

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 geïndexeerd 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

ARTIKELN

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 ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

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 REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A. Onderdijk; 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

©2015 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 enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard 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

Programma 16 en 17 april 2015	103
De huidmicrobiota in ziekte en gezondheid	107
Antimicrobial proteins in skin	109
Huidmicrobiota en dysbiose	111
Eczeem en antimicrobiële therapie	114
Is Nederland gereed voor de komst van extended spectrum cephalosporineresistente gonorrhoe?	116
De interactie tussen keratinocyten en T-cellen in 3D-gereconstrueerde huid:	120
Een stap richting de gepersonaliseerde behandeling van psoriasis	122
Richtlijn Chronische urticaria	123
Nomenclatuur en scoresystemen chronische urticaria	126
Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met corticosteroïden	129
Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met ciclosporine	130
Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met omalizumab	134
Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen	137
Modern management of chronic urticaria	139
Epidemiologie en follow-up van het basaalcelcarcinoom	141
Wanneer verwijst u een patiënt met een basaalcelcarcinoom naar de klinisch geneticus?	143
Behandeling van oppervlakkige basaalcelcarcinomen; wat, wanneer bij wie?	146
De veldnorm Mohs micrografische chirurgie	149
Indicaties voor ‘targeted therapy’ van het basaalcelcarcinoom	151

VERENIGING

Vrijheid in gebondenheid	155
--------------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Suhad Deev. Dit schilderij, ‘Pain and Coping’, is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

NIEUW
Bij schilferige
huidaandoeningen



SCHILFERS

LOYON®

De innovatieve keratolyse.

- Werkzaamheid klinisch bewezen.¹
- Innovatief en gepatenteerde formule.
- Brandt niet. Niet vettig. Geurloos.



www.loyon.nl

LOYON® wordt toegepast voor een zachte, fysiek verwijdering van schilfers en korstvorming op de huid, bijv. bij psoriasis of berg of infantiel seborroïsch eczeem. Samenstelling: Dicaprylyl Carbonaat, Dimeticonen. Voor uitwendig gebruik. Verkrijgbaar in verpakkingen van 15 ml en 50 ml oplossing. Gecertificeerd medisch hulpmiddel. Lees voor meer informatie ook de bijsluiter. G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Duitsland.

POHL BOSKAMP

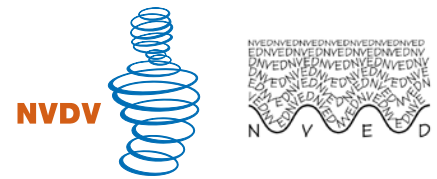
Pohl-Boskamp B.V.
Polarisavenue 83e
2132 JH Hoofddorp
Telefoon 023 568 5850
Telefax 023 568 5855
E-Mail contact@pohl-boskamp.nl
www.loyon.nl

¹ Jacobi A, Mayer A, Anastasiadou Z, Augustin M. Keratolytic activity of a novel topical dimeticon formulation (PB/LO-112) compared to 10 % salicylic acid oil in patients with psoriasis capitis. Poster session presented at: Psoriasis – From Gene to Clinic: 7th International Congress; 2014 Dec 11–13; London, UK

NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN

Hotel Papendal – Arnhem

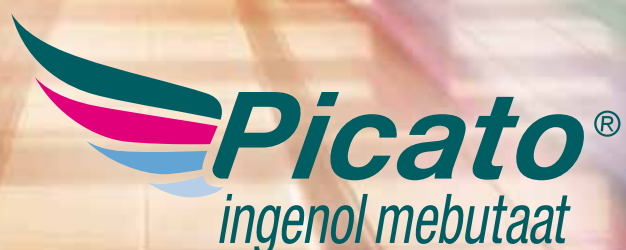
16 en 17 april 2015



PROGRAMMA
DONDERDAG 16 APRIL 2015

HET HUIDMICROBIOOM EN PATHOGENEN IN DE DERMATOLOGIE

Voorzitters:	Prof. dr. J. (Joost) Schalkwijk en dr. P.L.J.M. (Patrick) Zeeuwen
10.00	Intro en achtergrond Prof. dr. J. (Joost) Schalkwijk, Radboudumc, Nijmegen
10.15	De huidmicrobiota in ziekte en gezondheid Prof. dr. M. (Michiel) Kleerebezem, WUR/NIZO, Wageningen/Ede
10.45	Antimicrobial proteins in skin Prof. dr. J. (Jürgen) Harder, University of Kiel, Germany
11.15	Pauze
11.45	Huidmicrobiota en dysbiose Dr. P.L.J.M. (Patrick) Zeeuwen, Radboudumc, Nijmegen
12.15	Eczeem en antimicrobiële therapie Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht
12.45	Lunch
Voorzitters:	Prof. dr. J. (Joost) Schalkwijk en prof. dr. H.J.C. (Henry) de Vries
13.45	(On)zin van topicale antibiotica Prof. dr. J.M. (Jan Maarten) van Dijk, UMCG, Groningen
14.15	Is Nederland gereed voor de komst van extended spectrum cephalosporineresistente gonorroe? Prof. dr. H.J.C. (Henry) de Vries, AMC, Amsterdam
14.45	Breaking news 1 De interactie tussen keratinocyten en T-cellen in 3D-gereconstrueerde huid: een model om inflammatoire huidziekten te bestuderen E.H. (Ellen) van den Bogaard, Radboudumc, Nijmegen
15.00	Breaking news 2 Een stap richting de gepersonaliseerde behandeling van psoriasis: de optimale adalimumab-serumconcentratie vastgesteld door middel van een prospectieve cohortstudie S.P. (Stef) Menting, AMC, Amsterdam
15.15	Pauze
15.45	NVDV ledenvergadering
17.00	Speeddaten/borrel
19.00	Diner
21.00	Optreden EADV orkest



Snel vooruit bij de behandeling van AK.

1

Effectief

- gezicht/schedel: 83% laesiereductie en 42,2% complete klaring na 57 dagen^{1,2}

2

Snel

- gezicht/schedel: huidreacties meestal na 15 dagen verdwenen^{1,2}

3

Eenvoudig

- gezicht/schedel: 1x daags gedurende 3 opeenvolgende dagen²

LEO®

Meer informatie? www.picato.nl



Ref: 1. Lebwohl M. et al. NEJM 2012;366(11): 1010-1019. 2. SmPC Picato®, november 2013.
Zie voor volledige therapeutische indicatie en overige productinformatie elders in deze uitgave.

VRIJDAG 17 APRIL 2015

RICHTLIJN URTICARIA

Voorzitters:	Drs. E.J. (Esther) van Zuuren en dr. R.A. (Ron) Tupker
9.00	Introductie Dr. A.C. (André) Knulst, UMC Utrecht
9.10	Nomenclatuur en scoresystemen chronische urticaria M.C. (Merel) Urgert, richtlijnarts NVDV
9.25	Behandeling met corticosteroïden S.M. (Sylvie) Franken, VUmc, Amsterdam
9.40	Behandeling met ciclosporine Dr. M.B.A. (Martijn) van Doorn, Erasmus MC, Rotterdam
9.55	Behandeling met omalizumab M.T. (Mignon) van den Elzen, UMC Utrecht
10.10	Stepped-caremodel Dr. A.C. (André) Knulst, UMC Utrecht
10.30	Pauze
11.00	Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen M. (Marianke) Stadermann, Diaconessen Ziekenhuis, Utrecht
11.20	Modern management of chronic urticaria Prof. dr. M. (Marcus) Maurer, Charité University hospital, Berlin, Germany
12.05	Discussie richtlijn Urticaria Drs. E.J. (Esther) van Zuuren en dr. R.A. (Ron) Tupker
12.15	Lunch

HERZIENING RICHTLIJN BASAALCELCARCINOOM (BCC)

Voorzitter:	Dr. N.W.J. (Nicole) Kelleners-Smeets
13.15	Introductie Dr. N.W.J. (Nicole) Kelleners-Smeets, MUMC+, Maastricht
13.25	Epidemiologie en follow-up Dr. S.C. (Sophie) Flohil, Erasmus MC, Rotterdam
13.50	Wanneer verwijst u een patiënt met een BCC naar de klinisch geneticus? Dr. M. (Maaïke) Vreeburg, MUMC+, Maastricht
14.15	De behandeling van het superficiael BCC Mr. dr. E.R.M. (Ellen) de Haas, Erasmus MC, Rotterdam
14.45	Pauze
15.15	De veldnorm Mohs micrografische chirurgie Dr. J.B. (Jorrit) Terra, UMCG, Groningen
15.45	Indicaties voor 'targeted therapy' van het basaalcelcarcinoom Dr. K. (Klara) Mosterd, MUMC+, Maastricht
16.15	Afsluiting

VOOR DE ROUTE NAAR PAPENDAL ZIE:

<http://www.papendal.nl/contact-route/>

BEYOND THE SCALPEL



Bekijk de interactieve presentatie over recente ontwikkelingen.

Ga naar **www.uitgebreidBCC.nl**
en log in met deze code:

5540432

Via een interactieve presentatie kunt u binnen een paar minuten kennisnemen van de indicatiestelling en resultaten van Erivedge® (vismodegib) bij patiënten. Deze worden onder andere geïllustreerd aan de hand van een aantal patiëntcasussen.

Erivedge® is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie
- symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom

Erivedge
vismodegib

Zie voor meer productinformatie elders in deze uitgave.

De huidmicrobiota in ziekte en gezondheid

M. Kleerebezem^{1,2}, H. Timmerman¹

¹ Health Department, NIZO food research, Ede

² Host Microbe Interactomics Group, Wageningen Universiteit, Wageningen

Correspondentieadres:

Michiel Kleerebezem

E-mail: Michiel.Kleerebezem@nizo.nl

De menselijke huid speelt een prominente rol in het contact van de mens met de omgeving en in de bescherming tegen infecties en andere schadelijke omgevingsfactoren. Voor geboorte is de huid steriel, maar tijdens en direct na geboorte wordt de microbiële kolonisatie van het stratum corneum gestart die uiteindelijk leidt tot een complex microbiel ecosysteem dat in homeostase leeft met de gastheer, de huidmicrobiota.^{1,2} Tot voor kort was de kennis over de huidmicrobiota afhankelijk van kweekgebaseerde studies hetgeen onze kennis van de community beperkte tot de relatief eenvoudig kweekbare geslachten zoals *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* en *Streptococcus*. De recente ontwikkeling van kweekonafhankelijke, moleculaire methoden zoals 16S en shotgun metagenomics, hebben ons perspectief op de menselijke microbiota volkomen veranderd. Deze methoden stellen ons in staat om aan de hand van het genetisch materiaal van de microbiota de compositie in termen van aanwezige soorten, maar ook in termen van de door het collectief gecodeerde functies te bestuderen. Dergelijke benaderingen zijn in de afgelopen tien jaar ingezet in grootschalige (inter-)nationale initiatieven om de menselijke microbiota in kaart te brengen, waaronder ook de microbiota die leeft op de huid.^{3,4}

DE HUIDMICROBIOTA

Uit moleculaire analyse is gebleken dat de lokale samenstelling van de huidmicrobiota redelijk stabiel is over de tijd in volwassen personen, maar wel substantieel verschilt per persoon. Bovendien wordt de samenstelling van de microbiota sterk beïnvloed door de specifieke fysisch-chemische condities van de huid op verschillende plaatsen op het lichaam, zoals zuurgraad (pH), vochtigheid, zout-, en sebumgehalte. Hierdoor ontstaat een complex kolonisatiepatroon van de menselijke huid hetgeen zeer

waarschijnlijk de origine is van individuele en locatiespecifieke microbiële ecosystemen.^{1,2,5} Moleculaire analyse heeft ons ook geleerd dat de complexiteit en diversiteit veel groter is dan de eerder genoemde soorten zoals *Corynebacterium*, *Propionibacterium* en *Staphylococcus*, waarbij met name in de droge en nutriëntarme niches de microbiële diversiteit het hoogst is. Een recente metagenoomstudie toonde aan dat de huidmicrobiota naast de bacteriële diversiteit ook gekenmerkt wordt door nichespecifieke dominantie van specifieke gisten en schimmels en een enorme, grotendeels onbekende diversiteit aan virussen.⁶ Daarnaast bleek de bacteriële diversiteit op stamniveau vele malen groter dan werd vermoed op basis van de sequentieanalyse van gekweekte huidisolaten. Bijvoorbeeld de soort *Staphylococcus epidermidis* bleek vertegenwoordigd door specifieke phylotypes die zich aangepast hebben aan de specifieke omstandigheden binnen de verschillende huidniches. Opvallend is dat juist de phylotypes van *Propionibacterium acnes* zeer gastheerspecifiek kunnen zijn en dat meerdere studies een verhoogde aanwezigheid van specifieke, mogelijk virulentere, phylotypes hebben aangetoond bij acne.^{7,8}

ROL VAN DE HUIDMICROBIOTA IN ZIEKTE EN GEZONDHEID

De microbiota van de huid biedt bescherming tegen kolonisatie van de huid door pathogene micro-organismen, kan het lokale immuunsysteem beïnvloeden en speelt een belangrijke rol in de algehele weerstand van de huid.⁹⁻¹¹ Gezien deze activiteiten en de prominente rol die deze processen spelen in gezondheid, is het van belang om beter te begrijpen welke factoren de patronen van huidkolonisatie bepalen en hoe gezonde kolonisatiepatronen kunnen worden gehandhaafd, of zelfs kunnen worden hersteld in geval van een huidziekte. De recente toename van allergische en (chronische) ontstekingsaandoeningen wordt veelal gekoppeld aan de veranderde leefstijl in de westerse samenleving, die ook gepaard gaat met veranderingen in de humane microbiota.¹² Bovendien is in de 'biodiversiteitshypothese' gepostuleerd dat beperkte blootstelling aan omgevingsmicrobiota kan leiden tot verschillende afwijkingen in de ontwikkeling van het immuunsysteem en dat dit ten grondslag zou kunnen liggen aan problemen met betrekking tot gezondheid. De

verstoring van gastheermicrobiotahomeostase zou ook ten grondslag kunnen liggen aan ontstekingsgerelateerde huidziektes als eczeem en psoriasis.¹³ Een afwijkende huidbarrièrefunctie zou kunnen leiden tot verhoogde penetratie van micro-organismen en verhoogde blootstelling van het lokale immuunsysteem aan microbiële signaalmoleculen. Bij eczeem wordt in vrijwel alle gevallen een zeer grote populatie van de bacterie *Staphylococcus aureus* aangetroffen in de huidmicrobiota.¹⁴ Toch is het onwaarschijnlijk dat een enkel micro-organisme als *Staphylococcus aureus* verantwoordelijk zou zijn voor het ontstaan van eczeem. In een recente studie bleek ook de gerelateerde soort *Staphylococcus epidermidis* in hogere aantallen aanwezig te zijn bij eczeem, terwijl andere soorten als *Streptococcus* spp. en *Propionibacterium* spp. en *Corynebacterium* spp. juist in verminderde aantallen aanwezig waren. Een herstel van de ecologische diversiteit bleek een voorwaarde voor succesvolle remissie, suggererend dat de problematiek waarschijnlijk gerelateerd is aan een globale verstoring van het microbiële ecosysteem en niet afhangt van één specifieke bacteriesoort.¹⁵ Ook psoriasis is geassocieerd met veranderingen in de microbiële samenstelling op de huid, alhoewel de verschillende studies die hierover rapporteren verschillende conclusies trekken wat betreft de fylogenetische verschuivingen in de huidmicrobiota die bij deze ziekte gevonden worden.¹⁶ Mogelijkerwijs worden dergelijke verschillende conclusies veroorzaakt door verschillen in monstername en analyse van de microbiotasamenstelling. Bovendien wordt veelal alleen de microbiota die aanwezig is aan het huidoppervlak geanalyseerd en deze speelt wellicht een minder belangrijke rol in de ziekte dan de dieper gelegen, meer commensale microbiota.¹⁷ Tot slot blijft het in veel gevallen onduidelijk of de veranderde microbiota oorzaak of gevolg is in het geval van ziekte, het zou immers kunnen dat de veranderde fysisch-chemische condities in de door ziekte aangetaste huid een andere microbiële populatie selecteren en dat de micro-organismen niet een drijvende kracht in het ontstaan van de pathologie zijn. Desalniettemin is er meer dan genoeg reden om nieuwe strategieën te ontwikkelen om ziektes te voorkomen of te behandelen door middel van management van de microbiële ecosystemen geassocieerd met de menselijke huid. Als aansprekend voorbeeld laten recente studies zien dat vermindering van de *Staphylococcus aureus*-kolonisatie in de eczeemhuid leidt tot vermindering van de symptomen van de ziekte, hetgeen wijst op een directe relatie tussen de betreffende bacteriesoort en de ziekte.¹⁸

PERSPECTIEF

Binnen het darmmicrobiotadomein is er toenemend bewijs dat de afwijkende microbiota in verschillende ontstekings-, metabole ziektes en allergie een causale rol speelt in de pathofysiologie. Dit wordt mede onderbouwd door de verbetering van de ziektesymptomen na transplantatie met fecaal materiaal van

een gezonde donor.¹⁹ Momenteel worden de eerste exploratieve stappen ondernomen in Europa en Amerika om dergelijke methodes ook te transleren naar de huid. Alhoewel dit in veel gevallen niet een aantrekkelijke therapeutische strategie is, kan de gegenereerde kennis wel het fundament leggen voor meer specifieke topicale microbiële of nutritionele interventies die erop gericht zijn de commensale populatiestructuren te herstellen.

Voor wat betreft de huid kunnen er betrekkelijk eenvoudige en goed gedefinieerde scenario's worden ontwikkeld die zich richten op het aanpassen van de fysisch-chemische omstandigheden van de lokale huid, of op het selectief stimuleren van gewenste populaties van huidmicrobiota ten koste van de ongewenste populaties. Bij die laatste benadering is een veelheid aan mogelijkheden beschikbaar, die allen geënt zijn op basale principes in de microbiële ecologie, zoals selectieve nutriëntensamenstellingen (prebiotica) of microbiële invasie met gezonde micro-organismen (probiotica), al dan niet gecombineerd met selectieve antimicrobiële strategieën zoals antimicrobiële peptiden of bacteriofagen. De ontwikkeling van dergelijke ecosysteemmanagementstrategieën dient gebruik te maken van de van nature aanwezige competitieve selectiedruk die vorm geeft aan een microbieel ecosysteem en zou de meer klassieke benaderingen zoals generieke antimicrobiële strategieën (antibiotica of desinfectans) moeten vermijden om maximale en blijvende effectiviteit te waarborgen.

LITERATUUR

1. Capone KA, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131:2026-32.
2. Grice EA, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 2008;18:1043-50.
3. Consortium THMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
4. Kuczynski J, et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet* 2012;13:47-58.
5. Fierer N, et al. Forensic identification using skin bacterial communities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:6477-81.
6. Oh J, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 2014;514:59-64.
7. Fitz-Gibbon S, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2152-60.
8. Lomholt HB, and Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One* 2010;5:e12277.
9. Shu M, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2013;8:e55380.
10. Li D, et al. A novel lipopeptide from skin commensal activates TLR2/CD36-p38 MAPK signaling to increase antibacterial defense against bacterial infection. *PLoS One* 2013;8:e58288.
11. Naik S, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337:1115-9.
12. Ehlers S, and Kaufmann SH. Infection, inflammation, and

- chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol* 2010;31:184-90.
13. Kuo IH, et al. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266-78.
 14. Boguniewicz M, and Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
 15. Kong HH, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.

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

SAMENVATTING

De huid van de mens is gekoloniseerd door een veelheid aan microben, die een prominente rol spelen in ziekte en gezondheid. Klassieke benaderingen in dit gebied hebben de micro-organismen veelal beschouwd als een bron van infectieuze problemen en werd vooral ingezet op de bestrijding van micro-organismen in het geval van gezondheidsproblemen. De laatste jaren is het perspectief in dit gebied drastisch gewijzigd door de ontwikkeling van kweekonafhankelijke, moleculaire methoden die hebben geleid tot een renaissance van het onderzoek aan de microbiota van de mens. Hierbij is naast de bekende pathogene micro-organismen, de aandacht sterk verschoven naar commensale microbiële ecosystemen die de menselijk huid bevolken. In gezonde omstandigheden leven deze commensalen in homeostase met hun gastheer en onderhouden mutualistische relaties die de gezondheid van de gastheer ondersteunen. Een beter begrip van commensalisme en mutualisme biedt nieuwe mogelijkheden voor profylactische en therapeutische benaderingen in de preventie en behandeling van (huid-) ziekten door 'microbiotamanagement'.

TREFWOORDEN

huidmicrobiota – metagenomics – atopic dermatitis – psoriasis – microbiotamanagement

ABSTRACT

The human skin is colonised by a myriad of microbes, which play a prominent role in health and disease. **Traditionally one has considered** the microorganisms as causative agents of infectious disease and largely focussed on antimicrobial therapies in **the case** of disease. In recent years the research of the human microbiota experienced a renaissance which was driven by the development of culture-independent, molecular technologies. Concomitantly, attention has expanded beyond the known pathogenic microorganisms to commensal microbial communities that inhabit the human skin. Under normal, healthy circumstances, these commensals live in homeostasis with their host and sustain mutualistic relationships that support host health. The improvement of our understanding of commensalism and mutualism can fuel novel prophylactic and therapeutic approaches for the prevention and treatment of (skin-) diseases using microbiota-management strategies.

Antimicrobial proteins in skin

J. Harder

Dept. of Dermatology, University of Kiel, Germany

Correspondence:

Jürgen Harder

E-mail: jharder@dermatology.uni-kiel.de

Healthy human skin is in permanent contact with numerous microbes including potential pathogenic microorganisms. Despite these constant microbial threats skin infections are usually rare indicating the presence of a sophisticated innate defense system. Although an intact physical cutaneous barrier serves as an important component that protects skin from infection, extensive research in the last 15 years have revealed the existence of a chemical cutaneous defense system based on the production of antimicrobial proteins/peptides (AMPs).

AMPs represent a diverse group of small endogenous proteins that are able to rapidly kill and inactivate a broad spectrum of microorganisms including multi-resistant strains. The importance of AMP in innate immunity is reflected by the wide distribution of AMP in nature and it is intriguing to speculate that all higher organisms protect themselves from infections through the production of AMPs.

Important AMPs expressed in human skin are members of the human beta-defensins (hBDs), the S100 protein psoriasin (S100A7), the ribonuclease RNase 7, the cathelicidin LL-37 and the sweat gland-derived dermcidin. All these AMPs exhibit a broad

spectrum of antimicrobial activity and several *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* experiments suggest an important role of AMPs to control the cutaneous growth of microorganisms.

Besides their antimicrobial activity many AMPs exhibit also immunomodulatory activities providing a bridge between innate and adaptive immunity. For example, several AMPs are able to recruit immune cells to the area of infection, stimulate angiogenesis and promote wound healing.

The cutaneous expression of various AMPs can be induced through endogenous factors such as cytokines, growth factors and vitamin D. In addition, exogenous factors such as microorganisms and UV radiation increase the production of AMPs in the skin (Fig. 1). In order to help to maintain or restore skin integrity the expression of several AMP is induced after skin barrier disruption and skin injury as well as at sites of inflammation and infection.

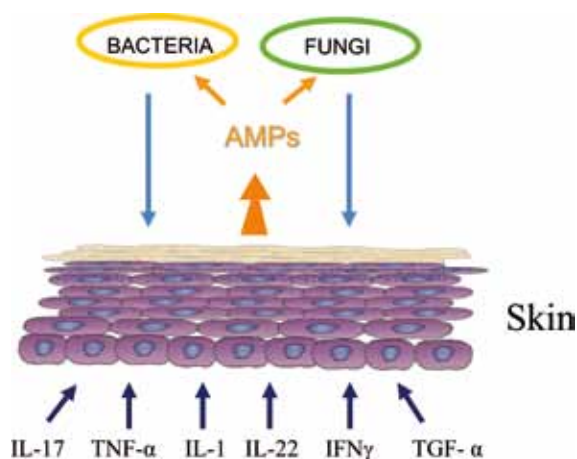


Figure 1. Human skin is able to respond to invading microorganisms such as bacteria and fungi by the increased production and release of antimicrobial peptides (AMPs) which are able to restrict the spread of the microorganism by exhibiting a potent and rapid antimicrobial activity. The expression of AMPs can be further induced by endogenous mediators such as various cytokines and growth factors.

There is increasing evidence that a dysregulation of AMPs may contribute to the pathophysiology of several skin diseases. Since the expression of AMPs can be induced by proinflammatory mediators it is not surprising that increased amounts of AMPs are associated with several inflammatory and infectious skin diseases. The chronic inflammatory skin disease psoriasis is such an example where various AMPs are present in huge amounts. It is likely that the enhanced level of proinflammatory cytokines associated with psoriasis contribute to the enhanced AMP expression. In addition, it has been suggested that patients with psoriasis are associated with a higher genomic copy number of some AMP genes (encoding for beta-defensins) which may further promote expression of these AMPs in psoriasis. Given the disrupted skin surface in the psoriatic

lesion it is a surprising observation that skin infections in psoriasis are unexpectedly rare. It is supposed that the high expression level of AMPs in the psoriatic skin may contribute to the low infection rate associated with this disease. On the other hand, increased amounts of AMPs in psoriasis may trigger inflammation through the cytokine- and chemokine-like properties associated with various AMPs.

In contrast to psoriasis, atopic dermatitis is characterized by a high susceptibility to cutaneous infection. Since the expression of some AMPs has been reported to be lower in atopic dermatitis skin as compared to psoriatic skin it has been suggested that a failure to provide sufficient amounts of AMPs may promote the susceptibility of atopic dermatitis patients to skin infections, especially with *Staphylococcus* (*S.*) *aureus*. However, there are also some studies reporting that the expression of important *S. aureus*-killing AMPs such as human-beta-defensin-3 and RNase 7 is not down-regulated in atopic dermatitis. In addition, atopic dermatitis patients showed no correlation of AMP secretion on the skin surface and *S. aureus* colonization. Thus, further studies are necessary to uncover the exact role of AMPs in atopic dermatitis.

A dysregulation of AMPs has also implicated in the pathophysiology of rosacea, an inflammatory condition characterized by abnormal inflammatory and vascular conditions primarily in facial skin. In this disease aberrant amounts and activities of proteases belonging to the kallikrein family may promote the inflammation through cleavage of the AMP LL-37 generating abnormally processed fragments with enhanced pro-inflammatory activities.

It is also an intriguing hypothesis that some chronic and recurrent infections are triggered by microorganisms which are able to subvert the AMP-based innate host defense. In this regard we have recently shown that small colony variants (SCVs) of *S. aureus* subvert cutaneous innate defense by lowering their susceptibility towards several skin-derived AMPs. Since SCVs have been associated with various chronic and persistent infections including soft-tissue and skin infections one may speculate that a failure of the cutaneous AMP-based defense to efficiently kill these bacteria may promote the manifestation of SCV infections.

Besides protecting the skin from colonization with pathogenic bacteria, AMPs may also participate in regulating and shaping the individual cutaneous microbiota. Thus a dysregulation of AMPs may directly affect the microbial homeostasis of the skin thereby promoting disease development.

In summary, AMPs have an important function to control microbial colonization of the skin. Understanding the role of AMP in cutaneous defense may lead to the development of novel therapeutic opportunities.

