziekte’	157
Nooit meer strippen	158
De invasieve behandeling van diepveneuze trombose ter voorkoming van posttrombotisch syndroom	159
Compressietherapie	164
Ulcus Cruris: wat is nieuw en wat is effectief?	166
Het maakt niet uit wat er op gaat: de zin en onzin van wondbedekkers	169

ARTIKELEN

De visjestherapie bij psoriasis	172
Isoniazide tegen psoriasis?	175

VERENIGING

Verstandig kiezen	176
-------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

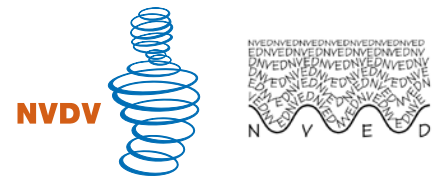
Lidian Lecluse. Een foto van Khandija Donatelli gemaakt door fotograaf Thierry Le Goues raakte mij door de uitgestraalde kracht, eenvoud, elegantie en uiteraard de prachtig gave huid. Hierop baseerde ik deze potloodtekening.

Thema voor 2014: 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

NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN 2014

Hotel en Congrescentrum Papendal – Arnhem

10 en 11 april 2014



PROGRAMMA
DONDERDAG 10 APRIL

'TARGETED THERAPIES' IN DE DERMATOLOGIE

- Voorzitters: *Prof. dr. Ph.I. (Phyllis) Spuls, AMC/VU, Amsterdam en dr. M.M.B. (Marieke) Seyger Radboudumc, Nijmegen*
- 10.00 **Introductie door de voorzitters**
- 10.10 **Targeted therapies voor melanoom**
Dr. R. (Remco) van Doorn, LUMC, Leiden
- 10.40 **Targeted therapies voor psoriasis**
Dr. E.M.G.J. (Elke) de Jong, Radboudumc, Nijmegen
- 11.10 - 11.40 **Koffiepauze**
- 11.40 **Targeted therapies voor constitutioneel eczeem**
Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht
- 12.10 **Personalized medicine**
Dr. G.J. (GertJan) Wolbrink, reumatoloog, Sanquin, Amsterdam
- 12.40 - 13.30 **Lunchpauze**
- 13.30 - 14.30 **Speeddaten aios - maatschappen**
- 14.30 **Safety concerns of targeted therapies with special emphasis on treatment for plaque psoriasis**
Prof. dr. L. (Luigi) Naldi, GISED, Bergamo, Italy
- 15.00 **Geneesmiddelenbeoordeling en vergoeding**
Dr. M. (Martin) van der Graaff, secretaris Wetenschappelijke Adviesraad, CVZ, Diemen

'BREAKING NEWS' VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE

- 15.30 **Kosteneffectieve behandeling van het superficiael basaalcelcarcinoom**
Dr. A.H.M.M. (Aimée) Arits, MUMC+, Maastricht
- 15.45 **IL-17-producerende neutrofielen spelen een belangrijk rol in de in-vivo-inflammatie van de huid**
Drs. R.R.M.C. (Romy) Keijsers, Radboudumc, Nijmegen
- 16.00 - 17.30 **NVDV algemene ledenvergadering**
- 17.30 **Borrel**
- 19.00 **Diner en aansluitend feest**

VRIJDAG 11 APRIL 2014**HERZIENING RICHTLIJN CONSTITUTIONEEL ECZEEM (CE)**

- Voorzitter: Prof. dr. C.A.F.M. (Carla) Bruijnzeel-Koomen, UMC Utrecht
- 9.00 **Introductie door de voorzitter**
- 9.05 **Clinical scores in atopic dermatitis: what should be measured and how?**
Prof. dr. K. (Kim) Thomas, University of Nottingham, School of Clinical Sciences, Division of Dermatology, Nottingham, UK
- 9.35 **Indicatoren, patiëntenvoorlichting, patiënttevredenheid en e-health**
Dr. M.L.A. (Marie-Louise) Schuttelaar, UMCG, Groningen
Dr. H. (Harmieke) van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker, UMC Utrecht
Drs. W. (Willem) Kouwenhoven, bestuurslid belangenbehartiging VMCE
- 10.10 **De evidence voor fototherapie bij CE: de GRADE-methodiek**
Prof dr. Ph.I. (Phyllis) Spuls, AMC/VU, Amsterdam
Drs. F.M. (Floor) Garritsen, UMC Utrecht
- 10.30 - 11.00 **Koffiepauze**
- 11.00 **Stappenplan systemische therapie**
Dr. M.S. (Marjolein) de Bruin-Weller, UMC Utrecht
- 11.20 **Veiligheid van dermatocorticosteroiden tijdens zwangerschap en lactatie**
Dr. S.G.A. (Sara) van Velsen, VUmc/AMC, Amsterdam
- 11.40 **Biomarkers en constitutioneel eczeem**
Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht
- 12.00 - 13.00 **Lunchpauze**

RICHTLIJN VENEUZE PATHOLOGIE

- Voorzitters: Dr. M.B. (Birgitte) Maessen-Visch, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem en
Dr. K.P. (Kees-Peter) de Roos, DermaPark, Uden
- 13.00 **Introductie**
Dr. K.P. (Kees-Peter) de Roos, DermaPark, Uden
- 13.10 **Nooit meer strippen**
Dr. R.R. (Renate) van den Bos, ErasmusMC, Rotterdam
- 13.30 **De invasieve behandeling van diepveneuze trombose**
Prof dr. C.H.A. (Cees) Wittens, vaatchirurg en hoogleraar veneuze chirurgie, MUMC+, Maastricht
- 14.00 **Compressietherapie**
Dr. K. (Karin) van der Wegen-Franken, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal
- 14.30 - 15.00 **Theepauze**
- 15.00 **Ulcus Cruris: wat is nieuw en wat is effectief?**
Dr. C. (Bibi) van Montfrans, VUmc/AMC, Amsterdam
- 15.30 **Het maakt niet uit wat er op gaat: de zin en onzin van wondbedekkers**
Dr. M.B. (Birgitte) Maessen-Visch, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
- 16.00 **Afsluiting**
Prof. dr. M.A. (Menno) de Rie, voorzitter commissie nascholing

ROUTEBESCHRIJVING

Reizen per auto:

Vanuit het westen of oosten (Amsterdam, Leiden, Den Haag, Utrecht, Zevenaar):

- Neem de A12 richting Arnhem
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: rechts af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het noorden/oosten (Groningen, Assen, Zwolle, Apeldoorn):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het zuiden (Rotterdam, Venlo, Eindhoven, 's-Hertogenbosch):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

* U rijdt het terrein van Papendal op. Na de slagboom gaat u rechtdoor en volgt de aanwijzingen 'Hotel en Congresscentrum Papendal'.

Openbaar vervoer:

Trein/bus:

Vanaf Station Arnhem Centraal neemt u de bus 105, richting Barneveld. U stapt uit bij halte Maarsbergseweg/West End (na circa 10 minuten). U steekt het kruispunt over en loopt binnen 10 minuten naar de ingang van Hotel Papendal. Of u neemt bus 10 naar Papendal. U stapt uit op het terrein van Papendal. U passeert de verharde weg die afgesloten is door een slagboom. Binnen 2 minuten bereikt u Hotel Papendal. Maak gebruik van www.ov9292.nl voor meer informatie over trein- en bustijden.

Taxi:

Als u gebruik wilt maken van de Papendaltaxi (voor € 11,00 per persoon per rit) dan kunt u deze reserveren en betalen bij de receptie van hotel en congressentrum Papendal. De Papendaltaxi rijdt (tussen 07.00-24.00 uur) van en naar de achterzijde (Sonsbeekzijde) van Station Arnhem Centraal. De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendaltaxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-364 00 00). Reserveer om geen vertraging op te lopen een uur van tevoren. Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendaltaxi' gaat.

Gratis shuttlebussen:

Op donderdag 10 april van 9.00-10.30 uur en op vrijdag 11 april om 16.15 uur rijden er gratis shuttlebussen tussen Station Arnhem Centraal (Sonsbeekzijde, achterkant) en Papendal.

'Targeted therapies' voor melanoom

R. van Doorn

Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Remco van Doorn

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: rvandoorn@lumc.nl

In de laatste jaren zijn inzichten in de tumorgenetica en immunologie van melanoom vertaald in nieuwe therapieën. Deze kunnen worden verdeeld in *targeted therapy* en in immunotherapieën. Een van de meest frequent voorkomende pathogene mutaties in melanoom is een specifieke puntmutatie in het BRAF-oncogen; deze komt in ongeveer 60% van de melanomen voor. De mutatie leidt tot een aminozuursubstitutie op een specifieke positie van dit kinase-eiwit waardoor het constitutief actief is en de cel een continue groeiprikkel geeft.¹ De geneesmiddelen die als *targeted therapy* beschouwd worden, zijn veelal remmers van kinases, eiwitten die andere eiwitten fosforyleren en daarmee doorgaans activeren. Kinaseremmers binden aan een specifiek domein van het eiwit waarmee de fosforylatie wordt gekatalyseerd en deze klasse van geneesmiddelen wordt inmiddels ook toegepast bij de behandeling van auto-immuunziekten en psoriasis. In 2011, slechts negen jaar na de identificatie van de mutatie in het BRAF-gen in melanoom werd goedkeuring voor toepassing van het geneesmiddel vemurafenib bij patiënten met gemetastaseerd BRAF-mutantmelanoom gegeven door de Amerikaanse FDA. Dit geneesmiddel bindt aan het door mutatie veranderde deel van het BRAF-eiwit en remt de verhoogde kinaseactiviteit. Het is uitsluitend effectief bij patiënten met een melanoom dat de oncogene mutatie in het BRAF-gen draagt. De resultaten van behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom met vemurafenib zijn significant beter dan die van patiënten behandeld met het cytostaticum dacarbazine. In patiënten behandeld met vemurafenib werd een klinische respons gezien in 48% van de patiënten versus 5% in de dacarbazine groep, was de progressie-vrije overleving 6,9 maanden (versus 1,6 maanden) en de over-

all overleving 13,6 maanden (versus 9,7 maanden).² Bij vrijwel alle behandelde patiënten die gunstig op behandeling met vemurafenib reageren treedt echter na een periode van ongeveer 8 maanden resistentie tegen de behandeling op.

Inmiddels zijn er vele verschillende mechanismen gevonden waarmee BRAF-mutante melanoomcellen resistentie tegen behandeling met de BRAF-remmer vemurafenib verkrijgen.³ Het gaat om genexpressieveranderingen, door genetische en epigenetische mechanismen teweeggebracht, die ertoe leiden dat het MAPK-siginaaltransductiepad opnieuw wordt geactiveerd. Er wordt veel onderzoek verricht naar aanvullende behandelingen waarmee het verkrijgen van deze resistentie kan worden voorkomen of bestreden. Naast vemurafenib is ook de BRAF-remmer dabrafenib geregistreerd voor behandeling van gemetastaseerd BRAF-mutantmelanoom. Ook melanomen met mutaties in het KIT-gen, wat vaker bij acrale, mucosale en lentigo maligna melanomen voorkomt, kunnen gericht behandeld worden met imatinib, eveneens een kinaseremmer.⁴ De KIT-, NRAS-, BRAF-, MEK- en ERK-eiwitten maken deel uit van het MAPK-siginaaltransductiepad dat normaliter geactiveerd wordt na binding van een ligand aan KIT of andere tyrosine kinasereceptoren op het celmembraan. Door sequentiële fosforylatie van de eiwitten wordt het signaal versterkt en naar de kern geleid, waar het uiteindelijk geeft en celproliferatie aanzet door de expressie van genen betrokken bij dit proces te induceren. De mutaties in KIT, NRAS en BRAF hebben alle een permanente activatie van dit siginaaltransductiepad en daarmee een continue groeiprikkel aan de cel tot gevolg. Therapeutische remming van het MAPK-siginaaltransductiepad bij melanoom met BRAF-mutatie kan ook bereikt worden door de MEK-eiwitten meer distaal in het siginaaltransductiepad, te remmen. De MEK-remmer trametinib heeft een significante verbetering van de progressievrije overleving en *overall* overleving bij gemetastaseerd melanoom ten opzichte van conventionele behandeling met chemotherapie.⁵ Trametinib is in 2013 goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerd BRAF-mutantmelanoom door FDA. Gecombineerde behandeling met de BRAF-remmer dabrafenib en de MEK remmer trametinib geeft een verdere verbetering van de respons en overleving: er werd een klinische respons gezien in 76% en een mediane progressievrije over-

leving van 9,4 maanden in patiënten behandeld met de combinatie, waar bij monotherapie met dabrafenib in slechts 54% een respons werd gezien en de progressievrije survival 5,4 maanden bedroeg.⁶ Behandelresistentie voor de gecombineerde behandeling treedt bovendien later op dan bij monotherapie. De cutane bijwerkingen, zoals vorming van plaveiselcelcarcinoom, waren paradoxaal minder ernstig in de patiëntengroep behandeld met een combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer. De *targeted* behandeling van patiënten met melanoom waarin geen sprake is van een BRAF- of KIT-mutatie, maar van een NRAS-mutatie of andersoortige pathogene mutaties die minder goed druggable zijn, blijft problematisch. Vele andere signaaltransductiepaden vertonen pro-oncogene veranderingen in melanoomcellen. De eiwitten die van deze signaaltransductiepaden onderdeel zijn, vormen dan ook therapeutische targets voor behandeling. Dit betreft onder meer PI3K/AKT, Notch, mTOR, HSP90, CDK2, CDK4 en histon deacetylases.⁷ Het is met de beschikbaarheid van tientallen experimentele geneesmiddelen een grote uitdaging om de combinatie van geneesmiddelen te kiezen die bij een gemetastaseerd melanoom met een bepaald patroon van genmutaties de grootste effectiviteit heeft. In december 2013 waren er 932 lopende klinische trials voor experimentele behandelingen van melanoom geregistreerd.

Naast de vertaling van inzichten in de tumorgenetica in nieuwe behandelingen heeft zich in de immunologie een ontwikkeling voorgedaan die door het wetenschappelijk tijdschrift *Science* is bestempeld als doorbraak van het jaar 2013: effectieve immunotherapie van kanker. Langdurige response op immunotherapie bij melanoom was reeds eerder beschreven na infusie van autologe tumorspecifieke T-lymfocyten in een met chemotherapie voorbehandelde patiënt (*adaptive T-cell transfer*). De nieuwe vorm van immunotherapie waarvan de recente resultaten veelbelovend zijn, berust op het moduleren van de interactie tussen dendritische cellen en T-lymfocyten.

In de tachtiger jaren is door Franse en Amerikaanse immunologen ontdekt dat T-lymfocyten beschikken over intrinsieke mechanismen om activiteit tegen antigenen te beperken. Deze intrinsieke remmen op de adaptieve cellulaire immuniteit worden gemedieerd door transmembraan eiwitten op het oppervlak van T-helperlymfocyten, met name CTLA-4 en PD-1. Bij presentatie van antigeen door een dendritische cel aan een T-helperlymfocyt bestaat er niet alleen fysieke interactie tussen het antigeen gepresenteerd door de dendritische cel en de T-celreceptor op de T-lymfocyt, maar is er ook binding van andere eiwitten tussen deze twee celtypen. Aan het begin van de T-celactivatie gaat dit om binding van de costimulatoire moleculen CD80 en CD86 op de dendritische cel aan CD28 op de T-lymfocyt, vereist voor een goede activatie van T-lymfocyten. In een latere fase van interactie binden CD80 en CD86 op de dendritische cel aan CTLA-4 dat door T-lymfocyten tot

expressie wordt gebracht. Deze binding aan CTLA-4 heeft juist remming van de T-celactivatie tot gevolg. Evenzo resulteert binding van PD-L1 en PD-L2 op dendritische cellen aan PD-1 op T-lymfocyten tot remming van het afweersysteem. De fysiologische rol van deze mechanismen die remming van het adaptieve immuunsysteem veroorzaken, is het voorkomen van auto-immuniteit, maar ook het induceren van tolerantie voor foetaal weefsel tijdens de zwangerschap. Onderzoekers hebben getracht om anti-tumorimmunoresponsen te potentieren door deze endogene remming van T-celgemedieerde immunoresponsen ongedaan te maken. Hiertoe zijn blokkerende antilichamen ontwikkeld gericht tegen het CTLA-4-eiwit en vervolgens ook tegen de PD-1- en PD-L1-eiwitten. Antilichamen gericht tegen CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) voorkomen de interactie van dit T-celmembraaneiwit met de liganden CD80 en CD86 op dendritische cellen, hetgeen resulteert in een sterkere T-celactivatie vanwege uitblijven van de remmende signalen doorgegeven door CTLA-4. Middels deze immuun checkpoint-blokkade worden ook de effecten van blokkerende antilichamen gericht tegen PD-1 (lambrolizumab, nivolumab) en PD-L1 gemedieerd.^{8,9} In een fase III-trial bij gemetastaseerd melanoom werd bij monotherapie met de CTLA-4-inhibitor ipilimumab een partiële response in 9,5% en een complete response in 1,5% van de patiënten gevonden. De mediane survival van deze patiënten bedroeg 10 maanden. Bij PD-1-blokkade met nivolumab hadden 28% van de patiënten een partiële respons en was de mediane survival 16,8 maanden.⁸ Hoewel slechts een minderheid van de patiënten reageert op behandeling met deze antilichamen betreft het dan vaak langdurige responsen die jaren kunnen aanhouden. Het feit dat bij doorgaans fataal verlopend gemetastaseerd melanoom door infusie van antilichamen gedurende enkele maanden er stabilisering van de ziekte gedurende jaren kan worden bereikt verklaart het enthousiasme voor deze behandeling.¹⁰ De effecten van gecombineerde behandeling met ipilimumab en nivolumab, antilichamen gericht tegen CTLA-4 en PD-1, lijken superieur aan die van monotherapie.¹¹ De bijwerkingen van deze T-celhyperactiverende therapieën bestaan voornamelijk uit auto-immuunfenomenen, die in sommige gevallen ernstig kunnen zijn, zoals auto-immuuncolitis, hypofysitis en hepatitis.

Combinatietherapieën met complementaire immunotherapieën zoals *adoptive T-cell transfer*, interleukine-2, suppressie van regulatoire T-cellen worden thans onderzocht. Ook de effecten van combinaties van ipilimumab en *targeted therapies*, zoals BRAF, MEK-remmers en VEGF-remmers (anti-angiogenese), worden geëxploreerd. De bijwerkingen die hierbij kunnen optreden zullen in belangrijke mate de toepassing hiervan beperken. Zo is een klinische trial waarin werd behandeld met een combinatie van ipilimumab en de BRAF-remmer vemurafenib gestaakt vanwege optreden van ernstige levertoxiciteit bij een deel van de patiënten. Vorderingen met de infusie van T-cellen selectief gekweekt op basis

van reactiviteit tegen patiëntspecifieke tumorantigenen zou ook de prognose van gemetastaseerd melanoom kunnen verbeteren.

Waar tot voor kort alleen de cytostatica dacarbazine en temozolomide met slechts marginale effectiviteit beschikbaar waren, zijn er nieuwe *targeted therapies* en immunotherapieën ontwikkeld die de levensverwachting van patiënten met gemetastaseerd melanoom hebben verlengd. Het potentieel van deze nieuwe therapieën zal in de komende jaren nog verder benut worden door het optimaliseren van combinaties van behandelingen, deels op geleide van het patroon van genmutaties in het melanoom bij de individuele patiënt. Deze behandelingen worden nog uitsluitend toegepast bij patiënten met aangetoonde metastasen op afstand, maar zouden in de toekomst wellicht ook bij patiënten met lymfkliermetastasen of verhoogd risico op metastasering kunnen worden ingezet.

LITERATUUR

1. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.

3. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1297-304.
4. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3182-90.
5. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107-14.
6. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694-703.
7. Flaherty KT, Hodi FS, Fisher DE. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):349-61.
8. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
9. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
10. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5300-9.
11. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33.

SAMENVATTING

Inzichten in tumorogenetische en tumorimmunologische aspecten van melanoom zijn in de laatste jaren vertaald in nieuwe therapieën voor patiënten met gemetastaseerde ziekte. *Targeted therapy* met remmers van de BRAF- en MEK-eiwitten wordt inmiddels in de kliniek toegepast voor patiënten met BRAF-mutantmelanoom. Na de klinische respons op deze behandelingen met regressie van tumoren ontstaat in de meeste gevallen na een periode van maanden helaas behandelresistentie. Bij de nieuwe immunotherapieën wordt de interactie tussen dendritische cel en T-lymfocyt gemoduleerd door antilichamen die negatieve regulatoren van T-celactivatie, zoals CTLA-4 en PD-1, blokkeren. De versterkte activatie van cellulaire immuniteit die hierdoor ontstaat, resulteert bij een klein deel van de patiënten in langdurige klinische responsen. De behandelresultaten van deze nieuwe geneesmiddelen zijn significant beter dan die van de conventionele cytostatica dacarbazine en temozolomide. Nieuwe farmaca gericht tegen andere therapeutische targets en nieuwe immunotherapeutische strategieën worden thans ontwikkeld. Met name gecombineerde behandelingen op geleide van het patroon van genetische defecten bij de individuele patiënt beloven de overleving bij gemetastaseerd melanoom verder te verbeteren.

TREFWOORDEN

melanoom – targeted therapie – immunotherapie – BRAF – CTLA-4 – PD-1

SUMMARY

Recent insights into the tumour genetics and immunology of melanoma have resulted in novel treatments for patients with metastatic disease. Targeted therapy with inhibitors of the BRAF and MEK proteins is now routinely used in patients with BRAF-mutant melanoma. A clinical response with tumour regression is usually followed within months by resistance of the tumour to treatment with these agents. The new immunotherapeutic agents are antibodies that modulate the interaction between dendritic cells and T lymphocytes by blocking negative regulators of T-cell activation such as CTLA-4 and PD-1. The augmented cellular immunity results in a durable clinical response in a subset of patients. The results of these novel treatments are superior to those of the conventional chemotherapeutics dacarbazine and temozolomide. Novel therapeutic agents directed towards different targets as well as novel immunotherapeutic strategies are currently being developed. In particular combination treatments selected on the basis of the pattern of genetic defects in individual patients promise to further improve the survival of patients with metastasized melanoma.

KEYWORDS

melanoma – targeted therapy – immunotherapy – BRAF – CTLA-4 – PD-1

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

'Targeted therapies' voor psoriasis

E.M.G.J. de Jong

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

E.M.G.J. de Jong

Radboudumc

Poli Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail:Elke.dejong@radboudumc.nl

Het concept van *targeted therapy* is vooral bekend vanuit de oncologie. Door behandelingen te richten op een specifiek aangrijpingspunt worden deze effectiever en brengen zij minder schade toe aan de patiënt.

In de afgelopen jaren is er belangrijke vooruitgang geboekt bij het identificeren van risicogenen en specifieke *pathways* voor psoriasis. Dit heeft geleid tot een toename van genetisch onderzoek en de ontwikkeling van zeer succesvolle medicatie die gericht interfereert met deze *pathways*.¹

De vooruitgang in de behandeling van psoriasis heeft het perspectief van patiënten met psoriasis drastisch verbeterd. Het therapeutisch arsenaal is uitgebreid en lijkt de belofte in te gaan lossen dat mensen met ernstige vormen hiermee goed en langdurig geholpen kunnen worden, met een acceptabel risico op bijwerkingen.^{2,3} Hierdoor wordt aan mensen met recalcitrante psoriasis de mogelijkheid geboden op een leven met veel minder last en een substantieel betere kwaliteit van leven.⁴

DE GENETISCHE BASIS

De basis voor *targeted therapy* wordt gevormd door de identificatie van risicogenen voor psoriasis, en in de laatste jaren is op dit gebied grote vooruitgang geboekt. De zoektocht naar medicatie die aangrijpt op de processen waar deze genen voor coderen, heeft geresulteerd in een lijst van meer dan twintig mogelijke nieuwe systemische behandelingen in 2012.¹ Ook zouden deze *pathways* belangrijk kunnen zijn bij andere chronische immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn.

Bij psoriasis zijn risicogenen te onderscheiden die betrokken zijn bij de gevoeligheid om psoriasis te ontwikkelen, en die een rol spelen bij de pathogenetische *pathways* bij psoriasis. Belangrijke processen hierin zijn met name antigeenpresentatie en -processing; de IL12-interferongamma en IL23/IL17-as; TNF α - en NF- κ B-signalering; de functie van dendritische cellen en macrofagen; en de epidermale barrière en antimicrobiële peptiden.

Op basis van deze bevindingen worden nieuwe behandelingen ontwikkeld die kunnen worden ingedeeld naar hun structuur, werkingsmechanisme of aangrijpingspunt. Momenteel zijn met name nieuwe biologicals en de groep van de *small molecule inhibitors* aan een grote opmars bezig.

Een overzicht van de middelen die momenteel in ontwikkeling zijn wordt gegeven in tabel 1.