SUMMARY

Research of the last two decades has revealed the existence of a human cutaneous chemical defense system based on the production of antimicrobial proteins/peptides (AMPs). AMPs are small host-derived antimicrobial proteins which exhibit potent antimicrobial activity against a broad range of microbes. Besides protecting the skin surface from permanent colonization with pathogenic microorganisms, AMPs may also play an important role in shaping and maintaining the preferred individual microbiota. In addition to their

antimicrobial activities many AMPs display also diverse immunomodulatory traits. An impaired expression and function of AMPs may promote the development of inflammatory and infectious diseases. Modulation of AMP expression and activity as well as application or targeted induction of AMPs may provide future therapeutic options.

KEYWORDS

antimicrobial peptides – cutaneous defense – skin infection – innate immunity

Huidmicrobiota en dysbiose

P.L.J.M. Zeeuwen, J. Schalkwijk

Onderzoekers, Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. P.L.J.M. Zeeuwen

E-mail: Patrick.Zeeuwen@Radboudumc.nl

HET MICROBIOOM VAN DE HUID

Enkele maanden geleden publiceerden wij in dit tijdschrift een uitgebreid overzicht over het humane microbiom in relatie tot huidziekten.¹ We schreven onder andere dat een beter zicht op de microbiële compositie én de functie van micro-organismen op en in ons lichaam zou kunnen leiden tot een meer effectieve manier om ziekten te begrijpen, te behandelen en indien mogelijk te voorkomen. Veranderingen in de samenstelling van onze huidmicrobiota worden namelijk in verband gebracht met het ontstaan van verschillende huidziekten.² Recentelijk heeft het microbiomonderzoek geresulteerd in een uitgebreide kaart van de micro-organismen die in en op ons lichaam leven.³ De resultaten van dit onderzoek hebben ons echter óók doen beseffen dat we onszelf meer als een complex van species moeten beschouwen, gezien het feit dat ongeveer één op de tien cellen van ons lichaam eigenlijk maar een humane cel is, wat betekent dat ons lichaam getalsmatig grotendeels uit micro-organismen bestaat.⁴ In feite, als we alleen kijken naar het aantal cellen, zijn we eigenlijk maar voor 10% mens. Het huidmicrobiom van gezonde vrijwilligers kan grofweg worden onderverdeeld in vier verschillende fyta: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria en Bacteroidetes. Verder is aangetoond dat specifieke bacteriën geassocieerd zijn met vochtige, droge en talgrijke delen van de huid (figuur 1). De exacte factoren die de compositie van

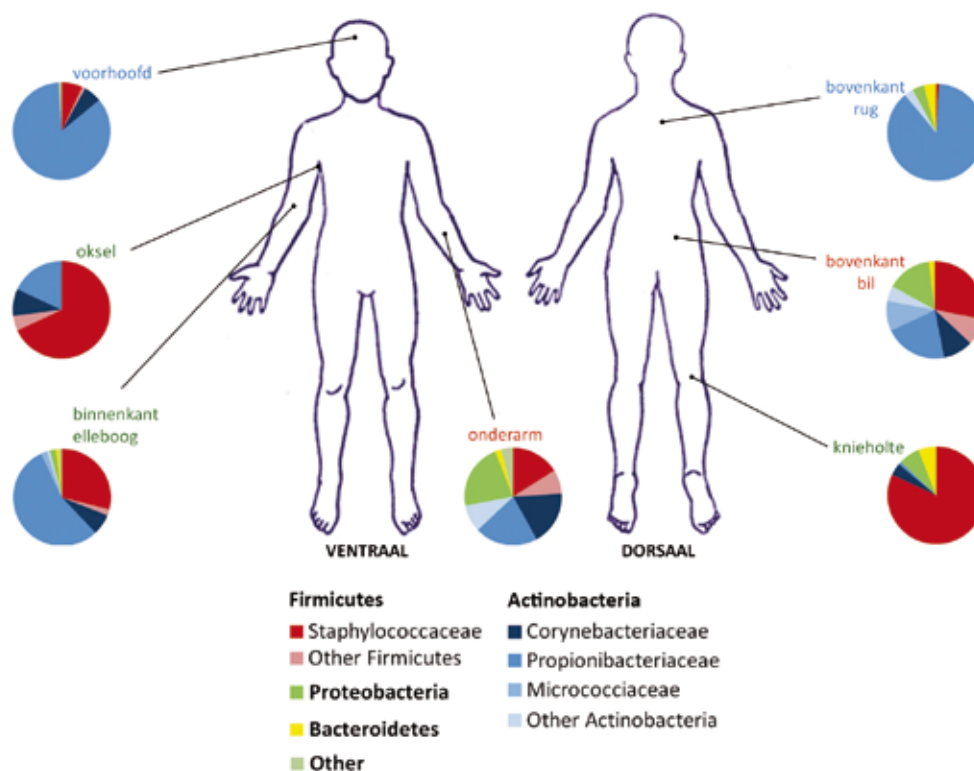
het huidmicrobiom bepalen zijn niet bekend, maar factoren die betrokken zijn bij de kwaliteit van de epitheliale barrière en aangeboren immuunrespons van de gastheer spelen waarschijnlijk een grote rol. Er wordt verondersteld dat genetische factoren die oorzakelijk zijn voor een afwijkende epitheelbarrière (door middel van bijvoorbeeld defecten in *pattern recognition receptors* en in signaleringroutes van het aangeboren immuunsysteem) verschuivingen van microbiële composities en een cascade van ontstekingsreacties teweeg kunnen brengen, die tot chronische ziekten kunnen leiden en zelfs tot het ontstaan van kanker.⁵

DYSBIOSE

Over het algemeen wordt aangenomen dat genetisch bepaalde afwijkingen van stratum corneum-eigenschappen en varianten van het immuunsysteem gekoppeld zijn aan verstoorde homeostatische betrekkingen tussen de gastheer en zijn microbiota, wat dysbiose wordt genoemd. Een aberrante huidbarrière en verstoorde immuunreacties kunnen mogelijk veranderingen in de microbiële samenstelling veroorzaken^{6,7}, terwijl andersom is aangetoond dat huidmicrobiota zelf ook van invloed kunnen zijn op de immuniteit van de gastheer.⁸⁻¹⁰ Hieronder volgen een paar voorbeelden van dysbiose veroorzaakt door genetische variaties met betrekking tot het immuunsysteem en de epidermale barrière.

Primaire immunodeficiënties

Een goed voorbeeld waarin een genetische variant invloed heeft op de microbiële herkenning en afweerreactie, is de situatie in patiënten met chronische mucocutane candidiasis (CMC) en hyper-IgE-syndroom (HIES), die primaire immunodeficiënties zijn die respectievelijk veroorzaakt worden door mutaties in de transcriptiefactoren STAT1



Figuur 1. Topografische verdeling van bacteriën op bepaalde huidlocaties. Samenstelling van de microbiota is weergegeven op fyllum-(stam) en familieniveau. Vochtige locaties zijn weergegeven in het groen, droge in het rood, en talgrijke in het blauw. Data van Zeeuwen et al.²¹ behalve die voor de onderarm, knieholte en rug (uit Human Microbiome Project, NIH).^{22,23}

en STAT3.^{11,12} Beide ziekten laten een toegenomen risico zien voor huid en mucosale infecties met pathogene schimmels en bacteriën zoals *Candida albicans* en *Staphylococcus aureus*, ten gevolge van een verstoorde respons in type 1- en type 17-helper-T-cellen.¹³ Een eerste microbioomanalyse van de huid van deze patiënten vertoonde een toegenomen aanwezigheid van gramnegatieve bacteriën, met name *Acinetobacter* species (fylum Proteobacteria), en afgenomen hoeveelheden grampositieve bacteriën zoals de 'normale' *Corynebacterium* species (fylum Actinobacteria).¹⁴ Ook het orale microbiom bij deze patiënten was anders dan dat bij gezonde proefpersonen. Verder liet deze studie zien dat een blootstelling vooraf van *Acinetobacter* (*baumannii*), maar niet *Corynebacterium* (jeikeium), aan primaire leukocyten (PBMcs), resulteerde in een onderdrukte cytokinerespons (TNF α , IFN γ , en IL-22) van PBMcs na stimulatie met *Candida albicans* en *Staphylococcus aureus*. Dit betekent dat de op genetica gebaseerde dysbiose in deze patiënten de aangeboren immuunrespons van de gastheer op *Candida albicans* en *Staphylococcus aureus* vermindert. Een tweede microbiomstudie onder immuungecompromitteerde personen (voornamelijk HIES-patiënten) bevestigde dat de microbiële gemeenschappen in deze patiënten zijn verstoord in vergelijking met gezonde individuen.¹⁵ Zo vertoonden deze patiënten toegenomen hoeveelheden van *Serratia marcescens*, een gramnegatieve bacterie die behoort tot het fylum Proteobacteria. Dit is in overeenstemming met de hoge concentraties aan *Acinetobacter* species die werden gevonden in de eerste studie. Bovendien was ook hier een grampositieve huidcommensaal *Propionibacterium* (fylum Actinobacteria) aanzienlijk verminderd in HIES-individen. Het functionele gevolg van deze verschuiving van gram-

positieve naar gramnegatieve micro-organismen voor het afweersysteem is in deze studie verder niet onderzocht. Wel is er een analyse uitgevoerd naar de schimmelsamenstelling (mycobioom) op de huid van deze HIES-patiënten. Het bleek dat er een trend was van verhoogde diversiteit aan schimmels bij patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er werd onder andere minder van de commensale huidschimmel *Malassezia* gevonden, en relatief meer *Aspergillus* en *Candida* organismen.¹⁵ Men kan dus concluderen dat varianten in het humane genoom effect hebben op huidmicrobiota en daarbij op de epidermale antimicrobiële afweerreactie, die beide waarschijnlijk bijdragen tot ziekte.

Epidermale barrièrerverstoring

Zoals vermeld in de introductie plaatsten wij hier recent een uitgebreid overzicht van het humane huidmicrobiom en de relatie tot huidziekten.¹ We gingen toen uitgebreid in op de veelvoorkomende inflammatoire huidaandoeningen psoriasis en atopisch eczeem. Voor beide ziekten is gevonden dat onder andere mutaties in genen die coderen voor epidermale eiwitten (*FLG*, *LCE3B/C*) een predisponerende factor zijn.^{16,17} Zulke genetische varianten zouden kunnen resulteren in een verstoorde huidbarrière met als gevolg een consequente huidirritatie door penetratie van micro-organismen en bacteriële producten, die vervolgens ontstekingen kunnen veroorzaken. Een verstoorde aangeboren immuun- én cytokinerespons kan vervolgens bijdragen aan de vicieuze cirkel die leidt tot ziekte. Tijdens de Dermatologendagen zullen wij u onze recentste onderzoeksbevindingen presenteren waarin wij tonen dat een genetisch defect in de epidermale huidbarrière de samenstelling van cutane microbiota kan beïnvloeden.

CONCLUSIE

Wij mensen zijn op mucosale oppervlakken en op onze huid gekoloniseerd met complexe populaties micro-organismen. Elk individu heeft tevens een unieke combinatie van deze micro-organismen, die vermoedelijk een gevolg is van genetische (en/of epigenetische) factoren die de kolonisatie van commensale bacteriën controleren en stabiel houden, en waardoor de gastheer meer of minder vatbaar is voor ziekten. Dat brengt het individuele microbioom in een positie van oorzakelijke factor in zowel het behoud van uw gezondheid als die van eventuele ziekte. Verstoring van deze homeostatische relaties tussen de gastheer en zijn microbioom zouden aan de basis kunnen liggen van de pathogenese van verschillende huidziekten. Manipulatie van microbiota door een selectieve aanpak van specifieke ziekteverwekkers, zonder gebruikmaking van breedspectrumantibiotica die ook onze commensalen doden, zal van essentieel belang zijn om de normale bacteriepopulatie te herstellen. Dit kan worden bereikt door het selectief te doden van schadelijke pathogenen, door het stimuleren van gunstig stammen (met pre- en/of probiotica)¹⁸, bijvoorbeeld door het ingrijpen in metabole routes die essentieel zijn voor interacties tussen micro-organismen en het immuunsysteem van de gastheer¹⁹, of door transplantatie van huidmicrobiota.²⁰

LITERATUUR

1. Zeeuwen P, Schalkwijk J. Microbiom en huidziekten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:553-8.
2. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, et al. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:514-20.
3. Consortium THMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
4. Ruby E, Henderson B, McFall-Ngai M. Microbiology. We get by with a little help from our (little) friends. *Science* 2004;303:1305-7.
5. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 2006;124:823-35.
6. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
7. Nibali L, Henderson B, Sadiq ST, et al. Genetic dysbiosis: the role of microbial insults in chronic inflammatory diseases. *J Oral Microbiol* 2014;6.
8. Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol* 2011;131:382-90.
9. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337:1115-9.
10. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010;130:2211-21.
11. Veerdonk FL van de, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011;365:54-61.
12. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
13. Puel A, Cypowyj S, Marodi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:616-22.
14. Smeekens SP, Huttenhower C, Riza A, et al. Skin microbiome imbalance in patients with STAT1/STAT3 defects impairs innate host defense responses. *J Innate Immun* 2014;6:253-62.
15. Oh J, Freeman AF, Program NCS, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res* 2013;23:2103-14.

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

SAMENVATTING

De pathogenese van verschillende huidziekten wordt al lange tijd in verband gebracht met veranderingen in samenstelling van de huidmicrobiota. Onder normale omstandigheden leeft onze huid vredig en in goede harmonie met commensale bacteriën. Verstoring van deze homeostatische relaties tussen de gastheer en zijn microbiom heet 'dysbiose'. Deze verstoring kan het resultaat zijn van een veranderde samenstelling van de bacteriële compositie, een verstoorde immuunrespons, of beide, en zou een drijvende factor kunnen zijn in ontstekingsziekten van de huid. In dit artikel worden enkele voorbeelden besproken van genetische varianten die betrekking hebben op eigenschappen van het stratum corneum en/of het immuunsysteem, en gekoppeld zijn aan verstoorde homeostatische relaties tussen de gastheer en zijn microbiota.

TREFWOORDEN

microbiom – dysbiose – huidbarrière – atopisch eczeem – primaire immunodeficiënties

SUMMARY

The pathogenesis of several skin diseases has long been associated with changes in the composition of the skin microbiota. Under normal healthy conditions, our skin peacefully co-exists with commensal bacteria while fending off potential pathogenic invaders. Disturbance of these homeostatic relations between the host and its microbiota, which is called dysbiosis, can result from changes in the composition of our skin microbiota, an altered immune response to them, or both, and may be a driving factor in inflammatory skin diseases. In this article, we discuss some examples of genetic variants that relate to stratum corneum properties and/or the immune system, which are associated with impaired homeostatic relationships between the host and the microbiota.

KEYWORDS

microbiome – dysbiosis – epidermal barrier – atopic dermatitis – primary immunodeficiencies

Eczeem en antimicrobiële therapie

D.J. Hijnen

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

Correspondentie:

Dr. D.J. Hijnen

E-mail: D.J.Hijnen@umcutrecht.nl

Patiënten met constitutioneel eczeem (CE) maken vaker huidinfecties door dan mensen zonder eczeem. Het betreft zowel bacteriële, virale als infecties met gisten/schimmels. Een logische verklaring voor deze verhoogde gevoeligheid lijkt te liggen in de verstoorde huidbarrière van mensen met CE. Verschillende factoren kunnen hieraan bijdragen. De bekendste factor is filaggrine, een eiwit dat een belangrijke rol speelt in de barrièrefunctie van het stratum corneum.¹ Mutaties in het filaggrine-gen worden gevonden bij zo'n 30% van de CE-patiënten. Daarnaast leidt ontsteking bij CE-patiënten zonder mutatie in het filaggrinegen ook tot verminderde expressie van filaggrine en daarmee tot een verminderde barrièrefunctie. Naast filaggrinemutaties zijn er vele andere factoren, zoals verminderde expressie van antimicrobiële eiwitten, die kunnen bijdragen aan de verstoorde huidbarrière bij CE.²

Het idee dat *Staphylococcus aureus* een rol speelt bij huidziekten stamt al uit de jaren zestig.

Onderzoekers vonden abnormaal hoge *air-counts* van *S. aureus* op een klinische afdeling waar patiënten lagen met een huidaandoening.³

S. aureus is een bijzonder interessant pathogeen. Deze bacterie produceert een hele reeks toxines met superantigene eigenschappen. Deze superantigenen zijn waarschijnlijk beter bij u bekend van aandoeningen zoals voedselvergiftiging en septische shock. Bij CE zijn de *S. aureus*-enterotoxines (SE's) het best onderzocht. Deze groep superantigenen kan onderverdeeld worden in verschillende types, waarvan SEA en SEB het bekendst zijn. Andere voorbeelden van superantigenen zijn TSST-1 en alfa-toxine.

Net als conventionele antigenen kunnen deze superantigenen door MHC-klasse-II-moleculen gepresenteerd worden. Het herkennen van een T-celreceptor is in tegenstelling tot klassieke antigenen echter niet MHC-restrictief. Hierdoor kunnen superantigenen een veel groter aantal T-cellen stimuleren tot proliferatie en productie van inflammatoire cytokines. In vitro is aangetoond dat PBMCs van CE-patiënten gestimuleerd met het superantigeen SEB meer

Th2-cytokines en IgE produceren dan gezonde controles. Dit suggereert dat *S. aureus* mogelijk een rol speelt in de pathogenese van CE. Behalve effect op T-cellen, hebben superantigenen ook effect op B-cellen, eosinofiele granulocyten, macrofagen en mestcellen. Bijzonder interessant is de rol van het superantigeen TSST-1. TSST-1 versterkt de isotypeswitch van de B-cel en stimuleert hierdoor de synthese van IgE.^{4,5} Of dit oorzakelijk is gerelateerd met de extreem hoge serum IgE-waardes die gevonden worden bij patiënten met CE is niet bewezen. Bij sommige patiënten met een moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem, speelt mogelijk corticosteroïdresistentie door superantigenen een rol.⁶ De relevantie van het behandelen van een met *S. aureus* geïnfecteerd CE met systemische antibiotica is voor iedereen duidelijk. Geïnfecteerd CE wordt gekenmerkt door crustae, purulent exsudaat, pustels en vaak toename van jeuk en ernst van het eczeem. Behandeling met systemische antibiotica leidt meestal snel tot verdwijnen van de symptomen van infectie.

Wat leidt tot discussie over behandeling van *S. aureus* bij CE is de balans tussen infectie en kolonisatie. We weten dat meer dan 90% van alle CE-patiënten is gekoloniseerd met *S. aureus*, waarbij zowel de lesionale als niet-lesionale huid is gekoloniseerd.⁷ Bij mensen zonder CE ligt dat percentage veel lager. Een studie uit 1969 beschreef een percentage van 5% bij gezonde controles en studies naar de relatie tussen *S. aureus* en CE refereren dan ook meestal naar die publicatie.⁸ Een kritische blik op de literatuur toont echter ook studies met percentages *S. aureus*-dragerschap bij gezonde controles tussen de 30 en 50%.⁹ Bij gezonde controles bevindt *S. aureus* zich vooral in de plooiën en in de neus, ook is er vaker sprake van 'transient' dragerschap. Continu dragerschap wordt beschreven bij circa 20% van de gezonde volwassenen.⁹

Recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie hebben ervoor gezorgd dat het onderwerp bacteriële infectie/kolonisatie weer helemaal actueel is geworden. Met behulp van 'metagenomics': een moleculair biologische techniek waarbij de bacteriële diversiteit veel nauwkeuriger kan worden bestudeerd, kunnen we nu een gedetailleerd beeld krijgen van de micro-organismen die op de huid leven. Recente 'metagenomics'-studies hebben laten zien dat de diversiteit van commensalen op de huid veel groter

is dan eerder werd gedacht. Verder wordt steeds duidelijker dat de commensalen op de huid een veel belangrijkere rol spelen in immuunmodulatie dan eerder werd aangenomen.¹⁰

Met behulp van 'metagenomics' vonden Kong et al., grote verschillen tussen de bacteriële samenstelling van de huid op de voorkeurslokalisaties (knieploo, elleboogsplooi) van CE patiënten en controles.¹¹ Ook werd gevonden dat tijdens een exacerbatie van CE de bacteriële diversiteit sterk afneemt. In de knie- en elleboogsplooi bleken meer dan 90% van de aanwezige bacteriën *Staphylococcus* te zijn, in tegenstelling tot circa 16% *Staphylococcus* bij gezonde controles. Ook dit pleit voor een rol van *Staphylococcus* in de pathogenese van CE.

Een logische vraag die daaruit voortvloeit: "Is het mogelijk deze bacteriële samenstelling te moduleren?". In de gastro-enterologie wordt gebruikgemaakt van fecestransplantaties bij patiënten met recidiverende *Clostridium difficile*-infecties.¹² Hierbij wordt de darmmicrobiota uit de feces van een gezonde donor via een neussonde in de darm van de patiënt gebracht. Hierdoor treedt (tijdelijk) herstel op van het microbiom. Behandeling van huidaandoeningen met transplantatie van de 'goede' commensale huidbacteriën is nog niet geprobeerd. Wel is het bekend dat bepaalde *S. epidermidis*-stammen kolonisatie door *S. aureus* remmen.¹³ Deze stammen zouden theoretisch gebruikt kunnen worden voor eradicaatie van *S. aureus* uit de neus. Dit onderzoek staat erg in de belangstelling vanwege het groeiende probleem van MRSA en VRSA.

Door behandeling met systemische antibiotica wordt de hoeveelheid *S. aureus* op de huid gereduceerd, of wordt *S. aureus* zelfs volledig geëlimineerd. Het is echter ook bekend dat na staken van antibiotica snel rekolonisatie optreedt. Er is dan ook onvoldoende literatuur die het voorschrijven van systemische antibiotica bij een klinisch niet-geïnfecteerd CE rechtvaardigt. De richtlijn voor CE geeft dan ook een duidelijke aanbeveling: "er is geen plaats voor orale antibiotica bij een klinisch niet-geïnfecteerd CE". In het verleden is op andere manieren getracht *S. aureus* te reduceren/eliminieren. Sommige patiënten lijken bijvoorbeeld baat te hebben bij verbandmateriaal gecoat met zilver. Ook is getracht *S. aureus*-kolonisatie van de huid te onderdrukken met behulp van chloorbaden. Ondanks de logische hypothese achter deze behandelingen, is er onvoldoende evidence voor een positieve aanbeveling.

In tegenstelling tot de darm is de huid een hele nutriëntarme omgeving. Daarvan kan mogelijk gebruik worden gemaakt in het bijsturen van het microbiom van de huid. Door topicale middelen te ontwikkelen die behalve de barrière herstellen ook groei van 'goede bacteriën' stimuleren, zou je theoretisch een extra effect kunnen bewerkstelligen. Een andere optie die in ontwikkeling is, is het targeten van superantigenen door middel van antilichamen opgewekt in kamelen.¹⁴ Mogelijk, kunnen we in de dermatologie 'meeliften' op ontwikkelingen op dit

terrein in de oncologie en behandeling van sepsische shock.

Ten slotte: er wordt de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de interactie tussen het microbioom en de gastheer. Door toegenomen kennis over de factoren die hierbij een rol spelen worden er nieuwe aan-grijpingspunten gevonden voor therapie. Het bijsturen van het microbiom van de huid biedt mogelijk interessante nieuwe therapeutische opties voor de behandeling van diverse huidziekten waaronder CE.

LITERATUUR

- McLean WH, Irvine AD. Heritable filaggrin disorders: the paradigm of atopic dermatitis. *The J Invest Dermatol* 2012;132(E1):E20-1. Epub 2012/11/17.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New Eng J Med* 2002;347:1151-60. Epub 2002/10/11.
- Selwyn S, Chalmers D. Dispersal of Bacteria from Skin Lesions: A Hospital Hazard. *Br J Dermatol* 1965;77:349-56.
- Hofer MF, Lester MR, Schlievert PM, Leung DY. Upregulation of IgE synthesis by staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1218-27.
- Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 1996;8:1503-10.
- Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-7. Epub 2000/04/11.
- Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
- Noble WC. Skin carriage of the Micrococcaceae. *J Clin Pathol* 1969;22:249-53.
- Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963;27:56-71.
- Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:143-55. Epub 2013/03/16.
- Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9. Epub 2012/02/09.
- Keller JJ, Kuijper EJ. Treatment of recurrent and severe *clostridium difficile* infection. *Ann Rev Med* 2015;66:373-86. Epub 2015/01/15.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346-9. Epub 2010/05/21.
- Adams H, Brummelhuis W, Maassen B, Egmond N van, El Khattabi M, Detmers F, et al. Specific immuno capturing of the staphylococcal superantigen toxic-shock syndrome toxin-1 in plasma. *Biotechnol Bioeng* 2009;104:143-51. Epub 2009/05/29.

SAMENVATTING

Vrijwel alle patiënten met constitutioneel eczeem (CE) zijn gekoloniseerd met *Staphylococcus aureus*. Behalve kolonisatie, treden er bij CE-patiënten ook regelmatig infecties op met dit micro-organisme. Infecties gaan meestal samen met exacerbatie van de ziekte. Dat er een relatie is tussen *S. aureus* en CE is evident. Factoren betrokken bij de interactie tussen *S. aureus* en het immuunsysteem van de gastheer worden hier besproken. Tevens volgt een overzicht van potentiële, op *S. aureus* gerichte therapeutische interventies.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – antibiotica – microbiom – superantigenen – *S. aureus*

SUMMARY

Most patients with atopic dermatitis (AD) are colonized with *Staphylococcus aureus*. Moreover, infection with *S. aureus* is more common in AD patients compared to normal controls. **Although a role for *S. aureus* in the pathogenesis AD has long been accepted**, the exact mechanisms by which *S. aureus* interacts with the skin immune system need to be elucidated. Multiple factors, including superantigens may play an important role. New therapies targeting the cross-talk between microbes and the host, or directly targeting of microbiome will be discussed.

KEYWORDS

atopic dermatitis – antibiotics – microbiome – superantigens – *S. aureus*

Is Nederland gereed voor de komst van extended spectrum cephalosporineresistente gonorroe?

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam en SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Henry J.C. de Vries,
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

GONORROE, ZIEKTEBEELD COMPLICATIES EN EPIDEMIOLOGIE

Gonorroe is een seksueel overdraagbare infectie die bij mannen aanleiding kan geven tot plasbuis-klachten (druiper).¹ Bij vrouwen is in de helft van de gevallen sprake van een symptoomloze infectie van de urinewegen of geslachtsorganen. Daarnaast kunnen de endeldarm en de keelholte geïnfecteerd raken waarbij eveneens meestal geen symptomen ontstaan. Vooral bij de symptoomloze infecties kan verspreiding naar sekspartners ongemerkt optreden.

Naast buitenbaarmoederlijke zwangerschap en onvruchtbaarheid zijn abortus en chronische bekkenklachten complicaties van gonorroe bij vrouwen. Bij pasgeborenen kunnen ooginfecties met de gonokok tot blindheid leiden. Ook verhoogt gonorroe de kans op hiv-transmissie vijfvoudig, en kunnen levensbedreigende situaties zoals bloedvergiftiging, hersenvliesontsteking en hartklepschade optreden.^{2,3} In 2013 werd bij de soa-poliklinieken in Nederland 4153 keer de diagnose gonorroe gesteld, en in 2012 naar schatting 8266 keer bij huisartsen.⁴ Vooral bij mannen die seks hebben met mannen en bij jongeren onder de 20 jaar wordt de meeste gonorroe gediagnosticeerd.