Zeer recent werd met behulp van een andere benadering, de *system biology approach* een lijst met kandidaat-therapieën gegenereerd.⁵ Hierbij werd gebruikgemaakt van het verschil tussen lesionale en non-lesionale huid van psoriasispatiënten, wat betreft genexpressie. Analyse van het netwerk waarvoor deze genen coderen detecteerde 34 mogelijke therapieën met vastgestelde ziektemodificerende werking, 23 medicijnen waarvan al enige werkzaamheid beschreven was in experimenteel onderzoek, en 21 therapieën beschreven in casereports. Bovendien werden nog eens 99 niet eerder gepubliceerde kandidaat-drugs gevonden, die mogelijk geschikt zullen zijn als toekomstige therapieën voor psoriasis.

Ook epigenetische veranderingen kunnen een aangrijpingspunt vormen voor therapeutische interventie. Epigenetica betreft omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder wijzigingen in de sequentie van het DNA. Epigenetische veranderingen bij psoriasis treden bijvoorbeeld op door methylering van DNA. Roberson et al. hebben aangetoond dat in lesionale huid bij psoriasispatiënten veranderingen aanwezig zijn in DNA-methylatie, die omkeerbaar zijn door behandeling met anti-TNF- α .^{6,7}

De komst van biosimilars zorgt voor een verbreding van het aanbod van de targeted therapies met mogelijke prijsdaling tot gevolg. De eerste twee biosimilars (infliximab) zijn in 2013 door de EMA geregistreerd en zullen in 2015 op de markt komen.⁸

Tabel 1. Behandelingen in ontwikkeling voor psoriasis.

Drug/ compound	Fabrikant	Trialfase	Werkingsmechanisme	Type
Etanercept	Amgen	Marketed	Anti-TNF	Biologic
Adalimumab	Abbott	Marketed	Anti-TNF	Biologic
Infliximab	Centocor	Marketed	Anti-TNF	Biologic
Ustekinumab	Centocor	Marketed	Anti-IL-12/23 (p40)	Biologic
Alefacept	Astellas	Marketed	Anti-T-cell	Biologic
Briakinumab	Abbott	Withdrawn	Anti-IL-12/23 (p40)	Biologic
Voclosporin	Isotechnika	III	Calcineurin inhibitor	Small molecule inhibitor
CP690, 55	Pfizer	III	JAK inhibitor	Small molecule inhibitor
Apremilast	Celgene	III	Anti-T-cell	Small molecule inhibitor
ASP015K	Astellas	II	JAK inhibitor	Small molecule inhibitor
INCB-28050	Incyte	II	JAK inhibitor	Small molecule inhibitor
CF101	Can-Fite BioPharma	II	Adenosine receptor agonist	Small molecule inhibitor
R3421 (BCX-4208)	Roche/BioCryst	II	Purine nucleoside phosphorylase inhibitor	Small molecule inhibitor
RWJ-445380	Johnson & Johnson	II	Cathepsin S inhibitor	Small molecule inhibitor
Erlotinib	OSI Pharmaceuticals	II	Anti-EGFR	Small molecule inhibitor
AbGn-168	Boehringer Ingelheim	II	Anti-PSGL-1	Biologic
Certolizumab pegol	UCB	II	Anti-TNF	Biologic
AIN457	Novartis	II	Anti-IL-17	Biologic
AMG-827	Amgen	II	Anti-IL-17	Biologic
LY2439821	Eli Lilly	II	Anti-IL-12/23(p40)	Biologic
APG2305	Allostera Pharma	II	Anti-IL-23 receptor	Small molecule inhibitor
SCH900222	Sanofi Pasteur MSD	II	Anti-IL-23(p19)	Biologic
Fostamatinib	AZ/Rigel	II	SYK inhibitor	Small molecule inhibitor
BMS582949	Bristol-Myers Squibb	II	P38 inhibitor	Small molecule inhibitor
VB-201	VBL Therapeutics	II	Immune modifier	Small molecule inhibitor
ACT-128800	Actellion	II	S1P agonist	Small molecule inhibitor
AEB071	Novartis	II	PKC inhibitor	Small molecule inhibitor
Fezakinumab	Wyeth (Pfizer)	I/II	Anti-IL-22	Biologic

Aangepast uit Gudjonsson JE, Johnston AJ, Ellis CN. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:139-47.¹

THERAPIEËN

Biologicals

Op dit moment zijn in Nederland vier biologicals geregistreerd voor de behandeling van psoriasis: adalimumab, etanercept, infliximab en ustekinumab. Het is mogelijk om deze voor te schrijven aan patiënten met matig tot ernstige psoriasis (PASI ≥ 10) die onvoldoende verbetering hebben op, of contra-indicaties hebben voor dan wel bijwerkingen hebben laten zien op UVB; en cyclosporine of methotrexaat. Met behulp van farmacogenomics is getracht te voorspellen welke patiënten goede responders zullen zijn op bijvoorbeeld anti-TNF α .

Bij reumatoïde artritis is door middel van een *genome-wide association study* aangetoond, dat genexpressie van CD84 een predictor is voor respons op etanercepttherapie.⁹ Bij psoriasis wordt de respons op behandeling met biologicals zoals ustekinumab voorspeld door het al of niet aanwezig zijn van HLA-Cw6, en niet door *TNFAIP3* polymorfismen of *late cornified envelope* 3B en 3C (*LCE3B/3C*) gendeletie.¹⁰

Bij behandeling met ustekinumab is gebleken dat bij mensen die 100 kg of meer wegen, een betere respons wordt gezien bij de dosering van 90 mg/12 weken vergeleken met 45 mg/12 weken. Ook infliximab wordt op gewicht gedoseerd (5 mg/kg).

De andere bovengenoemde biologicals worden in vaste doseringen toegepast. Vooral nog lijkt er geen duidelijk verschil in respons bij mannen versus vrouwen, of ouderen versus jongeren aanwezig te zijn. In de nabije toekomst zullen behandelingen gericht tegen interleukine 17 beschikbaar komen: secukinumab, ixekizumab en brodalumab. Ook nieuwe middelen gericht tegen interleukine 22 worden op dit moment ontwikkeld.¹

Biosimilars

Biosimilars zijn wat betreft farmacologische eigenschappen tot op grote hoogte vergelijkbaar met de huidige biologicals en moeten voldoen aan strenge eisen. Een verschil met de 'verum' biologicals is dat zij niet getest hoeven te worden in verschillende indicaties. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen beslist over toelating en formuleert momenteel een standpunt over het gebruik van deze biosimilars. Samen met de Orde van Medisch Specialisten wordt gewerkt, in samenwerking met de beroepsverenigingen, aan een manier om alle betrokkenen te voorzien van goede en tijdige informatie over deze categorie behandelingen. Een belangrijk item is dat deze middelen waarschijnlijk goedkoper zullen zijn dan de huidige biologicals.

Small molecule inhibitors

Small molecule inhibitors zijn gericht tegen enzymen die een rol spelen in signaaltransductie. Ze zijn vaak minder specifiek dan biologicals maar hebben het voordeel dat ze minder prijzig zijn en oraal kunnen worden toegediend. Voorbeelden van therapieën die een goede kans maken in de nabije toekomst geregistreerd te worden zijn fosfodiesterase-inhibitoren zoals apremilast, en de Janus kinase (JAK) inhibitoren.¹

VERDERE ONTWIKKELINGEN IN 'TARGETED THERAPY'

Andere vormen van *targeting treatment* bestaan uit het zoeken naar en vaststellen van de beste behandeling voor een individuele patiënt. Hierbij zal betrokken moeten worden wat het profiel van een patiënt is. Niet alleen een genetisch profiel, maar ook het profiel van comorbiditeiten, en belangrijke andere variabelen zoals leeftijd en geslacht. Tevredenheid over het geneesmiddel en de kwaliteit van leven van de patiënt zullen een steeds belangrijkere factor worden bij de beslissingen die genomen moeten worden door arts en patiënt, evenals door beleidsmakers en verzekeraars. Gestreefd zal worden naar een interventie met de grootst mogelijke kans op succes, met een minimum aan bijwerkingen, en met een langdurig effect. De zoektocht naar blijvende remissie van psoriasis is nog gaande en is zeer belangrijk voor de toekomst.

LITERATUUR

1. Gudjonsson JE, Johnston AJ, Ellis CN. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:139-47.
2. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167 Suppl 3:3-11.
3. Langley RG. Effective and sustainable biologic treatment of psoriasis: what can we learn from new clinical data? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 2:21-9.
4. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, et al. Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
5. Manczinger M, Kemeny L. Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. *PLoS One* 2013;8(11):e80751.
6. Gudjonsson JE, Krueger G. A role for epigenetics in psoriasis: methylated Cytosine-Guanine sites differentiate lesional from nonlesional skin and from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 1):506-8.
7. Roberson ED, Liu Y, Ryan C, et al. A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 1):583-92.
8. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
9. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003394.
10. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169(2):458-63.

SAMENVATTING

Targeted therapies voor psoriasis vormen een belangrijke aanwinst in het therapeutisch arsenaal, vooral voor patiënten met ernstige therapieresistente vormen. De toenemende kennis over genetische risicofactoren en de bijbehorende biologische processen heeft geleid tot een golf van nieuwe gerichte behandelingen.

TREFWOORDEN

biologicals – small molecule inhibitors – biosimilars – genetica – epigenetica

'Targeted therapies' voor constitutioneel eczeem

D.J. Hijnen

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie,
Universitair Medisch Centrum, Utrecht en
Diakonessenhuis, Utrecht*

*Correspondentieadres:
Dr. DirkJan Hijnen
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Telefoon: 088 755 7389
E-mail: D.J.Hijnen@umcutrecht.nl*

Er zijn weinig doorbraken geweest in de behandeling van constitutioneel eczeem (CE) sinds de introductie van corticosteroiden begin jaren vijftig. Lokale corticosteroiden zijn nog steeds de hoeksteen van de behandeling van constitutioneel eczeem. Ondanks de corticofobie die bij veel patiënten bestaat, kunnen we bij de grote meerderheid van patiënten het eczeem redelijk onder controle houden met lokale therapie.

Wanneer lokale therapie ontoereikend is en behandeling met orale immunosuppressiva geïndiceerd is, is de keuze van beschikbare middelen beperkt. Systemische corticosteroiden worden voornamelijk gebruikt voor korte interventies. Wanneer we patiënten langere tijd willen behandelen, worden momenteel vooral middelen gebruikt die zijn ontwikkeld in de transplantatiegeneeskunde. Hiervan is ciclosporine A het enige middel dat geregistreerd is voor gebruik bij CE. Over het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE verwijs ik u naar het artikel van collega dr. de Bruin-Weller in dit tijdschrift: zie pagina 147.

In de afgelopen jaren is de pathogenese van CE verder ontrafeld. CE wordt gekenmerkt door een verstoorde epitheliale barrière enerzijds en een verstoorde regulatie van het immuunsysteem anderzijds. We weten dat beide afwijkingen elkaar beïnvloeden en kunnen versterken. Het epidermale barrièredefect zorgt voor een verhoogde gevoeligheid voor het ontstaan en het versterken van inflammatie. Anderzijds zorgt inflammatie voor toename van de barrièrerverstoring. Na een initiële trigger ontstaat een zichzelf versterkend proces. Wat de kip of het ei is, is onderwerp van discussie. Er bestaan dan ook twee hypothesen voor de pathogenese van CE.

In de eerste hypothese wordt de verstoorde epidermale barrière als eerste stap in het proces gezien. Eén van de factoren die bij circa 30% van de patiënten aan de verstoorde epidermale barrière bijdraagt is een *loss of function*-mutatie in het gen voor filaggrine. De hypothese is dat door de verminderde barrierefunctie antigenen beter penetreren in de huid, waardoor ze in contact komen met antigeenpresenterende cellen (APC's). De APC's activeren vervolgens IL-4- en IL-13-producerende T-cellen. Deze T-cellen zetten op hun beurt keratinocyten aan tot productie van verschillende inflammatoire chemokines en cytokines (onder andere IL-1, IL-6, TNF- α en TSLP). Ook resulteert de productie van onder andere IL-13 weer tot een verdere afname van de epidermale barrière door vermindering van filaggrineproductie.¹ Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel van verstoring van de epitheliale barrière en inflammatie.

De andere hypothese gaat uit van een disregulatie van het immuunsysteem. Het goede effect van therapie gericht op het onderdrukken van lymfocyten met ciclosporine A pleit voor deze hypothese. Door specifiek de inflammatie te onderdrukken herstelt de epitheliale barrière zich. Ook is het aangetoond dat het aantal T-cellen ruim twee keer verhoogd is in niet-lesionale huid van eczeempatiënten, wat een constitutieve overactivatie van het immuunsysteem suggereert. Eerder vonden we aanwijzingen dat bij CE-patiënten deze T-cellen minder gevoelig zijn voor apoptose en daardoor mogelijk langer leven in de huid van eczeempatiënten. Naast T-cellen en APC's zijn er vele andere celtypen betrokken bij het ontstekingsproces. Voorbeelden hiervan zijn mestcellen, macrofagen, basofiele granulocyten en een recent beschreven celpopulatie genaamd *Innate Lymphoid Cells*. Deze ILCs kennen verschillende types, vergelijkbaar met de Th-subtypes. ILCs spelen mogelijk een belangrijke rol bij het ontstaan en in stand houden van chronische inflammatie in de huid van patiënten met CE.²

Het onderzoek naar de pathogenese van eczeem heeft diverse nieuwe targets voor therapie opgeleverd. Een voorbeeld van zo'n nieuw target is TSLP. TSLP wordt gemaakt door keratinocyten en stimuleert via dendritische cellen T-cellen tot het produceren van Th2-cytokines (IL-4, IL-5 en IL-13). Recent hebben we aangetoond dat applicatie van huisstofmijtextract door middel van de atopieplak-

proef inductie geeft van TSLP bij patiënten met constitutioneel eczeem.³ TSLP lijkt betrokken bij de inductie van eczeem en is daarmee een interessant target voor behandeling van constitutioneel eczeem. Naast TSLP als nieuw target voor therapie zijn er diverse veelbelovende nieuwe medicijnen ontwikkeld en momenteel in verschillende fasen van klinisch onderzoek (www.clinicaltrials.gov). Enkele voorbeelden hiervan zijn: anti-IL4-receptorantagonist (dupilumab), anti-IL-4 (pascolizumab), anti-IL5-receptor (Medi-563), anti-IL-9 (Medi-528), anti-IL-13 (lebrikizumab), anti IL-31 (BMS-981164), anti CRTH2 (QAW039), anti-IL-22 (ILV-094) en anti-NK-1R (VLY-686).

LITERATUUR

1. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:R7-R12.

2. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210:2939-50.

3. Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, Tjabringa S, Bruijnzeel-Koomen CA, McClanahan T, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1252-4.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – targeted therapy – behandeling – biologics

KEYWORDS

atopic dermatitis – treatment – targeted therapy – biologics

Safety concerns of targeted therapies with special emphasis on treatment for plaque psoriasis

L. Naldi

Department of Dermatology, Azienda Ospedaliera papa Giovanni XXIII, and Centro Studi GISED, Presidio Ospedaliero Matteo Rota, Bergamo, Italy

Correspondence:
Prof. dr. Luigi Naldi
E-mail: luignald@tin.it

TARGETED THERAPIES

Simply stated, targeted therapy implies a therapy with a specific molecular target. As a matter of fact, any therapy must have a molecular target. In some cases (e.g., adalimumab), we discover the target first, while in others (e.g., ciclosporin), we discover the drug before the target. A strictly speaking “targeted therapy” should attack a biologically

important process (usually, though not necessarily, a single molecule), preferably one central to a hallmark of the disease. The target should be measurable in the clinic, and measurement of the target (in either quantitative or qualitative terms) should correlate with clinical outcome when the targeted therapy is administered. In spite of the existence of a “target” there are usually multiple effects with so-called targeted therapies due to several factors, including extensive cross-talk between signaling pathways. Pleiotropic effects may emerge during the pre-marketing phase, but more often they are discovered after the therapeutic agent is marketed. They may be undesirable and recognized as adverse side effects, they may be neutral, or they may be beneficial, enhancing the desirable effect of a drug.

TARGETED BIOLOGICAL THERAPIES IN TREATING MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS

Biological therapies or “biologics,” are a relatively new class of treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. They are large proteins, derived from living cells. Different from traditional small molecules that can penetrate the cell membrane and have a broad spectrum of activities, biologics remain outside the cell, and modulate from the outside, specific functions of the immune system which are deemed to be relevant for psoriasis triggering and maintenance. The biologics currently used to treat psoriasis belong to two major groups, antagonists of tumor necrosis factor (TNF, formerly TNF-alpha), and antagonists of the p40 subunit of interleukins (IL 12 and 23).

TNF is a member of a group of cytokines that stimulate the acute phase reaction of inflammation. The myriad and often-conflicting effects mediated by TNF indicate the existence of extensive cross-talk. Inhibition of TNF can be achieved with a monoclonal antibody such as infliximab (Remicade) or adalimumab (Humira), or with a circulating receptor fusion protein such as etanercept (Enbrel). The only antagonist of the p40 subunit of IL-12 and IL-23 currently available is ustekinumab (Stelara). IL-12 and IL-23 play key roles in the development of the immune response by inducing naive CD4+ T lymphocytes to differentiate. While IL-12 causes CD4+ T lymphocytes differentiation to Th1 cells, IL-23 promotes the expansion of the Th17 population, which produces, among the other cytokines, IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-26. Functional studies of Th17 cytokines has revealed an important and unique role for these cytokines in host protection against infections with extracellular pathogens such as Gram negative bacteria and *Candida albicans*. In addition, preliminary evidence suggests that IL-12 is proatherogenic and that its inhibition should confer cardioprotection. In the phase 2 study of ustekinumab, serum levels of the p40 subunit of IL-12 were shown to paradoxically increase 13-fold in the first 12 weeks of treatment with a gradual decrease to above-baseline levels at week 32, suggesting that, contrary to traditional understanding of antibody-cytokine interactions, the binding of antibody may sometimes produce agonistic rather than antagonistic activity.

SAFETY ISSUES: GENERAL CONSIDERATIONS

Safety concerns are directly related to the many potential influences of blocking cytokines on defense mechanisms against infections, on cancer immunosurveillance, and on organ systems, particularly, the cardiovascular system and central nervous system. Safety data are derived from different sources including systematic reviews of randomised clinical trials or their extension, and registry data. The latter ones offer information

on treatments as employed in everyday practice (“real-world” conditions). It should be noted that, in current practice, patients on different treatments may remarkably differ at baseline for demographic characteristics and comorbidities which may *per se* influence outcome. Hence, methods of analysis that take into account these baseline differences, such as propensity score, should be adopted in adjusting comparisons of outcome data from “real-world” data sets. Psoriasis is a chronic long-lasting disorder and long-term safety data are needed. While anti-TNF molecules are used in a wide range of conditions allowing to gain evidence on safety across several disease areas, antagonists of IL-12 /23 have indications restricted to chronic plaque psoriasis and, more recently, psoriatic arthritis.

REAL-WORLD DATA FROM REGISTRIES AND RECORD LINKAGE ANALYSES

A medical “registry” can be defined as a “systematic collection of information on all the cases of a particular disease or other health relevant conditions”.¹ Treatment registries are mainly implemented to assess safety and long-term effectiveness of newly developed treatments in condition close to usual clinical practice. Paralleling the advent of biologics several treatment registries have been implemented in different clinical areas. Registries of psoriasis patients treated systemically are active at a local, regional, national or international level. A collaboration among some of these registries is ongoing, in the so-called PSONET collaboration. At this stage, only limited data are being delivered by psoriasis registries since data collection and follow up are still limited. Within the Spanish BIOBADADERM study two cohorts of patients with psoriasis were compared, patients receiving biologic therapy and patients receiving non-biologic systemic therapy, for the period from October, 2008 to November, 2009 alongside retrospective data on patients treated with biologics since 2005.² A total of 632 patients were included in the analysis: 417 treated with biologic drugs and 215 controls. Suspension of biologic therapy due to adverse events was rare (72 cycles, 10%). A total of 232 adverse were reported in patients receiving biologic therapy. The majority were not serious. The most frequent adverse events were infections, followed by conditions affecting the skin or subcutaneous tissue. Forty-three adverse events were reported in control subjects. The most frequent events were metabolic and nutritional abnormalities and abnormal transaminase levels. The relative risks of infections or infestations and disorders of the skin or subcutaneous tissue in patients receiving biologic drugs were 23 ($P < .01$) and 4.9 ($P < .05$), respectively. Most of the registry data published up to now, are obtained for indications different from psoriasis, namely several rheumatological diseases. These data point to an increased risk of tuberculosis in anti-TNF treated patients and consistently show that the risk is much higher in patients treated with monoclonal antibodies, i.e., infliximab and adalimumab, com-

pared with those treated by the fusion protein etanercept. Not only monoclonal antibodies increase the risk of tuberculosis, but, according to several registry data, they are also linked with an increased rate of other opportunistic infections, especially those with intracellular micro-organisms. A meta-analysis of registry data and long-term extension studies, restricted to rheumatoid arthritis, concluded that there was no documented increased risk of total malignancy and non-melanoma skin cancer associated with anti-TNF-alpha therapy. Given the restricted indication to psoriasis, data for the antagonist of IL-12/23 ustekinumab, are limited. Among the others, an international registry focusing on the safety of biologics, including ustekinumab, as compared with conventional treatment for psoriasis, is ongoing, supported by the manufacturer, called PSOLAR. The registry is expected to enrol and follow-up over time a total of 12,000 patients. With the increasing role of electronically-based information management, record linkage which involves combination of data from different electronic databases would allow to quickly test hypotheses concerning safety. One example is offered by a recent U.S. study combining data from Kaiser Permanente Northern California, Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly, Tennessee Medicaid, and national Medicaid/Medicare programs.³ The incidence of herpes zoster incidence was compared between new TNF-alpha antagonists users (n=33,324) and patients initiating non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (n=25,742) data were adjusted by propensity score. Crude incidence rates among anti-TNF users were 12.1 per 1000 patient-years for rheumatoid arthritis, 11.3 per 1000 patient-years for inflammatory bowel disease, and 4.4 per 1000 patient-years for psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. Baseline use of corticosteroids of 10 mg/d or greater among all disease indications was associated with elevated risk compared with no baseline use. For patients with rheumatoid arthritis, adjusted incidence rates were similar between anti-TNF-alpha and non-biologic DMARD initiators and comparable between all 3 anti-TNF-alpha therapies studied. Similarly, patients with other inflammatory diseases, initiated on anti-TNF-alpha therapies were not at higher risk of herpes zoster compared with patients who initiated non-biologic treatment regimens. No increased risk of hospitalization due to serious infections was documented in patients receiving biologics compared with those receiving non-biologic treatments. Registry data do not necessarily need to cover large populations. If clinical information is combined with carefully obtained biological data based on a specific clearly defined hypothesis, even a small sample size would be informative. A good example of such an approach is the documentation of the prognostic value of antibodies against the drug, in adalimumab treated patients. A study involving 80 patients showed that patients with no antibody formation against adalimumab in the first 24 weeks of treatment had little chance of developing

them in the following 24 weeks. The presence of antibodies against the drug strongly correlated with adalimumab concentration and greatly influenced clinical response.⁴

REFERENCES

1. Naldi L, Chatenoud L. Registry research in dermatology. *Dermatol Clin* 2009;27:185-91.
2. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:132-41. [Article in Spanish]
3. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013;309:887-95.
4. Menting SP, Lümig PP van, Vries AC de, Reek JM van den, Kleij D van der, Jong EM de, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*. 2013 Dec 18. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8347. [Epub ahead of print]

SUMMARY

In spite of being “targeted” to specific molecules, targeted therapies may have pleiotropic effects and may cause adverse reactions. The issue is discussed with reference to biological agents in psoriasis.

A strictly speaking “targeted therapy” should attack a biologically important process (usually, though not necessarily, a single molecule), preferably one central to a hallmark of the disease. The target should be measurable in the clinic, and measurement of the target (in either quantitative or qualitative terms) should correlate with clinical outcome when the targeted therapy is administered. In spite of the existence of a “target” there are usually multiple effects with so-called targeted therapies due to several factors, including extensive cross-talk between signaling pathways. Pleiotropic effects may be undesirable and recognized as adverse side effects, they may be neutral, or they may be beneficial, enhancing the desirable effect of a drug.

With reference to targeted therapy for psoriasis, safety concerns are directly related to the many potential influences of blocking cytokines on defense mechanisms against infections, on cancer immunosurveillance, and on organ systems, particularly, the cardiovascular system and central nervous system. Safety data are derived from different sources including systematic reviews of randomised clinical trials or their open label extension, and registry data. The latter ones offer information on treatments as employed in everyday practice (“real-world” conditions). It should be noted that, in current practice, patients on different treatments may remarkably differ at baseline for demographic characteristics and comorbidities which may *per se* influence outcome. Hence, methods of analysis that take into account these baseline differences, such as propensity score, should be adopted in adjusting comparisons of outcome data from “real-world” data sets.

KEYWORDS

targeted therapy – psoriasis – biologics – safety – infection – cancer

Clinical scores in atopic dermatitis: what should be measured and how?

K.S. Thomas*

*Professor of Applied Dermatology Research & Deputy Director of the Centre of Evidence Based Dermatology, Faculty of Medicine & Health Sciences
* (on behalf of the Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) group)*

*Correspondence:
Prof. dr. Kim Thomas
E-mail: kim.thomas@nottingham.ac.uk*

OBJECTIVE

To outline recent progress in gaining international consensus over core outcome measures for use in atopic dermatitis (AD) research and clinical practice.

METHODS

The identification of core outcome domains for use in clinical trials has been recognised in recent years as an important way of reducing research inefficiencies and for drawing attention back to outcomes that are important to patients. Using consistent outcomes in clinical trials facilitates meta-analyses and increases precision to inform clinical practice.

The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative is working to achieve international consensus over core outcome measures for AD to be used in all future clinical trials and in clinical practice.

Core outcome domains are being evaluated using a defined process (Figure 1): i) identify all relevant outcome instruments; ii) establish the extent and quality of psychometric testing conducted to-date; iii) determine which instruments meet the requirements of 'truth', 'discrimination' and 'feasibility'; iv) carry out further validation of short-listed instruments as required; v) achieve consensus over core outcome instrument to be used. Our methods include systematic reviews (to summarise known scales and their psychometric properties),

psychometric validation studies and consensus techniques (electronic Delphi surveys and nominal group techniques) to agree the best instruments for capturing core outcome domains.

RESULTS

Membership of the HOME initiative is free and HOME meetings are open to anyone with an interest in AD including clinicians, patients with AD, researchers, representatives from the pharmaceutical industry and regulatory authorities. An international e-Delphi consensus survey of multiple stakeholders suggested that the three domains of signs, symptoms and long term control should always be measured in studies of effectiveness of eczema treatments. Two face-to-face meetings (Munich, 2010; Amsterdam, 2011) achieved consensus in confirming these three domains and added quality of life as an important fourth domain.

The best instrument for measuring each domain is being investigated using COSMIN criteria (COnsensus-based Standards for the Selection of health Measurement Instruments). A face-to-face meeting in San Diego (2013) achieved consensus in agreeing that clinical signs should be captured using the Eczema Area and Severity Index (EASI). This scale was chosen on the basis that it has good face validity (including the four key signs of erythema, excoriation, oedema/ papulation and lichenification), it has been sufficiently tested, and it is feasible to use in most trial settings. The only other signs scale to meet these criteria was the objective SCORing Atopic Dermatitis scale (obj SCORAD), but this scale was not chosen as the core outcome instrument after consensus discussions.

Further work is now underway to define suitable instruments for the remaining three core domains for use in clinical research, and to develop training manuals and resources to ensure that the EASI scale is applied consistently.

HOME Roadmap

AIM of HOME: To agree a set of core outcome measures for eczema for use in all clinical trials.

Ultimately, the aim is to have just **one instrument** per domain for:

1. Signs
2. Symptoms
3. Quality of Life
4. Measure of long term control of flares

	Stage 1 →	Stage 2 →	Stage 3 →	Stage 4 →	Stage 5		
Task	Identify all instruments previously used to measure the domain.	Establish the extent and quality of testing of the identified instruments.	Determine which instruments are good enough quality meet the requirements of the OMERACT filter and be shortlisted for further consideration.	Carry out validation studies on shortlisted scales.	Finalise core outcome(s) for domain.		
Methodology	Systematic review of outcome instruments used.	Systematic review of validation studies of the long-list of identified instruments. Highlight any gaps in validation.	Apply OMERACT filter; Truth, discrimination and feasibility:			Consensus discussion and voting to determine what validation studies will be conducted on short-listed instruments. Gaps in testing were highlighted in stage 2 (systematic review). Appropriate methods used to fill the gaps in validation.	Re-apply the OMERACT filter with the results of the completed validation studies. Consensus discussion and voting on core outcome to be recommended.
			<p>Truth</p> <p><i>"Is the measure truthful, does it measure what it intends to measure? Is the result unbiased and relevant?"</i></p> <p>Consensus discussion and voting on truth:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Face validity 2. Content validity 3. Construct validity 4. Criterion validity 	<p>Discrimination</p> <p><i>"Does the measure discriminate between situations that are of interest?"</i></p> <p>Consensus discussion and voting on discrimination:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reliability 2. Sensitivity to change 	<p>Feasibility</p> <p><i>"Can the measure be applied easily in it's intended setting, given constraints of time, money, and interpretability?"</i></p> <p>Consensus discussion and voting on feasibility:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Time taken 2. Cost 3. Interpretability 		
Output	Long-list of all instruments previously used to measure the domain.	Summary of which instruments have been tested and the quality, extent and results of any testing.	Short-list of potential instruments that meet the requirements of the OMERACT filter.	Short-list of fully tested instruments.	Recommended core outcome(s) for the domain.		

Figure 1. HOME roadmap.

With regards to scales for use in clinical practice, the international e-Delphi survey achieved consensus in recommending that eczema symptoms should be recorded, but consensus was not reached for other outcomes including: clinical signs, global disease severity, and long-term control of flares.

Whilst the HOME initiative has not yet agreed on scales to be recommended for use in routine clinical practice, preliminary recommendations are possible based on known scale properties. Other eczema severity scales with good psychometric properties such as the Patient Oriented Eczema scale (POEM) and Three Item Severity scale (TIS) may be better suited to use in medical record keeping, as they are quick and simple to complete in a busy clinical setting. In addition the POEM captures eczema severity (signs and symptoms) from the patient's perspective, and has been derived from patient's views on what is important to them.

CONCLUSION

For the first time the international AD community has come together to develop a unified approach to the measurement of disease severity in AD research. This will provide a stronger evidence-base for future clinical guidelines as more trial results will be suitable for inclusion in meta-analyses. By including the same scales in routine clinical practice clinicians will develop greater awareness of the clinical relevance of these scales and how to interpret trial findings.

FUNDING

The HOME initiative is partially supported through an independent research programme funded by the National Institute for Health Research (NIHR) under its Programme Grants for Applied Research funding scheme (RP-PG-0407-10177). The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

SUMMARY

Objective. To describe progress in gaining international consensus over core outcome sets for atopic dermatitis (AD) clinical trials through the international Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative.

Methods. International Delphi exercise with multiple stakeholder involvement, systematic reviews, psychometric validation studies and face to face meetings using nominal group techniques and pre-defined consensus criteria informed by the systematic reviews

Results. Three meetings involving patients with AD, clinicians, researchers, and representatives from the pharmaceutical industry have taken place in Munich (2010), Amsterdam (2011) and San Diego (2013). These meetings have been used to achieve consensus regarding the four key domains to be measured in all future

AD trials: clinical signs, symptoms, quality of life and long-term control.

Consensus has been reached that clinical signs should be captured using the Eczema Area and Severity Index (EASI). Further work is underway to define suitable instruments for the remaining three core domains, and to develop training manuals to ensure that the EASI scale is applied consistently.

Conclusion. For the first time, the international AD community has come together to develop a unified approach to the measurement of disease severity in AD research which will facilitate meta-analysis and provide a stronger evidence-base for clinical guidelines.

KEYWORDS

atopic dermatitis – outcomes – consensus – validity – HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema)

Indicatoren, patiëntenvoorlichting, patiënttevredenheid en e-health

M.L.A. Schuttelaar¹, B.W.M. Arents², H. van Os-Medendorp³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Vrijwilliger, Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem
- ³ Verpleegkundig onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:
 Dr. Marie-Louise A. Schuttelaar
 UMC Groningen
 Afdeling Dermatologie
 Postbus 30.001
 9700 RB Groningen
 E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische, jeukende huidziekte met exacerbaties die het dagelijkse functioneren van de patiënt beïnvloeden. Veel patiënten hebben moeite met de dagelijkse verantwoordelijkheid van zelfmanagement, wat dat kan leiden tot meer klachten, verergering van de ziekte en een toegenomen medische consumptie. Voorlichting

en begeleiding, gericht op zowel somatische- als psychosociale aspecten, vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van patiënten met CE.

ROL VAN DE VERPLEEGKUNDIGE

Reguliere consulten bij de dermatoloog zijn vaak onvoldoende aangezien de dermatoloog voornamelijk focust op de diagnose en de behandeling en veelal onvoldoende tijd heeft voor educatie. Indien de dermatoloog onvoldoende mogelijkheden heeft voor educatie en begeleiding beveelt de richtlijnwerkgroep CE aan ter zake deskundige verpleegkundigen in te zetten. Verpleegkundigen richten zich in de educatie op uitleg over de aard van de ziekte, de rol van allergieën en uitlokkende factoren, het gebruik van topicale corticosteroiden en praktische instructie met betrekking tot het gebruik van zalven en verbandmiddelen. Verpleegkundigen hebben veelal meer tijd voor de patiënt dan de dermatoloog waardoor educatie en begeleiding door verpleegkundigen zich ook kan focussen op de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de effecten van de

behandeling, het resultaat van goed zelfmanagement en het versterken van het zelfvertrouwen van de patiënt met betrekking tot het vermogen om zichzelf adequaat te kunnen behandelen. Naast voorlichting en begeleiding door de verpleegkundige kunnen, vooral bij complexe psychologische problematiek, consulten nodig zijn bij een psycholoog of maatschappelijk werker.

MANIEREN VAN VOORLICHTING

Er zijn verschillende manieren waarop voorlichting en begeleiding kan worden gegeven; 1. groepsvoorlichting en -begeleiding, 2. individuele voorlichting en begeleiding, en 3. voorlichting en begeleiding door middel van e-health.

1. Groepsvoorlichting en -begeleiding

Groepsprogramma's bestaan uit educatie over CE en gedragstherapeutische interventies gericht op jeuk-krabproblematiek, psychosociale problematiek en relaxatie.

In 2002 en 2006 werden twee grote RCT's door dezelfde onderzoeker verricht bij ouders van kinderen en adolescenten met CE.^{1,2} De interventie was in beide studies hetzelfde en bestond uit een gestructureerd programma van zes sessies van twee uur, gericht op het management van CE, gegeven door een kinderarts, psycholoog en diëtist. Meerdere kleine gerandomiseerde studies werden verricht bij ouders van kinderen, jong volwassenen en volwassenen waarbij het ging om een eenmalige groepsvoorlichting of meerdere sessies.^{3,7} De verschillende interventies bestonden uit educatie en een combinatie van bovengenoemde gedragtherapeutische interventies. Op basis van deze studies kan geconcludeerd worden dat er aanwijzingen zijn dat groepsvoorlichting en -begeleiding waarbij educatie wordt gecombineerd met cognitieve gedrags-training, bij ouders van kinderen, adolescenten en (jong-) volwassenen met CE leidt tot vermindering van de ernst van het eczeem en verbetering van de kwaliteit van leven. Bovendien zijn er aanwijzingen dat deze interventies leiden tot een bevordering van goede toepassing van huidverzorging en effectief reageren op exacerbaties door de patiënt zelf.

2. Individuele voorlichting en begeleiding

In drie studies met korte follow-upduur werd onderzoek gedaan naar het effect van een bezoek aan een verpleegkundige als aanvulling op consulten bij de arts, in vergelijking met standaardconsulten bij de arts.⁸⁻¹⁰ De interventie door de verpleegkundige bestond uit educatie over CE, de uitvoering van de behandeling en huidverzorging. Op basis van deze studies kan geconcludeerd worden dat er aanwijzingen zijn dat een bezoek aan de verpleegkundige voor voorlichting, in aanvulling op consulten bij de arts, bij de patiënt leidt tot verbetering van de ernst van het eczeem, toename van het gebruik van emollientia en praktische kennis omtrent het maken van afspraken en het verkrijgen van herhaalrecepten.

In het UMC Groningen is een RCT verricht waarbij behandeling en begeleiding van kinderen met CE door de verpleegkundig specialist (onder supervisie van een dermatoloog) werd vergeleken met de standaardbehandeling door de dermatoloog.^{11,12} De interventie door de verpleegkundig specialist bestond uit medische behandeling gecombineerd met voorlichting, praktische demonstraties en begeleiding door middel van laagdrempelige consultmogelijkheden en advies via telefoon of e-mail. Deze studie liet zien dat behandeling, voorlichting en begeleiding van kinderen met CE door een verpleegkundig specialist in plaats van behandeling door een dermatoloog een vergelijkbare verbetering geeft van de ernst van het eczeem en de kwaliteit van leven. In deze studie bleken ouders van kinderen met eczeem meer tevreden over de behandeling door de verpleegkundig specialist dan door de dermatoloog. Bovendien bleek uit deze studie dat het vervangen van de dermatoloog door de verpleegkundig specialist kosteneffectief en kostenbesparend kan zijn.

3. Voorlichting en begeleiding door middel van e-health

E-health wordt omschreven als het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (ICT) ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid en de gezondheidszorg.¹³ Ook binnen de dermatologie wordt e-health steeds meer toegepast¹⁴, waarbij de teledermatologie breed geïmplementeerd is.¹⁵ Klinische ervaring en onderzoek laten zien dat e-health ook goede mogelijkheden kan bieden voor voorlichting en begeleiding van patiënten met CE.

Een voorbeeld is de online zelfmanagement training *Leef! Met eczeem*¹⁶. Deze training (zie www.leefmeteczeem.nl) is gericht op volwassen patiënten met CE en ouders van jonge kinderen met CE en bevat naast informatie ook ervaringsverhalen, instructievideo's en oefeningen met feedback. Patiënten worden verwezen naar de training door dermatologieverpleegkundigen, dermatologen en huisartsen uit heel Nederland.

Het gebruik van voorlichting en begeleiding aan patiënten met CE door middel van e-health is in twee studies onderzocht. Bergmo¹⁷ onderzocht in een RCT in Noorwegen het effect van *web-based* consulten met de specialist voor ouders van kinderen met CE op zelfmanagementgedrag, gezondheidsuitkomsten, zorggebruik en persoonlijke kosten. Zowel de interventiegroep als controlegroep kreeg een dertig minuten durend consult voor educatie en zelfmanagementtraining. Vervolgens kreeg de interventiegroep toegang tot *web-based* consulten en de controlegroep kreeg gebruikelijke zorg via huisarts en ziekenhuis. Uit de resultaten blijkt dat er geen verschil is tussen beide groepen in zelfmanagementgedrag, gezondheidsuitkomsten en kosten. Uit de studie blijkt dat *web-based* consulten haalbaar zijn, maar dat er geen effect is van *web-based* consulten aanvullend op de gebruikelijke zorg.

In het UMC Utrecht is een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd naar het effect van e-health in vergelijking met de gebruikelijke zorg voor ouders van jonge kinderen met CE en volwassenen met CE.¹⁸ Het betrof een groep patiënten met matig ernstig eczeem. De interventiegroep kreeg, na een eerste en follow-upconsult, verdere follow-up via het eczeemportaal terwijl de controlegroep de gebruikelijke face-to-facefollow-up ontving. Het eczeemportaal biedt e-consulten, online monitoring en zelfmanagementtraining, en toegang tot het elektronische patiëntendossier. De e-consulten werden door de verpleegkundige beantwoord, waarbij overleg met de dermatoloog altijd mogelijk was. Uit de resultaten blijkt dat er geen significante verschillen zijn tussen beide groepen in de klinische uitkomsten ernst van eczeem, jeuk en kwaliteit van leven. De kostenanalyse, gedaan vanuit een maatschappelijk perspectief, laat zien dat er een aanzienlijke kans is dat e-health leidt tot kostenreductie, met name door minder verzuim in de interventiegroep.

ERVARINGEN VAN PATIËNTEN

De Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) heeft in 2011 door een extern bureau onderzoek laten doen onder haar achterban naar de ervaringen met de eczeemzorg. Aan dit onderzoek hebben 306 respondenten meegewerkt, zowel volwassenen als ouders van kinderen met CE. Veelal hebben deze respondenten in ernstiger mate eczeem; 79% van de volwassenen en 73% van de kinderen heeft in (zeer) ernstige mate eczeem. Eén aspect uit dit onderzoek wordt hier belicht, te weten voorlichting. Op de vraag van wie men voorlichting over (leven met) eczeem heeft ontvangen, antwoordden de volwassenen: 71% van de dermatoloog, 26% van de huisarts, 26% van een verpleegkundige. 14% heeft nooit enige voorlichting ontvangen. Bij ouders van kinderen met CE is 59% door de dermatoloog voorgelicht, 41% door de huisarts, 31% door de verpleegkundige, 22% door de kinderarts. 17% van de ouders heeft geen enkele voorlichting ontvangen. Men ontving voorlichting met name via een gesprek (71%) en via folders (57%). Tevens is gekeken over welke onderwerpen men, naar de mening van de respondenten, voldoende en onvoldoende is voorgelicht. De volwassenen vonden dat zij onder andere onvoldoende waren voorgelicht over omgaan met jeuk (49%), de dagelijks omgang met eczeem (58%) en psychosociale klachten (68%). Ouders van kinderen met CE vonden dat ze onvoldoende waren voorgelicht over bijwerkingen van de medicatie (55%), omgaan met jeuk (61%), de dagelijkse omgang met eczeem (71%) en psychosociale klachten (71%).

CONCLUSIE

Voorlichting en begeleiding zijn belangrijke interventies om het zelfmanagement van patiënten met CE te bevorderen. Echter, uit de ervaringen van patiënten blijkt dat voorlichting vaak tekortschiet.

De VMCE geeft veel informatie via folders en via haar website. De opkomst van patiënten bij groepsvoorlichting is de afgelopen jaren sterk afgenomen. In de huidige dermatologische praktijk lijken patiënten bij voorkeur individueel voorgelicht en begeleid te willen worden. Individuele verpleegkundige voorlichting aansluitend op het eerste consult bij de dermatoloog lijkt effectief en haalbaar voor de patiënt te zijn (UMC Groningen en UMC Utrecht). In deze praktijken worden patiënten vervolgens individueel begeleid door een verpleegkundige via consulten of via e-health, naast de behandeling door de dermatoloog. Het aandeel van de dermatoloog in de verdere behandeling wordt bepaald door de ernst van het eczeem en door de vraag van de patiënt. Dit concept lijkt effectief en mogelijk ook kostenbesparend te zijn.

LITERATUUR

1. Staab D, Rueden U von, Kehrt R, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:84-90.
2. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;22:933-8.
3. Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K. Effects of a short-term parental education program on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2013;30:438-43.
4. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol* 2006;23:428-36.
5. Coenraads PJ, Span L, Jaspers JP, Fidler V. Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. *Hautarzt* 2001;52:428-33.
6. Niebel G, Kallweit C, Lange I, Folster-Holst R. Direct versus video-aided parent education in atopic eczema in childhood as a supplement to specialty physician treatment. A controlled pilot study. *Hautarzt* 2000;51:401-11.
7. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:624-35.
8. Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2002;146:432-9.
9. Gradwell C, Thomas KS, English JS, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol* 2002;147:513-7.
10. Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990;70:495-9.
11. Schuttelaar ML, Vermeulen KM, Drukker N, Coenraads PJ. A randomized controlled trial in children with eczema: nurse practitioner vs. dermatologist. *Br J Dermatol* 2010;162:162-70.
12. Schuttelaar ML, Vermeulen KM, Coenraads PJ. Costs and cost-effectiveness analysis of treatment in children with eczema by nurse practitioner vs. dermatologist: results of a

randomized, controlled trial and a review of international costs. *Br J Dermatol* 2011;165:600-11.

13. KNMG. ICT in de zorg - eHealth. 2014; Available at: <http://knmg.artsennet.nl/dossiers-9/dossiers-thematrefwoord/ict-in-de-zorg-1/ehealth.htm>. Accessed 1, 2014.
14. Elbert NJ, Os-Medendorp H van, Totté JE, et al. E-health in de dermatologie in Nederland: een beknopt overzicht.

Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2013;23:541-4.

15. Heijden JP van der, Witkamp L. Nieuwe ontwikkelingen in teledermatologie: teleconsultatie reeds reguliere zorg, what's next? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:538-41.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Voorlichting en begeleiding, gericht op zowel somatische als psychosociale aspecten, vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van patiënten met constitutioneel eczeem. Het zijn belangrijke interventies om het zelfmanagement van de patiënt te bevorderen. Voorlichting en begeleiding door verpleegkundigen, via consulten of via e-health, lijkt effectief en kostenbesparend te zijn.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – voorlichting – e-health – zelfmanagement

SUMMARY

Education and coaching that focuses on both somatic and psychosocial aspects, is an essential part of the treatment of patients with atopic dermatitis. These interventions are important to reinforce self-management of the patient. Education and coaching by nurses, via outpatient visits or eHealth, seems to be effective and cost-saving.

KEYWORDS

atopic dermatitis – education – eHealth – self-management

De evidence voor fotherapie bij constitutioneel eczeem: de GRADE-methodiek

F.M. Garritsen¹, Ph.I. Spuls²

¹ Aios Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

² Dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

F.M. Garritsen

Afdeling Dermatologie, Huispost G02.124

UMC Utrecht

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: f.m.garritsen@umcutrecht.nl

Fotherapie is een van oudsher bekende therapie voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE)¹ en wordt toegepast bij volwassenen voor zowel de behandeling van acute exacerbaties als voor de behandeling van het chronisch eczeem. In de behandeling van kinderen is men vooralsnog terughoudend in het gebruik van fotherapie.

Verschillende typen van foto(chemo)therapie zijn beschreven: breedspectrum UVB (280-315 nm), smalspectrum UVB (311-313 nm, ook bekend als TL-01), BB-UVA (315-400 nm), UVA_{A1} (340-400 nm), cold light UVA_{A1} (met een koelsysteem dat golflengten > 530 nm elimineert, resulterend in een lagere warmteproductie), UVAB (280-400 nm), volledig spectrum licht (VSL, 320-5000 nm, exclusief UVB maar inclusief UVA, zichtbaar licht en infrarood licht), zoutwater baden plus UVB (balneofotherapie) en psoralen plus UVA (PUVA).¹⁻³ UVA_{A1}-fotherapie kan worden toegepast in hoge doseringen (HD, 130 J/cm²), matige doseringen (MD, 50 J/cm²) en lage doseringen (LD, 10 J/cm²). Behandeling met 308-nm monochromatisch excimer licht en de pulsed dye laser bij CE is ook beschreven.⁴

LITERATUURONDERZOEK- EN SELECTIE

Voor het beantwoorden van de vraag of foto(chemo)therapie een plaats heeft in de behandeling van

patiënten met CE werd een elektronisch onderzoek (tot aan 26 oktober 2012) uitgevoerd in MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), PubMed en in de *Global Resource of Eczema Trials* (GREAT).⁵ Alle gerandomiseerde studies over foto(chemo)therapie in de behandeling van patiënten met CE (vastgesteld volgens gevalideerde criteria of gediagnostiseerd door een dermatoloog) die klinische uitkomstmaten gebruikten, werden geïnccludeerd.⁶ Er werden geen taalrestricties gebruikt.

Om een antwoord te kunnen geven op de vraag wat de plaats van balneofototherapie en heliothalassotherapie is in de behandeling van CE werd een extra aanvullend onderzoek uitgevoerd en werden referenties gecontroleerd om voor deze therapievormen ook de niet-gerandomiseerde studies te vinden en mee te nemen voor data-analyse.

Een totaal van 19 gerandomiseerde studies met 905 patiënten met CE werd geselecteerd voor data-analyse.⁷⁻²⁵ Daarnaast werden door middel van handmatig onderzoek nog vijf niet-gerandomiseerde studies over balneofototherapie en heliothalassotherapie toegevoegd.²⁶⁻³⁰

Als primaire uitkomstmaten werd gekeken naar de klinische verschijnselen en symptomen (jeuk en verstoorde slaap) door middel van scoresystemen zoals de *Leicester Sign Score* (LSS), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) of de *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD).³¹⁻³³ Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (zoals gemeten middels de *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] of de *Skindex-29*), de gerapporteerde milde en ernstige bijwerkingen en de lange termijn controle van exacerbaties.³⁴⁻³⁵

GRADE

De kwaliteit van de bewijskracht per uitkomstparameter werd beoordeeld volgens de richtlijnen van de *GRADE Working Group* (www.gradeworkinggroup.org). De *GRADE Working Group* ontwikkelde een systeem om de kwaliteit van de bewijslast te evalueren per uitkomstparameter en om de hierop gebaseerde aanbevelingen begrijpelijk en transparant weer te geven voor lezers van wetenschappelijke literatuur. GRADE gebruikt vier levels om de kwaliteit van de bewijskracht aan te geven: *hoog*, *middel*, *laag* en *erg laag*. Als het bewijs hoog is, dan is men ervan overtuigd dat het werkelijke effect dicht bij dat van de schatting van het effect in de betreffende studie ligt. Als het bewijs laag is, dan heeft men weinig vertrouwen in de schatting van het effect en verwacht men een (groot) verschil met het werkelijke effect. Gerandomiseerde gecontroleerde trials starten in de categorie *hoog* maar de kwaliteit van het bewijs kan *gedowngrade* worden op basis van verschillende factoren, zoals studiebeperkingen, inconsistentie van resultaten en reportagebias. Observationeel onderzoek start *laag* en kan worden *geüpgrade* als er een groot effect is, een dosis-responsrelatie is of als verwacht wordt dat de mogelijke confounders geen effect hebben op het resultaat.

Na de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs middels GRADE wordt het bewijs vertaald naar aanbevelingen die uiteindelijk sterk of zwak zijn. Dit proces van bewijs naar aanbeveling wordt zo transparant mogelijk gedaan door de overwegingen die hierbij gebruikt worden zo expliciet mogelijk te benoemen. De kracht van een aanbeveling weerspiegelt de mate waarin we ervan overtuigd zijn, voor de patiënten voor wie de aanbeveling bestemd is, dat de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten.