ANTIMICROBIËLE RESISTENTE GONORROE, HISTORIE EN HUIDIGE SITUATIE

Effectieve antimicrobiële therapie is de hoeksteen in de bestrijding van gonorroe en kwam met de ontdekking van penicilline, na de Tweede Wereldoorlog voor het eerst beschikbaar. Vanaf het begin was

duidelijk dat in de loop der jaren toenemende doses penicilline nodig waren voor de behandeling van de infectie in patiënten.² Uiteindelijk waren zulke hoge doses penicilline nodig dat er feitelijk sprake was van resistentie. Om die reden werden vervolgens andere antibiotica, zoals tetracycline, spectinomycine, en quinolonen met succes ingezet voor de behandeling van gonorroe. Echter ook bij deze middelen ontstonden in alle gevallen na enkele jaren resistente gonokokken die zich door hun evolutionaire voordeel binnen korte tijd op grote schaal wisten te verspreiden.

Op het moment dat meer dan 5% van de circulerende gonokokken resistentie vertoont voor een antibioticum wordt het gebruik van alle antibiotica van dezelfde klasse als eerstekeusoptie ontraden.² De ervaring met ciprofloxacin toont aan dat resistentie zich in zeer korte tijd onder de bevolking kan verspreiden. Alle antibiotica zijn gebaseerd op stoffen die al miljarden jaren door micro-organismen zelf worden gemaakt als wapen tegen rivaliserende bacteriën.⁵ Zodra een antibioticum op grote schaal tegen een ziekteverwekker wordt ingezet is het vaak slechts een kwestie van tijd voordat bacteriën met een succesvol resistentiemechanisme zich via selectie in een populatie kunnen verspreiden.

In Nederland is op dit moment een eenmalige injectie met ceftriaxon, een antibioticum die behoort tot de zgn. "extended spectrum cephalosporinen" (ESC), de eerstekeusbehandeling voor ongecompliceerde gonorroe.^{6,7} In 2009 werden bij patiënten die de SOA polikliniek van de GGD Amsterdam bezochten gonorroestammen geïsoleerd met een verminderde gevoeligheid voor ESC; tevens waren er stammen die resistentie tegen eerder gebruikte antibiotica vertoonden.⁸ Gonorroeresistentie en therapiefalen voor cefixime (een oraal ESC-antibioticum dat veel voor gonorroe werd gegeven in Zuidoost Azië en de Verenigde Staten) is in toenemende mate gerapporteerd in Japan⁹, Noorwegen¹⁰ en Groot-Brittannië. In 2011 is ook therapiefalen voor ceftriaxon gerapporteerd in Japan^{12,13} en Zweden¹⁴. Verontrustend is daarbij dat deze ceftriaxon resistente stammen ook resistent zijn voor vele andere antibiotica zoals penicilline, sulfonamiden, tetracyclinen, quinolonen en macroliden.¹⁵ Hiermee is het bestaan van multiresistente gonorroe een feit en vervalt de optie om antibiotica die in het verleden goed werkten tegen deze stammen opnieuw te gaan gebruiken.

IMPLICATIE VAN ESC-RESISTENTE GONORROE EN VOORGESTELDE MAATREGELEN

Er is geen bewezen effectieve blinde behandeling voorhanden voor patiënten met gonorroe bij wie de huidige behandeling met ceftriaxon faalt. Vanwege multiresistentie zijn ook de eerder met succes toegepaste antibiotica niet gegarandeerd succesvol. Dit kan er toe leiden dat gonorroe onder bepaalde omstandigheden niet meer behandelbaar is. Het is nu het moment om effectieve interventies voor de bestrijding van gonorroe en van antimicrobiële

resistentie te implementeren. De volgende maatregelen worden voorgesteld:

1. Versterking van antimicrobiële resistentie surveillance

Met de komst van zeer gevoelige en gemakkelijk toepasbare commerciële moleculaire nucleïnezuur-amplificatietesten (NAAT) voor de diagnostiek van gonorroe wordt de bewerkelijker en minder praktische klassieke kweekmethode om gonorroe aan te tonen steeds minder gebruikt. Een nadeel van moleculaire diagnostiek is dat dit geen informatie over het resistentie patroon van de gevonden gonokokkenstam geeft, in tegenstelling tot de kweekmethode. Voor het monitoren van resistentiepatronen is het van belang dat binnen Nederland een netwerk van microbiologische laboratoria blijft bestaan waar de traditionele antimicrobiële resistentiebepalingen (gonorroekweek, *disk diffusion test*, agardilutietest en E-test) kunnen worden uitgevoerd. Daarnaast moeten behandelaars gemotiveerd worden om kweken af te (blijven) nemen bij patiënten met een verdenking op gonorroe en/of voorafgaand aan de behandeling van bewezen gonorroe.

Aanbeveling 1: Vermoedelijke gonorroefinfecties en infecties die door middel van een nucleïnezuuramplificatietest zijn aangetoond worden, voorafgaand aan de behandeling door middel van een kweek plus resistentiepatroon bevestigd.

Op dit moment ligt de verantwoordelijkheid voor de surveillance van gonorroeresistentie bij GRAS (Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance). Deze werkgroep bestaat uit een groep microbiologische laboratoria in Nederland en wordt ondersteund vanuit het Clb. Daarnaast is het streeklaboratorium van de GGD Amsterdam aangewezen als gonorroereferentielaboratorium. Dermatologen worden opgeroepen gonorroediagnostiek bij voorkeur te laten uitvoeren in laboratoria waar resistentiebepalingen kunnen worden verricht en die deelnemen aan het GRAS-project (zie hiervoor: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/G/Gonorroe/Gonokokken_resistentie).

2. Opzetten van een surveillancesysteem voor therapiefalen bij gonorroe

Naast de laboratoriumsurveillance van gonokokkenresistentie is het ook noodzakelijk om therapiefalen bij patiënten met gonorroe te volgen. Op basis van een in-vitroantibiogram is niet met zekerheid de werkzaamheid van het antibioticum in de patiënt vast te stellen. Therapiefalen zal in de praktijk het eerste opvallen bij patiënten die na de standaardbehandeling klachten houden die passen bij gonorroe. Aangezien de recente gevallen van ESC-resistente gonorroe hoofdzakelijk zijn beschreven bij patiënten met een keelinfectie zal therapiefalen zich waarschijnlijk eerder voordoen bij deze groep. Het probleem bij patiënten met gonorroe in de keel is dat er veelal geen sprake is van klachten. Voor deze groep kan men overwegen, ongeacht klachten, na de

behandeling een controletest af te nemen. Het minimum interval voor een controletest na de behandeling van gonorroe bedraagt 1-2 dagen indien men gebruikmaakt van kweekdiagnostiek en 7 dagen bij een NAAT. Indien de controle-NAAT positief blijkt dan moet deze uitslag met een kweek worden bevestigd om het resistentiepatroon van de gevonden gonorroestam te kunnen bepalen. Het optreden van herbesmetting in de tussentijd moet altijd worden uitgesloten.

Aanbeveling 2: Patiënten met een bewezen gonorroe-infectie die ondanks behandeling klachten houden, krijgen een week na de behandeling een test of cure aangeboden.

3. Behandeling van gonorroe met het oog op dreigende ESC-resistentie

Er zijn geen empirische data voorhanden waarmee op dit moment op harde gronden alternatieve therapieën kunnen worden aanbevolen bij ESC-resistente gonorroe. Er is daarom dringend behoefte aan wetenschappelijk bewezen nieuwe opties voor de behandeling van gonorroe.

Een voor de hand liggende combinatie voor ESC-resistente gonorroe zou ceftriaxon aangevuld met azitromycine zijn. De Europese afdeling van de International Union against STI (IUSTI) adviseert alle gonorroe-infecties (ongeacht chlamydiao-infectie) te behandelen met een combinatie van azitromycine en ceftriaxon.¹⁵ Omdat in Nederland nog geen gevallen van therapiefalen bij ceftriaxon monotherapie zijn gerapporteerd en de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van de combinatie te gering is, wordt duotherapie voor de behandeling van gonorroe nu niet in Nederland geadviseerd. Vooralsnog luidt het advies gonorroe alleen te behandelen met ceftriaxon 500 mg i.m. eenmalig. Alleen op geleide van een antibiogram zijn overige (orale) antibiotica voor gonorroe te overwegen.

Aanbeveling 3: Gonorroe wordt behandeld met ceftriaxon 500 mg. i.m. Alleen op geleide van een antibiogram zijn overige (orale) antibiotica te overwegen.

4. Onderzoek naar nieuwe methoden voor antimicrobielaresistentiesurveillance

Om het monitoren van de epidemiologie van gonorroerisistentie door middel van een antibiogram op een reinkweek te vereenvoudigen zijn ontwikkelingen gaande om via moleculaire diagnostiek resistentie aan te tonen. Vooral mutaties in het PenA-mozaïekgen lijkt belangrijk in de huidige opkomende ESC-resistentieontwikkeling.^{16,17} Bij het C1b wordt, in samenwerking met het streeklaboratorium van de GGD Amsterdam, hiernaar onderzoek verricht.¹⁸

5. Initiëren van onderzoek naar nieuwe behandelmodaliteiten van gonorroe

Zoals verwoord onder punt 3 is er grote behoefte aan nieuwe behandelmodaliteiten om de bestrijding van ESC-resistente gonorroe mogelijk te maken. Voorheen zorgden nieuwe klassen van antibiotica voor een oplossing, maar het is onwaarschijnlijk dat op afzienbare termijn nieuwe middelen beschikbaar komen die geschikt zijn voor de bestrijding van gonorroe. Het toedienen van meerdere antibiotica kan de voortschrijdende ontwikkeling van resistentie mogelijk vertragen, maar dit is nog niet bewezen.

CONCLUSIES

Het is een kwestie van tijd voordat Nederland wordt geconfronteerd met de komst van ESC-resistente gonorroe. Op het moment dat resistentie tegen het huidige eerstekeusmiddel ceftriaxon op grote schaal in de populatie zal circuleren kan de bestrijding van gonorroe problematisch worden. Om deze dreiging het hoofd te bieden zijn nu maatregelen noodzakelijk. Naast betere surveillance van resistentie en therapiefalen zijn alternatieve behandelingen voor patiënten met ESC-resistente gonorroe nodig. Dit vereist betere monitoring, plus onderzoek naar nieuwe resistentiediagnostiek en behandelmodaliteiten.

LITERATUUR

1. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in the Adult. Chapter 35 In: Sexually Transmitted Diseases Holmes KK et. al. (Eds), McGraw-Hill, 2008:627-45.
2. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606-13.
3. Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* - Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections WHO Fact sheet 2011, WHO reference number: WHO/RHR/11.14, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/who_rhr_11_14/en/ Benaderd 11 augustus 2011.
4. Aar F, Koedijk FDH, Broek IVF van den, Coul ELM Op de, Soetens LC, Woestenberg PJ, et al. Sexually Transmitted Infections, including HIV, in the Netherlands in 2013. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2014/juli/Sexually_transmitted_infections_including_HIV_in_the_Netherlands_in_2013 Benaderd 9 december 2014.
5. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000;406:775-81.
6. Bergen J van, Dekker J, Boeke J. NHG standaard Het SOA consult. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-soa-consult>. Benaderd 9 december 2014.
7. Vries HJC de, Doornum GJJ van, Bax CJ, et al. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e Lijn, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. <http://www.tinyurl.soarichtlijn2012> Benaderd 9 december 2014.
8. Vries HJ de, Helm JJ van der, Schim van der Loeff MF, Dam AP van. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill* 2009;14. pii: 19330.

9. Wang SA, Lee MV, O'Connor N, Iverson CJ, Ohye RG, Whitticar PM, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime-Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37:849-52.
10. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010;15. pii: 19721.
11. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16. pii: 19833.
12. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
13. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
14. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16. pii: 19792.
15. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *European STI Guidelines Editorial Board. Int J STD AIDS* 2013;24:85-92.

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

SAMENVATTING

Gonorrroe is een zeer besmettelijke soa die buitenbaarmoederlijke zwangerschap en onvruchtbaarheid kan veroorzaken. De huidige behandeling van ongecompliceerde gonorrroe bestaat uit een eenmalige injectie met ceftriaxon, een antibioticum dat behoort tot de zogeheten extended spectrum cephalosporinen (ESC). De laatste jaren is er toenemend bewijs dat de effectiviteit van ceftriaxon voor de behandeling van gonorrroe aan het afnemen is. Therapiefalen bij patiënten met gonorrroe die behandeld werden met ceftriaxon is al gerapporteerd in Japan en in Zweden.

Ceftriaxon is de laatste empirisch onderbouwde optie die voorhanden is voor de behandeling van gonorrroe. Op het moment dat wijdverbreide resistentie voor dit middel in Nederland gaat circuleren, bestaat het gevaar dat de behandeling van gonorrroe problematischer wordt dan de afgelopen zeventig jaar het geval is geweest. Het is noodzakelijk nu maatregelen te formuleren om de verspreiding van ESC-resistente gonorrroe te monitoren zodat tijdige wijzigingen van het therapeutisch beleid kunnen worden overwogen. Het wordt aanbevolen om: 1) Vermoedelijke gonorrroe-infecties en infecties die door middel van een nucleïnezuuramplificatietest zijn aangetoond, voorafgaand aan de behandeling door middel van een kweek plus resistentiepatroon te bevestigen. 2) Patiënten met een bewezen gonorrroe-infectie die ondanks behandeling klachten houden een week na de behandeling een test of cure aan te bieden. 3) Gonorrroe met ceftriaxon 500 mg. i.m. te behandelen. Alleen op geleide van een antibiogram zijn overige (orale) antibiotica te overwegen.

Deze aanbevelingen gelden naast GGD poliklinieken voor Aanvullende Seksuele Gezondheid en de overige SOA poliklinieken, ook voor huisartsen, dermatologen, gynaecologen en urologen.

TREFWOORDEN

seksueel overdraagbare aandoeningen – diagnostiek – therapie – *Neisseria gonorrhoeae* – antimicrobiële resistentie

SUMMARY

Gonorrhoea is a highly contagious STI that can cause ectopic pregnancy and infertility. The current treatment of uncomplicated gonorrhoea consists of a single injection of ceftriaxone, an antibiotic that belongs to the class of "Extended spectrum cephalosporins" (ESC). In recent years there has been increasing evidence that the effectiveness of ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea is on the decline. Treatment failure in patients with gonorrhea treated with ceftriaxone has been reported in Japan and Sweden.

Ceftriaxone is the latest evidence-based option that is available for the treatment of gonorrhoea. The moment that widespread resistance to this agent will occur in the Netherlands there is a risk that the treatment of gonorrhoea will become more problematic than has been the case in the past 70 years. It is therefore necessary to devise measures to monitor the spread of ESC resistant gonorrhea so that timely changes can be made in the patient management. It is recommended to: 1) Monitor resistance patterns of circulating gonorrhea strains. 2) By offering patients with proven gonorrhoea who despite treatment continue to have symptoms one week after treatment and offering them a test of cure. 3) Offer ceftriaxone 500 mg. i.m. to all patients with proven gonorrhea infections. Other (oral) antibiotic options are only recommended on the basis of an antibiogram of the causing strain.

These recommendations apply for municipal health STI clinics, general practitioners, dermatologists, gynecologists and urologists.

KEYWORDS

sexually transmitted infection – diagnosis – therapy – *Neisseria gonorrhoeae* – antimicrobial resistance

De interactie tussen keratinocyten en T-cellen in 3D-gereconstrueerde huid: een model om inflammatoire huidziekten te bestuderen

E.H. van den Bogaard¹, G.S. Tjabringa¹, I. Joosten², M. Vonk-Bergers¹, E. van Rijssen²,
H.J. Tijssen², M. Erkens¹, J. Schalkwijk¹, H.J. Koenen²

¹ Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Laboratorium voor Medische Immunologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

E.H. van den Bogaard

E-mail: Ellen.vandenBogaard@radboudumc.nl

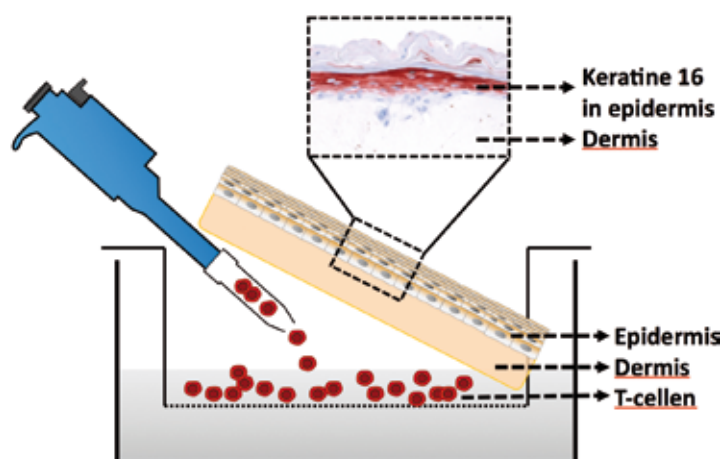
SAMENVATTING

De interactie tussen keratinocyten in de epidermis en T-cellen van het immuunsysteem speelt een belangrijke rol in de pathogenese van inflammatoire huidziekten zoals psoriasis en eczeem.

Zowel T-cellen als keratinocyten produceren ontstekingsstoffen zoals cytokines en lokstoffen, ofwel chemokines, waarmee zij met elkaar communiceren en het ontstekingsproces reguleren. Anti-inflammatoire medicijnen gericht tegen deze ont-

stekingsstoffen zijn zeer effectief in de behandeling van met name psoriasis. Voor het bestuderen van de pathogenese als het screenen van nieuw ontwikkelde medicijnen zijn huidmodellen nodig waarin de ziekte natuurgetrouw nagebootst kan worden.

In deze studie hebben we een model ontwikkeld waarin de interactie tussen de keratinocyten en de T-cellen bestudeerd kan worden in een 3D-gereconstrueerd huidmodel. Het huidmodel bestaat uit dermis (restmateriaal van buikwandcorrecties) met daarop een gekweekte epidermis. Door de T-cellen onder de dermis aan te brengen migreren zij in de dermis en ontstaat er een inflammatoir 3D-huidmodel (figuur 1). De migratie van de T-cellen in de dermis leidde tot activatie van de keratinocyten en secretie van grote hoeveelheden cytokines en chemokines. Na vier dagen waren psoriasis-specifieke markers aanwezig in het huidmodel en was er een verstoorde epidermale differentiatie zichtbaar, mede door het verlies van het stratum granulosum. Deze effecten bleken veroorzaakt te worden door de uitgescheiden ontstekingsstoffen aangezien er geen fysiek contact tussen de T-cellen en de keratinocyten nodig was voor de ontsteking in ons model. Met de anti-inflammatoire medicijnen, cyclosporine A, infliximab en retinoiden hebben we



Figuur 1. Schematische weergave van het huidontstekingsmodel. Keratinocyten worden gekweekt op kadaver dermis resulterend in een complete epidermis gelijk aan in-vivohuid. De 3D-huid wordt daarna uit het kweekstelsel gehaald om er geactiveerde T-cellen onder te brengen. De 3D-huid wordt teruggelegd bovenop de T-cellen waardoor deze in de dermis kunnen migreren. Na vier dagen van T-celmigratie zijn er eigenschappen van psoriasis aanwezig, te zien door de aanwezigheid van keratine 16 (rode kleuring) in de epidermis.

het model gevalideerd. Psoriatische markers in ons model waren significant verminderd na twee dagen van behandeling.

Dit nieuwe inflammatoire huidmodel maakt het mogelijk om in het laboratorium onderzoek te doen naar de pathogenese van ontstekingsziekten van de huid en het kan gebruikt worden om nieuwe medicijnen te testen in een preklinische setting zonder gebruik te maken van proefdieren.

Gepubliceerd in: J Invest Dermatol 2014;134:719-27.

SUMMARY

The interaction between the cells of the epidermis (keratinocytes) and immune cells (T cells) plays a major role in the pathogenesis of inflammatory skin diseases like psoriasis and atopic dermatitis. Inflammatory mediators like cytokines and chemokines secreted by the T cells and the keratinocytes facilitate the crosstalk between the two cell types. Drugs targeting these proinflammatory mediators are effective in the treatment of chronic inflammatory skin diseases. For a better understanding of the disease mechanism and for drug screening purposes we need skin models which faithfully mimic disease characteristics.

Here, we present a model to study the interaction

between keratinocytes and T cells in a three-dimensional (3D) microenvironment, based on 3D reconstructed skin equivalents populated with T cells (Figure 1). We observed that T cell migration into the dermis initiated keratinocyte activation within 2 days, with hallmarks of a psoriasis-like inflammation after 4 days. Epidermal psoriasis markers were highly upregulated, and proinflammatory cytokines and chemokines were abundantly secreted. Like in psoriasis, our model showed disturbed epidermal differentiation by loss of the stratum granulosum. These effects were mediated via soluble factors produced by the T cells since direct contact between the reconstructed skin and the T-cells was not necessary for the observed effects. We validated our model with the anti-inflammatory drugs: cyclosporine A, Infliximab and retinoids, which suppressed the psoriasis-like inflammation within two days after initiating treatment.

We propose that our T cell-driven inflammatory reconstructed skin model has potential to study the pathogenesis of inflammatory skin diseases and may serve as a preclinical screening tool for anti-inflammatory drugs, without the use of experimental animals.

Gepubliceerd in: J Invest Dermatol 2014;134:719-27.

Cosentyx® ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. **Samenstelling:** Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg secukinumab in 1 mL. Elke voorgevulde pen bevat 150 mg secukinumab in 1 mL. **Indicatie:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen in de aanmerking komen voor systemische therapie. **Dosering:** De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2 en 3, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering te beginnen in week 4. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als twee subcutane injecties van 150 mg. **Contraindicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen. Actieve infectie van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en mag Cosentyx pas weer worden toegediend zodra de infectie is verdwenen. Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met Cosentyx anti-tuberculeus therapie worden overwogen. Patiënten die met Cosentyx worden behandeld en de ziekte van Crohn hebben, moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Als anafylactische of andere ernstige allergische reacties zich voordoen, moet de toediening van Cosentyx onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Aangezien de verwijderbare naald dop van de Cosentyx voorgevulde spuit en voorgevulde pen een derivaat van natuurlijk rubberlatex bevatten, bestaat er een potentieel risico op overgevoelighedsreacties bij latexgevoelige personen. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met Cosentyx worden toegediend. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 20 weken na de behandeling. Bij voorkeur het gebruik van Cosentyx vermijden tijdens de zwangerschap. Vanwege het risico op bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding tijdens de behandeling en tot 20 weken na de behandeling moet worden gestaakt of dat behandeling met Cosentyx moet worden gestaakt. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen. Een klinisch relevant effect op CYP450-substraten met een nauwe therapeutische index waarbij een individuele aanpassing van de dosis vereist is, kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** zeer vaak: bovensteltuchtweginfecties; vaak: orale herpes, rinorroe, diarree, urticaria; soms: Orale candidiasis, tinea pedis, otitis externa, neutropenie, conjunctivitis. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Financiering verloopt via add-on. **Datering verkorte SmPC:** Maart 2015. De uitgebreide en meest recente productinformatie is te verkrijgen via telefoonnummer 026-3782111 of via www.nowartis.nl

Referenties. 1. Cosentyx Samenvatting van de productkenmerken, januari 2015. 2. Langley RG et al. *N Eng J Med* 2014; 371: 326-38

[illegible]

Een stap richting de gepersonaliseerde behandeling van psoriasis

de optimale adalimumab-serumconcentratie vastgesteld door middel van een prospectieve cohortstudie

S.P. Menting^{*1}, E. Coussens^{*2}, M.F. Pouw^{3,4}, J.M.P.A. van den Reek⁵, L. Temmerman⁶,
H. Boonen⁷, E.M.G.J. de Jong⁵, P.I. Spuls^{**1}, J. Lambert^{**2}

¹ Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, Gent Universitair Ziekenhuis, Gent, België

³ Jan van Breemen Instituut/Reade, Amsterdam

⁴ Afdeling Immunologie, Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁵ Afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁶ Afdeling Dermatologie, Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaers, , Gent, België

⁷ Afdeling Dermatologie, H Hart Ziekenhuis, Mol, België

^{*}both authors contributed equally to this work

^{**}both authors contributed equally to this work

Correspondentieadres:

S.P. Menting

E-mail: s.p.menting@amc.uva.nl

SAMENVATTING

Adalimumab is een veel gebruikte en bewezen effectieve behandeling voor ernstige psoriasis die wordt toegediend in een standaarddosering. Met deze studie wilden we de optimale concentratie voor adalimumab-dalpiegels bepalen, die uiteindelijk gebruikt kan worden voor een meer persoonlijke behandeling.

We voerden een multicenter prospectieve observati-
onele cohortstudie uit in een academisch ziekenhuis
met gelieerde ziekenhuizen in België (cohort 1)

en twee academische ziekenhuizen in Nederland
(cohort 2).

Beide cohorten bestaan uit volwassen patiënten
behandeld met adalimumab voor psoriasis vulgaris.
Cohort 1 (n = 73) bestaat uit patiënten die langer dan
24 weken tot 401 weken werden behandeld met ada-
limumab, cohort 2 (n = 62) uit patiënten die tussen
de 24 en 52 weken werden behandeld. Vóór aanvang
van adalimumab-behandeling en op het moment
van serumafname (op dalpiegelmoment) werd de
Psoriasis Area and Severity Index (PASI) bepaald.
Door middel van een receiver-operator characte-
ristics analyse met een Area Under the Curve van
0,756 (SD = 0,046; 95% CI 0,666-0,847, sensitivi-
teit: 78%, specificiteit: 70%), werd 3,51 mg/l vastge-
steld als minimale waarde voor de optimale concen-
tratie. Door middel van een concentratie-effectcurve,
werd 7 mg/l vastgesteld als maximale waarde.
Een optimale adalimumab-concentratie van 3,51
mg/l tot 7,00 mg/l werd vastgesteld, die corres-
pondeert met het optimale effect. In een derde van
de patiënten werd geobserveerd dat de dalpiegel-
concentratie de optimale concentratie overschreed.
Op basis van de vastgestelde optimale concentratie
kan een therapeutisch algoritme voor adalimumab-
behandeling voor psoriasispatiënten worden ontwik-
keld. Deze moet worden gevalideerd in een prospec-
tief cohort. Door het vaststellen van deze optimale
concentratie is een stap gezet richting een rationeler
gebruik van biologics bij psoriasis vulgaris. Het ont-
wikkelen van een therapeutisch algoritme zal leiden
tot minder overbehandeling van patiënten en bespa-
ring op de zorgkosten.