Een goede kwaliteitsbeoordeling is nodig om de waarde van de gevonden resultaten te kunnen beoordelen en het gebruik van een kwaliteitsanalyse zoals die volgens GRADE is onmisbaar bij het ontwikkelen van aanbevelingen en richtlijnen.

In dit systematisch literatuuroverzicht kon GRADE helaas niet geheel correct worden toegepast. Door het geringe aantal studies over eenzelfde vergelijking binnen dit onderwerp was een meta-analyse niet mogelijk. GRADE is daarom toegepast per uitkomstparameter per individuele studie, in plaats van een beoordeling van de uitkomstparameters over de meta-analyse.

SAMENVATTING VAN WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING

De geïnccludeerde gerandomiseerde studies zijn over het algemeen van heterogene kwaliteit, van korte duur zonder langetermijnfollow-up en bevatten vaak weinig patiënten. Het betreft voornamelijk links-rechts vergelijkende studies uit het begin van de jaren negentig, onder relatief kleine groepen patiënten (in de gerandomiseerde studies $N = 9$ tot 180, gemiddeld 47,63 patiënten) verricht in enkele onderzoekscentra.

Desalniettemin kan worden geconcludeerd dat foto(chemo)therapie een goede therapeutische optie kan zijn voor volwassen patiënten met CE. Klinische eczeemscores, jeukklachten en slaapproblemen verbeteren, remissieperioden tot zes maanden worden vermeld; er werden geen serieuze kortetermijn-bijwerkingen gedocumenteerd.

Het meeste bewijs van voldoende kwaliteit is beschikbaar voor UVA1 en NB-UVB. Beide behandelopties zijn effectief voor de reductie van klinische symptomen van CE. Studies die beide opties direct met elkaar vergeleken, lieten geen significante verschillen zien. Aan de hand van de beschikbare gerandomiseerde studies kan, vanwege het ontbreken van duidelijke patiëntenbaselinekenmerken zoals ernst en duur van het eczeem, geen voorkeur worden uitgesproken voor het gebruik van NB-UVB of UVA1 voor de behandeling van acuut versus chronisch CE. Bad-PUVA en 5-MOP-PUVA lijken niet van mindere effectiviteit te zijn dan NB-UVB en UVA1, maar worden slechts in individuele studies bestudeerd. Voor balneofototherapie en heliothalassotherapie geldt dat er slechts één gerandomiseerde studie beschikbaar is die balneofototherapie direct vergelijkt met NB-UVB monotherapie. De overige beke-

ken studies zijn niet gerandomiseerd, gebruiken allemaal een ander behandelprotocol en vergelijken niet direct met fotherapie als monotherapie. Het blijft daarom onduidelijk of baden in zout water gecombineerd met licht expositie daadwerkelijk beter is dan mono fotherapie.

Op basis van één studie van goede kwaliteit lijkt *cold light* MD-UVA_I beter te zijn dan de reguliere UVA_I voor de reductie van SCORAD.¹⁴ Op basis van de resultaten van een zeer klein aantal studies van matige kwaliteit lijken UVAB, BB-UVA, BB-UVB en VSL minder effectieve behandelopties. UVAB lijkt beter te werken dan BB-UVA en BB-UVB, maar is volgens drie studies niet effectiever dan het eerder genoemde UVA_I voor de reductie van SCORAD en de COSTA-scores.^{14,17,19}

Omdat er geen gerandomiseerde of vergelijkende studies voor de combinatie van teer en lichttherapie bij CE beschikbaar zijn, blijft de rol van deze behandeloptie onduidelijk.

Vergelijkende gerandomiseerde studies bij kinderen ontbreken geheel. Een mogelijke oorzaak hiervan zijn de bekende langetermijnbijwerkingen van ultraviolette straling op de huid. In de gevonden gerandomiseerde studies werden geen ernstige bijwerkingen gezien, maar langetermijnfollow-upstudies in psoriasispatiënten laten een toegenomen risico op huidkanker zien na het gebruik van PUVA.³⁶ Volgens een recente uitgebrachte review zijn er nog geen directe verbanden gevonden tussen het gebruik van BB-UVB, NB-UVB en UVA_I en het ontstaan van huidkanker, maar ook hiervoor geldt dat langetermijnfollow-upstudies ontbreken.³⁷

OVERIGE OVERWEGINGEN

Fotherapie is door regelmatige ziekenhuisbezoeken belastend voor de patiënt en vergt goede instructie en begeleiding. Om deze keuze voor deze belastende therapieën te ondersteunen is behoefte aan kwalitatieve studies van voldoende kwaliteit en een ruime follow-upperiode. Helaas ontbreekt het hieraan voor de meeste soorten fotherapie. Daarnaast hebben veel studies het gebruik van topicale corticosteroiden toegestaan om het gebruik te meten als uitkomstmaat.^{8-11,20-22} Het totaal excluseren van topicale corticosteroiden zal waarschijnlijk niet vaak worden uitgevoerd in de praktijk, maar in klinische trials ziet men wel graag totale exclusie of een adequate en volledige monitoring van de gebruikte steroïden. UVA_I-therapie is slechts zeer beperkt beschikbaar in Nederland, is bovendien erg tijds- en arbeidsintensief en gaat gepaard met meer warmteontwikkeling dan UVB-therapie, hetgeen door sommige patiënten met eczeem als onprettig ervaren wordt. In het algemeen wordt van smalspectrum UVB-therapie aangenomen dat deze relatief veilig zou zijn. Deze modaliteit is op vele plaatsen in Nederland voorhanden, de belichtingstijden zijn relatief kort en de warmteontwikkeling gering. Eventuele thuisbehandeling met UV voor CE zou nader onderzocht moeten worden.

AANBEVELINGEN

- Fotherapie kan worden toegepast bij volwassenen met CE onder verantwoordelijkheid van een ervaren behandelaar indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben. Op basis van het beschikbare onderzoek verdienen NB-UVB en (*cold light*) UVA_I de voorkeur. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmteontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit beveelt de werkgroep NB-UVB aan boven UVA_I. 5-MOP-PUVA, bad-PUVA en balneofotherapie zijn mogelijk niet minder effectief, maar voldoende kwalitatief goede studies ontbreken. UVAB is minder effectief dan UVA_I.
- Voor BB-UVA, BB-UVB en VSL bestaat onvoldoende bewijs van goede kwaliteit en deze vormen van fotherapie kunnen daarom niet worden aanbevolen in de behandeling van CE.
- Bij de behandeling van kinderen met CE is er onvoldoende evidence voor een goed en veilig effect van fotherapie.

LITERATUUR

1. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res* 2009;301:197-203.
2. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, et al. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:106-12.
3. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, et al. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:241-8.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
5. Global resource for eczema trials. Beschikbaar op: <http://www.greatdatabase.org.uk/>. Geraadpleegd op 10 Oktober 2012.
6. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158:754-65.
7. Majoie IM, Oldhoff JM, Weelden H van, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77-84.
8. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:49-53.
9. Jekler J, Larkö O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1988;119:697-705.
10. Jekler J, Larkö O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol* 1991;125:569-72.
11. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:2012-6.
12. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, et al. Narrowband UV-B vs medium dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:223-4.
13. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB photo-

therapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009;160:652-8.

14. Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, et al. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:931-7.

15. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, et al. High-dose

versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:503-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Foto(chemo)therapie kan een goede therapeutische optie zijn voor patiënten met constitutioneel eczeem (CE). Deze conclusie kan gesteld worden op basis van een systematisch literatuuroverzicht van merendeels gerandomiseerd onderzoek, gebruikmakend van de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*-methode. Het meeste bewijs van voldoende kwaliteit is beschikbaar voor UVA1 en NB-UVB. Beide behandelopties zijn effectief voor de reductie van klinische symptomen van CE. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmteontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit beveelt de werkgroep NB-UVB aan boven UVA1. 5-MOP-PUVA, bad-PUVA en balneofototherapie zijn mogelijk niet minder effectief, maar er zijn onvoldoende kwalitatief goede studies. UVAB is minder effectief dan UVA1. Voor BB-UVA, BB-UVB en VSL bestaat onvoldoende bewijs van goede kwaliteit en deze vormen van fotherapie kunnen daarom niet worden aanbevolen in de behandeling van CE. Gerandomiseerde studies bij kinderen ontbreken geheel en de rol van foto(chemo)therapie bij kinderen blijft daarom onbekend. Het is belangrijk om bij deze aanbevelingen in acht te nemen dat de gerandomiseerde studies naar het effect van foto(chemo)therapie vaak van lage kwaliteit zijn en van korte duur zonder langetermijn-follow-up. Goede studies met een focus op langetermijneffecten en veiligheid zullen in de toekomst moeten worden uitgevoerd om onze conclusies te ondersteunen.

TREFWOORDEN

foto(chemo)therapie – constitutioneel eczeem – GRADE

SUMMARY

Photo(chemo)therapy can be a good therapeutic option for patients with atopic dermatitis (AD). This is based on a systematic review of mostly randomized controlled trials using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology. Most evidence of acceptable quality is available for UVA1 and NB-UVB. Both treatment modalities seem to be effective for the reduction of the clinical signs and symptoms of AD. Because of the greater availability, less heat production and time investment, the research group recommends the use of NB-UVB above UVA1. Bath PUVA, 5-MOP PUVA and balneophototherapy with NB-UVB seem to be of equal efficacy as UVA1 and NB-UVB, but are only reported in single low quality studies UVAB is less effective than UVA1. Based on the results of low quality studies, full spectrum UVA, BB-UVB and full spectrum light could not be recommended for the treatment of AD. None of the included RCTs evaluated children and therefore we cannot on the roll of UV-therapy in children with AD. It should be taken into consideration that the studies were often of low quality, short duration and without long term follow up. Better studies focussing on long term effects and safety should be performed in future to confirm the above conclusions.

KEYWORDS

foto(chemo)therapy – atopic dermatitis – GRADE

Stappenplan systemische therapie

M. de Bruin-Weller

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. Marjolein de Bruin-Weller
E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl*

Binnen de groep van patiënten met een ernstig constitutioneel eczeem (CE) bestaat een aanzienlijke subgroep waarbij het eczeem niet goed in remissie te krijgen is met intensieve dagelijkse lokale therapie, eventueel in combinatie met UV-lichttherapie. Daarnaast is er een groep patiënten waarbij de loka-

le corticosteroïden niet afgebouwd kunnen worden tot een acceptabel en veilig niveau met betrekking tot lokale en systemische bijwerkingen. In beide gevallen is er sprake van een moeilijk behandelbaar CE, waarbij inzet van systemische immunomodulerende middelen noodzakelijk lijkt. Systemische immunomodulerende middelen die met enige regelmaat gebruikt worden bij patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar CE zijn orale corticosteroïden, ciclosporine-A, azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur, en methotrexaat.

CICLOSPORINE-A (CsA)

CsA is in Nederland het enige geregistreerde systemische immunosuppressivum voor de behandeling van ernstig CE. De immunosuppressieve werking kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-celcytokinegenen. Naast remming van IL-2 is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha- en IFN-gamma-expressie beschreven.

Effectiviteit. De effectiviteit van CsA bij matig tot ernstig CE is uitgebreid onderzocht in een groot aantal studies (RCT's en open studies). Het klinisch effect, gemeten met klinisch scores, varieert van 53% tot 95% en treedt snel op (meestal < 2 weken).^{1,2}

Dosis. Vaak wordt gekozen voor een hoge startdosis (5 mg/kg, induceren van remissie), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2,5-3 mg/kg, onderhouden van remissie).

Bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die het gebruik van CsA beperken zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. In een meta-analyse bleek een stijging van het serum creatinine > 30% ten opzichte van baseline op te treden in 10,9% van patiëntmaanden actieve behandeling met CsA.³ Er zijn op dit moment geen aanwijzingen voor irreversibele nier schade tijdens en na het gebruik van CsA bij CE. Bij de vier langdurige studies die tot nu toe verricht zijn, blijkt het bijwerkingenprofiel relatief gunstig en veelal reversibel.

Langtermijnresultaten. Langdurig gebruik van CsA met een maximum van één jaar kan worden aanbevolen op basis van vier open studies.⁴

Kinderen. Het klinisch effect van CsA bij kinderen met CE (> 2 jaar) is aangetoond in twee open studies (6 wk en 1 jaar) en één RCT (12 wk) en varieert tussen 42% en 56%.^{3,5} Bijwerkingen waren over het algemeen mild en voorbijgaand.

AZATHIOPRINE

Azathioprine heeft cytotoxische en immunosuppressieve effecten via remming van de de novo-purinesynthese. Azathioprine is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland

Effectiviteit. De effectiviteit van azathioprine is onderzocht in drie kortetermijngescontroleerde studies en varieert tussen 26% tot 39% na 12 weken.⁶⁻⁸ Het klinisch effect treedt pas op na 8-12 weken. In 1 studie werden 16 patiënten behandeld tot 24 weken met een gemiddelde daling van de klinische score van 43%.⁸

Dosis. Wanneer het vooraf te bepalen TPMT-gehalte normaal is (> 37,5 nmol/g.Hb/uur), zou direct gestart kunnen worden met de therapeutische dosis (2-3 mg/kg/d). Toch wordt vaak aangeraden om twee weken op proef een lage dosis (50 mg/d) te geven. De TPMT-activiteit blijkt namelijk niet in alle gevallen voorspellend te zijn voor myelosuppressie; bovendien komt intestinale intolerantie frequent voor. Als het geneesmiddel goed wordt verdragen kan vervolgens bij een TPMT-waarde in het normale bereik de dosis worden opgehoogd naar 2-3 mg/kg/d, en bij intermediaire waarden naar 1-1,5 mg/kg/d.

Bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van azathioprine zijn gastro-intestinale bijwerkingen, (gerapporteerd in 17-59% van de patiënten, relatief vaak reden tot dosisreductie of staken behandeling), stijging in leverenzymen (tot 36% van de patiënten) en afwijkingen in het bloedbeeld (tot 77% van de patiënten). De uitval ten gevolge van bijwerkingen in de studies varieert tussen 9% en 32%.

Langtermijnresultaten. Er zijn geen langtermijnresultaten bekend van effect en veiligheid van azathioprine bij CE. De maximaal onderzochte behandelduur is 24 weken in een groep van 16 patiënten.

Kinderen. Het klinisch effect van azathioprine bij kinderen (> 3 jaar) met CE is aangetoond in drie open studies.⁹⁻¹¹ De gemiddelde daling van de klinische score (na 3 of 6 maanden) was circa 27%. Non-responsiveness werd gerapporteerd in 6-25% van de kinderen. In één studie was het bij 25% van de kinderen nodig de dosis aan te passen op basis van laboratoriumafwijkingen.¹⁰

MYCOFENOLAAT MOFETIL EN ENTERIC-COATED MYCOFENOLZUUR

Het actieve bestanddeel van mycofenolaat mofetil (MMF) en enteric-coated mycofenolzuur (MPA) interfereert met de novo-purine biosynthese, waardoor synthese van DNA en RNA geremd worden. Tevens wordt de proliferatieve respons van zowel B- als T-lymfocyten geremd. MMF en MPA zijn niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland.

Effectiviteit. De klinische effectiviteit van MMF is onderzocht in twee ongecontroleerde kortetermijnstudies (2-3 maanden) en varieert tussen 55% en 68%.^{12,13} De klinische effectiviteit van MPA werd onderzocht in één open studie van zes maanden

en een RCT (30 weken).^{14,15} Het klinisch effect van MMF en MPA treedt pas op na 8-12 weken.

Dosis. De meest gebruikte dosis bij MPA is 2 gram/dag en bij MPA 720 mg/dag. Een proefdosis is niet noodzakelijk.

Bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van MMF zijn gastro-intestinale bijwerkingen, hematologische bijwerkingen en een verhoogde infectiegevoeligheid van de huid. In totaal moest 1/20 (5%) patiënten de behandeling staken in verband met bijwerkingen. Tijdens het gebruik van MPA werden geen laboratoriumafwijkingen gevonden. De meest voorkomende subjectieve bijwerkingen waren moeheid en hoofdpijn. In totaal moest 2/30 (6,7%) patiënten de behandeling staken in verband met bijwerkingen.

Langetermijnresultaten. Er zijn weinig langetermijnresultaten bekend van effect en veiligheid van MMF en MPA bij CE. De maximaal onderzochte behandelduur bij MPA is dertig weken in een groep van twintig patiënten.

Kinderen. Het klinisch effect van MMF bij kinderen (> 2 jaar) met CE is beschreven in 2 retrospectieve studies.^{10,16} Een sterk klinisch effect werd gevonden bij 57% en 66% van de kinderen, geen effect werd gevonden bij 7% en 34%. Slechts bij 1 van de in totaal 26 kinderen (3,8%) was dosisaanpassing nodig in verband met laboratoriumafwijkingen.

METHOTREXAAT (MTX)

MTX is een foliumzuurantagonist en is in het verleden effectief gebleken bij chronische inflammatoire ziektes zoals psoriasis en reumatoïde artritis. De ervaringen bij CE zijn van recente datum (> 2007).

Effectiviteit. De effectiviteit van MTX na 24 weken is onderzocht in 1 open studie (N = 12, mediane dosis 15 mg/week)¹⁷ en 1 gecontroleerde studie (N = 18, dosis 10-22,5 mg/week)¹⁸ en varieert tussen 48% en 52%. Het klinisch effect treedt pas op na 8-12 weken.

Dosis. Starten met proefdosis van 5 mg/week, na controle bloedbeeld ophogen (direct naar therapeutische dosis of omhoog in stapjes van 2,5 mg).

Bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn infecties, gastro-intestinale bijwerkingen en laboratorium afwijkingen (bloedbeeld en leverfuncties). In totaal moesten 2/30 patiënten (6,7%) de behandeling staken in verband met bijwerkingen; bij 2 patiënten werd de dosis aangepast.

Langetermijnresultaten. Er zijn weinig langetermijnresultaten bekend van effect en veiligheid van MTX bij CE. De maximaal onderzochte behandelduur is 24 weken in een groep van totaal 30 patiënten.

Kinderen. Het klinisch effect van lage dosis MTX (7,5 mg/week) bij twintig kinderen met CE (gemiddeld 11,6 jaar) is aangetoond in één RCT. Na twaalf weken was er sprake van een reductie in klinische score van 49,3%. De bijwerkingen waren mild, er was geen dosisaanpassing nodig.⁵

ORALE CORTICOSTEROÏDEN

Orale corticosteroïden hebben een breed anti-inflammatoir effect en worden in de dagelijkse praktijk vaak gebruikt voor (kortdurende) behandeling van CE-exacerbatie.

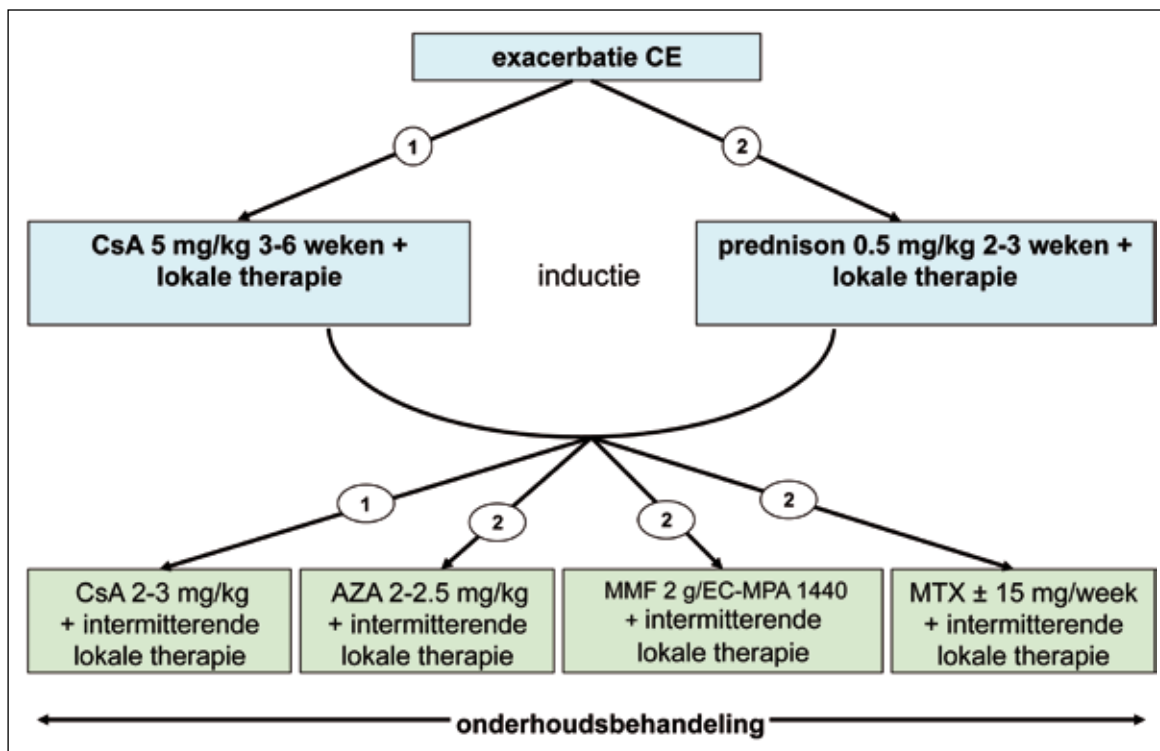
De effectiviteit van prednison bij volwassen CE-patiënten is slechts onderzocht in één RCT (N=21)¹⁹, waarbij de behandelperiode slechts twee weken was (0,5-0,8 mg/kg in afbouwschema). De daling van de klinische score na twee weken was 42,7%. Na het staken trad in circa de helft van de patiënten een exacerbatie op.

AANBEVELINGEN VOOR HET MAKEN VAN EEN KEUZE

Van de beschreven systemische immunomodulerende middelen is CsA verreweg het best onderzocht, zowel bij kinderen als volwassenen. CsA werkt snel (< 2 weken) en is in tegenstelling tot de andere middelen ook onderzocht voor langetermijnbehandeling (tot 1 jaar).

Wanneer er contra-indicaties zijn voor CsA of er bijwerkingen optreden tijdens de behandeling met CsA kan er gekozen worden voor een alternatief middel. Er is voldoende evidence vanuit de literatuur voor de werkzaamheid van azathioprine, MTX en MMF/MPA bij de behandeling van ernstig CE. Het betreft echter wel een off-labelindicatie. Welk middel de voorkeur heeft is onder andere afhankelijk van patiëntfactoren (co-morbiditeit, co-medicatie/interacties, gevoeligheid bijwerkingen et cetera) en ervaring van de voorschrijvende arts met het betreffende middel.

Het belangrijkste kenmerk van azathioprine, MTX en MMF/MPA is dat het klinisch effect pas na 8-12 weken optreedt. Het is van belang dit goed met de patiënt te bespreken en de behandeling niet te vroeg (< 3 maanden) af te breken in verband met onvoldoende effect. Ook is het te overwegen om bij een forse exacerbatie van CE in de eerste weken een snel werkend middel, zoals prednison toe te voegen. De dosis van de prednison kan dan geleidelijk afgebouwd worden wanneer de klinische effectiviteit van de traag werkende middelen merkbaar is. (figuur 1). Tijdens het gebruik van systemische immunomodulerende middelen moet ook de lokale therapie voldoende aandacht krijgen. Het doel van de gecombineerde behandeling is een goed evenwicht te vinden tussen aanvaardbare hoeveelheden lokale corticosteroïden en de laagst mogelijke effectieve dosis van het systemische middel. Dit houdt in dat de patiënt intensief vervolgd en begeleid moet worden door dermatoloog en dermatologisch verpleegkundige.



Figuur 1. Korte- en langetermijnbehandelingsmogelijkheden van ernstig, moeilijk behandelbaar CE met systemische immunomodulerende middelen

LITERATUUR

- Roekevisch E, Spuls PhI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Systemic Treatments for moderate-to-severe Atopic Dermatitis: a Systematic Review. *JACI* 2013; resubmitted.
- Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(5): 606-19.
- Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *Am Acad Dermatol* 1996;34(6):1016-21.
- Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142(1):52-8.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):351-6.
- Berth-Jones J. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147(2):324-30.
- Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):839-46.
- Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011;128(2):353-9.
- Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009;20(3):141-5.
- Waxweiler WT, Agans R, Morrell D. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):689-94.
- Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):29-3.
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999;141(1):175-6.
- Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143(2):385-91.
- Velsen SG van, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, Bruin-Weller MS de. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic®) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol* 2009;160(3):687-91.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, Velsen SG van, Bruin-Weller MS de, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1074-84.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Systemische immunomodulerende middelen die gebruikt worden bij patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar CE zijn ciclosporine-A (CsA), azathioprine, mycofenolaat mofetil (MMF), mycofenolzuur (MPA), methotrexaat (MTX) en orale corticosteroiden. Van deze middelen is CsA verreweg het best onderzocht, zowel bij kinderen als volwassenen. Het klinisch effect, gemeten met klinisch scores, varieert van 53% tot 95% in de verschillende studies en treedt snel op (meestal < 2 weken). Er is ook voldoende evidence vanuit de literatuur voor de werkzaamheid van azathioprine, MTX en MMF/MPA bij de behandeling van ernstig CE. Deze middelen hebben over het algemeen een minder sterk klinisch effect bij CE vergeleken met CsA: daarnaast treedt het klinisch effect pas later op (na circa 8-12 weken). Tot nu toe zijn er nog weinig gegevens over de effectiviteit en veiligheid van systemische immunomodulerende middelen bij CE op lange termijn. Langdurig gebruik van CsA met een maximum van 1 jaar kan worden aanbevolen op basis van 4 open studies. Voor azathioprine is de maximaal onderzochte behandelduur 24 weken in een groep van 16 patiënten, voor MPA 30 weken in een groep van 20 patiënten en voor MTX 24 weken in een groep van totaal 30 patiënten. Vanuit de literatuur is er nauwelijks evidence voor de behandeling van ernstig CE met orale corticosteroiden als monotherapie. Toch kan kortdurende inzet van orale corticosteroiden zinvol zijn bij de behandeling van exacerbaties van CE of als comediatie tijdens de eerste periode van behandeling met een traag werkend immunomodulerend middel zoals azathioprine, MTX of MMF/MPA.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – systemische immunosuppressiva

SUMMARY

Systemic immuno-modulating drugs that are used in the treatment of severe, difficult to treat AD patients are cyclosporine-A (CsA), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolic acid (MPA), methotrexate (MTX) and oral corticosteroids. CsA is the most extensively studied in severe AD, in both adults and children: CsA is a fast acting drug (efficacy < 2 weeks) and the decrease in clinical score varies between 53% tot 95% in the different studies. According to literature there is also evidence for the clinical efficacy of azathioprine, MTX and MMF/MPA in the treatment of severe AD. All three compounds are slow acting drugs (clinical efficacy after 8-12 weeks) and the clinical effect is less than that of CsA. Data on long-term efficacy and safety of systemic immune-modulating drugs in AD are limited. Long-term treatment with CsA can be recommended for up to 1 year based on 4 open studies. For azathioprine, MPA and MTX clinical and safety data in AD are only available until 24-30 weeks of treatment in small groups of patients. From the literature, evidence for treatment of severe AD with oral corticosteroids is very limited. However, oral corticosteroids can be considered as short-term treatment (2-3 weeks) during exacerbations of AD or can be used as co-medication during the first weeks of treatment with a slow acting immune-modulating drug such as azathioprine, MTX or MMF/MPA.

KEYWORDS

atopic dermatitis – systemic immunosuppressive drugs

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Veiligheid van dermatocortico-steroiden tijdens zwangerschap en lactatie

S.G.A. van Velsen

Aios dermatologie, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
S.G.A. van Velsen
E-mail: sg.vanvelsen@vumc.nl*

In de huidige landelijke richtlijn *Constitutioneel eczeem* die in 2007 gepubliceerd werd door de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie wordt de veiligheid van het gebruik van dermatocorticoïden tijdens zwangerschap en lactatie niet besproken. Als in het *Farmacotherapeutisch Kompas* gezocht wordt naar de effecten

van bijvoorbeeld 1% hydrocortisonzalf tijdens de zwangerschap leest men dat corticosteroiden de placenta kunnen passeren en daardoor de foetus kunnen beïnvloeden. Echter, hoe de foetus beïnvloed kan worden wordt niet weergegeven. Daarbij wordt wel vermeld dat deze effecten hoofdzakelijk van betekenis zijn bij een intensieve behandeling van een groot en/of beschadigd oppervlak met een sterk of zeer sterk werkend preparaat. Het advies is om 1% hydrocortisonzalf alleen op strikte indicatie te gebruiken.¹ Echter, wat is deze 'strikte indicatie'? Het streven is om in de herziene versie van de landelijke richtlijn *Constitutioneel eczeem* meer praktische handvaten te bieden voor de dermatoloog. In dit artikel zal alvast een kort overzicht worden gegeven van de huidige literatuur op dit gebied.

DIERSTUDIES

Uit dierstudies is gebleken dat corticosteroiden teratogeen en foetotoxisch zijn. Orofaciale schizis, afwijkingen aan de geslachtsorganen en een laag geboortegewicht werden gezien na toediening van systemische corticosteroiden. Applicatie van lokale corticosteroiden leidde tot het voorkomen van orofaciale schizis, een hogere kans op foetale dood, foetale groeivertraging, uiterlijke afwijkingen en orgaanafwijkingen. De gevonden afwijkingen waren voor een deel dosisafhankelijk.^{2,3}

PERCUTANE ABSORPTIE VAN DERMATOCORTICOSTEROÏDEN EN METABOLISME IN DE PLACENTA

De mate van systemische beschikbaarheid van een op de huid aangebracht corticosteroid is afhankelijk van percutane absorptie. Als een op de huid aangebracht corticosteroid aanwezig is in de circulatie, dan hangt het effect op de foetus weer af van het metabolisme van het corticosteroid in de placenta. De mate van percutane absorptie van dermatocorticosteroiden is afhankelijk van vele factoren: zowel huid- als steroidgerelateerde factoren.

Huidgerelateerde factoren die percutane absorptie beïnvloeden zijn:

- Percentage huidoppervlak dat is aangedaan.⁴ Hoe groter het aangedane lichaamsoppervlak, hoe meer percutane absorptie kan optreden.
- Epidermale barrièrefunctie: aanwezigheid van mutaties in het filaggrinegen⁵ en de mate van activiteit/inflammatie van constitutioneel eczeem⁶, leiden tot meer percutane absorptie.
- Locatie van de aangedane huid. Er is een grote variatie in percutane absorptie tussen verschillende huidgedeelten. Daar waar het stratum corneum dun is, zal percutane absorptie makkelijker optreden.⁷ Daarom is percutane absorptie minder waarschijnlijk op handpalmen en voetzolen, maar zal wel op kunnen treden op de huid rond de ogen en genitaalstreek.⁸
- Duur van applicatie van dermatocorticosteroiden.⁴
- Gebruik van occlusieve verbanden.⁴

Uit bovenstaande volgt dat percutane absorptie makkelijker op zou kunnen treden bij patiënten met constitutioneel eczeem omdat zij een verminderde barrièrefunctie van de epidermis hebben. Ook volgt hieruit dat percutane absorptie bij patiënten met ernstig en uitgebreid constitutioneel eczeem hoger kan zijn dan bij patiënten met een mild tot matig constitutioneel eczeem.

Steroidgerelateerde factoren die percutane absorptie beïnvloeden:

- Het vehikel.^{4,9} Om de intracellulair in de epidermis of dermis gelegen corticosteroidreceptor te bereiken zal het corticosteroid het stratum corneum moeten passeren.^{10,11} In vergelijking met crèmes hebben zalven een groter occlusief effect op het stratum corneum waardoor de hydratatie in het stratum corneum toeneemt en het transport van het corticosteroid vergemakkelijkt wordt. Daarnaast kan percutane absorptie toenemen door de toevoeging van een chemische penetratieenhancer zoals propyleenglycol.¹²
- De moleculaire structuur van een corticosteroid bepaalt de eigenschappen, zoals de affiniteit voor de glucocorticoidreceptor, de metabole resistentie en lipofiliteit. De zogenoemde soft corticosteroiden (bijvoorbeeld mometasonfuoraat, fluticasonpropionaat) zijn corticosteroiden met een hoge lipofiliteit en affiniteit voor de glucocorticoidreceptor, maar met een lage biologische beschikbaarheid door een snelle metabolisering bij systemische beschikbaarheid.^{12,13} Hierdoor is de biologische halfwaardetijd van fluticasonpropionaat 3 uur, terwijl deze van betamethasonvoraat 36-48 uur is.¹ Beide corticosteroiden hebben echter potentieklasse 3.

In de placenta vindt vervolgens een metabolisatie plaats van het corticosteroid via het enzym 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β HSD). Van een aantal corticosteroiden die ook op de huid toegepast worden, is bekend wat het percentage is dat via de placenta de foetus bereikt:

- hydrocortison: 10-12%
- betamethason: 28-33%
- fluticason: 100%

Over de andere corticosteroiden is deze informatie niet beschikbaar.²

Al met al geeft bovenstaand overzicht weer hoe lastig het is om in te schatten of het gebruik van een dermatocorticosteroid door de moeder een effect zou kunnen hebben op het ongeboren kind.

OBSERVATIONEEL ONDERZOEK IN DE MENS

Direct bewijs door middel van klinische studies in de mens ontbreekt, omdat dergelijke studies om ethische redenen niet uitgevoerd kunnen worden. Het beste bewijs voor nu is een grote *population-based* cohortstudie die zwangerschapsuitkomsten vergeleek in meer dan 35.000 vrouwen die dermatocorticosteroiden gebruikten net voor en gedurende

de zwangerschap met meer dan 48.000 vrouwen die geen dermatocorticosteroiden gebruikten. Er werd geen associatie gevonden met het voorkomen van orofaciale schizis, vroegtijdige bevalling en foetale dood. Hierbij werd zowel de potentie als de dosis van het dermatocorticosteroid meegenomen in de analyse. Wel bleek een associatie tussen gebruik van potente of zeer potente dermatocorticosteroiden en het optreden van foetale groeivertraging (relatief risico 2,08 bij 95% betrouwbaarheidsinterval tussen 1,40-3,10). Daarbij werd tevens gevonden dat het relatief risico op foetale groeivertraging iets steeg met de hoeveelheid dermatocorticosteroid die gebruikt werd. Deze associatie werd niet gevonden bij gebruik van milde tot matig sterke dermatocorticosteroiden.¹⁴

Zeer recent is er een vervolg op bovenstaande studie gepubliceerd door dezelfde onderzoeksgroep.¹⁵ In deze *population-based* cohortstudie werden de zwangerschapsuitkomsten vergeleken in 2658 vrouwen die dermatocorticosteroiden gebruikten gedurende de zwangerschap met 7246 vrouwen die geen dermatocorticosteroiden gebruikten. Er werd geen associatie gevonden met het voorkomen van orofaciale schizis, vroegtijdige bevalling, foetale dood en lage apgarscore. Er werd nu wederom een relatie gevonden met het optreden van foetale groeivertraging, maar alleen bij het gebruik van meer dan 300 gram potente of zeer potente dermatocorticosteroiden gedurende de zwangerschap (relatief risico 7,74 bij 95% betrouwbaarheidsinterval tussen 1,49-40,11).¹⁵

Er is geen literatuur beschikbaar die specifiek de effecten van het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens de lactatie beschrijft.

HET LAREB

In Nederland is het Lareb, en dan specifiek De Teratologie Informatie Service (TIS) het kenniscentrum op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmiddelen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de lactatieperiode.

Het Lareb concludeert dat de dermatocorticosteroiden van klasse I en II gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap en lactatie, omdat percutane absorptie hiervan verwaarloosbaar is.¹⁶ Wel wordt de kanttekening gemaakt dat als deze klassen dermatocorticosteroiden op grote huidoppervlakken gesmeerd worden en/of op beschadigde huid beperkte opname via de huid niet kan worden uitgesloten. Daarnaast wordt genoemd dat bij langdurig gebruik farmacologische effecten wel op kunnen treden. Hierbij wordt het risico het grootst geacht bij gebruik van klasse III- en IV-dermatocorticosteroiden. Dit komt overeen met de data uit de recente *population-based* cohortstudies die hierboven werden beschreven.^{14,15}

Het advies van het Lareb is dat er ruime ervaring is opgedaan met de volgende dermatocorticosteroiden,

en dat deze tijdens de zwangerschap en lactatie gebruikt kunnen worden: clobetason, flumetason, hydrocortison en triamcinolon (allen klasse I- of II-dermatocorticosteroiden). Belangrijk is dat bij gebruik van dermatocorticosteroiden op de tepels tijdens de lactatie de tepels eerst goed schoon dienen te worden gemaakt.¹⁶

Bij de volgende dermatocorticosteroiden kan een farmacologisch effect niet worden uitgesloten en gebruik van de volgende dermatocorticosteroiden dient gecontroleerd te worden: bètamethason, clobetasol, desoximethason, diflucortolon, fluticason en mometason (allen klasse III- of IV-dermatocorticosteroiden).¹⁶ Waaruit deze controle zou moeten bestaan wordt niet aangegeven, maar mogelijk wordt bedoeld dat er frequentere controles/echo-scopische onderzoeken dienen plaats te vinden door de gynaecoloog. In het licht van eerder genoemde studies door Chi et al.^{14,15}, zou men een veilige grens van 300 gram potente of zeer potente dermatocorticosteroiden gedurende de zwangerschap kunnen aanhouden.

CONCLUSIE

Zowel het Lareb als twee recente en groot opgezette *population-based* cohortstudies concluderen dat het gebruik van klasse I- en II-dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap niet gepaard gaan met het optreden van orofaciale schizis, vroegtijdige bevalling, foetale dood en foetale groeivertraging. Gebruik van klasse III- en IV-dermatocorticosteroiden kan leiden tot foetale groeivertraging, met name bij gebruik van meer dan 300 gram gedurende de zwangerschap. Aangezien literatuur over de effecten van dermatocorticosteroiden tijdens de lactatie ontbreekt, worden de adviezen van het Lareb hierover aangehouden. Het Lareb adviseert gebruik van sterkteklasse I- of II-dermatocorticosteroiden aangezien hiermee de meeste ervaring is opgedaan. Bij gebruik van dermatocorticosteroiden op de tepels tijdens de lactatie dienen de tepels eerst goed schoon te worden gemaakt.

LITERATUUR

1. College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2013.
2. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011;165:943-52.
3. Chi CC, Lee CW, Wojnarowska F, Kirtschig G. Safety of topical corticosteroids in pregnancy (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009.
4. Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther* 2009;16:264-73.
5. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
6. Munro DD. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol* 1976;94 suppl 12:67-76.

7. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
8. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967;48:181-3.
9. Barry BW, Woodford R. Comparative bio-availability of proprietary topical corticosteroid preparations; vasoconstrictor assays on thirty creams and gels. *Br J Dermatol* 1974;91:323-38.
10. Schwartzendruber DC, Wertz PW, Madison KC, Downing DT. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J Invest Dermatol* 1987;88:709-13.
11. Marekov LN, Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified envelope. *J Biol Chem* 1998;273:17763-70.
12. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68:453-66.
13. Kirkland R, Pearce DJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroids. *J Dermatol Treat* 2006;17:133-5.
14. Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2011;131:884-91.
15. Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids – a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:1274-80.
16. Lareb. Nederlands Bijwerkingen Centrum 2013.

SAMENVATTING

Of een op de huid van de moeder aangebracht corticosteroid een effect heeft op het ongeboren kind is afhankelijk van vele factoren. Degelijke klinische studies hiernaar ontbreken om ethische redenen. Uit observatief onderzoek is gebleken dat het gebruik van klasse I of II dermatocorticosteroiden niet geassocieerd is met het optreden van orofaciale schizis, vroegtijdige bevaling, foetale dood en foetale groeivertraging. Echter, hierbij wordt de kanttekening gemaakt dat percutane absorptie in bepaalde gevallen wel op kan treden en dat hiervoor gewaakt moet worden. Gebruik van klasse III- of IV-dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap wordt geassocieerd met foetale groeivertraging, met name als meer dan 300 gram hiervan gesmeerd wordt. Literatuur over de effecten van dermatocorticosteroiden tijdens de lactatie ontbreken, en hiervoor wordt verwezen naar het Lareb.

TREFWOORDEN

dermatocorticosteroiden – bijwerkingen/effecten – zwangerschap – lactatie

SUMMARY

Whether a topical corticosteroid applied during pregnancy affects the foetus depends on many factors. Clinical trials are unethical and therefore have never been conducted. Two recent population-based cohort studies did not find an association between maternal exposure to class I or II topical corticosteroids and orofacial cleft, preterm delivery or fetal death. However, it is important to realize that percutaneous absorption can also occur with use of low potency topical corticosteroids. Maternal use of class III or IV topical corticosteroids is associated with growth retardation of the fetus, especially when more than 300 grams has been used during the pregnancy. Literature on the effects of topical corticosteroid use during the lactation period is lacking and thus the reader is referred to the website of the Lareb.

KEYWORDS

topical corticosteroids – adverse effects – pregnancy – lactation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Biomarkers en constitutioneel eczeem

D.J. Hijnen

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie,
Universitair Medisch Centrum, Utrecht*

*Correspondentieadres:
Dr. DirkJan Hijnen
E-mail: D.J.Hijnen@umcutrecht.nl*

Een biomarker is een objectieve maat voor een biologisch proces. Biomarkers worden gebruikt als indicator voor een normaal biologisch proces, voor ziekte, of voor respons op een behandeling. Biomarkers zijn een *trending topic*, voor vrijwel alle aandoeningen is men op zoek naar nieuwe en bete-

re biomarkers. Er bestaan veel verschillende soorten biomarkers; biomarkers voor screeningsdoeleinden (is iemand *at risk* voor het ontwikkelen van een aandoening), diagnostische biomarkers (bevestiging van de klinische diagnose of betere fenotypering van subtypes), biomarkers als objectieve maat voor de ernst van een aandoening, voorspellende biomarkers (voorspellen van therapeutische respons, of voorspellen van ziekte-exacerbatie) en zo zijn er nog vele andere toepassingen voor biomarkers.

Enkele toepassingen voor biomarkers bij constitutioneel eczeem (CE) zullen worden besproken. We weten dat constitutioneel eczeem een heterogene aandoening is. Behalve aanwezigheid van verhoogd serum-IgE, wat onderscheid maakt tussen een intrinsiek en een extrinsiek subtype van CE, zijn er verschillende andere fenotypische variabelen. Voorbeelden hiervan zijn aanwezigheid van filaggrine mutaties, leeftijd op het moment van eerste presentatie, aanwezigheid van perifere eosinofilie, maar ook minder duidelijk te meten klinische kenmerken zoals de meer erythemateuze varianten versus de meer gelichenificeerde eczeemvarianten. Mogelijk kunnen er nog meer fenotypische subgroepen onderscheiden worden. Wat is de relevantie van zo'n verdere opsplitsing in subtypes? Voor behandeling met lokale corticosteroiden maakt deze verdere subtypering waarschijnlijk niet uit. Voor de behandeling met systemische medicatie is een betere fenotypering op basis van biomarker expressiepatronen waarschijnlijk wel heel interessant. Zo reageert een kleine groep CE-patiënten bijvoorbeeld niet goed op behandeling met cyclosporine (de zogenoemde non-responders). Als we deze groep patiënten op basis van een biomarkerexpressiepatroon kunnen definiëren, zouden we deze patiënten wellicht doelgericht kunnen behandelen.

Met het oog op de introductie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van constitutioneel eczeem (beschreven in het artikel *Targeted therapies voor constitutioneel eczeem* in dit tijdschrift: zie pagina 134) is deze verdere subtypering interessant voor zowel patiënt, onderzoeker als farmaceut. Zo bleek bij patiënten met astma de biomarker serum-periostin een belangrijke voorspeller voor reactie op de behandeling met een nieuw anti-IL-13-antilichaam (lebrikizumab).¹ Patiënten met verhoogd periostin reageerden beter op behandeling dan patiënten met een laag periostin. Lebrikizumab zal in de toekomst waarschijnlijk ook worden ingezet voor de behandeling van CE. Mogelijk kan een betere fenotypering op basis van biomarkers voorspellen welke patiënten zullen reageren op de therapie. In het verleden werd een medicijn vaak aan de kant gezet als het alleen in een subgroep van patiënten werkzaam was. Wanneer responders bij voorbaat eenvoudig te definiëren zijn, is zowel de patiënt, de behandelaar als de farmaceut hierbij gebaat.

Een andere belangrijke toepassing voor biomarkers bij CE is het objectief meten van de ernst van de ziekte. In de afgelopen decennia zijn er tientallen verschillende klinische scoresystemen voor het bepalen van de ernst van een ziekte gebruikt bij onder andere geneesmiddeleninterventiestudies.² Bekende voorbeelden van deze scores zijn de SCORAD, EASI en POEM. Daarnaast zijn er nog vele andere, meestal onvoldoende gevalideerde scores in gebruik. Collega Flohr concludeerde recent in de *Journal of Investigative Dermatology* dat het een rommeltje is wat betreft de scores voor de ernst van de ziekte bij CE.³ Een belangrijk nadeel van het gebruik van deze scorelijsten is hun subjectiviteit, die resulteert in intra- en interobservervariabiliteit. Daarnaast maakt het gebruik van verschillende scores in verschillende studies het lastig de uitkomsten te vergelijken. Objectieve biomarkers, zoals serum-chemokine of cytokineconcentraties, kunnen mogelijk een oplossing zijn voor dit probleem. De conclusie van een systematische review van de literatuur over serum/plasmabiomarkers voor de ernst bij constitutioneel eczeem was dat TARC momenteel de beste biomarker is (manuscript in voorbereiding). Een enkele biomarker voor het bepalen van de ernst van eczeem volstaat vanwege de heterogeniteit van de ziekte waarschijnlijk niet. We zijn momenteel bezig met een systematische aanpak waarbij eerst op basis van biomarkerpatronen klinische fenotypes worden onderzocht. Het is niet onwaarschijnlijk dat voor deze verschillende klinische fenotypes, verschillende (combinaties van) biomarkers de beste afspiegeling zijn voor de ernst van de ziekte.

LITERATUUR

1. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
2. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1389-98.
3. Flohr C. Atopic dermatitis diagnostic criteria and outcome measures for clinical trials: still a mess. *J Invest Dermatol* 2011;131:557-9.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – biomarkers – behandeling – TARC

KEYWORDS

atopic dermatitis – biomarkers – treatment – TARC

De richtlijn ‘Varices en diepveneuze ziekte’

K.-P. de Roos¹, M.B. Maessen-Visch²

¹ Dermatoloog, DermaPark, Uden

² Dermatoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Correspondentieadres:

Dr. Kees-Peter de Roos

DermaPark

Hyacintstraat 1

5402 ZG Uden

E-mail: kpdr@dermapark.nl

Toeval of niet, tijdens het voorbereiden van de themamiddag over de richtlijn veneuze ziekten kregen wij de *Tweede aangevulde richtlijn scleroseren van varices* uit 1985 onder ogen. Onder andere opgesteld door de toen nog jonge dermatologen Neumann en Groeneweg, beiden lid van de commissie Flebologie van onze vereniging. Dit document laat enerzijds zien dat de NVDV inmiddels een ruime traditie heeft in het maken van richtlijnen, maar anderzijds ook dat er veel is veranderd in hoe wij richtlijnen opstellen. De richtlijn uit 1985 was in feite niet veel meer dan een consensusdocument van de toenmalige *opinionleaders* uitgetypt op acht pagina's. In de huidige richtlijn telt alleen het glossarium al tien pagina's.

De nieuwe richtlijn is getiteld *Varices en diep veneuze ziekte* en omvat twee herziene en twee nieuwe richtlijnen. Waar in het verleden het vervaardigen van nieuwe richtlijnen een langdurig proces was, is bij deze richtlijn(en) gekozen voor een nieuwe insteek. Allereerst werd – na het opstellen van de groslijst aan uitgangsvragen – een zogenoemde stakeholdersbijeenkomst belegd. Daarbij werden alle categorieën belanghebbenden uitgenodigd deel te nemen: van patiëntenorganisaties en zorgaanbieders tot aan leveranciers en verzekeraars toe.

De bijeenkomst heeft geleid tot het vaststellen van achttien uitgangsvragen aan de hand waarvan het literatuuronderzoek is verricht. Het maken en herzien van richtlijnen kost tijd en geld, veel geld en dit keer wordt dat grotendeels betaald door de twee meest belanghebbende wetenschappelijke verenigingen de Nederlandse vereniging van Heelkunde en de NVDV. Nieuw in de wereld van de richtlijnkunde was dat CVZ een deel van de kosten van de uitgangsvragen voor haar rekening nam.

Vervolgens zijn de verschillende uitgangsvragen toebedeeld aan vier richtlijnwerkgroepen: varices, diepveneuze ziekte, ulcus cruris en compressie-therapie. De werkgroepleden werd aan het begin van de rit expliciet gevraagd zoveel mogelijk agendaruimte vrij te houden voor bijeenkomsten van de werkgroepen. Zo kon men in een vroeg stadium ruimte reserveren voor de beoordeling van de vele abstracts. Dat heeft veel tijdswinst opgeleverd en daarom is er binnen een jaar een concepttekst gereedgekomen die kon worden aangeboden aan de verschillende opdrachtgevers.