SUMMARY

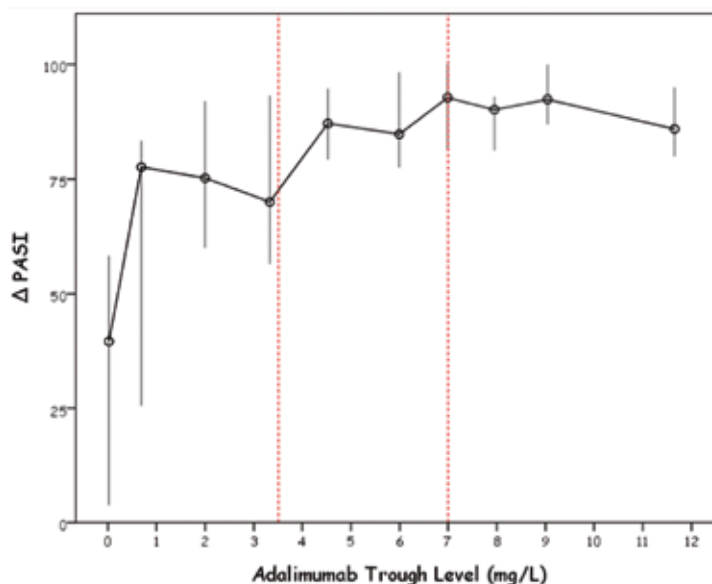
Adalimumab has proven to be effective in suppressing psoriasis disease activity and is administered in a standard dose. With this study, a therapeutic range for adalimumab trough levels was established in the treatment of plaque type psoriasis, leading to a more personalized treatment. We conducted a multicenter prospective daily practice observational cohort study in an academic hospital with affiliated secondary care hospitals in Belgium (cohort 1) and two academic hospitals in the Netherlands (cohort 2).

Both cohorts consist of adult patients treated with adalimumab for plaque type psoriasis. Cohort 1 (n=73) consists of patients who were being treated with adalimumab for more than 24 weeks until 401 weeks. In cohort 2 (n=62), serum samples were obtained between week 24 and 52 of treatment. Before start of adalimumab therapy and at time of serum sampling the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was determined.

By means of receiver-operator characteristics analyses with an Area Under the Curve of 0.756 (SD=0.046; 95% CI 0.666 to 0.847) and a sensitivity of 78% and a specificity of 70%, 3.51 mg/L was established as lower margin for the therapeutic range. By means of a concentration effect curve, 7 mg/L was established as the upper margin.

A therapeutic range of adalimumab trough levels of 3.51 mg/L to 7.00 mg/L, which corresponds to an optimal clinical effect was identified. In one third of patients it was observed that trough concentrations exceeded the therapeutic window. Based upon the established range, a funded therapeutic algorithm for adalimumab treatment for psoriasis patients can be developed and validated in a prospective patient cohort. By identifying this range a step has been taken towards a more rational use of biological

therapy in psoriasis. Developing a therapeutic algorithm will lead to less overtreatment of patients and savings on health care expenditure.



Figuur 1. De concentratie-effectcurve van het totale studiecohort.

Een adalimumab-concentratie van meer dan 7 mg/l heeft geen meerwaarde voor de klinische respons (rechter rode verticale stippellijn). De linker rode verticale stippellijn geeft de minimale waarde voor de optimale adalimumab-concentratie weer (3,51 mg/l), bepaald door middel van een 'receiver-operator'-analyse (niet afgebeeld in figuur). Elk punt in de curve geeft de gemiddelde adalimumab-concentratie van een groep patiënten weer, met gecorreleerde mediane Δ PASI-score. De verticale lijn door ieder punt geeft de interquartile-range weer.

Richtlijn Chronische urticaria

M.C. Urgert¹, A.C. Knulst²

¹ Aios dermatologie, UMC Groningen, destijds arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. A.C. Knulst

E-mail: a.c.knulst@umcutrecht.nl

Chronische urticaria is een veelvoorkomende aandoening waar tot nu geen NVDV richtlijn voor was ontwikkeld. Urticaria wordt gekenmerkt door het plotseling optreden van urticae (kwaddels), angio-oedeem of beide. Bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken wordt gesproken van chronische urticaria. Patiënten met chronische urticaria kunnen tegelijkertijd of na elkaar vele kwaddels ontwikkelen en hier dagelijks klachten van ondervinden. Het kan grote invloed hebben op de kwaliteit

van leven, zowel lichamelijk als emotioneel, en op de omgeving van de patiënt. De ziektelast van deze aandoening is dan ook niet gering.

Aanleiding om een Nederlandse richtlijn Chronische urticaria te ontwikkelen was het verschijnen van de Amerikaanse richtlijn en de internationale richtlijn betreffende (chronische) urticaria in 2014.^{1,2} In deze internationale richtlijnen worden verschillende stepped-caremodellen gepresenteerd voor de behandeling van chronische urticaria. Omalizumab, een relatief nieuw geneesmiddel is in februari 2014 in Europa geregistreerd voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). Dit middel, een monoklonaal antilichaam, laat in recent gepubliceerde gerandomiseerde trials goede resultaten zien voor de behandeling van CSU.^{3,7} Vanwege de relatief hoge kosten van dit middel, en de verschillende stepped-caremodellen in internationale richtlijnen, was de door de NVDV geïnstalleerde werkgroep van mening er goed aan te doen zelf een stepped-caremodel te ontwikkelen voor de behandeling van CSU.

Op initiatief van de NVDV is in het voorjaar van 2014 gestart met de voorbereidingen van de nieuwe richtlijn Chronische urticaria. Er werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met patiënten met chronische urticaria te maken hebben. Deelnemende verenigingen in de werkgroep zijn de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en het Nederlands Huisartsen genootschap (NHG). Er is geen patiëntenvereniging voor urticaria, vandaar dat Huidpatiënten Nederland (HPN) werd gevraagd om te zorgen voor iemand die de patiënten goed kan vertegenwoordigen.

Na het opstellen van een lijst met mogelijke uitgangsvragen is een zogenoemde stakeholderbijeenkomst belegd. Hiervoor werden behalve de bovengenoemde partijen ook Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en Nefarma uitgenodigd, als overkoepelende brancheorganisatie van respectievelijk zorgverzekeraars en farmaceutische bedrijven. Tijdens deze bijeenkomst werden de door de werkgroep opgestelde uitgangsvragen besproken en vastgesteld.

In deze richtlijn komt de stand van zaken omtrent de nomenclatuur van chronische urticaria aan bod. Waar voorheen werd gesproken over chronische idiopathische urticaria en fysische urticaria, worden tegenwoordig meer beschrijvende termen gebruikt: chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU).²

Ook de meetinstrumenten om de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven te bepalen worden in de richtlijn besproken. De afgelopen jaren zijn er verschillende ziektespecifieke meetinstrumenten ontwikkeld, één hiervan is de *Urticaria Activity Score* (UAS),

waarmee de ziekteactiviteit van chronische urticaria kan worden bepaald.⁸ Ook voor de kwaliteit van leven is een ziektespecifieke vragenlijst ontwikkeld: de *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL).⁹ In de richtlijn zullen aanbevelingen worden geformuleerd voor het gebruik van deze vragenlijsten.

Een belangrijke doelstelling van deze richtlijn is het presenteren van een stepped-caremodel voor de behandeling van CSU. Om tot een stepped-caremodel te komen zijn verschillende behandelmogelijkheden met behulp van uitgangsvragen beantwoord; niet-sederende antihistaminica, antileukotriënen, ciclosporine, omalizumab en systemische corticosteroiden komen aan bod. Ook staat de werkgroep stil bij behandelmogelijkheden die in de internationale richtlijn niet meer aan bod komen, zoals methotrexaat en dapson, én doet de werkgroep aanbevelingen over de behandeling van CSU bij kinderen. Ten slotte wordt de organisatie van zorg, met name de afstemming tussen de eerste en tweede lijn beschreven.

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is gebruikgemaakt van zowel de EBRO- als de GRADE-methode. Ook is kennis genomen van de internationale en Amerikaanse richtlijnen.^{1,2} Gekozen is om de therapeutische uitgangsvragen ciclosporine en omalizumab uit te werken volgens de GRADE-methode. Deze twee behandelopties worden uitgebreid geanalyseerd, vanwege discrepanties in de internationale richtlijnen én om als werkgroep een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de plaats van deze behandelmogelijkheden in het stepped-caremodel. Ook het feit dat de Europese richtlijn niet de GRADE-methode heeft gebruikt, maar de zogenoemde *SIGN level of evidence* heeft 'vertaald' naar GRADE, waarbij ze onderkennen dat daarmee niet alle onderdelen van de GRADE-methode aan bod komen, was voor de werkgroep reden om deze uitgangsvragen zelf geheel volgens de GRADE-methode uit te werken.¹⁰

Bij de GRADE-methode wordt wetenschappelijk bewijs beoordeeld aan de hand van uitkomstmaten, waarbij de methode veronderstelt dat de werkgroep in het beginstadium van de richtlijnontwikkeling uitkomstmaten vaststelt.¹¹ Voor de twee uitgangsvragen die volgens de GRADE-methode zijn uitgewerkt, zijn tijdens de stakeholdersbijeenkomst uitkomstmaten bepaald en vervolgens ingedeeld in kritieke, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten. De (patiëntrelevante) uitkomstmaten die zijn vastgesteld omvatten onder andere de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, bijwerkingen, complete respons en partiële respons.

Deze richtlijn zal digitaal beschikbaar worden voor iedereen; zo zal deze richtlijn op de website van de NVDV en de Richtlijnen database (www.richtlijnen database.nl) komen te staan. Daarnaast zal een aantal afgeleide producten worden gemaakt, zoals een samenvatting, indicatoren en een speciale 'pati-

entenversie'. Vervolgens zal de patiëntenfolder van de NVDV worden aangepast aan de richtlijn, zodra deze is uitgebracht. Ten slotte is het de bedoeling een e-learning urticaria te ontwikkelen.

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Omdat deze richtlijn modulair is opgebouwd, kan herziening op onderdelen eenvoudig plaatsvinden. In de toekomst zal deze richtlijn worden uitgebreid met aanvullende modules, bijvoorbeeld met betrekking tot de diagnostiek.

De conceptrichtlijn Chronische urticaria zal tijdens de dermatologedagen te Papendal 2015 gepresenteerd worden.

LITERATUUR

- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2014 Dec 11. doi: 10.1038/jid.2014.512. [Epub ahead of print]
- M□ynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
- Higgins J, Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook.

SAMENVATTING

In 2014 is gestart met de ontwikkeling van de nieuwe richtlijn Chronische urticaria. In deze multidisciplinaire richtlijn met de NVDV als initiatiefnemer, worden uitgangsvragen met behulp van zowel de EBRO- als GRADE-methode beantwoord. In de richtlijn wordt de nomenclatuur van chronische urticaria besproken. Tevens worden de verschillende vragenlijsten om de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven bij patiënten met chronische spontane urticaria (CSU) te bepalen besproken. De behandeling van CSU, en het presenteren van een stepped-caremodel, heeft een belangrijke plaats in deze richtlijn. Ook komt de organisatie van zorg aan bod. Naast deze richtlijn worden afgeleide producten ontwikkeld, zoals een patiëntenversie en een samenvatting.

TREFWOORDEN

richtlijn – chronische urticaria – nomenclatuur – (stepped-care)behandeling – chronische spontane urticaria

SUMMARY

The development of the new Dutch guideline on chronic urticaria started in 2014. In this multidisciplinary guideline, initiated by the NVDV, evidence for predefined outcomes were assessed using the EBRO and GRADE

approach. This guideline discusses the nomenclature of CSU. In addition the guideline reviews the questionnaires designed to assess disease activity and quality of life in chronic spontaneous urticaria (CSU). The therapeutic options for chronic spontaneous urticaria and a treatment algorithm are also presented in the guideline. Furthermore, it discusses the collaboration between secondary care and general practitioners. In addition to this guideline, a patient version of this guideline and a summary will be developed in the near future.

KEYWORDS

guideline – chronic urticaria – classification – treatment (algorithm) – chronic spontaneous urticaria

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, lezingen, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab.

Nomenclatuur en score-systemen chronische urticaria

M.C. Urgert¹, M.T. van den Elzen², R.A. Tupker³, S.M. Franken⁴, E.J. van Zuuren⁵, A.C. Knulst⁶

- ¹ Aios dermatologie, UMC Groningen, destijds arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht
- ² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. A.C. Knulst

E-mail: a.c.knulst@umcutrecht.nl

NOMENCLATUUR VAN CHRONISCHE URTICARIA: EEN UPDATE

Het spectrum van klinische manifestaties van verschillende urticariasubtypen is breed. Bovendien kunnen twee of meer verschillende subtypen urticaria bij een patiënt naast elkaar bestaan. Waar we voorheen spraken over chronische idiopathische urticaria (CIU) en fysische urticaria, worden tegenwoordig meer beschrijvende termen voor chronische urticaria gebruikt: chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU).¹ Van CSU wordt gesproken als de klachten niet worden geïnduceerd door specifieke triggers. In de nieuwe classificatie gepresenteerd in de internationale richtlijn wordt CSU verdeeld in chronische urticaria van bekende of onbekende oorzaak. Een bekende oorzaak is bijvoorbeeld autoreactiviteit, hoewel de klinische relevantie hiervan niet bekend is. De recente Amerikaanse richtlijn spreekt echter nog steeds van CIU wanneer de onderliggende oorzaak niet bekend is, ook in het geval van chronische urticaria met autoantilichamen.² CINDU omvat de diverse vormen van fysische urticaria (symptomatisch dermatografisme, koude-urticaria, drukurticaria, urticaria solaris, warmte-urticaria en vibratoire urticaria), cholinerge urticaria, contacturticaria en aquagene urticaria. In de nieuwe classificatie van urticaria blijft het onderscheid tussen acuut en chronisch onveranderd, waarbij er op basis van algeme-

ne consensus sprake is van chronische urticaria bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken.

SCORESYSTEMEN ZIEKTEACTIVITEIT

Een ziektespecifiek instrument om de ziekteactiviteit van CSU te bepalen is de *Urticaria Activity Score* (UAS).³ De UAS wordt gedurende één week dagelijks retrospectief bepaald, waarbij twee cijfers worden gegeven tussen 0 en 3, één voor het aantal urticae en één voor de mate van jeuk. De totaalscore van een week (de UAS7) kan oplopen tot 42 (gepresenteerd in het NTDV, december 2014). De *Minimal Important Difference* (MID) voor deze vragenlijst is vastgesteld op 9,5-10,5.⁴ De MID is het kleinste verschil in score dat door patiënten als voldoende verbetering wordt beschouwd om verandering in behandeling te verantwoorden. Ook een gemodificeerde vragenlijst van de UAS7 die in Amerika wordt gebruikt, waarbij klachten en symptomen tweemaal daags worden beoordeeld, is gevalideerd.⁴ Deze UAS zou aanvullende informatie geven wanneer patiënten alleen overdag of 's nachts klachten hebben, hoewel voor het berekenen van de totale weekscore gebruik wordt gemaakt van het gemiddelde van de twee scoremomenten per dag.

Voor angio-oedeem is de Angio-oedeem Activiteit Score beschikbaar (AAS).⁵ De vragenlijst bevat één tot vijf items: bij ontbreken van zwelling wordt slechts één item ingevuld, in geval van zwelling worden alle vijf items gescoord. De totaalscore kan oplopen tot vijftien punten. De MID voor de AAS is vastgesteld op 6,6-8,8.⁵ Weller et al. geven aan dat het invullen van de AAS minder dan een minuut per keer duurt.⁵

Gecombineerde vragenlijsten voor zowel ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, als medicatiegebruik zijn de *Urticaria Control Test* (UCT) en de *Urticaria Severity Score* (USS). De UCT is een beknopte vragenlijst bestaande uit vier vragen (figuur 1). De test kan worden gebruikt om retrospectief de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven van de afgelopen vier weken te bepalen, en is toe te passen bij zowel patiënten met CSU, CINDU als angio-oedeem.⁶ De USS is eveneens een gevalideerde scorelijst die klinische verschijnselen en symptomen met vragen over medi-

catiegebruik en kwaliteit van leven combineert⁷, net als de UCT. De USS bestaat uit negen onderdelen en beslaat een retrospectieve periode van één week.

Wanneer de ziekteactiviteit al vóór aanvang van de behandeling wordt gemeten, kan het effect van therapie worden geëvalueerd. Belangrijk in de keuze voor een bepaalde vragenlijst zijn tijdsduur, compliantie en gemak voor zowel patiënt als arts. In de internationale richtlijn wordt de UAS7 van Mlynek et al. aanbevolen waarbij klachten eenmaal per dag gedurende één week worden bepaald, omdat dit praktischer is en mogelijk leidt tot een betere compliantie.¹ Dit is dan ook de versie die voor de Nederlandse patiëntenpopulatie gevalideerd wordt. De vragenlijsten kunnen voorafgaand aan een vervolgsconsult reeds worden ingevuld door de patiënt, waardoor de tijdsinvestering tijdens een consult tot een minimum kan worden beperkt. De UAS kan niet worden gebruikt bij de induceerbare vormen van urticaria aangezien bij die vormen de ziekteactiviteit te zeer beïnvloed kan zijn door de mate waarin symptomen vermeden kunnen worden. De AAS kan een waardevolle toevoeging zijn voor patiënten met symptomen van angio-oedeem.

SCORESYSTEMEN KWALITEIT VAN LEVEN

Voor zowel CSU als angio-oedeem zijn nu naast algemene vragenlijsten ook ziektespecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijsten ontwikkeld en gevalideerd: CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life*) en AE-QoL (*Angio Edema Quality of Life*).

De CU-Q2oL is ontwikkeld door Baiardini et al.⁸ Deze vragenlijst werd oorspronkelijk ontwikkeld in de Italiaanse taal. Het bestaat uit 23 vragen, verdeeld over 6 dimensies (jeuk, zwelling, invloed op dagelijks leven, slapeloosheid, beperkingen in dagelijks leven, zorgen over uiterlijk). De antwoorden zijn gegradueerd volgens een likertschaal (0-5) waardoor de totaalscore 115 punten bedraagt. De vragenlijst is inmiddels vertaald en gevalideerd in verschillende talen. Vooral in de Duitse versie is het validatieproces goed beschreven.⁹ De CU-Q2oL heeft betekenis op de laatste 2 weken voorafgaand aan het moment van invullen.

De AE-QoL beslaat 17 vragen met een totaalscore van 85, handelend over de laatste 4 weken, verdeeld over 4 dimensies (functioneren, vermoeidheid/gemoedstoestand, angsten/schaamte en eten).¹⁰ Gemiddeld duurt het vijf minuten voor patiënten om de vragenlijsten CU-Q2oL en AE-Q2oL in te vullen en is bij het invullen geen hulp nodig.^{8,10} De MID van zowel de CU-Q2oL als de AE-QoL moet nog vastgesteld worden, waardoor de klinische relevantie van een scoreverbetering momenteel nog moeilijk te duiden is. Een ander nadeel van de CU-Q2oL is het feit dat op dit moment nog geen waardering wordt toegekend aan graderingen binnen het scorebereik, met andere woorden; bij welke score is er sprake van een lage kwaliteit van leven en wat zijn normale waarden?

Urticaria Controle Test

Naam: _____ Datum: ____ - ____ - ____

Geboortedatum: ____ - ____ - ____

Inleiding: U hebt last van netelroos (urticaria). Aan de hand van de volgende vragen willen we uw huidige gezondheidssituatie in kaart brengen. Leest u elke vraag alstublieft goed door en kruist u vervolgens van de vijf antwoordmogelijkheden het antwoord aan dat het *meest* op u van toepassing is. Kijkt u daarbij alleen naar de situatie zoals die in de afgelopen 4 weken is geweest. Denk niet te lang na voordat u antwoord geeft en vergeet niet *alle* vragen te beantwoorden. Gelieve bij elke vraag maar *één* antwoord aan te kruisen.

1. In welke mate hebt u de afgelopen 4 weken onder lichamelijke klachten van de urticaria (jeuk, kwaddels/galbulten en/of zwellingen) geleden?

☐ enorm ☐ behoorlijk ☐ redelijk ☐ nauwelijks ☐ helemaal niet

2. In welke mate is uw kwaliteit van leven in de afgelopen 4 weken vanwege de urticaria beïnvloed?

☐ enorm ☐ behoorlijk ☐ redelijk ☐ nauwelijks ☐ helemaal niet

3. Hoe vaak is de behandeling in de afgelopen 4 weken onvoldoende geweest om uw klachten van de urticaria onder controle te krijgen?

☐ zeer vaak ☐ vaak ☐ af en toe ☐ zelden ☐ nooit

4. Hoe goed had u uw urticaria in de afgelopen 4 weken in het algemeen onder controle?

☐ helemaal niet ☐ nauwelijks ☐ redelijk ☐ goed ☐ volledig

Figuur 1. De Urticaria Control Test (UCT)⁶, met toestemming van de auteurs en Moxie GmbH.

De dermatologiespecifieke vragenlijst Dermatology Quality of Life Index (DLQI), bestaande uit tien vragen voor het bepalen van de kwaliteit van leven bij patiënten met een dermatologische aandoening. De DLQI is niet speciaal ontwikkeld voor chronische urticaria. De DLQI geeft informatie over de kwaliteit van leven van de voorgaande week. In de studie van Lennox et al. is de DLQI als uitkomstmaat voor de kwaliteit van leven bij patiënten met CSU gevalideerd.¹¹ De MID voor de DLQI bij chronische urticaria werd vastgesteld op 2,24-3,10.¹² Er zijn aanwijzingen dat de DLQI minder sensitief is voor het detecteren van veranderingen in kwaliteit van leven bij patiënten met chronische urticaria dan de CU-Q2oL.^{11,13} Voor een volledig beeld van de ziekte-last van patiënten met CSU kan zowel de ziekteactiviteit als de kwaliteit van leven worden bepaald.

Bovenstaande vragenlijsten UAS7, AAS, UCT, CU-Q2oL en AE-Q2oL worden op dit moment in het UMC Utrecht gevalideerd in de bijbehorende patiëntengroepen.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
3. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.

4. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, and Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
5. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
6. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72.
7. Jariwala SP, Moday H, de Asis ML, et al. The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:475-82.
8. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
9. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64: 927-36.
10. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
11. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:142-6.
12. Shikhar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:36.
13. Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, et al. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment. *Arch Dermatol* 2011;147:1221-3.

SAMENVATTING

In afwachting van de definitieve richtlijn Chronische urticaria wordt in dit artikel alvast een overzicht gegeven betreffende de nomenclatuur en scoresystemen. Voor de classificatie van chronische urticaria worden tegenwoordig meer beschrijvende termen gebruikt: chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU). Het onderscheid tussen acuut en chronisch, waarbij er op basis van algemene consensus sprake is van chronische urticaria bij continue of terugkerende klachten van urticae en/of angio-oedeem gedurende meer dan zes weken, blijft onveranderd. Naast algemene vragenlijsten om de ziekteactiviteit en kwaliteit van leven van patiënten met CSU te bepalen zijn tegenwoordig ziektespecifieke scoresystemen beschikbaar: voor de ziekteactiviteit zijn dit de Urticaria Activity Score (UAS) en de Angio-oedeem Activity Score (AAS). Om de kwaliteit van leven te bepalen zijn de CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life) en AE-QoL (Angio Edema Quality of Life) beschikbaar. Gecombineerde vragenlijsten voor zowel ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, als medicatiegebruik zijn de Urticaria Control Test (UCT) en de Urticaria Severity Score (USS). In de richtlijn worden aanbevelingen over het gebruik van deze scoresystemen gedaan.

TREFWOORDEN

chronische urticaria – nomenclatuur – scoresystemen/vragenlijsten – ziekteactiviteit – kwaliteit van leven

SUMMARY

The Dutch Guideline on urticaria is currently being developed. Whilst awaiting the guideline, this article

already discusses the classification and score system. Chronic urticaria is defined as the occurrence of spontaneous wheals, angioedema or both for a period of at least six weeks. In the current classification, chronic urticaria is divided into chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CINDU). Several disease-specific questionnaires have been developed to assess patient-reported outcomes measures: the Urticaria Activity Score (UAS) and the Angioedema Activity Score (AAS) to assess disease activity, and the CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life) and AE-QoL (Angio Edema Quality of Life) to assess quality of life. Disease specific questionnaires to assess disease activity, quality of life and use of medication in patients with CSU and/or CINDU are the Urticaria Control Test (UCT) and the Urticaria Severity Score (USS). The guideline on chronic urticaria will provide recommendations on the use of these score systems.

KEYWORDS

chronic urticaria – classification – scoring systems/questionnaires – disease activity – quality of life

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, lezingen, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab.

Ron Tupker: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal.

Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met corticosteroiden

S.M. Franken

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
S.M. Franken
VU medisch centrum
Afdeling Dermatologie
De Boelelaan 1118
1081 HV Amsterdam
E-mail: s.franken@vumc.nl*

Hoewel systemische corticosteroiden veelvuldig worden gegeven bij patiënten met chronische spontane urticaria, zijn er slechts weinig gedegen onderzoeken verricht naar de effectiviteit hiervan in deze groep patiënten.

Slechts één studie keek met name naar de effectiviteit van systemische corticosteroiden bij patiënten met chronische urticaria. Dit onderzoek vond plaats in een retrospectieve ongecontroleerde studie.¹ Hierin werd een cohort van 750 patiënten met chronische spontane urticaria behandeld met orale antihistaminica. 90 patiënten met onvoldoende respons op behandeling met antihistaminica alleen, behandeld met een kuur van 10 dagen prednison in afbouwdosering. 47% hiervan was vier weken na staken van deze kuur nog klachtenvrij. De non-responders kregen nogmaals eenzelfde kuur aangeboden, waarna 9% alsnog klachtenvrij raakten.

Verskillende studies hadden als secundaire parameters de activiteitscore van urticaria. Dit was het geval bij de studies van Paradis et al. en Grattan et al.^{3,2,3} De studie van Augey et al. keek juist naar de effecten van staken met systemische corticosteroiden bij chronische spontane urticaria.⁴

Paradis et al. gaven negentien patiënten met chronische idiopathische urticaria in een dubbelblinde gerandomiseerde studie zeven dagen 32 mg methylprednison waarna er via de skin *chamber*-techniek werd gekeken naar de hoeveelheid vrijgekomen histamine en histamine-releasing-factor. Tijdens deze studie hielden patiënten echter ook

een urticaria activiteitscore bij waarbij een significante daling werd gezien van de score na zeven dagen prednison ten opzichte van de placebogroep. Acht van de tien patiënten bemerkten al na 48 uur verbetering, twee ondervonden geen enkele verbetering bij gebruik van methylprednison. Er werd echter niet gekeken naar recidieven na staken van de therapie, omdat de studie opgezet is met een ander doel dan bewijzen van de effectiviteit van systemische corticosteroiden bij chronische spontane urticaria.

In de studie van Grattan et al. werden zeven chronische urticaria (exclusie van voornamelijk fysische factoren of vasculitis) patiënten gevraagd om een UAS bij te houden.³ Op dag 2 van de studie startten zij met loratadine en op dag 12 van deze 14-daagse studie startten zij met prednisolon 0,5mg/kg, maximaal 40 mg. Er werd hierbij een significante daling van de UAS gezien bij het gebruik van loratadine maar ook een verdere daling na toevoegen van prednison gedurende drie dagen. In deze studie werd ook gekeken naar de effecten van prednisolon op de hoeveelheid basofielen, lymfocyten en eosinofielen in chronische-urticariapatiënten. Ook in deze studie is niet gekeken naar recidieven na staken van de therapie.

Augey et al. hebben in een prospectieve studie de impact bestudeerd van het stoppen met systemische corticosteroiden en het vermogen de ziekte vervolgens onder controle te houden zonder corticosteroiden bij zeventien patiënten met verschillende vormen van CU die 3-30 dagen per maand orale corticosteroiden gebruikten.⁴ 47% had een kortdurende verslechtering van symptomen na het stoppen van orale corticosteroiden, 35% had een complete remissie bij twaalf maanden en 47% had een partiële remissie met alleen behandeling met antihistaminica.