Aangezien het ieder vijf jaar opnieuw ‘optuigen’ van de richtlijnwerkgroepen veel werk veroorzaakt, willen we de nieuwe richtlijn tot een ‘levend’ document maken. Dat betekent dat de richtlijn ten minste eens per jaar op onderdelen wordt herzien, en vaker als nieuwe ontwikkelingen, met name onderzoeksresultaten daar aanleiding toe geven. Tijdens de laatste bijeenkomst van de richtlijnwerkgroep zijn verschillende werkgroepleden als ‘deelverantwoordelijke’ aangewezen. Individuele dermatologen zijn van harte welkom suggesties aan te dragen, om de richtlijnen up to date te houden.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Nooit meer strippen

R.R. van den Bos

Dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. Renate R. van den Bos

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

DE BEHANDELING VAN STAMVARICES

De ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling van varices is aan grote veranderingen onderhevig geweest de afgelopen jaren. De aios die nu worden opgeleid tot dermatoloog kunnen zich al niet meer voorstellen dat er in het recente verleden nog volop werd gestript en dat doppleronderzoek regelmatig als enige diagnostische onderzoek werd verricht. In de vorige richtlijn uit 2007 werd doppleronderzoek nog aanbevolen als screeningsonderzoek bij primaire en niet eerder behandelde C1-, C2- en C3-patiënten. Duplexonderzoek werd al wel aanbevolen als gouden standaard voor het onderzoeken van reflux en klepinsufficiëntie in het veneuze systeem en voorafgaand aan een invasieve varices-behandeling. In de nieuwe richtlijn varices wordt doppleronderzoek niet meer gezien als betrouwbaar diagnostisch onderzoek, het duplexonderzoek heeft dit volledig vervangen. Met de huidige duplexapparatuur is heel gedetailleerd de veneuze anatomie en de refluxduur te onderzoeken, en de kwaliteit van de apparatuur maakt het mogelijk ook het diepe systeem nauwkeurig te onderzoeken en bijvoorbeeld zenuwen duidelijk in beeld te brengen.

De stamvarices, waartoe de vena saphena magna (VSM), de vena saphena parva (VSP), de vena saphena accessoria anterior (VSAA) en posterior (VSAP) behoren, liggen altijd intrafasciaal. Indien zij buiten het fasciecompartiment treden, zijn het zijtakken van de stammen geworden. Gedurende meer dan een eeuw werden deze venen hoofdzakelijk behandeld met de klassieke ligatie en strip. Ook sclerocompressietherapie, eerst met vloeibaar sclerosans en later met schuim werd lange tijd gebruikt. Pas in 2000 zijn de endoveneuze thermische ablatie (EVTA)-methoden geïntroduceerd. Deze methoden hadden als doel effectief, snel en patiëntvriendelijk te zijn. De voordelen ten opzichte van conventionele chirurgie is met name het minimaal invasieve karakter waardoor minder postoperatieve complicaties ontstaan en er sneller postoperatief herstel is. Een ander voordeel is dat deze technieken in een poliklinische omgeving onder lokale tumescentsanesthesie zijn uit te voeren waardoor ze goedkoper zijn. Tijdens de totstandkoming van de vorige richtlijn in

2007 werden de EVTA-methoden al in Nederland uitgevoerd, en bekendheid met de technieken nam heel snel toe. Op het moment van het maken van de richtlijn was er echter nog onvoldoende bewijsvoering om de technieken aan te bevelen. Later is er een addendum aan de richtlijn toegevoegd, waarin opgenomen is dat er genoeg bewijsvoering was verzameld om de endoveneuze laserbehandeling en radiofrequente behandeling gelijkwaardig te achten aan het klassieke strippen. Bij het maken van de huidige richtlijn was er ruimschoots bewijs in de vorm van grote gerandomiseerde prospectieve klinische trials en meta-analyses beschikbaar om de aanbeveling te kunnen doen dat EVTA-methoden de voorkeur verdienen ten opzichte van het klassieke strippen. De effectiviteit is ook op de langere termijn hoog. De effectiviteit van echogeleide sclerocompressietherapie met schuim (ESCT) voor stammen is 10-15% lager dan de effectiviteit van strippen en endoveneuze thermische behandelingen. ESCT wordt overigens wel nadrukkelijk aanbevolen voor bijvoorbeeld kronkelige venen, recidiefvarices en varices met kleine diameter. Door de opkomst van de endoveneuze technieken is het huidige strippen wel aan verandering onderhevig en de meest recente studies over strippen hebben betere uitkomsten dan de oude studies. Dit komt met name doordat het gebruik van preoperatief duplexonderzoek ook bij het strippen vaker wordt toegepast en omdat het strippen steeds vaker ook onder lokale tumescentsanesthesie verricht wordt.

Doordat de effectiviteit van de EVTA-technieken en het strippen zo hoog is (> 90%), is de laatste jaren de aandacht gericht op de secundaire uitkomsten. Het doel van het optimaliseren van de huidige technieken is de napijn, de ecchymosen en de complicaties te minimaliseren en het aantal dagen dat een patiënt zijn dagelijkse dingen niet goed kan doen te beperken. Het aantal en de ernst van de complicaties die na strippen, ESCT en EVTA kunnen voorkomen zijn nagenoeg gelijk. Het risico op een diepveneuze trombose is bij alle technieken laag (< 1%). Na het strippen is er een iets hoger risico op wondinfectie en hematoomvorming. Napijn is na EVTA iets minder dan na strippen en patiënten zijn eerder op de been na EVTA dan na strippen als dat onder algehele of spinale anesthesie plaatsvindt. De effectiviteit verschilt dus niet veel, maar de secundaire uitkomsten zijn voor EVTA beter dan voor strippen, dit maakt dat EVTA de voorkeur verdient boven strippen. De verschillen in napijn tussen de verschillende EVTA-technieken onderling zijn nog niet goed onderzocht. De endoveneuze laser-

behandeling kent veel variaties (in golflengte, type fibertip, ingestelde energieniveau et cetera) en goede vergelijkende studies naar verschillende parameters zijn niet gedaan. Er is enig, maar karig bewijs dat radiofrequente ablatie met VNUS Closure® minder napijn geeft dan laserbehandeling. Voor het behandelen van de VSP zijn de aanbevelingen iets anders dan voor de overige stammen. Dit komt door de lastige anatomie van de VSP met name ter plaatse van de saphenopopliteale crosse, de diversiteit in de anatomie en de nabije ligging van de n. suralis. De

eerste keus van behandeling van de VSP is EVTA of ESCT. Bij de keuze voor EVTA heeft een meer proximale aanprikplaats (ter hoogte van de midkuit) de voorkeur vanwege een hoger risico op zenuw-schade bij aanprikken rond de enkel. De huidige richtlijn reflecteert de huidige stand van wetenschap op het gebied van de behandeling van stamvarices. De nabije toekomst zal uitwijzen hoe lang deze richtlijn actueel is, wie weet volgen binnen enkele jaren studies over nieuwe technieken, zoals stoomablatie en cyanoacrylaat (lijm).

De invasieve behandeling van diepveneuze trombose ter voorkoming van post-trombotisch syndroom

R.H.W. Strijkers¹, C.H.A. Wittens²

¹ Arts-onderzoeker veneuze chirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM)

² Professor veneuze chirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Uniklinik RWTH Aachen, department of vascular surgery, Aachen, Germany

Correspondentieadres:

Drs. Rob Strijkers,
Maastricht UMC+
Afdeling Algemene Heelkunde
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
E-mail: Rob.strijkers@gmail.com

Diepveneuze trombose (DVT) is een veelvoorkomende aandoening in de westerse wereld. Ongeveer 1 op 1000 mensen per jaar maakt een episode van diepveneuze trombose door.¹ De standaardbehandeling in Nederland bestaat uit antistolling voor drie of zes maanden met in het begin een LMWH en tege-

lijkertijd opstarten van vitamine K-antagonisten.² De duur van de behandeling hangt af van de risicofactoren en bij recidief DVT kan er besloten worden tot levenslange antistollingsbehandeling. Naast de behandeling met antistolling wordt er ook compressietherapie gestart. In het begin wordt vaak gestart met compressieve zwachtels waarna er wordt overgegaan op een therapeutisch elastische kous.³ Daarnaast speelt mobilisatie een belangrijke rol. De patiënt mag gelijk mobiliseren en dit kan veilig thuis worden uitgevoerd.⁴

DE TEKORTKOMINGEN VAN DE HUIDIGE BEHANDELING

De standaardtherapie zorgt voor een adequate bescherming tegen longembolieën en stopt de verdere doorgroei van het stolsel. Echter, de langetermijnresultaten van de standaardtherapie zijn verre van optimaal. Na 5 jaar krijgt 30% van de patiënten een recidief veneus trombo-embolisch (VTE) event ⁵ Daarnaast krijgt 20-50% van de patiënten binnen twee jaar last van een posttrombotisch syndroom (PTS).⁶

PTS is gedefinieerd als klachten die optreden aan het been als gevolg van een eerder doorgemaakte trombose. Patiënten met PTS melden zich vaak met klachten van een pijnlijk vermoeid been. Daarnaast kunnen er klinische tekenen zichtbaar zijn van veneuze obstructie, dit hoeft echter niet. De klachten kunnen bestaan uit pijnklachten, krampen, tintelingen, jeuk en vermoeidheid aan het aangedane been. Er zijn zes klinische kenmerken die mogelijk te zien zijn aan het been, te weten: oedeem, roodheid of erytheem, induratie, hyperpigmentatie, nieuwe veneuze ectasieën en ulcus cruris venosum. Ook kan de patiënt pijn ervaren tijdens compressie van de kuitspier. De villalta-prandonischaal werd tijdens een internationale consensusmeeting aangegeven als de beste schaal om te gebruiken om PTS te diagnosticeren.^{7,8}

VENEUZE CLAUDICATIO

Veneuze claudicatio komt helaas niet voor in de villalta-prandonischaal. Het is echter wel een vaak gehoorde klacht van patiënten. Veneuze claudicatio kenmerkt zich door pijn die begint tijdens inspanning. De pijn ontstaat als gevolg van een drukverhoging in de venen van het onderbeen door een toename van de toevoer van bloed en belemmerde afvoer van bloed het been uit. De pijn die dan ontstaat, gaat alleen weg als de druk in de venen in het onderbeen afneemt. Om hiervoor te zorgen zal de patiënt vaak vertellen dat hij/zij moet gaan zitten en het been hoog moet houden om van de pijn af te komen. Dit is anders dan bij arteriële claudicatio intermittens waarbij stilstaan reeds voldoende is om de ischemie in het been op te heffen en van de pijn af te komen. Veneuze claudicatio kan gepaard gaan met huidafwijkingen, maar dit is geen vereiste.

DE ETIOLOGIE VAN PTS

De etiologie van PTS is niet volledig opgehelderd. In de literatuur wordt echter vaak gesproken over de combinatie van diepveneuze reflux en een diepveneuze obstructie.^{9,10} De reflux ontstaat door klep-schade als gevolg van de lokale ontstekingsreactie die gepaard gaat met het opruimen van het stolsel. Het resterende stolsel wordt na een paar weken omgezet in permanent fibrotisch weefsel. Dit littekenweefsel vormt schotten in het lumen van de ader en zorgt voor een hogere weerstand waartegen het bloed naar het hart terug moet stromen. Bovendien kunnen kleppen later bezwijken onder een verhoogde druk in het veneuze systeem. De verlittekening kan ook zorgen voor een volledige obstructie van het vat. In deze gevallen zal het bloed via collateralen terug moeten stromen naar het hart. Deze collateralen kunnen zichtbaar zijn op de buikhuid, boven de schaamstreek of in de liezen.¹¹

Door de hoge incidentie van PTS is er nog flink wat winst te halen op de standaardtherapie van DVT. Patiënten met een iliofemorale trombose hebben een tweemaal hogere kans (40-80%) op het ontwik-

kelen van PTS dan patiënten met een DVT uitsluitend in het been.⁶ Vandaar dat er in deze groep nieuwe agressievere methoden worden voorgesteld om de kans op PTS te verkleinen of zelfs te voorkomen.

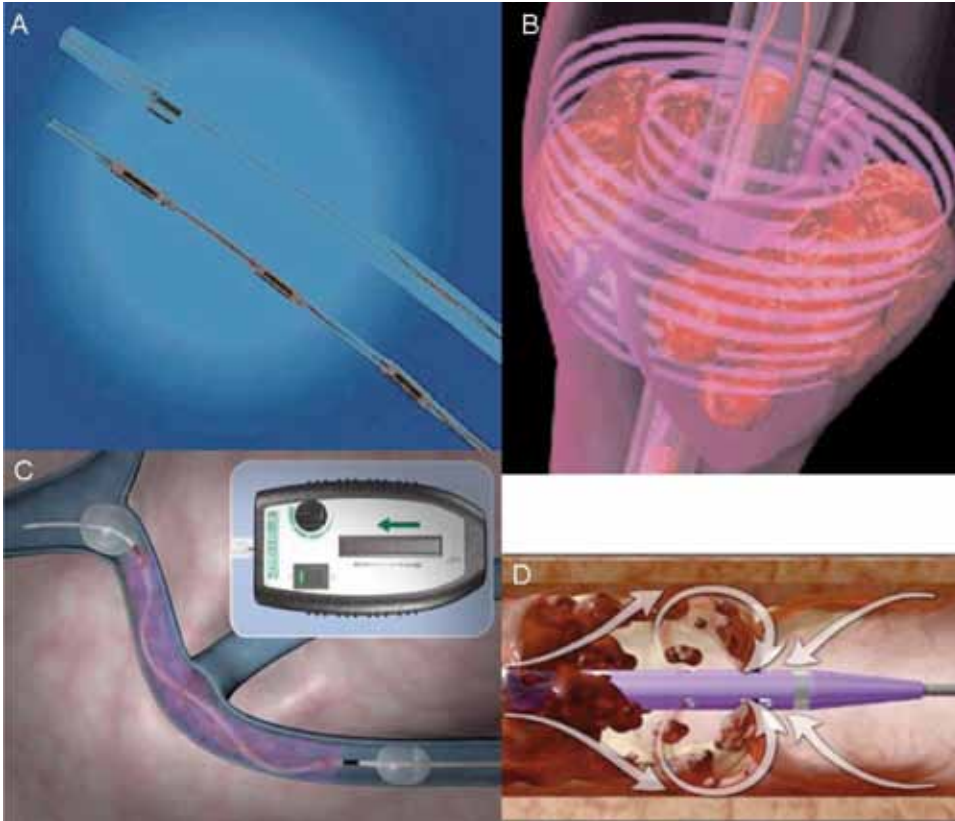
KATHETERGELEIDE TROMBOLYSE (KGT)

KGT is erop gericht om het stolsel in de acute fase op te lossen en zodoende blijvende littekens en obstructie in het vat te voorkomen alsmede de klep-schade te voorkomen. Het verwijderen van het stolsel gebeurt momenteel met behulp van een infusiekatheter die direct in de trombus wordt opgevoerd. Door middel van continue infusie van een trombolyticum via de katheter direct in het stolsel, wordt het stolsel opgelost. Deze procedure wordt flebografisch gemonitord.¹² Het gebruik van een trombolyticum zorgt ervoor dat niet iedereen in aanmerking komt voor KGT. De voornaamste reden hiervoor is een verhoogd bloedingsrisico van de patiënt. In tabel 1 worden de absolute en relatieve contra-indicaties van KGT weergegeven.

In 2012 rapporteerden onderzoekers de uitkomsten van een gerandomiseerde studie over het effect van KGT op het voorkomen van PTS bij patiënten met een iliofemorale DVT. Deze *CaVenT-study* liet een absolute risicoreductie zien van 14,4% van PTS bij de patiënten die additioneel behandeld zijn met KGT.¹³ Dit is de eerste gerandomiseerde studie die een effect laat zien van KGT op het voorkomen van PTS bij iliofemoraal tromboses. Momenteel lopen er nog twee studies die ook naar het effect kijken van

Tabel 1. Relatieve contra-indicaties van trombolysen.

Recente (< 30 dagen) grote operatieve procedures
Gastro-intestinaal bloedverlies (anamnese, afgelopen jaar)
Menstruatie
Ernstige lever en/of nierinsufficiëntie
Sepsis
Nierstenen
Leeftijd (> 85 jaar)
Diabetische retinopathie
(Gemetastaseerde) maligniteit
M. Willebrand, of andere stollingsstoornissen
Trombocytopenie/trombocytopathie
Absolute contra-indicaties voor trombolysen
Irreversibele ischemische schade
Recent cerebrovasculair accident (CVA) (< 3 maanden)
Onbehandelbare ernstige hypertensie (> 180/100 mmHg)
Actieve bloeding
Bekend intracranieel aneurysma



Figuur 1. A en B: Ekos endowave. C: Trellis-8. D: Angiojet powerpulse.

KGT op de preventie van PTS bij iliofemorale DVT. De *Attract trial* in de Verenigde Staten en de CAVA-studie in Nederland.^{14,15}

BEPERKINGEN VAN KATHETERGELEIDE TROMBOLYSE

KGT kent nog een aantal beperkingen. De *CaVenT-study* liet een gemiddelde trombolyse duur van 2,6 dagen zien. Daarnaast komt er een aantal bloedingen voor als gevolg van de trombolyse. Gelukkig blijft dit meestal beperkt tot lokale bloedingen ter hoogte van de insteekopening van de katheters. Nieuwe technieken zijn ontwikkeld om de beperkingen van de standaard KGT te ondervangen. De trombolyse duur wordt idealiter beperkt tot een of twee dagen en daarmee daalt naar verwachting ook het aantal bloedingen. De toevoeging van een mechanische component aan de KGT zou eventueel ook de dosering tromboliticum kunnen verminderen en daarmee het aantal bloedingen verder kunnen verminderen.

Momenteel zijn er drie technieken beschikbaar die gebruikmaken van KGT met een mechanische component (figuur 1). Het Ekosonic® Endowave™ Peripheral Lysis System (EKOS Corporation, Bothell, WA, USA) apparaat combineert standaard-trombolyse met echogolven met als doel de trombolyse effectiever en sneller te maken. In de katheter zitten om de centimeter kleine echokopjes verwerkt die hoogfrequente laag energetische trillingen uitzenden. Deze trillingen beïnvloeden de fibrinedraden en verdelen het tromboliticum beter in het stolsel

waardoor de trombolyse effectiever en de duur verkort wordt tot maximaal twee dagen. De CAVA-studie gebruikt EKOS endowave als KGT-middel.

Het Trellis-8 (Covidien, USA) apparaat zorgt door middel van twee ballonnen dat het stolsel geïsoleerd wordt en daartussen wordt lokaal het tromboliticum gegeven. Tussen de ballonnen bevindt zich een sinusoidale draad die met 3000 rpm roteert en het tromboliticum mengt met het stolsel. Het volledige geïsoleerde segment wordt daarna geaspireerd en het stolsel verwijderd. Door de isolatie van het stolsel en het aspireren van het geheel zou men moeten voorkomen dat er grote hoeveelheden tromboliticum in de circulatie terecht komt. Hierdoor is de kans op bloedingen zeer klein.¹⁶

Het Angiojet Power pulse systeem (Medrad, Warrendale, PA, USA) bestaat uit een spuitkop waarmee tromboliticum geïnjecteerd kan worden en een omgekeerde jetstream in een afgesloten ruimte. Deze inwaartse jetstream zorgt voor een vacuüm, waardoor het stolsel gefragmenteerd wordt en geaspireerd kan worden. Het kan gebruikt worden in combinatie met een tromboliticum of als puur mechanisch trombectomieapparaat.¹⁷

De resultaten van de verschillende technieken zijn goed wat betreft veiligheid en effectiviteit. Er zijn echter nog geen data bekend over het voorkomen van PTS. Daarvoor zullen de resultaten van de gerandomiseerde studies afgewacht moeten worden. In tabel 2 worden de resultaten van de verschillende technieken weergegeven.

Tabel 2. Resultaten van de verschillende technieken.

Auteur	Soort studie	Modaliteit	Aantal patiënten	Rekanalisatie-succes	Complicaties bloedingen/longembolieën	Follow-up-duur	Follow-up-resultaten
Hilleman ¹	Registry	Trellis-8	124	100%	Geen bloedingen of longembolieën	Niet gegeven	N/A
Dietzek ²	Registry	Trellis-8	2203	100%	Geen bloedingen of longembolieën	Niet gegeven	N/A
O'Sullivan ³	Retro-spectief	Trellis-8	19	100%	Geen bloedingen of longembolieën	1 jaar	Doorgankelijkheid: 9 van 11 segmenten patent
Arko ⁴	Retro-spectief	Trellis-8 en Angiojet	30 (Trellis 18, Angiojet 12)	100%	Geen bloedingen of longembolieën	6 maanden	Doorgankelijkheid: 90% Goede klep-functie: 88%
Rao ⁵	Retro-spectief	Trellis-8 en Angiojet	43 (Trellis 13, angiojet 12, beide 17)	95%	5% bloeding, geen longembolieën	5 maanden	Symptoom-reductie: 93% van de patienten
Lin ⁶	Retro-spectief	Angiojet	49	100%	4% bloeding, geen longembolieën	1 jaar	Doorgankelijkheid: 68%
Bush ⁷	Retro-spectief	Angiojet	20	100%	15% bloeding, geen longembolieën	Geen follow-up beschreven	-
Kasirajan ⁸	Retro-spectief	Angiojet	17	100%	Geen bloedingen of longembolieën	11 maanden	Recidief: 52% recidiefte vrij.
Motarjeme ⁹	Retro-spectief	EKOS	12	83%	Geen bloedingen of longembolieën	1 jaar	Doorgankelijkheid: 92%
Parikh ¹⁰	Retro-spectief	EKOS	32	91%	3,8% bloeding, geen longembolieën	Geen	-
Grommes ¹¹	Retro-spectief	EKOS	12	92%	8% bloeding, geen longembolieën	7 maanden	Doorgankelijkheid: 92%
Strijkers ¹²	Retro-spectief	EKOS	37	95%	11% bloeding, 1 longembolie	1 jaar	Doorgankelijkheid: 87%

DE TOEKOMST VAN INVASIEVE TECHNIEKEN VOOR DE BEHANDELING VAN DVT

Toekomstige technieken zullen erop gericht zijn op het weglaten van het tromboliticum in de behandeling. Momenteel worden er katheters ontwikkeld die het stolsel puur mechanisch verwijderen. Hierdoor kunnen patiënten die contra-indicaties hebben voor KGT (zoals post operatieve patiënten of patiënten met een maligniteit) eventueel wel behandeld worden. Daarnaast zullen de complicaties als gevolg van het gebruik van een tromboliticum uitblijven aangezien deze niet meer zal worden gebruikt en zal de opnameduur verkort worden of zelfs beperkt kunnen worden tot een dagopname, wat ook kosten-effectief is.

Een andere grote ontwikkeling die nog zal plaatsvinden is de indicatie voor het plaatsen van een stent bij patiënten met een persisterende obstructie in het iliacale traject.¹⁸ In de toekomst zal er meer duidelijkheid komen over het materiaal wat men dient te gebruiken en voor welke indicatie.

Momenteel wordt ongeveer 50% van alle patiënten die KGT ondergaan aanvullend voorzien van een stent vanwege de identificatie van een, meestal oorzakelijk, vernauwd veneussegment.¹⁵

CONCLUSIE

PTS na DVT komen veel voor ondanks optimale standaardtherapie. Aanvullende invasieve behandeling van iliofemorale DVT met KGT lijkt een goed alternatief om PTS te voorkomen bij deze geselecteerde patiëntengroep.

LITERATUUR TABEL 2

- Hilleman DE, Razavi MK. Clinical and economic evaluation of the Trellis-8 infusion catheter for deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(3):377-83.
- Dietzek AM. Isolated pharmacomechanical thrombolysis of deep venous thrombosis utilizing a peripheral infusion system: *Manuf Int Angiol* 2010;29(4):308-16.
- O'Sullivan GJ, Lohan DG, Gough N, Cronin CG, Kee ST.

Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(6):715-24.

4. Arko FR, Davis CM, Murphy EH, Smith ST, Timaran CH, Modrall JG, et al. Aggressive percutaneous mechanical thrombectomy of deep venous thrombosis: early clinical results. *Arch Surg* 2007;142(6):513-8; discussion 518-9.
5. Rao AS, Konig G, Leers SA, Cho J, Rhee RY, Makaroun MS, et al. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: An alternative in patients with contraindications to thrombolysis. *J Vasc Surg* 2009;50(5):1092-8.
6. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Kougiass P, Hedayati N, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 2006;192(6):782-8.
7. Bush RL, Lin PH, Bates JT, Mureebe L, Zhou W, Lumsden AB. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study. *J Vasc Surg* 2004;40(5):965-70.
8. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(2):179-85.
9. Motarjeme A. Ultrasound-enhanced Thrombolysis. *J Endovasc Ther* 2007;14(2):251-6.
10. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, Raabe R, Hagspiel K, Benenati JF, et al. Ultrasound-accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(4):521-8.
11. Grommes J, Strijkers RHW, Greiner A, Mahnken AH, Wittens CHA. Safety and feasibility of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(4):526-32.
12. Strijkers RH, Grommes J, Arnoldussen CW, Graaf R de, Cate AJ ten, Wittens CH. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg: Venous and Lymphatic Disorders.* Elsevier; 2013.

LITERATUUR ARTIKEL

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232(2):155-60.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Anti-thrombotic therapy for VTE disease: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
3. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349(9054):759-62.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Diepveneuze trombose is een veelvoorkomende ziekte. Ondanks optimale standaardbehandeling krijgen veel patiënten last van het posttrombotisch syndroom (PTS). Vooral de groep patiënten met een iliofemorale trombose heeft een hoge kans op het krijgen van het PTS. Om deze hoge incidentie tegen te gaan wordt voorgesteld om in het acute stadium het stolsel op te lossen door middel van kathetergeleide trombolyse (KGT). De gerandomiseerde Noorse CaVenT-study rapporteerde begin 2012 een absolute risicoreductie van 14,4% bij de groep patiënten die aanvullend behandeld werd met KGT. Momenteel lopen er nog twee gerandomiseerde trials die onderzoek doen naar het voorkomen van PTS met behulp van KGT. Er zijn voor KGT nieuwe modaliteiten beschikbaar die hopelijk snellere en veiligere trombolyse mogelijk maken. In de toekomst komen er katheters beschikbaar met een puur mechanische werking, waardoor het risico verder afneemt en meer patiënten in aanmerking komen voor het acuut verwijderen van het stolsel.

TREFWOORDEN

posttrombotisch syndroom – diepveneuze trombose – kathetergeleide trombolyse

SUMMARY

Deep venous thrombosis (DVT) is a frequently occurring disease in the western world. Despite optimal standard treatment, many patients develop post thrombotic syndrome (PTS). Especially the patients with an iliofemoral DVT have a high risk of developing PTS. In order to reduce the incidence of PTS after iliofemoral DVT Catheter Directed Thrombolysis (CDT) is used to dissolve the thrombus in the acute stage and thus preventing valve damage and vein obstruction and therefore hopefully decreasing the risk of PTS. The randomised Norwegian CaVenT-study reported in the beginning of 2012 an absolute risk reduction of 14,4% in the group of patients additionally treated with CDT. There are currently two more randomised trials looking at prevention of PTS with CDT. New CDT devises are available which will hopefully result in thrombolysis. In the future we expect thrombolysis catheters with a purely mechanical function, thus lowering risk and making more patients eligible for acute thrombus removal.

KEYWORDS

post thrombotic syndrome – deep venous thrombosis – catheter directed thrombolysis

Compressietherapie

C.P.M. van der Wegen-Franken

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal

*Correspondentieadres:
Dr. C.P.M. van der Wegen-Franken
Afdeling Dermatologie
Franciscus Ziekenhuis
Boerhaavelaan 25
4708 AE Roosendaal
E-mail: Kafranken@fzr.nl*

In 2014 zal onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) de eerste richtlijn *Compressietherapie* verschijnen. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van uw dagelijkse praktijkvoering en geeft een zo objectief mogelijk en wetenschappelijk onderbouwd overzicht van compressietherapie in de behandeling van varices en chronisch veneuze insufficiëntie (CVI). De richtlijn *Compressietherapie* sluit hiermee aan op de nieuwe richtlijn *Varices & diepveneuze ziekte* en de herziene richtlijn *Ulcus cruris venosum* die ook dit jaar zullen verschijnen. Overige indicaties waarvoor compressietherapie kan worden ingezet vallen buiten het kader van de richtlijn.

Hoewel compressietherapie zich al lang bewezen heeft en in de praktijk vrijwel dagelijks door ons wordt ingezet, is de kwaliteit van de literatuur hierover over het algemeen teleurstellend. Er is weliswaar veel geschreven over compressietherapie, maar vaak gaat het om meningen van experts, observationele studies en in geval van caseseries wordt er vaak geen of onvoldoende onderscheid gemaakt in de diverse subpopulaties. De laatste jaren is hier verandering in gekomen en zijn er bijvoorbeeld ook richtlijnen opgesteld voor het uitvoeren van klinische studies naar compressietherapie zodat de kwaliteit en opzet van studies verbeterd wordt en studies onderling ook vergeleken kunnen worden.¹ Als leidraad voor de literatuurresearch voor de richtlijn *Compressietherapie* is gebruikgemaakt van een gezamenlijk richtlijndocument van de Society for Vascular Surgery (SVS) en de American Venous Forum (AVF) aangevuld met recente literatuur.²

In de dagelijkse praktijk wil men vooral weten welk type compressie wanneer ingezet dient te worden en/of de voorkeur heeft, en hoeveel compressie hoe lang gegeven moet worden. Dit laatste noemen we de zogenaamde dosimetrie van compressietherapie.

Antwoorden op bovengenoemde vragen laten zich niet vertalen in een flowchart. De huidige literatuur is hiervoor niet toereikend. Bovendien zijn er vaak meerdere mogelijkheden voor behandeling om tot eenzelfde resultaat te komen.

Door het enorme aanbod aan compressiematerialen (therapeutisch elastische kousen, zwachtels, zwachtelsystemen en compressiepompen) ziet men soms door de bomen het bos niet meer en is het lastig onderscheid en een keuze voor een bepaald product te maken. De richtlijn kan dan ter ondersteuning en als houvast dienen.

In dit artikel zullen enkele algemene aspecten van compressietherapie ter achtergrondinformatie worden uitgelicht. Voor de complete inhoud van de richtlijn en aanbevelingen verwijs ik u naar de website van onze vereniging.

BELANGRIJKE BEGRIPPEN

Interface pressure en stiffness

De werkzaamheid van verbanden en TEK's is enerzijds afhankelijk van de druk die ze uitoefenen op het been. Dit wordt ook wel de *interface pressure* genoemd en wordt uitgedrukt in mmHg. Anderzijds is de werkzaamheid afhankelijk van de weerstandscoëfficiënt of *stiffness*. Stiffness karakteriseert de elasticiteit van compressiemateriaal en wordt gedefinieerd als de toename in druk bij een omvangtoename van 1 cm. Dit betekent dat bij een hogere *stiffness* er meer weerstand tegen vervorming is en dus meer oedeempreventie. Deze beide karakteristieken van compressiemateriaal hebben invloed op de haemodynamische effecten bij flebologische patiënten.³ Om venen effectief te comprimeren moet de externe druk hoger zijn dan de hydrostatische druk. Onderzoek toont aan dat de diameter van oppervlakkige en diepe venen in het onderbeen afneemt bij een druk van 30 tot 40 mmHg in zittende of staande positie. Complete occlusie wordt bereikt met 20 tot 25 mmHg in liggende positie, 50 tot 60 mmHg in zittende positie en circa 70 mmHg in staande positie.⁴ Bij compressie met een eenzelfde druk verbetert inelastisch materiaal de veneuze pompfunctie meer dan elastisch materiaal.⁵

Compressiemateriaal

Voor de behandeling met compressietherapie hebben we grofweg de keuze uit twee soorten materiaal: inelastisch en elastisch. Elasticiteit is het vermogen van een materiaal om na uitrekken terug te keren naar zijn oorspronkelijke vorm.

In geval van inelastisch compressiemateriaal wordt er druk uitgeoefend tijdens beweging en dus activiteit van de kuitspierpomp. De werkdruk is hoog terwijl de rustdruk laag is.

In geval van elastisch compressiemateriaal wordt er zowel in rust als tijdens beweging druk uitgeoefend. De werkdruk hiervan is relatief lager dan bij inelastisch materiaal en de rustdruk is hoger.

In de praktijk betekent dit dat bij het aanspannen van de kuitspieren inelastisch materiaal een grotere toename van de interface pressure geeft dan een elastisch materiaal dat meer meegeeft. In verband met het risico op ischemie dient elastisch compressiemateriaal 's nachts en bij de liggende patiënt verwijderd te worden.

Typen compressie

Therapeutisch elastische kousen

TEK's hebben een drukgradiënt van distaal naar proximaal en worden geïnclassificeerd naar de druk die ze uitoefenen ter hoogte van de enkel. Er is een variatie in drukklassen tussen de verschillende landen. In Nederland worden vier compressieklassen onderscheiden. De *stiffness* die onafhankelijk is gebleken van de drukklasse en het type breiwerk (vlakbrei of rondbrei) is vooralsnog niet opgenomen in de huidige classificatie.⁶

Verbanden

Verbanden zijn in te delen naar inelastische, korte- en lange-rekverbanden. Voorbeelden van inelastische verbanden zijn gipsverband, zinklijmverband en klittenbandverbanden. Korte-rekverbanden hebben een maximale lengterek van 35%, lange-rekverbanden hebben een minimale lengterek van 70%. Deze definitie heeft betrekking op in-vivometingen en zeggen iets over de materiaaleigenschappen van zwachtels. Zodra het verband is aangelegd kan het zich anders gedragen: de wijze waarop het verband wordt aangelegd; de mate van rek, de overlap, de diverse onderdelen en het aantal lagen bepaalt de uiteindelijke druk die op het been wordt uitgeoefend en het oedeempreventieve effect (*stiffness*).⁷

Compressiepompen

Intermitterende pneumatische compressietherapie (IPC) is een techniek waarbij compressie op het been wordt uitgeoefend met behulp van een manchet, bestaande uit één of meerdere elkaar overlappende kamers, die aangesloten is op een pomp. Deze pomp blaast volgens een intermitterend frequentieschema lucht in en uit, waardoor de druk op het been afwisselend wordt op- en afgebouwd.

EFFECTEN VAN COMPRESSIETHERAPIE⁸

Compressietherapie geeft een verschuiving van het veneuze bloed naar een ander compartiment. Bij gelijkblijvende arteriële instroom en een afname van het veneuze volume (afname veneuze diameter) zal de veneuze stroomsnelheid toenemen. Dit is afhankelijk van de intraveneuze druk en compressiedruk. Compressietherapie kan reflux

verminderen door herstel van de klepfunctie en het vernauwen van de venen. Plethysmografische studies laten een verbetering van de kuitspierpomp zien. Tegenstrijdige resultaten worden gezien voor wat betreft de afname van de ambulante veneuze hypertensie. Compressietherapie geeft een toename van de interstitiële druk. Bij constant blijven van de capillaire druk zal de transmurale druk toenemen met reabsorptie van het oedeem tot gevolg.

De volgende effecten op de microcirculatie zijn aangetoond; een toename van de laser-dopplerflux, een afname van de capillaire filtratie en pericapillair oedeem, en een verbetering van de intercellulaire junctions en van de weefseloxygenatie. Er is een aantal studies waarin het effect van compressie op lymfoedeem onderzocht is en een verbetering van de lymfedrainage aangetoond is.

IN DE PRAKTIJK...

Bij het inzetten van compressietherapie moet op een aantal aspecten gelet worden:

- De indicatiestelling. Naast de indicatie compressietherapie in de behandeling van varices en chronische veneuze insufficiëntie (deze richtlijn) zijn andere indicaties voor compressietherapie onder andere het niet-veneuze oedeem, erysipelas en lymfoedeem.
- De fase van de behandeling waarin compressietherapie wordt ingezet. In de acute of oedeemfase werd voorheen vooral compressief verband gebruikt, maar tegenwoordig worden ook niet-elastische klittenbandverbanden of therapeutisch elastische kousen ingezet. In de onderhoudsfase (als het been oedeemvrij is) worden vrijwel altijd therapeutisch elastische kousen voorgeschreven. Compressie wordt ook als nabehandeling bij een flebologische ingreep toegepast.
- Contra-indicaties en risico's van compressietherapie. De belangrijkste contra-indicaties zijn arteriële insufficiëntie en ernstige decompensatio cordis.
- Doel: vraag uzelf af wat u wilt bereiken met compressie en hoeveel druk en *stiffness* hiervoor is vereist. Een kous voor een patiënt met een posttrombotisch syndroom moet aan andere voorwaarden voldoen dan een kous die wordt ingezet na sclerocompressietherapie.

Tot slot wil ik nog op het belang wijzen van het instrueren en motiveren van uw patiënt. En evalueer de therapie. Doe dit bij voorkeur wat later op de dag zodat eventuele oedeemvorming zichtbaar is.

LITERATUUR

1. Rabe E, Partsch H, Jünger M, et al. Guidelines for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb. *Eur J Vasc Surg* 2008;35:494-500.
2. Glociczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53 (5 Suppl):2S-48S.

3. Partsch H. Compression therapy of venous ulcers. Haemodynamic effects depend on interface pressure and stiffness. *EMWA Journal* 2006;6:16-20.
4. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg* 2005;42:734-8.
5. Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology* 2008;23:287-94.
6. Wegen-Franken CPM van der, Mulder P, Tank B, Neumann HAM. Variation in the dynamic stiffness index of different types of medical elastic compression stockings. *Phlebology* 2008;23:77-84.
7. Partsch H, Clark M, Mosti G, et al. Classification of compression bandages: Practical aspects. *Dermatol Surg* 2008;34:600-9.
8. Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:193-219.

SAMENVATTING

In dit artikel wordt achtergrondinformatie gegeven over compressietherapie in de behandeling van varices en chronische veneuze insufficiëntie, behorend bij de nieuwe richtlijn compressietherapie. Belangrijke begrippen als *interface pressure* en *stiffness*, compressiematerialen en typen compressie worden besproken. Tot slot enkele praktische tips voor de dagelijkse praktijk.

TREFWOORDEN

compressietherapie – richtlijn – flebologie

SUMMARY

This article gives background information on compression therapy in the treatment of varicose veins and chronic venous insufficiency, which is useful when reviewing the new compression therapy guideline. Important concepts such as interface pressure and stiffness will be discussed, as well as compression material and different compression devices. It concludes with some practical tips that can be used in daily practice.

KEYWORDS

compression therapy – guideline – phlebology

Ulcus Cruris: wat is nieuw en wat is effectief?

C. van Montfrans¹, C. Eggen²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc/AMC, Amsterdam

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. C. (Bibi) van Montfrans

VUmc

Afdeling Dermatologie

PK Z144

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

E-mail: c.vanmontfrans@vumc.nl

ULCUS CRURIS VENOSUM: WAT IS NIEUW EN WAT IS EFFECTIEF?

Sinds de oudheid zijn letterlijk duizenden methoden toegepast bij wondgenezing. Een aantal nieuwe inzichten bespreken wij in de hier gepresenteerde herziening van de richtlijn *Diagnostiek en behande-*

ling van het ulcus cruris venosum uit 2005.

In dit artikel bespreken wij eerst een paar essentiële veranderingen in de richtlijn ten opzichte van de richtlijn uit 2005 wat betreft de diagnostiek en de vastlegging daarvan. Daarna gaan wij in op de behandeling van het veneuze ulcus cruris met extra aandacht voor de uitgangsvragen over de rol van manuele lymfedrainage, intermitterende pneumatische compressie en aanvullende behandelingsmogelijkheden. Aan de uitgangsvragen: welke vorm van wondbehandeling de voorkeur heeft en of orale medicatie effectief is als mono- of aanvullende therapie, geven Birgitte Maessen-Visch en Anne-Berthe Halk aandacht in hun bijdrage op pagina 169.

DIAGNOSTIEK

De CEAP-classificatie is beschrijvend zonder iets over de ziektelast te zeggen. Het voornaamste doel van de CEAP in de kliniek is het maken van een onderscheid in etiologie: primaire veneuze ziekte, congenitale varicositas en secundaire, posttromboti-

sche veneuze insufficiëntie. Dit onderscheid is van belang omdat benadering en behandeling van deze patiënten wezenlijk verschilt. De CEAP leidt alleen tot juiste classificatie van ziekte bij volledig invullen, dit is echter een omvangrijk werk en de ervaring uit de dagelijkse praktijk leert dat dit vaak niet haalbaar is, met potentieel foutieve classificatie tot gevolg. Daarnaast is helaas het gebruik van alleen de 'C' een geheel eigen en ongepland politiek leven gaan leiden. De NVDV en de richtlijnwerkgroep veneuze pathologie is hierover in gesprek met CVZ (College voor zorgverzekeringen).

Omdat het invullen van de volledige CEAP niet haalbaar is gebleken in de praktijk, en om beter inzicht te krijgen in de effecten van onze behandelingen, adviseert de werkgroep om voor de kwantificering van het klinisch beeld tevens de *Venous Clinical Severity Score* (VCSS) te bepalen. Dit is een dynamisch instrument om de klinische ziektelast en behandelresultaten van veneuze ziekte longitudinaal te meten. Indien mogelijk adviseren wij ook ten minste één kwaliteit-van-levenscore te registreren (bijvoorbeeld AVVQ). De VCSS en ziektespecifieke QoL geven samen een inzicht in de ziektelast en effecten van behandeling zoals door de patiënt ervaren. Binnenkort start de NVDV met de D-page, waarbij wij onder andere bij patiënten met varices en met chronisch veneuze ziekte een beperkt aantal items gaan registreren. De 'C' aangevuld met de VCSS-score behoren hierbij. Naast een goede beschrijving heeft het fotografisch vastleggen van ulcera met een centimeter meerwaarde voor follow-up.

In de vorige richtlijn uit 2005 werd *aanbevolen* om bij patiënten met een *ulcus cruris venosum* een duplexonderzoek uit te voeren. In de herziene richtlijn wordt meer nadruk gelegd op het belang van het duplexonderzoek en wordt gesteld dat bij elke patiënt met een *ulcus cruris* een duplexonderzoek dient te worden uitgevoerd. Zoals u weet, is bij patiënten met een *ulcus cruris* een goede onderbouwing van de diagnose (veneus/arterieel/diabetisch/enzovoort) van groot belang om de juiste therapie in te kunnen zetten. De etiologie kan niet worden vastgesteld op basis van alleen de klinische score ('C', VCSS), duplexdiagnostiek is hierbij onontbeerlijk. Bij een *ulcus cruris venosum* is in de helft van de gevallen sprake van oppervlakkige veneuze insufficiëntie. Als deze patiënten in staat zijn een interventie te ondergaan om deze oppervlakkige veneuze insufficiëntie te saneren, kan dit leiden tot een halvering van de recidiefkans op een *ulcus cruris venosum*. Alleen indien duplexonderzoek moeilijk uitvoerbaar is (bijvoorbeeld bij ernstig zieke patiënten of andere praktische redenen) en een patiënt niet in staat is tot het ondergaan van een -minimaal invasieve- interventie, kan van duplexonderzoek worden afgezien. Bij elk *ulcus* aan een been verdient het aanbeveling een enkel-armindex op gestandaardiseerde wijze te meten. Dit heeft twee redenen: ten eerste heeft een belangrijk deel van de patiënten met een *ulcus cruris venosum* ook arteriële insufficiëntie. Om arteriële insufficiëntie vast te stellen is het palperen van de enkel-voetrugarterie onbetrouwbaar. Een enkel-armindex geeft wel een betrouwbare aanwijzing (behoudens patiënten met mediasclerose zoals



Figuur. Een klein *ulcus cruris venosum* in atrophie blanche-gebied.

bij diabetes mellitus). Ten tweede dient een ernstige arteriële insufficiëntie uitgesloten te worden voordat ambulante compressietherapie gegeven wordt.

BEHANDELING

Het adagium compressie, compressie, compressie wordt natuurlijk niet verlaten in de herziene richtlijn. Hiervoor is een aparte werkgroep gevormd waarbij ook aandacht is gegeven aan compressietherapie na ingrepen bij varices en aan het voorkomen van een recidief ulcus. Alhoewel wondbehandeling in engere zin ondergeschikt is aan behandeling van het primair lijden, te weten de verhoogde veneuze druk, is er wel een aantal zaken over te zeggen. Als start van de behandeling van veneuze ulcera is verwijdering van necrose, debris en fibrine essentieel: Het verwijderen leidt tot stimulatie van de vorming van granulatieweefsel en verlaging van het risico op een infectie. Debris leidt mede tot de vorming van biofilms, die de wondgenezing vertragen en zelfs zouden kunnen leiden tot stagnatie in de genezing. In de herziene richtlijn wordt het belang van chirurgische necrotectomie benadrukt.

Bij niet-genezende ulcera kan op het moment dat de wondbodem voldoende granulatieweefsel heeft gevormd een huidtransplantatie worden uitgevoerd. De aanbeveling dat patiënten met chronische ulcera in aanmerking komen voor huidtransplantatie is iets stilliger geformuleerd door de werkgroep ten opzichte van de aanbeveling uit 2005. Daarin staat dat de werkgroep van mening is dat *skin grafting* op indicatie een zinvolle behandeling kan zijn. Helaas zijn er nog steeds geen goede vergelijkende studies waarin een meerwaarde van huidtransplantatie bij veneuze ulcera is aangetoond, noch wanneer het beste moment voor transplantatie is. De ervaring leert dat ulcera na een transplantatie toch vaak genezen.

Wat betreft huidvervangingsproducten, zoals sprays met keratinocyten en fibroblasten of autologe huidkweken van volledige dikte, worden er veel studies verricht. Geen van al deze producten is echter momenteel geregistreerd voor gebruik in Europa. Alhoewel huidvervangingsproducten in de toekomst mogelijk een plaats zullen hebben bij de behandeling van het veneuze ulcus cruris is de werkgroep nu van mening dat dit zich vooralsnog met name in de onderzoeksfase bevindt, of voor zeer complexe situaties beschikbaar zou moeten zijn. Groeifactoren hebben vooralsnog ook geen plaats in de routinebehandeling voor ulcus cruris.

Klinische of poliklinische negatieve druktherapie (vacuumtherapie) wordt in de dagelijkse praktijk regelmatig ingezet. Bijvoorbeeld als voorbereiding van het wondbed op een huidtransplantaat of postoperatief om een graft te fixeren en wondvocht te draineren. Stimulatie van de wondgenezing is gebaseerd op versnelling van angiogenese en granulatie en op verlaging van de bacteriële contaminatiegraad

door het constant afzuigen van wondvocht. Er zijn enige aanwijzingen van matige bewijskracht dat negatieve druktherapie de genezing van veneuze ulcera kan bespoedigen. Bij patiënten met therapieresistente veneuze ulcera kan deze therapie naar de mening van de werkgroep wel overwogen worden, zeker in combinatie met het leggen van een huidtransplantaat.

Manuele lymfedrainage (MLD), een massagetechniek die de lymfevasomotoriek stimuleert en een betere reabsorptie van het interstitieel vocht bewerkstelligt, wordt soms ingezet bij patiënten met veneuze ulcera. Uitgebreide systematische *search* leverde geen vergelijkende of observationele studies op over het effect van MLD op de genezing of preventie van ulcus cruris venosum. De werkgroep kan daarom geen uitspraak doen over een eventuele meerwaarde van MLD op de genezing van multifactoriële ulcera.

PREVENTIE EN NABEHANDELING

Diverse studies tonen aan dat de incidentie van het ulcus cruris op basis van uitsluitend veneuze insufficiëntie lijkt te stagneren dan wel afneemt. Waarschijnlijk komt dit door het tijdig behandelen van veneuze insufficiëntie van (stam)varices. Tevens zijn er verschillende studies die aantonen dat sanering van het oppervlakkige systeem in combinatie met ambulante compressietherapie de recidiefkans van een ulcus vermindert. De werkgroep beveelt daarom aan in het geval van geïsoleerde significante oppervlakkige veneuze insufficiëntie bij een ulcus cruris venosum het oppervlakkige systeem te saneren, in combinatie met ambulante compressietherapie, om recidief te voorkomen. Als er geen contra-indicaties zijn, kan de behandeling plaatsvinden als het ulcus nog open is. Alhoewel er in de studies alleen een trend is gezien van een snellere genezing, en geen significant effect, kan sanering de genezing mogelijk bespoedigen.

Ondanks diverse studies is er in de literatuur geen directe relatie te vinden tussen snelheid in wondgenezing of preventie van een recidief, en een interventie in leefstijlfactoren zoals oefeningen ter verbetering van de kuitspierpompfunctie, been-elevatie en gezonde voeding. Voorts is er ook geen bewijs dat begeleidende interventies van actieve leefstijl de therapietrouw op compressietherapie verbetert. Aandacht voor de onderliggende oorzaak van therapieontrouw (intentioneel of non-intentioneel) en motiveren tot een gezonde leefstijl behoren desondanks wel zeker tot de verantwoordelijkheid van de behandelaar. Er moet aandacht zijn voor adviezen en therapietrouw in de reguliere behandelsetting. Het lijkt echter niet zinvol te investeren in dure begeleidingsprojecten. De werkgroep is van mening dat het geven van voorlichting en adviezen met betrekking tot leefstijl bij de behandeling van ulcus cruris onmisbaar is. Dit wordt nu expliciet genoemd in de herziene richtlijn.

SAMENVATTING

In de herziene richtlijn *Ulcus cruris venosum* is een aantal veranderingen opgenomen ten opzichte van de richtlijn uit 2005. Bij de diagnostiek betreft dit de aanbeveling om naast de C van de CEAP-classificatie ook de VCSS-score vast te leggen ter kwantificering van het klinisch beeld, aangevuld door een kwaliteit-van-levenscore. Deze geven samen een inzicht in de ziektelast en effecten van de behandeling zoals deze door de patiënt worden ervaren. Een duplexonderzoek dient bij elke patiënt met een ulcus cruris verricht te worden om tot de juiste diagnose te komen en om te evalueren of een interventie mogelijk is. Daarnaast beveelt de werkgroep aan om een enkel-arm-index bij elke patiënt met een ulcus cruris te verrichten. Ten eerste is bij de behandeling van veneuze ulcera het chirurgisch debridement van groot belang. Ten tweede dient een interventie ter sanering van het oppervlakkige veneuze systeem overwogen te worden met name ter preventie van een recidief ulcus. Voorts kunnen negatieve druktherapie en huidtransplantaties overwogen worden, zeker bij niet genezende ulcera. Er is onvoldoende bewijs voor het toepassen van manuele lymfedrainage, of intensieve trainingsprogramma's gericht op verbetering van de kuitspierpompfunctie, beenelevatie en gezonde voeding of therapietrouw. Compressietherapie, de hoeksteen in de behandeling van ulcus cruris venosum, wordt in een aparte richtlijn besproken.