De evidence voor het gebruik van systemische corticosteroiden is beperkt. Aangezien deze middelen al sinds jaar en dag op de markt zijn, ontbreken goede RCT's die de effectiviteit van deze middelen tonen.

Klinische ervaring leert echter dat deze middelen over het algemeen effectief zijn bij patiënten met chronische spontane urticaria. Hoewel systemische corticosteroiden effectief en goedkoop lijken, is het bijwerkingenprofiel bij langdurig gebruik dusdanig dat in de EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-richtlijn⁵ alleen een plaats wordt gevonden voor systemische corticosteroiden bij kortdurend gebruik, zoals bij een exacerbatie van anders stabiele klachten.

LITERATUUR

1. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:386-90.
2. Paradis L, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J.
3. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:337-41.
4. Augéy F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:21-5.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.

SAMENVATTING

Ten behoeve van de Nederlandse richtlijn Chronische spontane urticaria is een search gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van systemische corticosteroiden bij dit ziektebeeld.

In dit artikel wordt kort de evidence besproken die aan deze therapeutische optie ten grondslag ligt. Helaas ontbreken grote, gerandomiseerde, prospectieve studies, maar laten kleinere, niet gecontroleerde studies een gunstig effect zien.

TREFWOORDEN

chronische spontane urticaria – systemische corticosteroiden – therapie

Effects of systemic corticosteroids on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Allergy 1996;26:815-20.

SUMMARY

For the Dutch guideline on chronic spontaneous urticaria a search was performed on the efficacy and safety of systemic corticosteroids in this disease.

In this article the evidence for this therapeutic option is briefly discussed. Unfortunately large, randomized, prospective studies are not available, but smaller uncontrolled studies show a beneficial effect.

KEYWORDS

chronic spontaneous urticaria – systemic corticosteroids – therapy

Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met ciclosporine

M.B.A. van Doorn¹, M.C. Urgert², M.T. van den Elzen³, R.A. Tupker⁴, A.C. Knulst⁵, E.J. van Zuuren⁶

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

³ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. M.B.A. van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl

Ciclosporine A (CsA) is een calcineurineremmer, een cyclisch peptide bestaande uit elf aminopeptiden met een immunosuppressief effect. De immu-

nosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-celcytokinegenen. Naast de remming van interleukine-2 (IL-2), is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha- en IFN-gamma-expressie beschreven. CsA is in Nederland onder andere geregistreerd voor de behandeling van psoriasis en ernstig constitutioneel eczeem. CsA is niet geregistreerd voor chronische urticaria.

In dit artikel wordt ciclosporine besproken als therapeutische optie voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). De uitgangsvragen (zie verder) zijn uitgewerkt volgens de GRADE-methode om als werkgroep een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de plaats van deze behandelmogelijkheid in het stepped-caremodel voor de behandeling van patiënten met CSU.^{1,2}

METHODE

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials), Embase, Medline en Web of Science. De search leverde 374 artikelen op. Studies die voldeden aan de vooraf bepaalde inclusiecriteria werden meegenomen in de beoordeling. Alleen studies over de behandeling van patiënten met chronische spontane of idiopathische urticaria werden geïncludeerd. Van de bruikbare literatuur is vervolgens een tweede selectie gemaakt op basis van de 'piramide van bewijs'. Hierbij werd eerst gekeken naar systematische reviews en meta-analyses, vervolgens naar gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCT's), en vervolgens naar observationele studies. Op basis van de beschikbare literatuur is ervoor gekozen alleen de RCT's en grote observationele studies met meer dan honderd patiënten verder te analyseren.

Deze uitgangsvraag werd uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. De vooraf bepaalde uitkomstmaten die zijn gebruikt: verbetering van ziekteactiviteit (kritieke uitkomstmaat), verbetering kwaliteit van leven (kritiek), proportie patiënten met bijwerkingen (kritiek), proportie patiënten met complete respons (belangrijke uitkomstmaat), proportie patiënten met partiële respons (belangrijk), angio-oedeemvrije dagen (belangrijk) en proportie patiënten met remissie binnen een maand (minder belangrijke uitkomstmaat).

RESULTATEN

Vier studies met in totaal 369 patiënten zijn geïncludeerd.³⁻⁶ In de literatuur zijn twee RCT's gevonden die de effectiviteit en veiligheid van CsA bij patiënten met CSU hebben onderzocht.^{3,4} Dit zijn beide gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studies. In de studie van Grattan et al. werd een vaste dosering van CsA 4,0 mg/kg/dag als add-on bij cetirizine 20 mg 1dd vergeleken met placebo gedurende 4 weken, bij

30 patiënten met chronisch idiopathische urticaria CIU en persisterende klachten ondanks behandeling met een reguliere dosis antihistaminica. Alleen patiënten met een positieve autologe serum *skin test* (ASST) werden geïncludeerd. Non-responders kregen na 4 weken behandeling nog 4 weken open-labelbehandeling met CsA aangeboden.³ In de studie van Vena et al. werden 3 studiearmen met elkaar vergeleken; 1) CsA gedurende 16 weken, 2) CsA gedurende 8 weken en placebo gedurende 8 weken en 3) placebo gedurende 16 weken. De studiepopulatie betrof 99 patiënten met CIU met persisterende klachten ondanks behandeling met cetirizine 10 mg/dag. In deze studie werd cetirizine 10 mg/dag als comedicatie gegeven. CsA werd in deze studie in een afbouwschema gegeven waarbij werd gestart met een dosering van 5 mg/kg/dag en werd afgebouwd tot 3 mg/kg/dag. Patiënten konden worden behandeld met noodmedicatie indien de symptomen persisteerden.⁴

Twee grote observationele studies zijn de studies van Kessel et al. en Colombo et al.^{5,6} In beide studies betreft het 120 patiënten met CIU en persisterende klachten ondanks behandeling met reguliere dosis antihistaminica. In de studie van Kessel et al. werden de patiënten gedurende 3 maanden behandeld met 3 mg/kg/dag CsA met vervolgens een afbouwschema.⁵ De follow-upduur was 1 tot 12 jaar. Als noodmedicatie mochten H1-antihistaminica worden gebruikt, waarbij het onduidelijk is welke antihistaminica en welke doseringen waren toegestaan. In de Italiaanse multicenter studie van Colombo et al. werd CsA gedurende 6 maanden eveneens in afbouwschema gegeven, waarbij patiënten initieel werden behandeld met 5±1 mg/kg/dag CsA en dit werd afgebouwd tot 3±1 mg/kg/dag.⁶

De werkgroep is van mening dat de RCT's een onduidelijk³ en hoog⁴ risico op bias hebben. De observationele studies hebben beide een hoog risico op bias.^{5,6} Alle kritieke uitkomstmaten werden volgens de GRADE-methode beoordeeld als matige of lage kwaliteit van bewijs, waardoor de algehele kwaliteit van bewijs laag is.

Vanwege het kleine aantal studies dat dezelfde uitkomsten heeft bekeken was het niet mogelijk om de data van de uitkomsten van de geïncludeerde studies te poolen.

De verbetering van de ziekteactiviteit in vergelijking met baseline werd met behulp van de UAS7 (range 0-42) in één van de geïncludeerde studies bepaald bij 30 patiënten, waarvan 20 patiënten in de interventiegroep³. Gemiddeld was de UAS7 10,4 punten lager na vier weken behandeling met CsA dan na behandeling met placebo (MD -10,4, 95%CI -17,33 tot -3,47, P = 0,003). De minimal important difference (MID) van de UAS7 ligt tussen de 9,5 en 10,5).⁷ Een verschil van -10,4 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering. In de studie van Vena et al. werd een reductie in de Breneman score ver-

meld van 62,5% na behandeling met CsA en 23,3% na behandeling met placebo.⁴ Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de *mean difference* te berekenen.

In één RCT werd de verbetering in de kwaliteit van leven in vergelijking tot de baseline bepaald bij 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo) aan de hand van het percentage verbetering in de DLQI (range 0-100).⁴ Na behandeling met CsA was de verbetering gemiddeld 34,1% hoger dan na behandeling met placebo. Het was niet mogelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval en de *mean difference* te berekenen.

Het aantal bijwerkingen tijdens de behandeling is in een van de geïncludeerde RCT's geanalyseerd bij 66 patiënten (31 CsA, 35 placebo).⁴ In de interventiegroep kwamen bij 20/31 (64,5%) patiënten bijwerkingen voor, in de placebogroep was dit bij 16/35 (45,7%) van de patiënten. Dit geeft op basis van deze ene studie een relatief risico (RR) van 1,41 op het optreden van bijwerkingen (95% CI 0,9 tot 2,2; $P = 0,1296$). In deze studie werd door 2 personen ernstige bijwerkingen gerapporteerd (pijn op de borst en acute gastro-enteritis) in de patiënten die met CsA behandeld werden. Eén observationele studie rapporteerde een veel lagere incidentie van bijwerkingen tijdens de behandeling met CsA, namelijk in 21/120 (17,5%) van de patiënten.⁶ In deze studie vielen 2 patiënten uit door het optreden van bijwerkingen (hypertensie en misselijkheid). Veelvoorkomende bijwerkingen waren hypertensie, hoofdpijn, maag-darmklachten (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), duizeligheid, paresthesie en een verhoogd serum creatinine. Ook het optreden van tremor en spierkramp werd gerapporteerd. In de observationele studie van Kessel et al. vielen 20/120 (16,5%) patiënten uit vanwege bijwerkingen (buikpijn, diarree, hoofdpijn en neuropathie).⁵

Complete respons (gemeten met behulp van een totale symptoomscore volgens Breneman van 0) is bepaald in één van de geïncludeerde observationele studies met 120 patiënten.⁵ Bij 30% (30/100 [per protocolanalyse]) werd na 12 weken behandeling met CsA een complete respons bereikt.

De uitkomstmaat partiële respons (gedefinieerd als de reductie in UAS7 tot < 25% in vergelijking met de baseline) is in een van de geïncludeerde RCT's bepaald bij 30 patiënten, waarvan 20 patiënten behandeld zijn met CsA.³ Bij 8/20 (40%) patiënten in de interventiegroep en 0/10 (0%) in de placebogroep werd een partiële respons bereikt.³ Het relatieve risico op het bereiken van een partiële respons is op basis van deze ene studie 8,90 (95% CI 0,57 tot 140,31; $P = 0,12$). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door de kleine studiepopulatie echter extreem breed. Eén van de observationele studies rapporteerde een partiële respons bij 32/100 (32%) patiënten.⁵

Het aantal angio-oedeemvrije dagen werd in geen van de geïncludeerde studies onderzocht.

De proportie patiënten met remissie binnen 1 maand werd in 1 van de geïncludeerde RCT's onderzocht.³ De onderzoekers rapporteerden een partiële respons binnen 1 maand bij 8/20 (40%) patiënten in de interventiegroep en 0/10 (0%) in de placebogroep.³ Het relatieve risico is op basis van deze ene studie 8,90 (95%CI 0,57 tot 140,31; $P = 0,12$). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is door de kleine studiepopulatie echter extreem breed.

KOSTEN

De geneesmiddelenkosten van ciclosporine liggen rond de € 2,74-2,93 uitgaande van 100 mg/dag, en rond de € 8,23-8,78 uitgaande van 300mg/dag.⁸ De werkgroep is zich ervan bewust dat daarnaast de indirecte kosten aanzienlijk kunnen zijn. Voorbeelden van indirecte kosten zijn kosten van controles en kosten gerelateerd aan eventuele bijwerkingen en de behandeling daarvan, de gevolgen voor het functioneren van patiënten, en de indirecte kosten voor de maatschappij. De precieze hoogte van deze kosten is echter moeilijk in te schatten.

DISCUSSIE EN OVERIGE OVERWEGINGEN

De algehele kwaliteit van bewijs in de studies gebaseerd op de kritieke uitkomstmaten is laag, door overwegend kleine RCT's en observationele studies met een onzeker tot hoog risico op bias. Er is matige kwaliteit van bewijs dat de behandeling met ciclosporine leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit en een lage kwaliteit van bewijs voor verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Er is tevens een lage kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met ciclosporine niet verschilt van behandeling met placebo. Bekende nadelige effecten die overwogen dienen te worden zijn de potentiële bijwerkingen zoals hypertensie en nierfunctiestoornissen (> 10%), die soms behandeling behoeven (ref: 1B-tekst ciclosporine) en de noodzaak voor frequente policonroles. De behandelend dermatoloog dient zich er ook van bewust te zijn dat de therapietrouw mogelijk wordt verminderd door het moeten innemen van veel, grote tabletten en dat de frequente bloedcontroles voor sommige patiënten bezwaarlijk kunnen zijn. Alhoewel de bijwerkingen niet onaanzienlijk zijn, is de werkgroep van mening dat bij sommige patiënten de gunstige effecten de nadelige kunnen overtreffen.

LITERATUUR

1. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versie 5.1.0 Laatste update maart 2011. The Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.*
2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Laatste update oktober 2013. The GRADE Working Group, 2013. Beschikbaar via www.guidelinedevelopment.org/handbook.*

3. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
4. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
5. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
6. Colombo D, Di Pietro A. Efficacy and tolerability of cyclosporine microemulsion in chronic idiopathic urticaria. An Italian multicentre collaborative study. *J Plast Dermatol* 2006;2:5-10.
7. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
8. www.medicijnkosten.nl, december 2014.

SAMENVATTING

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische Urticaria is het introduceren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelbaarheid met ciclosporine (een systemische calcineurineremmer met een immunosuppressief effect) bij CSU besproken. Deze behandelbaarheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode met uitkomstmaten gericht op onder andere ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, bijwerkingen, complete respons en partiële respons. Er werden vier studies geïncludeerd en geëvalueerd waaronder twee gerandomiseerde studies en twee observationele studies. Het risico op bias varieerde van onzeker tot hoog risico. De algehele kwaliteit van bewijs werd beoordeeld als laag. Er is matige kwaliteit van bewijs dat de behandeling met ciclosporine leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit en een lage kwaliteit van bewijs voor verbetering van kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Er is tevens een lage kwaliteit van bewijs dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met ciclosporine niet verschilt van behandeling met placebo.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – ciclosporine – Neoral – therapie

SUMMARY

The Dutch guideline Chronic Urticaria aims to introduce a stepped-care model for the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU). In this manuscript cyclosporin is discussed as potential treatment option. Cyclosporin is a systemic calcineurin inhibitor with immunosuppressive properties. We have used the GRADE approach to assess several outcome measures with regards to cyclosporin,

including disease activity, quality of life, adverse events, and complete and partial response. We have included and evaluated four studies among which two randomised controlled trials and two observational studies. The risk of bias varied from unclear to high risk and the overall quality of the evidence was considered to be low. Treatment with cyclosporin resulted in improvement of disease activity based on moderate quality of the evidence. Furthermore, cyclosporin improved quality of life (low quality evidence). There is low quality of evidence that the **percentage** of patients suffering from adverse events after treatment with cyclosporin was **not statistically different from patients treated with placebo**.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – cyclosporin – Neoral – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Martijn van Doorn: Sprekersfees ontvangen van Novartis, lid nationale medische adviesraad omalizumab en sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad. Mignon van den Elzen: Sprekersfees ontvangen van Novartis, sponsoring ontvangen van Novartis voor opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab. Ron Tupker: lid nationale medische adviesraad omalizumab. André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab, sprekersfees ontvangen van Novartis.

Nederlandse richtlijn Chronische urticaria – behandeling met omalizumab

M.T. van den Elzen¹, M.C. Urgert², M.B.A. van Doorn³, R.A. Tupker⁴, A.C. Knulst⁵, E.J. van Zuuren⁶

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

² Arts-onderzoeker, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. M.T. van den Elzen

E-mail: melzen3@umcutrecht.nl

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische Urticaria is het presenteren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelmogelijkheid omalizumab besproken. Deze behandelmogelijkheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode, vanwege de eerdergenoemde discrepanties in de internationale richtlijnen, gemodificeerde methode die in de Europese richtlijn is gebruikt én om als werkgroep een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de plaats van deze behandelmogelijkheden in het stepped-caremodel.^{1,2}

Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE). Omalizumab blokkeert de binding van IgE aan de hoogaffiene IgE-receptor (FcεRI) op het oppervlak van onder andere, mastcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor neemt de hoeveelheid vrije IgE die beschikbaar is af, en wordt de receptorexpressie verminderd. Het precieze werkingsmechanisme is echter niet volledig opgehelderd. Sinds februari 2014 is omalizumab in Europa geregistreerd als aanvullende therapie voor de behandeling van CSU bij volwassen en adolescente (12 jaar en ouder) patiënten

die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica.

METHODE

Voor deze uitgangsvraag is een systematische search verricht in de databases PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials. De search leverde 160 artikelen op uit PubMed en 20 uit Cochrane. Alleen studies over de behandeling van patiënten met chronische spontane of idiopathische urticaria werden geïnccludeerd. Op basis van de beschikbare literatuur is gekozen alleen de gerandomiseerde, gecontroleerde studies te includeren.

De volgende vooraf bepaalde uitkomstmaten werden vastgesteld: verbetering van ziekteactiviteit (kritieke uitkomstmaat), verbetering van kwaliteit van leven (kritiek), proportie patiënten met bijwerkingen (kritiek), proportie patiënten met complete respons (belangrijke uitkomstmaat), proportie patiënten met partiële respons (belangrijk), proportie angio-oedeemvrije dagen (belangrijk) en proportie patiënten met remissie binnen een maand (minder belangrijke uitkomstmaat).

RESULTATEN

Er werden 5 studies met in totaal 1116 patiënten geïnccludeerd die de veiligheid en effectiviteit van omalizumab bij patiënten met CSU hebben onderzocht.³⁻⁷ Alle studies zijn dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase II- en fase III-RCTs waarbij patiënten werden geïnccludeerd die matige tot ernstige CSU hadden ondanks behandeling met H1-antihistaminica, al dan niet gecombineerd met leukotriënenantagonisten en/of H2-antihistaminica. Zij werden gedurende 4 tot 24 weken iedere 4 weken aanvullend behandeld met omalizumab in vaststaande doseringen (150 of 300 mg)⁵⁻⁷ of individueel bepaalde doseringen (75-375 mg).^{3,4} In één van de studies werden alleen CSU-patiënten geïnccludeerd met IgE-antilichamen tegen thyroïdperoxidase (TPO).⁴

De werkgroep is van mening dat al deze studies een laag risico op bias hebben. De kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methodiek was voor iedere uitkomstmaat hoog, zodat de algehele kwaliteit van bewijs voor behandeling met omalizumab hoog is. Voor de meta-analyses zijn alleen de data van 300 mg en 75-375 mg omalizumab gepoold, waardoor het aantal patiënten per analyse kan afwijken van het totale aantal geïncludeerde patiënten.

Alle 5 studies hebben de ziekteactiviteit in vergelijking met de baseline onderzocht in 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo) middels de urticaria activiteitscore (UAS7).⁸ Gemiddeld was de UAS7 na behandeling 11,58 punten lager in de omalizumab 300 mg-groep dan in de placebogroep (*mean difference* (MD) -11,58, 95%CI -13,39 tot -9,77; $P < 0,00001$). De *minimal important difference* (MID) van de UAS7 ligt tussen de 9,5 en 10,5. Een verschil van -11,58 is hiermee dus een klinisch relevante verbetering.⁹

4 studies hebben de kwaliteit van leven in vergelijking met de baseline bepaald in 703 patiënten (439 omalizumab en 264 placebo) middels de *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL, range in score 0-115). De CU-Q2oL was na de behandeling met omalizumab 300 mg gemiddeld 13,12 punten lager dan na de behandeling met placebo (MD -3,12, 95% CI -16,3 tot -9,95; $P < 0,00001$). De klinische relevantie van dit verschil is niet duidelijk omdat de MID nog niet bepaald is.

Het aantal bijwerkingen tijdens de behandeling is in alle studies beschreven bij 749 patiënten (464 omalizumab, 285 placebo). Bijwerkingen kwamen bij 64,2% voor in de placebogroep en bij 73,97% in de omalizumab 300 mg-groep (relatieve risico (RR) 1,05, 95% CI 0,96 tot 1,16). Dit risico op bijwerkingen is niet significant verschillend in vergelijking met placebo ($P = 0,29$) en komt neer op 32 keer vaker een bijwerking per 1000 patiënten in vergelijking met placebo. Het aantal ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling in de 5 geïncludeerde studies varieerde van 0%-6,9% in de placebogroep en van 0%-7,1% in de omalizumabgroepen.

De proportie patiënten met complete respons is bepaald in alle 5 studies (749 patiënten; 464 omalizumab en 285 placebo) en werd in 37,9% van de gevallen bereikt na behandeling met omalizumab 300 mg, en in slechts 5,6% van de gevallen na behandeling met placebo (RR 6,44, 95% CI 3,93 tot 10,43; $P < 0,00001$). Dit betekent dat 305 keer vaker complete respons wordt bereikt per 1000 patiënten in vergelijking met placebo.

De uitkomstmaat partiële respons is in 4 studies bepaald middels de UAS7, ≤ 6 of middels de proportie patiënten met 75% verbetering in UAS7 (700 patiënten waarvan 437 omalizumab en 263 placebo). Het relatieve risico op een partiële respons is 4,08 (95% CI 2,98 tot 5,60; $P < 0,00001$). Per 1000 patiënten wordt 422 keer vaker een partiële respons

bereikt na de behandeling met omalizumab 300 mg vergeleken met placebo.

Het percentage angio-oedeemvrije dagen werd in 3 studies onderzocht in 576 patiënten (372 omalizumab, 204 placebo) en was gemiddeld 5,66 hoger in vergelijking met placebo (MD 5,66; 95% CI 2,55 tot 8,76; $P = 0,0004$).

De proportie patiënten met remissie binnen 1 maand is in geen van de studies onderzocht.

OVERIGE OVERWEGINGEN

Omalizumab lijkt een goede therapeutische optie voor patiënten met CSU. De werkgroep is zich ervan bewust dat het een relatief duur geneesmiddel is dat op het moment van schrijven van dit artikel nog niet wordt vergoed door zorgverzekeraars. Daarnaast wordt het vooralsnog in het ziekenhuis gegeven vanwege de kans op anafylaxie. Ook zijn er nog geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid van behandeling omalizumab bij CSU langer dan zes maanden.

CONCLUSIE

De ziekteactiviteit gemeten met de UAS7 is significant lager na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. Het gaat om een klinisch relevante verbetering. Daarnaast verbetert de kwaliteit van leven gemeten middels de CU-Q2oL significant na behandeling met omalizumab in vergelijking met placebo. Doordat de MID van deze vragenlijst nog niet bekend is, is de klinische relevantie hiervan nog niet duidelijk.

De proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab verschilt niet significant van behandeling met placebo.

Door de behandeling met omalizumab bereiken significant meer patiënten een partiële respons, maar ook complete respons (UAS7 = 0), dan met de behandeling van placebo.

Na de behandeling met omalizumab zijn er meer angio-oedeemvrije dagen vergeleken met placebo.

Omalizumab vormt een goede therapeutische optie vanwege de aangetoonde effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel en verdient daarmee een plaats in het stepped-caremodel voor behandeling van CSU.

LITERATUUR

1. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Versie 5.1.0 Laatste update maart 2011. The Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.
2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Laatste update oktober 2013. The GRADE Working Group, 2013. Beschikbaar via www.guidelinedevelopment.org/handbook.
3. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab

- in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.e1.
4. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.e5.
 5. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2014;(July):1-9.
 6. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
 7. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
 8. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
 9. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.

SAMENVATTING

Een belangrijke doelstelling van de Nederlandse richtlijn Chronische urticaria is het presenteren van een stepped-caremodel voor de behandeling van chronische spontane urticaria (CSU). In dit artikel wordt de behandelbaarheid met omalizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE), besproken. Deze behandelbaarheid is uitgewerkt volgens de GRADE-methode met uitkomstmaten gericht op onder andere ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, bijwerkingen, complete respons en partiële respons. De werkgroep is van mening dat alle geïncludeerde studies een laag risico op bias hebben. De algehele kwaliteit van bewijs werd beoordeeld als hoog. De behandeling met omalizumab leidt tot een verlaging van ziekteactiviteit (vaker partiële en complete respons), verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van het percentage angio-oedeemvrije dagen in vergelijking met placebo. De proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab verschilt niet significant van behandeling met placebo. Met deze effectiviteit en dit bijwerkingenprofiel is omalizumab een goede therapeutische optie voor CSU.

TREFWOORDEN

urticaria – chronische spontane urticaria – CSU – chronische induceerbare urticaria – CINDU – omalizumab – therapie

SUMMARY

The Dutch guideline Chronic Urticaria aims to present a stepped-care model for the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU). In this manuscript omalizumab is discussed as a **treatment** option. Omalizumab is a humanized monoclonal antibody that

selectively binds to immunoglobulin E (IgE). We have used the GRADE method to assess predefined outcome measures with regards to omalizumab, including disease activity, quality of life, adverse events, and complete and partial response. **All 5 included studies were assessed as being of a 'low risk of bias'. The quality evidence was assessed as high.** Treatment with omalizumab results in improvement of disease activity (including complete and partial response), improvement in quality of life, and an increase in angioedema free days. The proportion of patients suffering from adverse events after treatment with omalizumab does not differ significantly from placebo. Omalizumab is considered to be a good treatment option for CSU.

KEYWORDS

urticaria – chronic spontaneous urticaria – CSU – chronic inducible urticaria – CINDU – omalizumab – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Mignon van den Elzen: Sprekersfees ontvangen van Novartis, sponsoring ontvangen van Novartis voor opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab. Martijn van Doorn: Sprekersfees ontvangen van Novartis, lid nationale medische adviesraad omalizumab en sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad. Ron Tupker: lid nationale medische adviesraad omalizumab. André Knulst: lid medische adviesraad omalizumab, nationaal en internationaal; sponsoring ontvangen van Novartis voor bijeenkomsten medische adviesraad, opzetten database en onderzoek naar mode of action omalizumab, sprekersfees ontvangen van Novartis.

Behandeling van chronische spontane urticaria bij kinderen

M.B. Stadermann

Kinderarts-allergoloog, Diakonessenhuis, Utrecht/Zeist

Correspondentieadres:

MB Stadermann

E-mail: mstadermann@diakhuis.nl

In tegenstelling tot acute urticaria is het voorkomen van chronische urticaria op de kinderleeftijd zeldzaam. Cijfers over incidentie en prevalentie van chronische spontane urticaria (CSU) op de kinderleeftijd ontbreken. Dit maakt het behandelen van een kind met CSU een uitdaging voor artsen die met dergelijke patiënten te maken krijgen, zoals huisartsen, kinderartsen, dermatologen en allergologen. Het is dus ook weinig verrassend dat er over de behandeling van urticaria bij kinderen niet veel gepubliceerd is. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) gepubliceerd over de behandeling van chronische urticaria bij kinderen met antihistaminica of andere medicatie. Er werd wel een aantal grote RCT's beschreven waarin zowel volwassenen als kinderen vanaf twaalf jaar werden behandeld met antihistaminica, leukotriënen antagonisten, en omalizumab.¹⁻⁴ Uit deze studies viel echter niet op te maken hoeveel kinderen het betrof en wat de specifieke resultaten van de therapie bij deze kinderen waren, omdat er geen subanalyses gedaan zijn in de pediatrie populatie. Er werden ook geen anders opgezette studies, zoals beschrijvende studies of follow-up studies gevonden die het effect van bijvoorbeeld antihistaminica bij chronische urticaria evalueren. Er zijn twee beschrijvende studies gepubliceerd waarin kinderen behandeld werden met ciclosporine.^{5,6}

De huidige behandeling van chronische urticaria bij kinderen is vooral gebaseerd op expertbased richtlijnen en consensusrichtlijnen.⁷⁻¹¹

ANTIHISTAMINICA

Antihistaminica behoren tot de meest voorgeschreven medicijnen bij kinderen voor uiteenlopende allergische aandoeningen.¹² Het voorschrijven van antihistaminica zoals cetirizine en levocetirizine voor de behandeling van urticaria of allergische reacties aan jonge kinderen vanaf 1 à 2 jaar oud is veilig en effectief.^{13,14} De voorkeur betreft moderne tweedegeneratieantihistaminica. Over het opdoseren

van antihistaminica tot viermaal daags bij kinderen ontbreken klinische studies. In verschillende reviews en richtlijnen over urticaria wordt aanbevolen om op te doseren tot viermaal de standaarddosis.¹⁰ Bij de laatste herziening van de richtlijn werd op basis van stemming door een groot panel van experts (100% vóór) het advies aangenomen het algoritme zoals dat voor volwassenen met chronische urticaria geldt ook op kinderen toe te passen.¹⁵ Er zijn daarentegen twee reviews die niet adviseren om de dosis te verhogen vanwege het ontbreken van klinische studies bij kinderen, en daarom de standaarddosis adviseren.^{8,9} zijn de 1 dd doseringen voor kinderen terug te vinden zoals voorgesteld in de richtlijn van Pite, en die overeenkomen met de doseringen in het Nederlandse kinderformularium.^{9,16} Het ophogen van antihistaminica tot de viervoudige dosis bij kinderen is offlabel.

STEROÏDEN

Er is geen plaats voor het voorschrijven van prednison bij chronische urticaria, vanwege de bijwerkingen die kunnen optreden bij langdurig gebruik, waarvan groeiremming, elektrolytstoornissen, osteoporose, verminderde afweer tegen infecties, en adipositas de bekendste zijn. Wel kan dit gegeven worden voor kortdurende behandeling van exacerbaties tot maximaal een week in de dosering van 2 mg/kg.^{8,9}

CICLOSPORINE

In twee open studies werden in totaal 23 kinderen van 9-18 jaar met chronische urticaria behandeld met ciclosporine. Hierbij werd een goed resultaat gezien, zonder dat er bijwerkingen optraden. Alle kinderen werden snel vrij van symptomen.^{5,6} Recidief urticaria werd gemeld na een week tot vijftien maanden.⁶ Eerdere therapieën met antihistaminica en prednison faalden in deze groep. De kwaliteit van de gepubliceerde studies met ciclosporine bij kinderen met chronische urticaria is laag en conclusies zijn hieruit niet te trekken. Ciclosporine wordt ook aan kinderen met atopisch eczeem voorgeschreven in een vergelijkbare dosering. Hierbij worden bijwerkingen gemeld van hypertensie en nefritis.¹⁷

OMALIZUMAB

Er is er geen onderzoek gedaan naar omalizumab bij kinderen met CSU. Er zijn in twee grote RCT's naast volwassenen ook kinderen ouder dan twaalf jaar behandeld met omalizumab, maar dit betrof slechts enkele kinderen en van hen is geen aparte subanalyse gedaan.^{4,18} Er is geen onderzoek gedaan naar kinderen jonger dan twaalf jaar met CSU. Omalizumab wordt al jaren voorgeschreven voor de indicatie allergisch astma met goed resultaat en zonder ernstige bijwerkingen.^{19,20} Het is geregistreerd voor deze indicatie vanaf de leeftijd van zes jaar. Er is een kleine kans op lokale huidreacties en anafylaxie na toedienen. Na tien jaar ervaring zijn nog geen langetermijneffecten bekend. De verwachting is dat studies met omalizumab bij kinderen met CSU in de toekomst zullen volgen.

LITERATUUR

1. Dubertret L, Zaluska L, Cristodoulo, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007;17:223-8.
2. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:517-22.
3. Bagenstose BE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134-40.
4. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
5. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
6. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:434-8.
7. Fitzsimons R, Poel LA van der, Thornhill W, Du TG, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;aug 21: Epub ahead of print.
8. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309-20.
9. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013;93:500-8.
10. Tsakok T, Du TG, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:117-39.
11. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
12. Helms PJ, Ekins DS, Taylor MW, Simpson CR, McLay JS. Utility of routinely acquired primary care data for paediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:684-90.
13. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
14. Simons FE. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:261-6.

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

SAMENVATTING

Chronische spontane urticaria (CSU) bij kinderen is een zeldzame aandoening. De huidige behandeling van chronische urticaria bij kinderen is vooral gebaseerd op expertbased richtlijnen en consensusrichtlijnen bij gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTS's) en studies van goede kwaliteit bij de pediatrie populatie. Het voorschrijven van antihistaminica zoals cetirizine en levocetirizine voor de behandeling van urticaria of allergische reacties aan jonge kinderen vanaf 1 à 2 jaar oud is effectief en veilig. Het ophogen van de dosis tot viermaal daags antihistaminica is offlabel, maar het lijkt veilig om aan kinderen voor te schrijven indien een enkelvoudige dosis onvoldoende helpt. Er is geen plaats voor het voorschrijven voor steroïden bij CSU. Wel kan dit gegeven worden voor kortdurende behandeling van exacerbaties tot maximaal een week. Er is mogelijk een rol voor ciclosporine bij kinderen met therapieresistente chronische urticaria, ook al is hier nauwelijks bewijs voor en moet men bedacht zijn op bijwerkingen, zoals hypertensie en nefritis. Het effect van omalizumab is bij kinderen met CSU niet onderzocht. Enkele kinderen ouder dan twaalf zijn geïncubeerd in grote RCT's met goede uitkomsten. Vanuit de astmabehandeling is er al jarenlang goede ervaring met het geven van omalizumab vanaf de leeftijd van zes jaar. RCT's die het effect van omalizumab bij kinderen met CSU evalueren zijn nodig.

TREFWOORDEN

kinderen – urticaria – behandeling

SUMMARY

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a rare disease in childhood. Treatment of CSU in children is based on guidelines made by experts with experience of childhood urticaria and consensus statements in the absence of well conducted randomised controlled trials (RCT's). **It is effective and safe to treat children after infancy** with antihistamines, such as cetirizine and levocetirizine. Although it is not registered to treat up to 4 times the daily dosage of antihistamines for the treatment of urticaria, this is generally considered to be safe in children **in whom the single dosage is not effective enough**. Due to the potential side effects, the use of steroids is restricted. Only during exacerbations steroids can be used for a maximum of a week. The use of ciclosporin has been hardly studied in anti-histamine-resistant childhood urticaria but may be beneficial in some children. However, adverse events, such as nephritis and hypertension may occur. In the future, omalizumab may be a potentially relevant therapy for children with CSU, but this has not been studied yet. Only a few children > 12 years were included in large RCT's with favourable outcome in the group treated with omalizumab. Since several years, omalizumab has been used for school aged children with allergic asthma (6-18 years) with a good safety profile. RCT's evaluating the use of omalizumab in children with CSU are warranted.

KEYWORDS

pediatric – hives – children – urticaria – treatment

Modern management of chronic urticaria

M. Maurer

*Department of Dermatology and Allergy, Charité
Universitätsmedizin Berlin, Germany*

*Correspondence:
Marcus Maurer
E-mail: marcus.maurer@charite.de*

Chronic urticaria is a group of diseases characterized by the recurrent development of itchy wheals and/or angioedema. What is common to all chronic urticarias is that they last for more than 6 weeks. What makes them different is that the signs and symptoms occur either spontaneously, that is without a need for a specific trigger to be present, or as a response to a specific trigger such as cold in cold urticaria or contact with water in aquagenic urtica-

ria. The latter group, the so called inducible urticarias, are less common than spontaneous urticaria. Chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria can occur in the same patient.

Chronic urticaria is a common disease. About 1 % of the general population is affected at any given time. In chronic spontaneous urticaria, women are more often affected than men. All chronic urticarias can cause severe quality of life impairment and are associated with considerable costs to the healthcare system. While little information is available on the duration of disease in the different urticaria subgroups, all chronic urticarias show spontaneous remission, usually after several years duration.

The current EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for urticaria provides recommendations for the diagnostic workup in patients with chronic spontaneous urticaria or chronic inducible urticaria. In chronic spontaneous urticaria, the first step in the diagnostic workup is to assess the clinical picture and situation in patients and to confirm the diagnosis and exclude differential diagnoses. In patients who develop wheals but not angioedema, autoimmune conditions and urticarial vasculitis are the most important differential diagnoses. In patients who exclusively develop recurrent angioedema, bradykinin-mediated angioedema, e.g. ACE-inhibitor-induced angioedema, and hereditary angioedema need to be excluded. The second diagnostic step is to check for severe systemic inflammation by assessing C-reactive protein or ESR and by doing a differential blood count. The third step is to assess disease activity, the impact of the disease on the patient's quality of life and the level of disease control. For this, several validated tools such as the urticaria activity score (UAS) and the angioedema activity score (AAS), the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL) and the angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) as well as the urticaria control test (UCT) are available. Patients with chronic spontaneous urticaria should only be investigated for underlying causes if the course of disease is severe and if their urticaria is of long duration. If underlying causes are checked for, the history of the patient should lead these investigations.

In chronic inducible urticaria, the first step in the diagnostic workup is also to confirm the disease and to exclude differential diagnoses. To this end, specific provocation tests should be performed. Once the diagnosis is confirmed, disease activity should be assessed by measuring trigger thresholds, for example the critical temperature threshold for wheal development in patients with cold urticaria. As of now, the underlying causes of chronic inducible urticaria remain unknown for most subforms, and

patients with chronic inducible urticaria should not be routinely investigated for underlying causes.

The therapy of chronic urticaria is largely based on the use of antihistamines and omalizumab. These two medications are currently the only licensed drugs for the treatment of chronic spontaneous urticaria. If possible, underlying causes should be treated and eliciting triggers should be avoided. It is possible in some forms of chronic inducible urticaria to use desensitization protocols to establish tolerance for the eliciting trigger. When antihistamines and/or omalizumab are used, this should be done as prophylaxis rather than on demand treatment. The aim is to prevent the development of wheals and/or angioedema completely, until spontaneous remission occurs. The first line symptomatic treatment for all chronic urticarias is to use a non-sedating second generation antihistamine at standard dose. If this does not result in symptom control then higher than standard doses (up to fourfold) of a non-sedating second generation antihistamine should be used. If high dose antihistamine treatment does not result in symptom control, omalizumab (300 mg subcutaneously every 4 weeks) should be considered as add-on therapy. Other drugs such as cyclosporine A and leukotriene antagonists have been shown to also be effective, but are currently not licensed for the use in chronic urticaria. Omalizumab, based on several controlled trials and postmarketing clinical experience appears to be a safe, well tolerated and very effective treatment of chronic urticaria. Future trials should be aimed at the development of novel treatment options as well as long-term treatment protocols for existing treatments.

REFERENCE

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.

SUMMARY

Chronic urticaria (CU) is a common, devastating and traditionally hard to treat condition. The current EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for CU provides recommendations for the diagnostic workup and therapy (1). In some patients with chronic spontaneous urticaria it is possible to treat underlying causes. In some patients with chronic inducible urticaria, avoidance of relevant triggers can be helpful. Otherwise, the treatment of CU is symptomatic and largely based on the use of antihistamines and omalizumab. These two medications are currently the only licensed drugs for the treatment of chronic spontaneous urticaria, and both are used as prophylaxis rather than on-demand treatment. The aim of treatment is to prevent the development of wheals and/or angioedema completely until spontaneous

remission occurs. The first line symptomatic treatment for all chronic urticarias is a non-sedating 2nd generation antihistamine at standard dose. If this does not result in symptom control then higher than standard doses (up to fourfold) of a non-sedating second generation antihistamine should be used. If this does not result in symptom control, omalizumab (300 mg subcutaneously every 4 weeks) should be considered as add-on therapy. Other drugs such as cyclosporine A and leukotriene antagonists have been shown to also be effective, but are currently not licensed for the use in CU. Omalizumab, based on several controlled trials and clinical experience appears to be a safe, well tolerated and very effective treatment of CU. Future trials should be aimed at the development of novel treatment options as well as long-term treatment protocols for existing treatments.

Epidemiologie en follow-up van het basaalcelcarcinoom

S.C. Flohil¹, T. Nijsten²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. S.C. Flohil

Erasmus MC Rotterdam

Afdeling Dermatologie

Burg. s'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail adres: s.flohil@erasmusmc.nl

EPIDEMIOLOGIE

In onze Nederlandse top 3 huidkanker staat het basaalcelcarcinoom (BCC) al jaren met stip op 1 en daar zal voorlopig geen verandering in komen. Ruwweg gezegd is 80% van de huidkanker die we in Nederland zien van het type BCC.¹

In de laatste 40 jaar is het aantal primaire BCC's per jaar enorm toegenomen. In 1973 werden er ruim 4.000 nieuwe BCC's in Nederland vastgesteld terwijl dit aantal in 2013 bijna vernegenvoudigd was (35.700). In deze berekening zijn slechts de eerste histologisch bevestigde BCC's per patiënt meegenomen (dus exclusief multipole BCC's per patiënt en klinisch vastgestelde BCC's), wat dus een onderschatting geeft van het ware aantal BCC's per jaar in Nederland.² Om een betere schatting te maken van het totaal aantal gediagnosticeerde BCC's per jaar zou men volgens de berekening van de Vries et al. het aantal patiënten met één of meer BCC's per jaar moeten vermenigvuldigen met factor 1,3 omdat circa 30% van de patiënten na hun eerste BCC er nog een ontwikkelen.^{3,4}

Incidentie

In de periode 1973-2009 verdriedubbelde de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie (Europese Standaard Populatie [ESP]) voor mannen van 40 naar 165 en voor vrouwen van 34 naar 157 per 100.000 persoonsjaren.⁵ In de laatste 10 jaar vindt er zelfs een versnelling plaats in de BCC incidentie en neemt het aantal patiënten met een eerste histologisch bevestigde BCC toe met bijna 8% per jaar. De snelste toename wordt gezien onder jonge vrouwen (< 40 jaar) met een stijging van ongeveer 2

(1973) naar 22 (2009) per 100.000 persoonsjaren.⁵ Grotendeels zijn de bovenstaande onderzoeken verricht met behulp van gegevens van het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) gesitueerd in Eindhoven en onderdeel van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Alle inwoners van de IKZ-regio binnen de studieperiode met een eerste histologisch bevestigde BCC werden geselecteerd en extrapolaties naar de rest van Nederland vond plaats.^{2,4,5} Tevens zijn destijds op basis van deze populatiegebonden data (1973-2008) voorspellingen gemaakt voor de jaren 2010, 2015 en 2020.² Hieruit blijkt dat de komende jaren de incidentie alleen nog maar zal doorstijgen met een schatting van 234 patiënten met een eerste BCC per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 226 voor de vrouwen in 2020. Uit een latere studie bleek echter dat de incidentie in 2009 al hoger was dan de geschatte incidentie voor 2010.⁵ Hieruit kan men opmaken dat de voorspellingen met een predictiemodel slechts grove schattingen zijn en dat de toekomstvoorspellingen met betrekking tot het BCC nog erger zijn dan gedacht. Op dit moment kan men aannemen dat 1 op de 6 Nederlanders een BCC krijgt in zijn of haar leven.^{2,6}

Anatomische locatie en subtype

Meer dan 60% van de BCC's zitten in het hoofd-halsgebied, gevolgd door 25% op de romp. Dit blijkt uit een populatiegebonden cohortstudie met data van het Nederlandse pathologisch anatomisch geautomatiseerd archief (PALGA) waarbij bijna 3.800 BCC's over een periode van 5 jaar bij meer dan 2.400 patiënten histologisch werd bevestigd.⁷ Het meest voorkomende subtype was het nodulaire BCC (circa 55%), gevolgd door superficiële (24%) en sprieterig (12%) groeiende types.⁷ Dit werd tevens grotendeels bevestigd door een Nederlandse populatiegebonden cohortstudie (*the Rotterdam Study*) waar het nodulaire subtype (circa 55%) werd gevolgd door het sprieterig groeiende subtype (meer dan 20%).⁷

De snelste toename in BCC-incidentie werd de afgelopen jaren gezien op de romp met bijna 15% over de periode 2005-2009.⁵ Dit komt overeen met een observationele studie uit het Maastricht Universitair Medisch Centrum die aantoonde dat het aandeel van superficiële BCC (voorheen ook wel het romphuidtype genoemd) significant was toegenomen van 18% in 1991 naar 31% in 2007.⁸

FOLLOW-UP

De voornaamste redenen om patiënten met een BCC poliklinisch te volgen zijn: 1) vroegtijdig opsporen van een lokaal recidief; 2) nieuwe BCC's ontdekken en 3) geruststelling van de patiënt. Er is echter geen internationale consensus over welke patiënten poliklinisch gevolgd moeten worden en hoe frequent dit moet gebeuren.⁹ In onze Nederlandse richtlijn uit 2007 werd geadviseerd alleen patiënten te volgen met multipole (≥ 2) BCC's of met een BCC gelokaliseerd in een hoogrisicogebied (zoals op de neus en rondom de ogen). De frequentie van de controles mocht per patiënt verschillen. De vraag is welke 'gezondheidswinst' behaald wordt door controles in te lassen versus geen controles. Aangezien BCC's niet metastaseren en dus nauwelijks geassocieerd zijn met mortaliteit zal dit in de hoek liggen van minder agressieve ingrepen (c.q. kleinere littekens en minder morbiditeit) en toegenomen patiënttevredenheid. Hoewel de harde data ontbreken, zijn er de afgelopen jaren wel onderzoeksgegevens gepubliceerd over de 3 factoren die de noodzaak en intensiteit van opvolging beïnvloeden: 1) Recidiefpercentages van (non-)invasieve behandelingen.^{10,11} 2) Risico op een opeenvolgend BCC en binnen welke periode deze ontstond.^{4,12} 3) *Burden of disease* en impact op kwaliteit van leven bij BCC en non-melanoma huidkanker (NMHK)-patiënten.^{13,14}

Recidiefpercentages zijn afhankelijk van behandeling, locatie, histologisch type en of het een primaire of recidieftumor betreft, en variëren van 1-27%.^{10,11} Deze data geven aan dat opvolging van BCC-patiënten in sommige gevallen zeer zeker noodzakelijk is om recidievorming tijdig te ondervangen en zo erger te voorkomen. Het is belangrijk om de individuele recidiefkans per patiënt te beoordelen en hier een controleplan voor op te stellen.

Daarnaast krijgt bijna 30% van de patiënten met een eerste BCC binnen 5 jaar een tweede of meerdere BCC's.⁴ Dit percentage werd bevestigd door een recente meta-analyse met zowel internationale en nationale data.¹² In eerder genoemde PALGA-studie was het incidentiecijfer voor multipole BCC's 25,318 per 100.000 persoonsjaren gedurende de eerste 6 maanden na de eerste BCC-diagnose. Dit daalde naar 6,953 per 100.000 persoonsjaren na 5 jaar follow-up. Het bleek dat bij circa een derde van de patiënten die een tweede (of meer) BCC(s) kreeg, deze werd vastgesteld binnen het eerste half jaar van follow-up.⁴ Op basis hiervan zou men kunnen redeneren dat het uitvoeren van een volledig huidonderzoek van groot belang is wanneer bij een patiënt voor het eerst een BCC wordt vastgesteld.

Gezien de verwachte toename van incidentie zal het beheersen van de BCC-gerelateerde ziektelast een grote uitdaging vormen voor de huidige en toekomstige samenleving, mede gezien, zoals eerder al werd aangetoond, dat de omvang van het aantal levensjaren met een functiebeperking en het inleveren van levensjaren door NMHK aan de hoge kant is.^{13,14}

Bovenstaande studies hebben er mede toe geleid

dat de werkgroep in de herziening onder andere de volgende adviezen geeft. Niet alle mensen met een BCC dienen opgevolgd te worden, gezien de druk op de dermatologische zorg. Vanwege het hoge risico op multipole BCC's dient bij elke patiënt waarbij een eerste BCC gediagnosticeerd wordt de gehele huid nagekeken te worden. Verder is het wenselijk dat patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief-BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken wel onder controle moeten blijven. Gezien het ontbreken van studies naar de frequentie van follow-upbezoeken blijft dit een moeilijk gegeven om in een richtlijn vast te leggen. Meestal zal jaarlijkse controle voldoende zijn maar sommige patiënten zullen vaker gecontroleerd moeten worden, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

LITERATUUR

- Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
- Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, et al. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
- Vries E de, Micallef R, Brewster DH, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol* 2012;148:347-54.
- Flohil SC, Koljenovic S, Haas ER de, et al. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011;165:874-81.
- Flohil SC, Seubring I, Rossum MM van, et al. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133:913-8.
- Vries E de, Nijsten T, Louwman MW, et al. [Skin cancer epidemic in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768.
- Kiiski V, Vries E de, Flohil SC, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010;146:848-55.
- Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, et al. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:565-9.
- Update of the Guideline on basal cell carcinoma 2008. *European Dermatology forum*.
- Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:647-54.
- Loo E van, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
- Flohil SC, Leest RJ van der, Arends LR, et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2365-75.
- Hollestein LM, Vries E de, Aarts MJ, Schrotten C, Nijsten

TE. Burden of disease caused by keratinocyte cancer has increased in The Netherlands since 1989. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:896-903.

14. Waalboer-Spuij R, Nijsten TEC. A review on quality of life in keratinocyte carcinoma patients. *Gior Ital Derm* 2013;148:249-54.

SAMENVATTING

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende huidkanker in Nederland. De incidentie is de afgelopen veertig jaar enorm toegenomen en zal de komende jaren blijven stijgen. Momenteel krijgt een op de zes Nederlanders in zijn of haar leven een BCC. Het nodulaire BCC is het meest voorkomende subtype en qua locatie is het hoofd-halsgebied favoriet. Hoewel er geen gerandomiseerd onderzoek is verricht wat betreft frequentie of totale duur van follow-up na een primair BCC, zijn er de afgelopen jaren wel onderzoeksgegevens gepubliceerd over de drie factoren die de noodzaak aan en intensiteit van opvolging beïnvloeden. Dit zijn 1) recidiefpercentages van (non-)invasieve behandelingen, 2) het risico op een opeenvolgend BCC en binnen welke periode deze ontstond en 3) *Burden of disease* en impact op kwaliteit van leven bij BCC en non-melanoma huidkanker patiënten. Mede op basis van deze studies doet de werkgroep aanbevelingen ten aanzien van follow-up.

SUMMARY

BCC is the most common skin cancer in the Netherlands (and among Caucasians) and its rate of incidence is increasing. Currently, one in six Dutch citizens will develop a BCC during his or her life time. Nodular BCC is the most common subtype and is most commonly located in the head and neck region. There has been no randomized controlled research on frequency and total duration of follow-up after a primary BCC. However, in recent years there have been publications highlighting three important factors that influence the necessity and frequency of follow-up. These are (1) percentage of recurrence of BCC after non- and invasive treatments (2) risk of subsequent BCC and time to recurrence (3) burden of disease associated with BCC and quality of life. Based on these studies follow-up recommendations were given.

Wanneer verwijst u een patiënt met een basaalcelcarcinoom naar de klinisch geneticus?

M. Vreeburg

*Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Maastricht
Mede namens Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Mede in het kader van de richtlijnontwikkeling Herziening Richtlijn BCC onder leiding van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)*

*Correspondentieadres:
M. Vreeburg
E-mail: m.vreeburg@mumc.nl*

Een basaalcelcarcinoom (BCC) kan voorkomen in het kader van verschillende genetische aandoeningen. Het gaat bij genetische predispositie voor BCC zowel om aandoeningen waarvan de genetische aanleg betrokken is in het pathofysiologisch mechanisme van het BCC (zoals het basaalcelnevussyn-

droom (BCNS), rombosyndroom, bazex-dupre-christolsyndroom) als om aandoeningen die het risico op BCC verhogen door verhoogde kans op schade door UV-licht (Xeroderma pigmentosum, oculocutanealbinisme).^{1,12} Van de genetische predispositiesyndromen is het BCNS met een prevalentie van 1:56.000 tot 1:164.000 de meest frequente genetische aandoening waarbij BCC's kunnen ontstaan, zonder voorkeur van geslacht.^{2,3}

WAAROM IS HET DIAGNOSTICEREN VAN EEN KANKERPREDISPOSITIESYNDROOM BELANGRIJK?

Bij kankerpredispositiesyndromen ontstaat de kanker in het algemeen op jongere leeftijd en ontstaat vaker een tweede maligniteit in vergelijking met de algemene populatie. Dit geldt ook voor de BCC's bij kankerpredispositiesyndromen. Het herkennen

van een onderliggende genetische predispositie van het BCC bij een patiënt kan de aanpak en follow up van zowel het BCC zelf als de verdere counseling en andere gezondheidsaspecten voor deze patiënt beïnvloeden. Door het vroegtijdig herkennen en identificeren van hoogrisico-individueen kan morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten verminderd worden.^{4,6} De aanpak, behandeling en follow up is anders voor personen met BCNS dan voor personen met een BCC zonder BCNS. Zo wordt radiotherapie bij een persoon met BCNS ten zeerste ontraden vanwege het feit dat het gen defect de lichaamscellen verhoogd gevoelig maakt om DNA-schade (en dus nieuwe tumoren) op te lopen bij röntgenstralen. Naast dermatologische controles van de huid vanaf de kinderleeftijd zijn ook controles naar verschillen de andere orgaansystemen geïndiceerd, beschreven in internationale richtlijnen.⁵

Omdat het gaat om erfelijke beelden kan een diagnose ook van belang zijn voor andere naaste familieleden. Identificeren van een genetische aandoening geeft mogelijkheden voor familieonderzoek en daarmee het identificeren van meer hoogrisicopatiënten. Omdat het gaat om genetische aandoeningen, is er in de meeste gevallen een herhalingsrisico op de aandoening voor het nageslacht. In het kader van kinderwens en zwangerschap zijn er voor mensen met een erfelijke aandoening verschillende reproductieve keuzes en opties, zoals prenatale diagnostiek (chorionvillusbioopsie [de zogenoemde vlokkentest] of vruchtwaterpunctie) of een ivf-procedure in combinatie met Pre implantatie Genetische Diagnostiek (PGD). Ook kan met standaard echografisch onderzoek tijdens een zwangerschap gezocht worden naar eventuele specifieke afwijkingen bij het geboren kind.^{4,7,8}

BIJ WELKE ERFELIJKE AANDOENINGEN WORDEN BCC'S BESCHREVEN?

BCC's kunnen bij verschillende genetische aandoeningen voorkomen. Zoals reeds genoemd gaat het zowel om aandoeningen waarvan de genetische aanleg betrokken is in het pathofysiologisch mechanisme van het BCC als om aandoeningen die het risico op BCC verhogen door verhoogde kans op schade door UV.¹ Hieronder zijn enkele voorbeelden van aandoeningen met genetische predispositie verder uitgelicht.