TREFWOORDEN

ulcus cruris venosum – duplexonderzoek – enkel-arm-index – behandeling

SUMMARY

In the revised guideline on venous leg ulcers there are several changes to the 2005 version. The guideline committee advises to use not only the C from the CEAP score, but also the VCSS and a quality of life (QoL) score in the assessment of the clinical picture. These can provide insight into the burden of disease and the effects of treatment as experienced by the patient. A duplex ultrasound should be performed in every patient to establish the underlying etiology and to evaluate if of therapeutic intervention is possible. The guideline committee also recommends an ankle-brachial index in every patient with a leg ulcer. Firstly in treating venous leg ulcers surgical debridement is important. Secondly treatment of superficial venous insufficiency should be considered in every patient to prevent recurrence. Negative pressure therapy or skin grafts should be considered, especially in non-healing ulcers. Lastly, there is insufficient scientific evidence for the use of manual lymph drainage or intensive training programs focused on improvement of the calf muscle pump function, leg elevation, healthy diet or compliance to (compression) therapy. Compression therapy remains the cornerstone in the treatment of venous ulcer, but is discussed in a separate guideline.

KEYWORDS

venous leg ulcer – duplex ultrasound – ankle brachial index – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Het maakt niet uit wat er op gaat: de zin en onzin van wondbedekkers

M.B. Maessen-Visch¹, A.B. Halk²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

² Arts-assistent dermatologie, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.B. (Birgitte) Maessen-Visch

Rijnstate Ziekenhuis

Afdeling Dermatologie

President Kennedylaan 100

6883 AZ Velp

E-mail: bmaessen@rijnstate.nl

Alhoewel er veel onderzoek gedaan wordt naar verschillende soorten wondbedekkers en er steeds meer resultaten van dierexperimenteel onderzoek naar de rol van zuurstofradicalen, cytokines, groeifactoren en matrixmetalloproteasen beschikbaar komen met betrekking tot verschillende soorten ulcera blijkt toch dat er zeer weinig bekend is over de effectiviteit van wondbedekkers tijdens de verschillende stadia van de wondgenezing. Er is relatief ook weinig bekend over de verschillende soorten ulcera en verschillen in wondbedekkers. Tevens

is de kwaliteit van veel onderzoeken vaak matig en de bewijslast gering.

Een bijkomende factor met betrekking tot het *ulcus cruris venosum* (UCV) is dat wondbehandeling van dit soort wonden in engere zin ondergeschikt is aan behandeling van het primair lijden, waardoor de onderzoeken van andere ulcera niet zonder meer toepasbaar zijn op UCV. Zo is recent een fraaie evidence-based richtlijn verschenen voor de behandeling van wonden met een acute etiologie in de ketenzorg, waarbij andere conclusies getrokken worden dan bij het UCV.¹ Een groot verschil is bijvoorbeeld dat er bij ulcera met een acute etiologie nog wel een plaats kan zijn voor honing, terwijl dat bij het UCV honing ontraden wordt. De oorzaak van de slechte genezing van veneuze ulcera wordt gezocht in lokale afwijkingen in en rondom het *ulcus*, zuurstoftekort, ophoping van granulocyten en T-lymfocyten en een verstoord evenwicht van cytokinen en groeifactoren.

Zo streng als de eisen zijn voor de introductie van nieuwe geneesmiddelen, zo beperkt zijn de eisen voor wondbedekkers. Het is voor de industrie relatief makkelijk nieuwe producten op de markt te brengen, waardoor de keuze enorm is geworden. In wondzorgend Nederland is momenteel door de bomen het bos ongeveer niet meer te zien. In opdracht van de overheid probeert het Zorginstituut Nederland (ZiN) (voormalig College voor Zorgverzekeringen) hierin meer structuur aan te brengen. Dit is een moeilijke opgave. Als uitgangspunt wordt gebruikgemaakt van het rapport *Functiegerichte omschrijving hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid*. Naast het maken van keuzes voor bepaalde wondbehandelingsproducten uit het enorm grote aanbod, zou er een standaardbeslisboom moeten komen die aangeeft welk product in welke fase van wondgenezing ingezet moet worden. Dit is een nobel streven van ZiN, maar wondzorg blijft vragen om zorg op maat, waarbij onderlinge verschillen zo groot zijn, dat het lastig is een structuur te vinden die toepasbaar is op iedere individuele patiënt.

In de richtlijn adviseert de werkgroep om bij de keuze voor een wondbehandelingsproduct niet beperkt te blijven tot gebruik van het schema van de Woundcare Consultant Society (WCS), omdat dit schema niet volledig is voor de beoordeling van veneuze ulcera, waardoor het minder effectief is. De werkgroep geeft de voorkeur aan gebruik van het TIME-model: Tissue, Inflammation, Moisture en Edge (tabel 1).² Bij de beschrijving van bijvoorbeeld het weefsel (T van TIME), kan het WCS-schema wel als additioneel onderdeel gebruikt worden maar kunnen ook aanvullende beschrijvingen als (hyper)granulatie weergegeven worden.

Bij het maken van een keuze voor wondbehandelingsproducten is het uitgangspunt eenvoudig: producten die een vochtig wondklimaat realiseren, hebben de voorkeur. Een cochrane review van goede kwaliteit gaat in op de effectiviteit van wondbedekkers die kunnen worden gebruikt onder compressief

Tabel 1. TIME.

T	Aspect van weefsel, (eventueel op basis van WCS) necrose en geel of rode kleur, (hyper)granulatie, sclerose.
I	Tekenen van infectie in en rondom wond, maar ook foetor, rubor, calor en dolor.
M	Vochtigheid wond, mate van exsudatie en maceratie wondranden.
E	Aspect van de wondrand, ondermijning, keratose en re-epithelisatie van de wond- en wondranden.

verband.³ Alle verrichte meta-analyses lieten geen significante verschillen op het eindpunt genezing zien. In principe kan dus met een (traditionele) non-adhesieve wondbedekker worden volstaan. Wanneer een antiseptisch of antibacteriële toepassing wordt overwogen, was er in de richtlijn van 2005 nog een geringe voorkeur voor zilverulfadiazine, terwijl er in de huidige richtlijn, ook op basis van cochrane studies, een voorkeur wordt uitgesproken voor cadoximeerjodine.

Naast effectiviteit spelen ook andere overwegingen een belangrijke rol voor de keuze van een wondbehandelingsproduct, zoals: de frequentie waarmee het verband moet worden verwisseld (in relatie tot bijvoorbeeld exsudatie), de pijn die hierbij nog een rol speelt en de eventuele aanwezigheid van relevante contactallergieën.

Tot slot moet er aandacht zijn voor de kosteneffectiviteit van een wondbehandelingsproduct en moet er nadrukkelijk gelet worden op het juiste gebruik ervan. Het zou te kort door de bocht zijn om op basis hiervan meteen veel producten aan de kant te schuiven maar deze overwegingen nodigen wel uit om een kritische houding aan te nemen als het gaat om welk product op welk moment het best ingezet kan worden, en dat combinaties van verschillende wondbehandelingsproducten vermeden zouden moeten worden als routinebehandeling.

Belangrijke alternatieven voor behandeling van het UCV zijn natuurlijk huidtransplantaties, uitgevoerd in de tweede lijn. Indien stagnatie in de wondgenezing optreedt kan ook orale aanvulling worden overwogen, bijvoorbeeld met pentoxifylline en acetylsalicylzuur, die effectief kunnen zijn als adjuvante behandeling. Het gebruik van zink duikt iedere keer weer op in de literatuur, maar hier is geen wetenschappelijk bewijs voor en wordt dan ook niet geadviseerd. Flavonoiden (rutosiden en diosmine) hebben mogelijk als adjuvans een positief effect en zouden overwogen kunnen worden. De bewijskracht dat sulodexide de genezing van ulcera zou kunnen ondersteunen is uitermate zwak. Voor alternatieve behandelingen, zoals negativedrukbehandeling en artificiële huidtransplantaties is geen plaats in de routinebehandeling. De effectiviteit van toepassing van systemische antibiotica is niet aangetoond, daarom wordt het routinematig gebruik van systemische antibiotica afgeraden. Bij duidelijke klinische tekenen van infectie of om andere redenen kan het

gebruik van systemische antibiotica uiteraard wel overwogen worden.

De nadruk bij de behandeling blijft uiteraard liggen op behandeling van de primaire oorzaak, (doorgaans varices behandelen of compressietherapie). Daarnaast is het optimale wondmilieu belangrijk, maar geen van de specifieke wondbehandelingsproducten lijkt een evidente meerwaarde te hebben. De keuze van een wondbehandelingsproduct zal individueel bepaald moeten worden waarbij de mate van exsudatie, gebruiksgemak, pijn en frequentie van verbandwissel een rol spelen, alsmede het kostenperspectief, mogelijke allergieën en de snelheid van het genezingsproces.

LITERATUUR

1. *Ubbink DTh. Evidence based richtlijn voor behandelingen van wonden met een acute etiologie in de ketenzorg. 2013.*
2. *Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. Wound Rep Reg 2003;11:1-28.*
3. *Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;3:CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.*

SAMENVATTING

Ondanks vele studies zijn er geen wondbehandelingsproducten die evidente meerwaarde hebben bij de behandeling van het UCV. In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd het TIME-model te gebruiken bij het beschrijven van het ulcus. Als er sprake is van keuze voor antiseptisch of antibacteriële toepassing wordt in de huidige richtlijn, op basis van cochrane studies cadoximeerjodine aangeraden. Orale antibiotica worden voornamelijk ingezet bij tekenen van infectie. Als orale aanvulling bij stagnatie in de genezing kan het gebruik van pentoxifylline en acetylsalicylzuur overwogen worden.

Als wondbehandelingsproduct kan met een eenvoudige non-adhesieve wondbedekker worden volstaan. Keuzes moeten op maat worden gemaakt, gebaseerd op de volgende overwegingen: het aspect (zoals mate van exsudatie) van de wond (TIME), de invloed van de diverse wondbedekkers op de vochtigheid van de wond, het gebruiksgemak (onder andere benodigde frequentie van verbandwisseling) en bijkomende factoren zoals allergieën en pijn. Ook het kostenperspectief van de verschillende middelen is van belang bij het maken van een keuze.

TREFWOORDEN

UCV – wondbehandelingsproducten

SUMMARY

Despite several studies, there is a lack of evidence which wound care products should be used in the treatment of venous leg ulcers. In the revised guideline it is recommended to use the TIME model for describing the ulcers. When antiseptic or antibiotic wound care products are used, Cochrane review studies recommend cadexomer iodine. Signs of infection are the main reason for the use of oral antibiotics. When the ulcer fails to heal the use of oral aspirin and pentoxifylline can be added. Conventional non-adhesive, moist wound care products are adequate in the treatment of venous leg ulcers. For the individual patient, the following aspects should be considered: wound exudate (according to the TIME model), the influence of wound care products on wound moisture, frequency of dressing change, and additional factors such as pain and allergies. Cost should be considered when choosing a wound care product.

KEYWORDS

venous leg ulcers – ulcer dressings – dutch guideline venous insufficiency

GENOEMDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

ARTIKELN

De visjestherapie bij psoriasis

W.J.A. de Kort¹, M.P. El Seady-Rol², L. Fisscher³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
Amphiaziekenhuis, Breda

² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie,
Amphiaziekenhuis Breda

³ Destijds huidtherapeute i.o

Correspondentieadres:

Wim de Kort

Amphiaziekenhuis

Afdeling Dermatologie

Molengracht 21

4818 CK Breda

E-mail: wdkort@amphia.nl

In 2012 hebben wij in het Amphia ziekenhuis een huidtherapeute begeleid die een afstudeeronderzoek deed naar de Garra-rufatherapie. Het doel van dit onderzoek was meer inzicht te verkrijgen in deze behandeling van psoriasis, wie deze aanbiedt, aan welke patiënten, hoe dit gebeurt en hoe veilig het is. Verder wilden we informatie verkrijgen over de kosten en de eventuele vergoedingen. Het kon door tijdsgebrek helaas geen vergelijkende klinische studie worden. Via de bedrijven die de therapie aanbieden is een enquête met vragen over de effectiviteit verstuurd naar de patiënten die bij hen de therapie ondergingen. Echter door de hierdoor opgetreden selectiebias zijn de resultaten niet interessant genoeg om in dit artikel te vermelden. Omdat het een therapie is die nogal tot de verbeelding spreekt, willen wij onze bevindingen graag met u delen.

ACHTERGROND

De Garra rufa (ichtyotherapie) vindt zijn oorsprong in de Balikli thermale bronnen in Turkije. In deze bronnen leeft onder andere de Garra rufa. Door het warme water van de bronnen, gemiddeld 35 graden Celsius, is er niet voldoende voedsel voor deze visjes aanwezig en gaan zij huidschilfers eten. Het op deze wijze ontschilferen zou gecombineerd met de Turkse zon gunstige effecten kunnen hebben bij de behandeling van psoriasis.

LITERATUUR

Onderzoek naar de effecten van de Garra-rufatherapie zijn schaars. Er zijn maar twee studies voorhanden. Het eerste onderzoek is gedaan in Turkije zelf. Het liet een daling zien van de PASI-



score op dag 21 en recidieven zouden minder snel optreden dan na corticosteroidtherapie. Het betrof 87 patiënten. Door een methodologisch slechte studieopzet geeft dit slechts een indicatie.¹

In 2006 is er een studie in Oostenrijk uitgevoerd bij 67 patiënten. De behandeling werd gecombineerd met UVA-therapie (geen UVB!). Er werd een daling gezien van de PASI-score van 71,7% ($p < 0,0001$) met een (overigens slecht gedefinieerde) remissieduur van 8,58 maanden. Slechts 46,3% van de patiënten behaalde een PASI 75-score, maar de behandelduur was ook maar drie weken.² De vraag is of dezelfde resultaten verkregen worden als ontschilfering door een smeersel aan de belichting vooraf gaat, omdat dit ook de effectiviteit van de belichting sterk kan verhogen.³

DE NEDERLANDSE SITUATIE

Via de zoekmachine Google en het handelsregister op de website van de Kamer van Koophandel werd er gezocht naar bedrijven die de Garra-rufa/vis/ichtyotherapie aanbieden.

Dit bleken er 42 te zijn. 3 waren inmiddels gestopt, 26 behandelden (vrijwel) geen psoriasispatiënten. Zo bleven er 13 bedrijven over voor een uitgebreide enquête. Hiervan waren 5 bedrijven die ook ligbaden aanboden waarmee psoriasis op het hele lichaam behandeld kon worden. Dit bleken ook de centra met de meeste ervaring. Zij hadden minimaal 80 patiënten behandeld, gemiddeld 325 per centrum. In totaal hadden zij 1966 behandelingen uitgevoerd tot eind 2011. De overige bedrijven hadden slechts hand- en voetbaden.

Er waren 5 bedrijven die uitsluitend Garra-rufa-therapie aanboden. De overige 8 boden activiteiten aan die behoren tot de beauty- en wellnessbranche. De behandeling verschilde per bedrijf. Vaak is er een voorbehandeling (huidinspectie, wassen, verwijderen van losse schilfers, scheren). Het baden duurt 10 tot 90 minuten. In een bad zitten tussen de 200 tot 1200 vissen. Er wordt soms een behandeling van het behaarde hoofd aangeboden (één bedrijf geeft een snorkel voor onder water) en soms volgt er een nabehandeling (crèmes en infraroodsauna). Er zijn geen centra die ook UV-therapie aanbieden. Er is een centrum met baden waar zes personen in kunnen, andere centra beschikken over een- en tweepersonsbad. Het baden vindt een aantal dagen per week plaats gedurende een aantal weken. De behandeling wordt niet vergoed en kost tussen de 21 en 38 euro per behandeling.

DE BEHANDELAARS

De behandelaars hebben geen specifieke opleiding genoten; 53,8% heeft een achtergrond als pedicure, schoonheidsspecialist of verpleegkundige. De professionaliteit kan in twijfel worden getrokken. Dit blijkt uit meerdere gegevens die zij verstrekken, zowel aan de patiënten als op vragen in de enquête. Er wordt bijvoorbeeld gesproken over een negatief koebnerfenomeen en het ditranoleffect, waarvan wij weten dat het (bij deze therapie) niet bestaat. Slechts 40% houdt bij wat de behandelingsresultaten zijn.

VEILIGHEID

Het niet volledig kunnen wisselen van het water na een bad en de onvoldoende mogelijkheden tot zuivering van het water door de aanwezigheid van de vissen baart zorgen. Per bedrijf wordt er verschillend omgegaan met de (microbiologische) veiligheid. Sommigen nemen regelmatig watermonsters af voor onderzoek, anderen filteren regelmatig de baden. Er wordt gebruikgemaakt van ozonfilters. Ook wordt aangegeven dat mensen met open wonden of infecties niet in bad mogen, maar dit geldt niet voor alle centra. Soms worden wondjes afgeplakt met een waterdichte pleister. Sommige centra zouden vallen onder de wet Hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden, omdat deze wet geldt als het wateroppervlak van het bad meer is dan 2 m².⁴ Zij voldoen niet aan de eisen die deze wet stelt. Maar ook



de overige centra zouden, gezien het gebruik en de behandelde doelgroep, toch onder dezelfde wetgeving moeten vallen.

In augustus 2011 heeft de Health Protecting Agency (U.K.) een rapport uitgebracht waarin de risico's worden beschreven op het overbrengen van zowel virale als bacteriële infecties (onder andere hepatitis, hiv, mycobacterien, legionella).⁵ In dit rapport wordt een groot aantal aanbevelingen gedaan, waaraan de Nederlandse bedrijven niet (kunnen) voldoen. Ook wordt in dat rapport de aanwezigheid van psoriasis als contra-indicatie beschouwd.

De Garra-rufatherapie is in achttien staten van de VS en in een deel van Canada verboden. In Duitsland wordt de behandeling aangeboden aan psoriasispatiënten als zij tevoren schriftelijk toestemming geven en een bewijs leveren dat zij vrij zijn van hepatitis B en C, en hiv. De bedrijven moeten een uitgebreide kwaliteitscontrole en verzekering hebben.

CONCLUSIE

De Garra-rufatherapie neemt voornamelijk in Nederland een bescheiden plaats in bij de extramurale behandeling van psoriasis. Gezien de risico's die de behandeling met zich meebrengt en het lage wetenschappelijke bewijs, bevelen wij de therapie niet aan. Het lijkt ons wenselijk dat deze therapie niet meer wordt aangeboden.

LITERATUUR

1. Ozcelik S, et al. Kangal hot spring with fish and hand treatment. *J Dermatol* 2000;27:286-90.
2. Grassberger M, Hoch W. Ichthyotherapy as Alternative Treatment for Patients with Psoriasis: A Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:483-8.
3. Penven K, Leroy D, et al. Evaluation of Vaseline oil applied prior to UVB T101 phototherapy in the treatment of psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21(3):138-41.
4. Overheid. Besluit hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden. <http://wetten.overheid.nl>.
5. Health Protection Agency. Guidance on the management of the public health risks from fish pedicures. Health Protection Agency 2011. <http://www.hpa.org.uk>

Isoniazide tegen psoriasis?

Casereport en oproep aan dermatologen, reumatologen & longartsen

W.P. Arnold¹, R.H. Houwing²

¹ Dermatoloog, ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

² Dermatoloog, Deventer ziekenhuis, Deventer

Correspondentieadres:

Dr. W. Peter Arnold

Polikliniek Dermatologie Z.G.V.

W. Brandtlaan 10

6716 RP Ede

Telefoon: 0318-435007

E-mail: arnoldp@zgv.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS VAN MEVROUW N.-S., 1959

Psoriasis vulgaris sinds 2003 bij negatieve familie-anamnese.

2004 TLo1-lichttherapie: goed effect, maar na 2 maanden recidief.

2005 ciclosporine 5-3 mg/kg/dag: matig resultaat, gestaakt wegens gingiva hyperplasie en hypertensie.

2005 methotrexaat 15 mg/week: teleurstellend effect, gestaakt wegens algehele malaise en nausea.

2006 screening tbc in verband met eventuele start TNF-alfablokker Raptiva: positieve mantoux, waarvoor 9 maanden isoniazide (INH) 300 mg/dag.

Tijdens therapie vrij van psoriasis!

2007/2008 Raptiva 100 mg/week: na 7 maanden gestaakt wegens slechte respons.

2009 Enbrel 50 mg/week: na 5 maanden gestaakt wegens onvoldoende verbetering psoriasis.

2011-2012 Stellara 45 mg/12-8 weken: aanvanke-

lijk goede respons, maar toenemend verminderde conditie. Gestaakt wegens multipele ontstekingen, inclusief ziekenhuisopname wegens buikabces.

2013 wil niet starten met fumaarzuur wegens maagklachten, wenst doorverwijzing naar Psoriasis Dagbehandelingscentrum Midden Nederland te Ede voor zoutbaden, TLo1-belichtingen en short contact ditanoltherapie: uitstekende respons na 30 behandelingen, doch na 1,5 maanden recidief.

BESPREKING

Iedere dermatoloog kent gevallen zoals bovengenoemde patiënte. Maar het meest in het oog springende detail is de gave huid tijdens het gebruik van INH. Een literatuurstudie op www.pubmed.gov geeft slechts één publicatie waarin een mogelijk positief effect van INH op de huidziekte psoriasis wordt beschreven. Bij deze Braziliaanse dame verdween de psoriasis namelijk door het gelijktijdige gebruik van INH en een antidepressivum.¹ Daarom willen wij graag bij deze een oproep doen: heeft u als dermatoloog, reumatoloog of longarts ooit een soortgelijke casus meegemaakt, meldt het ons! Bij minimaal n = 3 kunnen we er dan een gemeenschappelijke internationale publicatie van maken. Bij voorbaat dank.

LITERATUUR

1. Redighieri IP, Maia Tde C, Nadal MA et al. Erythrodermic psoriasis with regression after prophylaxis with isoniazid and antidepressant therapy: case report. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (4 Suppl 1): S141-3.

VERENIGING

BESTUUR

Verstandig kiezen

Tamar Nijsten

Voorzitter NVDV

Recent hebben ZonMw en OMS in samenwerking met alle wetenschappelijke verenigingen het Amerikaanse initiatief *Choosingwisely* omarmd (<http://www.choosingwisely.org>). Het zoveelste initiatief dat onze kant op komt en waar we niet omheen kunnen. Het doel van dit programma is om vanuit de nationale verenigingen *appropriate care* te promoten bij de medisch specialisten. Aangezien de stellingen allemaal beginnen met “Do not” is het eigenlijk een manier om minder goede zorg uit te bannen. Minder goede zorg is niet perse slechte zorg. Het gaat vaak om hardnekkige gewoonten die zijn voortgekomen uit routine, luiheid, een conservatieve dan wel defensieve opstelling of zelfs enig financieel gewin. Hoewel de beschikbare literatuur en/of richtlijnen aantonen dat bepaalde diagnostische ingrepen of therapieën niet geïndiceerd zijn, blijven ze toch gewoon voortkabbelen met als gevolg onnodige zorg met de daarbij behorende kosten en mogelijke complicaties. De AAD committeerde zich aan de volgende stellingen: 1) geen orale antischimmelbehandeling voor onychomycose zonder positieve kweek; 2) geen sentinel node voor dunne melanomen; 3) geen mohschirurgie voor kleine BCC's op romp en ledematen; 4) geen standaardantibiotica bij atopisch eczeem en 5) geen standaardantibioticazalf na huidchirurgie.

Bij het nalopen van deze vijf *Don'ts* blijkt maar weer dat wij in Nederland al een stap verder zijn dan onze Amerikaanse collega's. Nu de NVDV is gevraagd om onze eigen stellingen te formuleren, hoop ik dat wij geen van deze vijf punten zullen overnemen omdat dit voor ons eigenlijk geen problemen zijn. Dat is iets om trots op te zijn, maar het betekent ook dat onze prioriteiten waarschijnlijk ‘verfijnder’ en dus gevoeliger zullen zijn. Mogelijk dat wij een aantal recente ontwikkelingen/inzichten hierin kunnen onderbrengen, zoals zelfstandig declareren van sclerocompressietherapie, fotodyna-



mische therapie bij superficiële BCC's, biologics bij psoriasis en excisie van benigne tumoren. Goede en zinnige zorg laat zich niet gemakkelijk definiëren en roept allerlei vragen op. Als het goede NVDV-punten zijn dan moeten ze enerzijds herkenbaar zijn voor de leden, maar ook een initiële wrijving oproepen. Het veranderen van gedrag stuit vaak op weerstand, maar als de rationale achter de punten klopt dan keert de wal het schip. De ‘ja-maar-reacties’ die ingaan op specifieke groepen van patiënten en indicaties zullen ook losbarsten. Het is belangrijk om te beseffen dat het om de grote getallen gaat en dat individuele vrijheidsgraden behouden zullen blijven in een door de NVDV gedragen ‘verstandig-kiezen-programma’.

De bottomline van mijn bestuurscolumn komt hiermee weer in zicht: wij moeten in de regierol blijven. Ik word er zelf soms een beetje moe van, maar zie geen andere opties. Als het dan toch onvermijdelijk is, dan kunnen we er ook maar meteen het beste van proberen te maken. Door geen open deuren in te trappen, maar de interne spanning op te zoeken via een goede dialoog krijgen we weer energie om de volgende uitdaging op te pakken. Een zelfkritische houding – jegens jezelf, jegens elkaar – past uitstekend bij de regierol die de NVDV voor ogen staat en leidt tot verstandige keuzes.