Basaalcelnevussyndroom (BCNS)

Zoals reeds genoemd is het basaalcelnevussyndroom (BCNS, gorlinsyndroom, OMIM #109400) met een prevalentie van 1:56.000 tot 1:164.000 de meest frequente genetische aandoening waarbij BCC's kunnen ontstaan, zonder voorkeur van geslacht.^{2,3} Het is een autosomaal dominant overervende aandoening waarbij verschillende organen (met name de huid, het skelet en het centrale zenuwstelsel) betrokken kunnen zijn. De meest kenmerkende klinische symptomen zijn de multipole BCC's (73% van de patiënten met BCNS), de odontogene keratocysten van de kaak (74%), de palmar

pits in handpalmen en voetzolen (87%), calcificatie van de falx cerebri (65%) en ribafwijkingen (38%).^{2,3} Daarnaast kunnen er andere tumoren ontstaan, in het bijzonder medulloblastoom en ovariumfibroom. Er is een grote variabiliteit in expressie tussen BCNS-patiënten, zowel intra- als interfamiliair. Bij BCNS is de mediane leeftijd van de eerste BCC zestien jaar. Predilectieplaatsen voor het BCC zijn bovenrug, bovenste extremiteiten en de H-zone van het gezicht bij mannen en de scalp, rug en onderste extremiteiten bij vrouwen.^{4,5}

Bazex-dupre-christolsyndroom

Bazex-dupre-christolsyndroom (OMIM #301845) is een andere genetische aandoening waarbij BCC's in hoge frequentie voorkomen en een belangrijk onderdeel van het syndroom zijn. Het syndroom wordt gekenmerkt door de trias van congenitale hypotrichose, folliculaire atrofodermie (onder andere van het dorsum van de handen en voeten, het gelaat en op de extensiezijde van de knieën en ellebogen) en het ontstaan van nevi en BCC's vanaf de tweede decade in het leven.^{9,10} Deze aandoening erft X-gebonden dominant over. Het is nog niet duidelijk welk gen verantwoordelijk is voor dit syndroom.

Xeroderma pigmentosum

Bij xeroderma pigmentosa (XP) is het DNA-herstelmechanisme van schade veroorzaakt door UV-licht in de huid defect.¹¹ Er ontstaat in de meeste gevallen poikilodermie van de aan zonlicht blootgestelde huid waarbij BCC's, SCC's en/of melanomen al gedurende de jeugd kunnen ontstaan. Naast dermatologische verschijnselen zijn er bij een aantal subtypen ook neurologische verschijnselen (onder andere ontwikkelingsproblemen bij kinderen, microcefalie, ataxie, spasticiteit) en oogproblemen (fotofobie, keratitis, corneaschade) ontstaan. Er bestaan verschillende typen van XP (XP-complementgroep A t/m G). Elk complementgroep kent zijn eigen beloop in de zin van de leeftijd van onset van de eerste maligniteiten, eventueel bijkomende neurologische problematiek, andere gezondheidsrisico (zoals diabetes mellitus) en oftalmologische complicaties. XP erft autosomaal recessief over.

WAT ZIJN REDENEN OM AAN EEN ERFELIJKE PREDISPOSITIE TE MOETEN DENKEN EN/OF NAAR EEN KLINISCH GENETICUS TE VERWIJZEN?

De kans op een erfelijke oorzaak voor BCC neemt toe als er meerdere BCC's bij één patiënt gevonden worden zonder dat hiervoor in de voorgeschiedenis een goede verklaring vanuit huidtype of zonexpositie kan worden gevonden.^{4,5} Een positieve familieanamnese voor BCC bij eerstegraadsfamilieleden (ouders, kinderen en broers/zussen van een patiënt), kan duiden op een onderliggende erfelijke aanleg voor BCC. De verdenking zal toenemen als de BCC's bij de patiënt en zijn/haar familieleden zich ook nog op atypische plekken (zonder zonlichtexpositie bijvoorbeeld) bevinden of op jonge leeftijd ontstaan.

Attent zijn op bijkomende aangeboren afwijkingen die zouden kunnen passen bij bijvoorbeeld BCNS is belangrijk in de identificatie van at risk-patiënten voor BCNS (tabel 1). Bijkomende aangeboren afwijkingen zoals dysmorphie van het gelaat, macrocefalie, skeletafwijkingen (polydactylie, bifide ribben, scoliose, pectus carinatum/excavatum), schisis, goedaardige tumoren (meningeomen, ovariumfibromen) en bijkomende huidafwijkingen zoals milia kunnen (minor) features zijn die kunnen worden meegenomen in de inschatting of een patiënt een genetische analyse moet worden aangeboden. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van situaties waarin een verwijzing naar een klinisch geneticus zou kunnen/ moeten worden overwogen.

Tabel 1. Diagnostische bevindingen bij de patiënt met BCC die zeker verder onderzoek naar kenmerken van BCNS rechtvaardigen.⁵

I. Odontogene kaakcysten onder de leeftijd van 20 jaar
I. BCC onder de leeftijd van 20 jaar
I. Palmaire of plantaire pits
I. Lamellaire calcificatie van de falx cerebri
I. Medulloblastoom met desmoplastische histologie in de voorgeschiedenis

CONCLUSIE

BCC's kunnen voorkomen in het kader van genetische aandoeningen. Hoewel de meeste van deze zogenoemde kankersyndromen zeldzame aandoeningen zijn, is het diagnosticeren van deze aandoeningen van grote waarde voor de patiënt en zijn familie. Het op tijd herkennen van patiënten met een genetische predispositie voor BCC's kan de aanpak en follow up van zowel het BCC als van andere gezondheidsaspecten voor deze patiënt beïnvloeden.

LITERATUUR

1. Nikolaou V, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31:204-10.
2. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69:299-308.
3. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet*. 1994;50:282-90.
4. Tom WL, Hurley MY, Oliver DS, Shah MR, Bree AF. Features of basal cell carcinomas in basal cell nevus syn-

Tabel 2. Wanneer is verwijzing naar een klinisch geneticus zinvol?

Overweeg verwijzing bij één, of bij een combinatie van meerdere, van de volgende kenmerken
• BCC's op leeftijd jonger dan 20 jaar
• Multipole BCC's, niet passend of verklaard door zonexpositie in het verleden of huidtype
• Een positieve familieanamnese (2 of meer BCC's bij een eerstegraadsfamilielid)
• Goedaardige en kwaadaardige tumoren in de voorgeschiedenis (met name ovariumfibromen, meningeomen, medulloblastomen)
• Bijkomende huidafwijkingen als palmar pits, milia, SCC.
• Odontogene kaakcysten in de voorgeschiedenis, al vanaf jonge leeftijd (<20 jaar)
• Faciale dysmorphie inclusief schisis
• Macrocefalie (schedelomtrek >+2SD)

- drome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2098-104.
5. Bree AF, Shah MR, Group BC. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2091-7.
 6. Mitchell G, Farndon PA, Brayden P, Murday VA, Eeles RA. Genetic predisposition to cancer: the consequences of a delayed diagnosis of Gorlin syndrome. *Clin Oncol*. 2005;17:650-4.
 7. Chen CP, Lin SP, Wang TH, Chen YJ, Chen M, Wang W. Perinatal findings and molecular cytogenetic analyses of de novo interstitial deletion of 9q (9q22.3->q31.3) associated with Gorlin syndrome. *Prenat Diagn*. 2006;26:725-9.
 8. Morse CB, McLaren JF, Roy D, Siegelman ES, Livolsi VA, Gracia CR. Ovarian preservation in a young patient with Gorlin syndrome and multiple bilateral ovarian masses. *Fertil Steril*. 2011;96:e47-50.
 9. Bazex A, Dupre A, Christol B. Genodermatose complexe de type indetermine associant une hypotrichose, un etat atrophodermique generalise et des degenerescences cutanees multiples (epitheliomas-basocellulaires). *Bull Soc Franc Derm Syph*. 1964;71:206.
 10. Bazex A, Dupre A, Christol B. Atrophodermic folliculaire, proliferations baso-cellulaires et hypotrichose. *Ann Derm Syph*. 1966;93:241-54.
 11. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
 12. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011;165:30-4.

SAMENVATTING

BCC's kunnen voorkomen in het kader van genetische aandoeningen. Hoewel de meeste van deze zogenoemde kankersyndromen zeldzame aandoeningen zijn, is het diagnosticeren van deze aandoeningen van grote waarde voor de patiënt en zijn familie. Het op tijd herkennen van patiënten met een genetische predispositie voor BCC's kan de aanpak en follow up van zowel het BCC als ook andere gezondheidsaspecten voor deze patiënt beïnvloeden. Een genetische diagnose maakt verdere counseling voor de patiënt en zijn familieleden mogelijk. Door alert te zijn op factoren, die op genetische predispositie kunnen wijzen (tabel 2), kunnen patiënten die at risk zijn worden geïdentificeerd. Dit kan gezondheidswinst opleveren voor zowel de patiënt zelf als voor zijn naaste familieleden.

TREFWOORDEN

BCC – genetische predispositie – BCNS

SUMMARY

BCCs can occur in the context of genetic disorders. Although most of these so-called cancer syndromes are rare diseases, the diagnosis of these diseases is of great value for the patient and his family. Recognizing patients with a genetic predisposition for BCCs can affect the therapeutic approach and follow-up of both the BCC itself as well as other health issues for the patient. A genetic diagnosis allows for further counselling for the patient and his family. By being alert to factors that may indicate a genetic predisposition (Table 2), patients who may be at risk are identified. This can provide health benefits for both the patient and his or her close relatives.

KEYWORDS

BCC – genetic predisposition – BCNS

**GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-
VERSTRENGELING**

Geen

Behandeling van oppervlakkige basaalcelcarcinomen; wat, wanneer bij wie?

E. de Haas

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Mr. dr. Ellen de Haas

E-mail: e.r.m.dehaas@erasmusmc.nl

In 2014 werd de richtlijn Basaalcelcarcinoom gedeeltelijk aangepast. Nieuw onderzoek, met name uit Maastricht, naar de behandeling van superficiële basaalcelcarcinomen (sBCC)¹ is beschikbaar gekomen en was mede aanleiding tot een gedeeltelijke herziening in 2014.

De uitgangsvragen: “In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar fotodynamische therapie (PDT), imiquimod (IMQ) of 5-fluorouracil (5FU) in de behandeling van het sBCC?” En “Welke patiënten moeten onder controle blijven na behandeling van een superficieel basaalcelcarcinoom?” staan aan de basis van de vernieuwde aanbevelingen (tabel 1).

In het algemeen is chirurgische behandeling de voorkeursbehandeling voor een BCC, echter voor de superficiële variant zijn er verschillende, niet-invasieve mogelijkheden die een goed alternatief bieden zoals cryochirurgie, curettage en coagulatie, topisch 5 FU, IMQ en PDT. De bewijskracht (evidence) over deze behandelingen is de afgelopen jaren uitgebreid wat heeft geleid tot aanvullingen en veranderingen van de aanbevelingen voor de behandeling van sBCC.

In dit artikel wil ik kort ingaan op een aantal argumenten die een rol spelen bij de uiteindelijke therapiekeuze van zowel de behandelaar als de patiënt. Wettelijk gezien moet de patiënt voorgelicht worden over de mogelijkheden en gevolgen alvorens een keuze te maken, behandeling wordt uitgevoerd in overeenstemming met behandelaar en patiënt (WGBO, art 448).

Ik ga ervan uit dat iedere behandeling genoegzaam bekend is bij alle dermatologen en andere lezers van dit blad. De tekst van de richtlijn is eenvoudig te

Tabel 1. Aanbeveling niet invasieve behandelingen van het sBCC.

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficiële BCC, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het superficiële BCC op de onderbenen, heeft behandeling met PDT de voorkeur.
Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling, waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is imiquimod crème een effectieve en veilige behandeling van het superficiële BCC.
Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht is 5-FU-crème een (kosten-) effectieve en veilige behandeling van het superficiële BCC.
Cryochirurgie kan worden toegepast voor (kleine) solide en superficiële BCC's is gecontraïndiceerd bij BCC's met agressieve histopathologische groeiwijze.
Curettage en coagulatie is uitsluitend geschikt voor laagrisico-BCC's: primaire kleine ($\leq 0,5$ cm) BCC's, klinisch niet verdacht voor een agressief groeitype, op laagrisicoplakken (buiten de H-zone), waarbij het resultaat van de behandeling goed te controleren is.
De werkgroep beveelt aan om alle patiënten te instrueren over zelfonderzoek en om de patiënten een BCC-informatiefolder mee te geven of te wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV.
De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij de behandeling met 5 FU-crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiëntenfolder.
De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij behandeling met imiquimod crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiëntenfolder.

vinden, bijvoorbeeld op de website van de NVDV. In het algemeen wordt de keuze voor een behandeling bepaald door effectiviteit, ervaring, voor- en nadelen, last van werking en bijwerkingen, beschikbaarheid en natuurlijk kosten. De oudste behandelmethode, eenvoudig uit te voeren en waarschijnlijk ook de goedkoopste, zijn de cryochirurgie, curettage en coagulatie. Voor een sBCC van beperkte grootte zou het voordeel van de eenvoud wel eens op kunnen wegen tegen de mogelijk beperkte effectiviteit, gebaseerd op flinterdun bewijs, maar wel gesteund op veel ervaring.²⁻⁴ Het gemak van het uitschrijven van een recept en

behandeling in handen van de patiënt of diens huisgenoot te leggen, lijkt groot. De effectiviteit van de beschikbare middelen ontloopt elkaar niet veel, dit geeft niet veel dwingende richting voor een bepaalde keuze.⁵⁻⁸ Er moet natuurlijk rekening gehouden worden met de compliance. Hou trouw zal een patiënt smeren? En hoe trouw zal hij of zij doorsmeren als de huid kapot gaat, wat een van de verwachte effecten is? Welke rol speelt de locatie van de afwijking, hoe lang kan en wil iemand met zichtbare effecten rondlopen bij een afwijking in het gezicht? Therapietrouw is in de medische wereld een onderwerp van zorg.⁹ In een internationale studie 1948-1998 werd aangetoond dat bij chronische patiënten 25% ontrouw wordt gevonden. In Nederland lijken de percentages nog hoger te liggen.^{10,11} Ingewikkelde doseerschema's maken de kans op therapieontrouw groter.¹² Voor een patiënt kan het lastig zijn om therapietrouw te zijn, bewust of onbewust. Factoren die daarbij een rol spelen, liggen ook in de beleving van de ziekte door de patiënt, hoe belangrijk is het voor hem of haar. De kennis over en het begrip van de aandoening spelen een rol, klachten van de aandoening en klachten van het geneesmiddel spelen een rol. Informatie over therapietrouw, en onderzoek naar therapietrouw, is te vinden op de website van het Europees project Ascertaining Barriers for Compliance (ABC) (www.abcproject.eu).¹³ Een sBCC geeft in de regel geen last maar de behandeling wel.

Indien de inschatting is dat een patiënt geen trouwe smeerder zal zijn is PDT een optie, met name bij meer afwijkingen in een veld. Deze optie is beschikbaar in heel Nederland. De behandeling kan in een dag uitgevoerd, intramuraal, of gedeeltelijk intramuraal waarbij ofwel een lichtbron ofwel daglicht gebruikt wordt.

Het oordeel wordt niet alleen bepaald door de effectiviteit van de behandeling, maar ook door het cosmetisch resultaat. In studieverband worden goede resultaten vermeld, beoordeeld door de behandelaar, de patiënt en een onafhankelijk beoordelaar. Maar wat is subjectiever dan schoonheid?

Kosten kunnen door idealistische dokters mogelijk als een controversieel argument gezien worden: "ik wil het beste voor mijn patiënt, maakt niet uit wat het kost" De realiteit maakt dat er bij schaarste rekening gehouden moet worden met verdeling van kosten, middelen en mogelijkheden.

De kosten van de gezondheidszorg stijgen, de invloed van vergoeding van zorg verandert, de politiek en de verzekeraars hebben invloed. Kosteneffectiviteitsonderzoek geeft handvatten, maar er is weinig beschikbaar. Tevens zijn er grote verschillen in organisatie van zorg en geldstromen binnen de zorg in de landen om ons heen zodat gebruik van internationaal onderzoek en vergelijking van resultaten lastig is.

In het Maastrichts onderzoek is berekend en beschreven dat de totale gemiddelde kosten voor behandeling met MAL-PDT € 680,00 zijn, vergele-

ken met € 526,00 voor behandeling met imiquimod crème en € 388,00 voor behandeling met 5-FU crème (prijzen zijn geïndexeerd naar 2010 en poliprijzen zijn een gewogen gemiddelde van een academisch en perifeer ziekenhuis).¹⁴

Op de website van Zorginstituut Nederland zijn de volgende prijzen te vinden (bijgewerkt dd 5-1-15) Efudix®, 20 g € 14,58, Aldara® € 92,14 per 20 sachets, Metvix® € 677,13 per 5 g, Ameluz® € 519,40 per 5 g. Dit zijn slechts kosten voor het gebruikt product. Voor een uiteindelijke berekening van totale kosten zijn ook persoonlijke kosten, personeelskosten, en gebruik van faciliteiten van belang. Welke kosten worden wel en niet meegenomen, moet er rekening gehouden worden bijvoorbeeld met gedeelde winst bij behandeling van een ondernemer? Welke rol speelt de vergoeding van gemaakte kosten? Hoeveel zijn mensen bereid zelf bij te dragen aan hun behandeling?

Toch is het een open deur om te stellen dat cryotherapie van een klein sBCC een goedkope, goede oplossing is in veel gevallen.

De tweede uitgangsvraag kan kort worden beantwoord, hoogrisicopatiënten zouden moeten worden gecontroleerd, een sBCC is op zich geen reden Wat is hoog risico? hierop wil ik in dit artikel niet verder ingaan.

Concluderend kan gezegd worden dat de behandeling van een sBCC een individuele keuze blijft, gemaakt door patiënt en behandelaar.

LITERATUUR

1. Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, Spoorenberg E, Sommer A, Rooij MJM de, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical 5-fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single blind, noninferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:647-54.
2. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986;37:33-4.
3. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:720.
4. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-40.
5. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvalier P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
6. Rhodes LE, Rie MA de, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
8. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-31.
9. Westein M. Tijd voor een beter gebruik van medicijnen. Aanbevelingen voor een samenhangende en gecoördineerde aanpak van therapietrouw. Utrecht: NPCF, 2008.
10. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-9.
11. Brink-Muinen A van den, Dulmen AM van. Factoren gerelateerd aan farmacotherapietrouw van chronisch zieken – resultaten van studies uitgevoerd in Nederland sinds 1990. Utrecht: NIVEL, 2004.
12. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. London: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation (NCCSDO), 2005.
13. Ascertaining Barriers for Compliance (ABC) [internet]. ABC Project. Via: www.abcproject.eu.
14. Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil versus photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014 Apr.

SAMENVATTING

In de nieuwe richtlijn basaalcelcarcinoom (BCC) wordt een aantal mogelijke behandelingen voor superficiële BCC's beschreven. In dit artikel wordt kort ingegaan op argumenten die de keuze beïnvloeden in de behandeling.

SUMMARY

In the latest version of the multidisciplinary guideline BCC several treatment options are described for superficial lesions. In this article the factors influencing the treatment of choice for sBCC are briefly analysed.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Deelname adviesraad Leo, Roche, Galderma, financiële steun voor onderzoek Biofrontera.

De veldnorm Mohs micrografische chirurgie

J.B. Terra

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Jorrit B. Terra

E-mail: j.b.terra@umcg.nl

Op dit moment zijn er geen richtlijnen voorhanden die beschrijven hoe men dermatoloog met een aantekening mohschirurgie wordt, de certificatie behoudt en hoe men een centrum opzet voor Mohs micrografische chirurgie (MMC). Het bestuur van de NVDV heeft de domeingroep Oncologie en de domeingroep Dermatochirurgie en lasers opdracht gegeven om een werkgroep op te richten die een veldnorm opstelt om de kwaliteit van zorg op dit medische gebied te waarborgen. De werkgroep bestaat uit dr. M.T. Bastiaens, dr. N.W.J. Kelleners-Smeets (voorzitter), dr. J.U. Ostertag en dr. J.B. Terra, allen hebben uitgebreide ervaring met complexe dermatochirurgie en/of MMC in academische of perifere centra. In dit document worden geen indicaties gegeven welke huidmaligniteiten behandeld kunnen worden met MMC. Hiervoor verwijzen wij naar de afzonderlijke richtlijnen (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom) en de wetenschappelijke literatuur.

DEFINITIE

MMC is een chirurgische behandeling waarbij per-operatief horizontale vriescoupes worden gemaakt waardoor 100% van de resectievlakken in beeld wordt gebracht.

HOE WORD JE EEN DERMATOLOOG MET EEN AANTEKENING MOHSCHIRURGIE

De mohsstagiaire beschikt over basisvaardigheden in de dermatochirurgie, heeft een gedegen oncologische kennis en heeft kennis van de oncologische dermatopathologie. De mohsstagiaire zal gewoonlijk een geregistreerde dermatoloog (in opleiding) zijn, lid van de NVDV, die kennis heeft van de dermatooncologie en de diverse dermatochirurgische mogelijkheden. Van mohsstagiaires wordt verwacht dat zij minstens honderd mohscasus zelfstandig (onder supervisie) verrichten, inclusief histopathologische

interpretatie van de mohscoupes en het zelfstandig reconstrueren van de defecten. De supervisie wordt gedaan door een NVDV of ESMS (European Society for Micrographic Surgery, www.esms-mohs.eu) erkende opleider.

Tijdens de opleiding bekwaamt de mohsstagiaire zich in de oncologische principes en leert de histologische bevindingen te interpreteren. Ook het verrichten van reconstructies in het gelaat is een onderdeel van de opleiding. De mohsstagiaire heeft kennis van de diverse verschuifplastieken, transposities en transplantaties. De vijfdaagse cursus *Superficial anatomy and cutaneous surgery* in San Diego, Verenigde Staten wordt sterk aanbevolen door de werkgroep.

Tijdens de opleiding wordt een document bijgehouden waarin alle ingrepen (geanonimiseerd) worden geregistreerd. Patiënt- en tumorkenmerken worden genoteerd en het aantal rondes, vriescoupes, defectgrootte en reconstructie. Er wordt zes maal per jaar een OSAT afgenomen van een door de opleider gekozen willekeurige mohsoperatie. Hierbij wordt er beoordeeld op chirurgische vaardigheden, op het functionele en cosmetisch resultaat van de ingreep. Tevens vindt er een midden- en eindbeoordeling plaats. Wanneer de mohstraineetwintig mohsoperaties heeft verricht, vindt er een go/no go-gesprek plaats. Wanneer honderd mohsingrepen door de mohstraineet zijn uitgevoerd en gereconstrueerd, vindt er een eindbeoordeling plaats door de mohsopleider.

Aan het eind van deze opleiding is de trainee mohsbevoegd. De mohstraineet meldt zich officieel aan via de NWMMC (Nederlandse Werkgroep voor Mohs' Micrografische Chirurgie) om zich te laten erkennen. Hij/zij wordt vervolgens door de NWMMC aangemeld bij de ESMS, waarna Europese registratie en een mohscertificaat volgen.

HOE BLIJF JE EEN DERMATOLOOG MET EEN AANTEKENING MOHSCHIRURGIE

Dermatologen met een aantekening mohschirurgie moeten een minimum van driehonderd mohscasus gedurende vijf jaar verrichten of superviseren. Ze werken niet geïsoleerd maar werken in een team van twee of meer dermatologen met een aantekening mohschirurgie die samen participeren in het multidisciplinaire huidkankerteam. Het multidiscipli-

Tabel 1. Gradering in de functie van dermatologen met een aantekening mohschirurgie.

	Aantal mohsen verricht	Aantal jaren ervaring als dermatoloog met aantekening mohschirurgie	Opleidingsbevoegdheid
Mohsbevoegd	> 100	< 3 jaar	Nee
Mohsopleider	> 300	> 3 jaar	Ja

plinaire huidkankerteam beschikt bij voorkeur over één dermatoloog met een aantekening mohschirurgie met uitgebreide ervaring (minimaal driehonderd mohscasus). In dit team participeren naast de dermatoloog met aantekening mohschirurgie minimaal één patholoog en een plastisch chirurg, en eventueel andere specialisten zoals een kno-arts, oogarts en een aangezichtschirurg. Indien nodig zal een dermatoloog met aantekening mohschirurgie op regelmatige basis overleg plegen met collegae van een ander mohsbehandelcentrum. Een dermatoloog met aantekening mohschirurgie doet zelf het pathologisch onderzoek (bekijkt zelfstandig de coupes, eventueel samen met de patholoog).

Er wordt een gradering in de functie van dermatologen met een aantekening mohschirurgie gehandhaafd om de kwaliteit van de zorg, maar ook de kwaliteit van de opleiding te kunnen waarborgen (tabel 1). De mohsoperaties dienen zelfstandig (of door hands-on supervisie) uitgevoerd te worden inclusief beoordeling van de patholoog.

WAT IS EEN MOHSOPLEIDINGSCENTRUM?

Een mohsopleidingscentrum is een centrum waar naast Mohs micrografische chirurgie een uitgebreid spectrum van huidkankertherapieën (onder andere conventionele excisie, cryotherapie, photodynamische therapie, imiquimod en 5-fluorouracil) plaatsvinden. Het centrum wordt erkend door de NWMMC en bij voorkeur ook door de ESMS. Hier worden minimaal 250 mohscasus per jaar verricht door ten minste twee, bij voorkeur drie mohschirurgieopleiders. Deze service wordt ondersteund door een multiprofessioneel team waaronder minimaal één patholoog en bij voorkeur een plastisch chirurg. Er vindt een maandelijks oncologiebespreking plaats.

ALGEMENE BEPALINGEN

Uitrusting

Het mohsbehandelcentrum dient te beschikken over behandelkamers die geschikt zijn voor dermatochirurgie, evenals een volledig uitgerust mohslaboratorium, bij voorkeur in de nabijheid van de behandelkamer, en een meerkoppige microscoop of digitale pathologie.

Een mohsbehandelcentrum beschikt over een of meer behandelkamers die beschikken over operatiebedden, operatielampen met minimaal 100.000 lux, elektrochirurgische instrumenten (zowel monopolaire als bipolaire coagulatie), bloedafzuiging en vol-

doende chirurgische instrumenten. Tevens zullen er passende voorzieningen moeten zijn zoals een herstel-/wachtruimte voor de patiënten.

Het mohslaboratorium beschikt over één of meer cryostaten, evenals kleurfaciliteiten voor haematoxyline & eosinekleuringen en/of toluidine blauwkleuring van mohspreparaten. Mohsanalisten dienen regelmatig mohssneden te maken om een hoogwaardige technische expertise te kunnen handhaven.

Voor bepaalde mohscasus dient er toegang te zijn tot geschikte immunohistochemische kleuring.

Risico-inschatting, materiaal en veiligheid

Het spreekt voor zich dat de nationale richtlijnen in het mohsbehandelcentrum gehandhaafd worden en minstens jaarlijks moeten worden gecontroleerd. Veiligheidsnormen dienen te worden gehandhaafd. Reiniging en decontaminatie zullen volgens de relevante nationale standaarden moeten worden voldaan. De zorginstelling is 24 uur per dag bereikbaar voor complicaties, die zelf kunnen worden behandeld. Complicaties moeten worden geregistreerd.

Het team

MMC behandelcentra dienen over een team te beschikken waarbij één leidende clinicus wordt aangewezen. Er moet regelmatig teamoverleg plaatsvinden zodat een goede, effectieve en veilige behandeling kan worden geboden voor de lokale patiëntenpopulatie.

Het ondersteunende team bestaat uit gekwalificeerde en geregistreerde verpleegkundigen, of dokters-assistentes die op dit gebied geschoold zijn, en één of meer chirurgische assistenten. Tijdens de ingreep is er altijd assistentie op de OK aanwezig.

Mohs micrografische chirurgie en mohsnarcose

Alvorens tot een mohsoperatie besloten wordt dient er te allen tijde histopathologisch onderzoek verricht te zijn (door middel van een biopsie). Zelfstandige revisie van de histopathologie wordt geadviseerd indien een patiënt van elders is verwezen.

Er wordt gestreefd naar moderne pijnloze verdoving. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van zenuwbloks of tumescent anesthesie.

De dermatoloog met een aantekening mohschirurgie bekijkt altijd zelf de coupes, eventueel samen met de patholoog. Indien telepathologie beschikbaar is, kan hier gebruik van worden gemaakt.

Een MMC behandelcentrum mag enkel mohsnarcose uitvoeren wanneer er meer dan 10 ingrepen onder algehele anesthesie per jaar worden verricht.

Mohsnarcose vindt uitsluitend plaats in multidisciplinair verband.

Verwijzingen

Een mohsbehandelcentrum zal de diagnostiek en de behandeling van huidkanker regionaal of subregionaal uitoefenen, en zal verwijzingen accepteren van collega's in de dermatologie, oculoplastische chirurgie, plastische chirurgie, kaakchirurgie, kno, huisartsen met bijzondere interesse in de dermatologie en anderen die betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van huidkanker.

Verwijzingen naar het mohsbehandelcentrum zullen in lijn plaatsvinden met de nationale richtlijnen voor huidkanker (zie richtlijnen basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

De dermatoloog met een aantekening mohschirurgie kent zijn eigen grenzen en heeft aantoonbare samenwerkingsovereenkomsten met een multidisciplinair hoofd-halsteam. Samenwerking binnen een multidisciplinair team verdient in deze gevallen de voorkeur. De overleg- en verwijzingsroutes moeten aantoonbaar zijn.

SUMMARY

Mohs micrographic surgery (MMS) is microscopically controlled surgery involving horizontal intraoperative frozen sections. MMS allows for examination of 100% of the tumor margins. At present there are no guidelines on how to become a certified MMS dermatologist. Furthermore, there is a lack of criteria on how to stay certified. Finally, there is no consensus about the set-up and management of a MMS center in the Netherlands. The NVDV mandated a group of dermatologists with expertise in MMS and complex dermatosurgery to establish a guideline. This guideline defines terms and conditions for MMS dermatologists and services in order to guaranty the quality of this specific health care procedure in the Netherlands. In this guideline no indication is given on which skin malignancies can be treated by MMS. For this we refer to separate Dutch guidelines (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma) and the literature.

TREFWOORDEN

veldnorm- Mohs micrografische chirurgie- mohs-stageaire - mohsopleidingscentrum

Indicaties voor 'targeted therapy' van het basaalcelcarcinoom

K. Mosterd

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en GROW, School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl

Behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) heeft een nieuwe impuls gekregen door de opkomst van *targeted therapy* met Hedgehog (Hh)-signaalrouteremmers. De Hh-sigtaalroute is essentieel in de embryonale ontwikkeling, op latere leeftijd betrokken bij stamcelonderhoud en weefselhomeostase en in bijna alle BCC's geactiveerd.¹

Het Hh-ligand bindt aan het tumorsuppressorgen *Patched* (PTCH) dat verantwoordelijk is voor remming van het oncogen *Smoothed* (SMO). Door binding vervalt deze remming en wordt een cascade van reacties ingezet, met als gevolg groei van BCC's. De Hh-remmer zorgt door binding aan SMO dat deze cascade niet meer kan plaatsvinden.² Ongeveer 90% van sporadische BCC's heeft identificeerbare mutaties in PTCH1 en nog eens 10% heeft activerende mutaties in SMO.³

Op dit moment zijn er twee Hh-sigtaalrouteremmers: vismodegib en sonidegib. Vismodegib werd in 2012 goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van (*locally*) *advanced BCC* ([1]

aBCC) en gemetastaseerd (m) BCC en is inmiddels in Nederland ook geregistreerd voor dit doeleinde. De term aBCC wordt sinds de invoering van deze medicijnen veelvuldig gebruikt om het gevorderde BCC te duiden dat niet meer operabel is, noch in aanmerking komt voor radiotherapie.

Soms is er discussie mogelijk over of de tumor nog behandelbaar is. Een technisch haalbare ingreep kan grote gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven, met name in het geval van ernstig mutilerende ingrepen in het gelaat. De grens tussen wat cosmetisch verantwoord operabel is en wat als mutilerend wordt beschouwd is subjectief. Lear et al. beschreven onlangs de uitdagingen rond dit dilemma en stelden dat zowel ziektegerelateerde factoren (tumor grootte/ lokalisatie/subtype, aantal tumoren, en de kans op succesvolle behandeling) als patiëntgebonden factoren (leeftijd, performance status, effecten van behandeling op kwaliteit van leven, mening patiënt, aanwezigheid genodermatosen of comorbiditeit) belangrijk zijn in de overweging of systemische medicatie geïndiceerd is.⁴ Belangrijk bij de keuze voor systemische behandeling is een goede kennis van de mogelijkheden en de beperkingen van de middelen. Deze worden hieronder beschreven.

EFFECTIVITEIT

Recente tussentijdse resultaten van de STEVIE-studie, het grootste onderzoek naar de veiligheid van vismodegib, toonden complete (17,5%) en gedeeltelijke (39,8%) respons en stabiele ziekte (39,0%) in de gepoolde groep van laBCC en mBCC (n = 251). In deze studie vond progressieve ziekte plaats in een beperkt aantal patiënten (2,8%).⁵ De voorlopige resultaten van de BOLT-studie, een fase 2-studie die twee verschillende doseringen van sonidegib vergeleek in patiënten met aBCC, tonen aan dat de 200 mg dosering het beste risicoprofiel heeft. De primaire uitkomstmaten en de methodiek van de beide studies verschillen dusdanig, dat de resultaten niet goed te vergelijken zijn. Voor aBCC wordt een complete respons (4,5%) en gedeeltelijke respons (53,0%) en 'controle over de ziekte' (90,9%) beschreven.⁶ Voor mBCC wordt de complete respons (0%) en ziektecontrole (92,3%) apart beschreven.

RESISTENTIE

Een groot deel van de tumoren verdwijnt niet volledig met de behandelingen. Ofwel de tumor is van begin af aan resistent tegen de behandeling ofwel er is wel sprake van respons, maar een deel van de tumor reageert klinisch niet op de behandeling. Een ander scenario is dat een aanvankelijk goede klinische respons wordt gevolgd door nieuwvormingen in het littekenweefsel. Uiteindelijk komt het op het zelfde neer: er zijn blijkaar BCC-cellen die niet reageren op de SMO-remmers. Aangezien een tumor vaak heteroog is, is het afhankelijk van het

aandeel van de niet-reagerende tumoren hoe snel de resistentie zichtbaar wordt. Inductie van een groei-voordeel van een resistente kloon tijdens therapie zou in een klein deel van de gevallen ook nog een rol kunnen spelen.

Resistentie berust zeer waarschijnlijk op de aanwezigheid van een SMO-mutant die niet gevoelig is voor binding door een Hh-remmer. In een resistente patiënt onderzochten wij de aanwezige mutaties in het tumorweefsel en vonden in de primaire tumor PTCH-mutaties, die verdwenen in het responderende weefsel, terwijl precies dezelfde mutaties weer zichtbaar werden in de nieuwe resistente noduli die zich tijdens de behandeling ontwikkelden.⁷ Dit pleit voor de aanwezigheid van tumorklonen die onder therapie overleefden. Alleen in deze resistente noduli werd tevens een SMO-mutatie gevonden. Functionele analyse volgt nog om te bewijzen dat de mutatie verantwoordelijk is voor de resistentie.

Het is nog niet opgehelderd of resistentie tegen een SMO-remmer ook resistentie tegen een andere SMO-remmer betekent. In de toekomst zou voor het opstarten van een therapie genetisch onderzoek naar tumorweefsel verricht kunnen worden om nog gericht te behandelen.

BIJWERKINGEN

De drie belangrijkste bijwerkingen van deze behandelingen, spierspasmen, alopecia en dysgeusie komen bij meer dan de helft van de patiënten voor. In de praktijk zijn dit bijwerkingen die door de patiënt als zeer vervelend worden ervaren en vaak reden zijn om de therapie af te breken. Na het staken van de behandeling komt de tumor bijna altijd terug. In behandeling van patiënten met BCNS is roulatietherapie onderzocht; door het inlassen van zogenoemde *drug-holidays* zouden de bijwerkingen beter te verdragen zijn zonder nadelig effect op de tumor groei. De resultaten van deze studie zijn nog niet gepubliceerd. Overige veelvoorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust en diarree met als gevolg soms ernstige gewichtsafname.

In 25% van alle participanten van de fase 2-studie naar de effectiviteit en veiligheid van vismodegib werd een *serious adverse event* gemeld.⁸ De aard van deze ernstige ongewenste voorvallen varieerde tussen vele uiteenlopende events, waaronder hartklachten (7%) en het ontstaan van andere maligniteiten (6%). Inmiddels is bekend dat we bedacht moeten zijn op het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen in patiënten die worden behandeld met vismodegib.⁹

KOSTEN

Zoals genoemd is vooralsnog alleen vismodegib geregistreerd. De kosten van het dagelijks in te nemen tablet bedragen op het moment van schrijven ongeveer 160 euro. Op jaarbasis zou dit bijna 60.000 euro per patiënt zijn. Omdat de mediane progressievrije survival van de patiënten ongeveer

9,5 maand is, worden patiënten over het algemeen korter behandeld.⁸ Vergoeding vindt plaats vanuit de add-on.

BEHANDELING

Het aantal patiënten met laBCC is beperkt, globaal twintig per jaar in Nederland. Om de indicatie voor behandeling met *targeted therapy* te stellen, moet er voldoende kennis aanwezig zijn over alle beschikbare behandelingsmogelijkheden. De indicatiestelling vindt plaats in een MDO, waarin ten minste een dermatoloog een HH -chirurg/oncologisch chirurg, een radiotherapeut en een medisch oncoloog participeren. Alle tumoren in het HH-gebied moeten worden gezien en besproken in een NWHHT erkende HH-werkgroep. Aangezien de meeste patiënten binnen een jaar de behandeling staken als gevolg van tumorprogressie of bijwerkingen, is het van belang de werkgroep betrokken te houden.

CONCLUSIE

De opkomst van een gerichte BCC-behandeling biedt perspectieven voor een selecte groep patiënten. Het stellen van de indicatie voor het behandelen met gerichte systemische behandeling, is een taak van de dermatoloog. Gezien de lage incidentie van het aBCC en de verschillende behandelvoorkeuren in het land, is het goed om de indicatiestelling van dergelijke patiënten te centraliseren en expertise te delen.

SAMENVATTING

Behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) heeft een nieuwe impuls gekregen door de opkomst van *targeted therapy*, ofwel gerichte systemische behandeling. Voor patiënten met inoperabele BCC's die niet geschikt zijn voor radiotherapie geeft therapie met Hedgehog-sig-naalrouteremmers in deze patiënten soms een zeer goed resultaat wat de kwaliteit van leven ten goede kan komen. Maar hoewel aanvankelijk werd geroepen dat het mes binnenkort niet meer nodig is, lijkt dit vooralsnog te voorbarig. Tumor recidief en veel last van de bijwerkingen zorgen ervoor dat een groot deel van de patiënten het middel korter dan een jaar gebruikt. Na het staken van de therapie groeit de tumor weer terug. De indicatie voor "targeted therapy" wordt gesteld door de dermatoloog in samenspraak met een multidisciplinair oncologisch team. Voor het nemen van een goede beslissing is niet alleen kennis van, maar ook expertise in het uitvoeren van de verschillende behandelopties een belangrijke voorwaarde.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – therapie – Hedgehog signaalroute-remmers

LITERATUUR

1. Rohatgi R, Scott MP. Patching the gaps in Hedgehog signalling. *Nat Cell Biol* 2007;9:1005-9.
2. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev* 2002;16:2743-8.
3. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8:743-54.
4. Lear JT, Corner C, Dziejwski P, et al. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer* 2014;111:1476-81.
5. Kunstfeld R, Dréno B, Jouary T, et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 Patients. *European Academy of Dermatology and Venereology Istanbul* 2013.
6. Dummer RGA, Gutzmer R, Dirix L, et al. LBA33 - Randomized, double-blind study of sonidegib (LDE225) in patients (pts) with advanced basal cell carcinoma (BCC). *Ann Oncol* 2014;25(10.1093/annonc/ndu438):1-41.
7. Brinkhuizen T, Reinders MG, Geel M van, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothened mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1005-8.
8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New Eng J Med* 2012;366:2171-9.
9. Reinders MG, Brinkhuizen T, Soetekouw PM, et al. Epidermal Cyst Formation and Hyperkeratosis in a Patient Treated with Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Acta dermato-venereologica* 2014.

SUMMARY

Targeted therapy for BCC offers new perspectives for patients with inoperable basal cell carcinoma (BCC) unsuitable for radiotherapy. Although the treatments show spectacular results in advanced BCC, it is too soon to say farewell to surgery. Treatment success varies and tumor recurrences and side effects are the most important causes for termination of the therapy within less than a year. After ending the treatment, most tumors re-appear. The indication for targeted BCC therapy is usually decided by the dermatologist in collaboration with a multidisciplinary oncology team. Whether a tumor is inoperable depends on several factors. Expertise in all the different treatment modalities is an important condition.

KEYWORDS

basalcell carcinoma – targeted therapy – hedgehog pathway inhibitors

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling Werkzaamheden binnen adviesraad vismodegib (Roche) en sonidegib (Novartis).

LIFE CHANGING

NU
GEREGISTREERD

44% van de patiënten met chronische spontane urticaria
is na 12 weken volledig vrij van jeuk en galbulten¹



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Xolair[®]
omalizumab

De nieuwe behandeling voor
chronische spontane urticaria

1. Maurer M, et al. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

VERENIGING

Vrijheid in gebondenheid

Jannes van Everdingen

Directeur NVDV

Kunnen kiezen wat je wil. Is dat niet wat ieder mens nastreeft. Je vrij bewegen, kunnen eten wat er is en kunnen zeggen en schrijven wat in je opkomt, zonder angst, zonder rekenschap. Zo vloeien de woorden nu ook uit mijn 'pen'. Ik voel me vrij, niemand tikt mij op mijn vingers (afgezien van de kritische meelezers die ik nog ga vragen hiernaar te kijken). Maar de vrijheid van de één gaat ten koste van vrijheid van anderen. Wie wil roken, kan dat niet meer doen in bijzijn van niet-rokers die daar bezwaar tegen maken. Wie van harde muziek houdt, draagt een koptelefoon. Vrijheid is vrijheid in gebondenheid.

LONKENDE VRIJHEID

De lonkende vrijheid was en is nog steeds voor velen de aantrekkingskracht van het vrije Amerika. Veel migranten trokken de afgelopen eeuwen naar het land van de onbegrensde mogelijkheden om daar een nieuw begin te maken. Bij aankomst zagen zij dan het Vrijheidsbeeld in New York als symbool van The American Dream. De paradox van die vrijheid is dat rijkste en machtigste mensen zich omringd zien door een cordon van gewapende bewakers. Dat het wapenbezit zo moeilijk uit de Amerikaanse cultuur is te krijgen, heeft alles te maken met dat gevoel om baas in eigen huis te zijn. Een land als India is bijna het tegenovergestelde daarvan. Het kastenstelsel maakt dat je van wieg tot graf vastzit op een plek waar je onderaan de ladder je kunt alleen nog maar kunt



Overvolle schappen maken de keuze wel groter maar niet gemakkelijker.

bewegen om langs de weg te poepen. Het afgedwongen huwelijk is daar het sluitstuk van repressie.

Weliswaar geeft meer keuze meer vrijheid, maar de aanname dat die vrijheidswinst leidt tot meer welvaart en geluk, is volgens mij nooit aangetoond. In ieder geval gaat die vlieger niet voor iedereen op en zeker niet in alle situaties.

Persoonlijk heb ik moeite met de overvloed aan keuzes. Natuurlijk is het prettig om elke dag bij de bakker of kruidenier te kunnen kiezen voor een andere smaak brood, chocola of aardappel, maar moet ik om het jaar wisselen van zorgverzekeraar, telefoonprovider of school voor mijn kinderen, als de prestaties van die club een jaartje tegenvallen?

Als ik een artikel koop, of een gerecht bestel in een restaurant, wil ik niet uit tien soorten moeten kiezen, maar gewoon datgene krijgen wat aan mijn basale vraag of behoefte voldoet. Ik hoef niet altijd het beste. Ik wil gewoon dat wat ik vraag goed genoeg is. Dat geldt ook voor de dermatoloog die ik bezoek. Hij/zij hoeft niet de beste te zijn (de beste waarin? Het stellen van de diagnose, 100% inzet voor patiënt, communicatie met patiënt, samenwerking met collega's, handvaardigheid, inrichting spreekuur, enz.?). Als ie maar doet wat nodig is.

WIL IK MIJN EIGEN DERMATOLOOG KIEZEN?

Barry Schwartz schreef het boek *The paradox of choice: Why more is less*. Hij betoogt dat veel mensen ongelukkiger worden naarmate het aantal keuzemogelijkheden toeneemt. In plaats daarvan zouden we ons beter kunnen afvragen wat die keuzes toevoegen aan ons leven, of zij onze bewegingsvrijheid vergroten of juist beperken. Is het prettig om altijd overal voor iedereen per telefoon bereikbaar te zijn? Voelen wij ons vrijer als het niet uitmaakt aan welk bureau wij zitten als we naar ons werk gaan? Willen we echt elke dag vlees eten? En hoe belangrijk is het dat patiënten kunnen kiezen voor een dermatoloog die hoog scoort op de Zorgkaart Nederland? Vrijheid is essentieel voor zelfrespect, publieke deelname en autonomie, maar de toename in keuzes aan goederen en diensten draagt mijns inziens weinig tot niets bij aan die vormen van vrijheid en levensgeluk. Het vergroten van de keuzevrijheid kan zelfs averechts werken. Het kan de vrijheid inperken doordat het tijd en energie vreet die we beter op andere zaken kunnen richten.

Xolair 150 mg oplossing voor injectie. Samenstelling: Xolair 150 mg oplossing voor injectie: elke gevulde spuit met 1 ml oplossing bevat 150 mg omalizumab. **Indicatie:** Aanvullende therapie voor de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met H1-antihistaminica. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosis is 300 mg iedere 4 weken toegediend via subcutane injectie. Voor schrijvers wordt een periodieke herbeoordeling van de noodzaak om de behandeling voort te zetten geadviseerd. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor omalizumab of een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met auto-immuunziekten, reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie of chronisch hoog risico op worminfecties. Abrupte beëindiging van therapie met corticosteroiden na de start van de Xolair behandeling wordt niet aanbevolen. Type I lokale of systemische allergische reacties kunnen voorkomen als omalizumab wordt gebruikt, ook met aanvang na langdurige behandeling. Medicatie voor de behandeling van anafylactische reacties dient altijd voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn na toediening van Xolair. Serumziekte en serumziekte-achtige reacties zijn waargenomen bij patiënten, die worden behandeld met gehumaniseerde monoklonale antilichamen waaronder omalizumab. Xolair dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Omalizumab dient niet te worden gegeven tijdens het geven van borstvoeding. **Interacties:** Er is geen farmacologische reden om te verwachten dat de gewoonlijk voorgeschreven geneesmiddelen, die gebruikt worden bij de behandeling van CSU, interacties met omalizumab zullen opleveren. **Bijwerkingen:** Vaak: sinusitis, hoofdpijn, artralgie, reactie op de injectieplaats, bovenste luchtweginfectie. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Financiering bij CSU via DOT-zorgproduct. **Datering Samenvatting van de Productkenmerken:** Maart 2014. De uitgebreide en meest recente productinformatie is te verkrijgen via telefoonnummer 026-3782111 of via www.novartis.nl

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS


omalizumab
De nieuwe behandeling voor
chronische spontane urticaria

Verkorte productinformatie PICATO® gel, 150 mcg/g en 500 mcg/g

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Lareb (www.lareb.nl). **Samenstelling:** Elke gram gel bevat 150 mcg of 500 mcg ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 70 of 235 mcg ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, overige chemotherapeutica, ATC-code: D06BX02.

Indicatie: Cutane behandeling van niet-hyperkeratose, niet-hyperτροφische actinische keratose bij volwassenen.

Dosering en wijze van toediening: **PICATO 150 mcg/g Actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid bij volwassenen.** Een tube Picato 150 mcg/g gel dient eenmaal daags gedurende 3 achtereenvolgende dagen op het aangedane gebied te worden aangebracht. **PICATO 500 mcg/g Actinische keratose op de romp en ledematen bij volwassenen.** Een tube Picato 500 mcg/g gel dient eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen op het aangedane gebied te worden aangebracht. De gehele inhoud van de tube dient aangebracht te worden op één te behandelen gebied van 25 cm². Aanbrengen met een vingertop en gelijkmatig uitwrijven, 15 minuten laten drogen. Meteen na aanbrengen handen wassen met water en zeep. Wassen en aanraken van het behandelde gebied vermijden gedurende 6 uur na het aanbrengen van Picato. Niet aanbrengen direct na het douchen of minder dan 2 uur voor het slapen gaan. Het behandelde gebied niet bedekken met een afsluitend verband. De tube is voor eenmalig gebruik en dient na gebruik te worden weggegooid. Het beste therapeutische effect kan ongeveer 8 weken na de behandeling worden beoordeeld.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Waarschuwingen/voorzorgen: **Ogen** Contact met de ogen dient vermeden te worden. Na onbedoelde blootstelling van het oog aan Picato kunnen oogandoeningen, zoals oogpijn, ooglid-oedeem en periorbitaal oedeem worden verwacht. **Algemeen** Het gebruik van Picato wordt pas aanbevolen als de huid na behandeling met eerdere geneesmiddelen of een chirurgische ingreep is genezen. Picato dient niet aangebracht te worden op open wonden of beschadigde huid, waar de huidbarrière niet intact is. Picato dient niet gebruikt te worden rond de ogen, aan de binnenzijde van de neusgaten, aan de binnenzijde van de oren of op de lippen. **Lokale huidreacties** Na aanbrengen van Picato op de huid moeten lokale huidreacties worden verwacht zoals erythem, schilferen/vervellen en korstvorming. Lokale huidreacties zijn van voorbijaande aard en treden doorgaans binnen 1 dag na het begin van de behandeling op; de maximale intensiteit treedt op tot 1 week na het einde van de behandeling. Lokale huidreacties verdwijnen meestal binnen 2 weken na het begin van de behandeling bij plekken op het gezicht en de hoofdhuid, en binnen 4 weken na het begin van de behandeling van plekken op de romp en ledematen. Het effect van de behandeling kan pas goed worden beoordeeld als de lokale huidreacties verdwenen zijn. **Blootstelling aan de zon** Ingenol-mebutaat-gel heeft geen fototoxische of fotoallergische effecten. Vanwege de aard van de aandoening dient blootstelling aan zonlicht (inclusief zonnelampen en zonnebanken) echter vermeden of tot een minimum beperkt te worden. **Behandeling van actinische keratose** Van laesies die klinisch atypisch zijn voor actinische keratose of verdacht zijn voor maligniteit dient een biopsie genomen te worden om een geschikte behandeling te bepalen.

Bijwerkingen. Na aanbrengen van ingenol-mebutaat ondervonden de meeste patiënten (>95%) één of meer lokale huidreacties. Infectie op de aanbrengplaats is gemeld bij de behandeling van het gezicht en de hoofdhuid. Ernstige lokale huidreacties traden op met een incidentie van 29% op het gezicht en de hoofdhuid en met een incidentie van 17% op de romp en ledematen. **Zeep vaak op de toedieningsplaats:** pustels, erosie, blaasjes, zwelling, exfoliatie, korstvorming, erythem, pijn. **Vaak:** infectie, pruritus en irritatie op de toedieningsplaats, hoofdpijn, ooglid-oedeem, periorbitaal oedeem. **Soms:** oogpijn, afscheiding en paresthesie op de toedieningsplaats. Uit dubbelblind, vehiclegecontroleerd onderzoek blijkt dat behandeling gedurende 2 achtereenvolgende dagen op een aaneengesloten behandelingsgebied van 100 cm² geen systemische absorptie geeft.

Afleverstatus: U.R., volledig vergoed.

Verpakking PICATO 150 mcg/g gel: doos met 3 tubes à 0,47 g gel. PICATO 500 mcg/g gel: doos met 2 tubes à 0,47 g gel. Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Registratiehouder: LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Denemarken
Uitgebreide productinformatie: www.ema.europa.eu
Datum verkorte productinformatie: mei 2014
Inlichtingen: LEO Pharma bv, Postbus 9971, 1006 AR Amsterdam, Tel. 020-5104141, www.leo-pharma.nl

LEO © LEO 3204671 Jun 2014 NLPICH007 ALL TRADEMARKS MENTIONED BELONG TO THE LEO GROUP P.


vismodegib



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Erivedge®

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Samenstelling:** vismodegib is een oraal beschikbare klein-moleculaire remmer van de Hedgehogsignaalroute. Erivedge wordt geleverd als harde capsules van 150 mg. **Indicaties:** Erivedge is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom en geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma; gelijktijdige toediening van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). **Dosering en wijze van toediening:** als Erivedge voor het eerst wordt voorgeschreven en afgeleverd, moet het binnen 7 dagen na een negatieve zwangerschapstest worden toegediend. Recepten voor Erivedge moeten worden beperkt tot een behandelingsduur van 28 dagen en voor het voortzetten van de behandeling is een nieuw recept noodzakelijk. Erivedge dient alleen te worden voorgeschreven door of onder toezicht van een medisch specialist met ervaring in de behandeling van de toegelaten indicatie. De aanbevolen dosering is eenmaal daags één capsule van 150 mg. In klinische studies werd behandeling met Erivedge voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit. Onderbreking van de behandeling was toegestaan voor maximaal 4 weken, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid. De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor iedere individuele patiënt. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar oud. De veiligheid en werkzaamheid van Erivedge zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie. Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen voor deze patiëntenpopulaties beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van Erivedge bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Om veiligheidsredenen mag Erivedge niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. **Waarschuwingen:** om zorgverleners en patiënten te helpen embryonale en foetale blootstelling aan Erivedge te vermijden, worden voorlichtingsmaterialen verstrekt (Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma) om de mogelijke risico's bij het gebruik van Erivedge te benadrukken. Zorgverleners moeten de patiënten zodanig voorlichten dat deze alle voorwaarden van dit programma begrijpen en accepteren. Erivedge kan embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Erivedge mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwelijke patiënten moeten gebruikmaken van

twee aanbevolen methoden van anticonceptie, waaronder één zeer effectieve methode en een barrièremethode. Dit geldt tijdens Erivedge-e-behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis. Bij een vrouw die zwanger kan worden dient onder medisch toezicht een zwangerschapstest te worden uitgevoerd, door een zorgverlener, binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling en maandelijks tijdens de behandeling. Vanwege het mogelijk veroorzaken van ernstige ontwikkelingsafwijkingen mogen vrouwen geen borstvoeding geven terwijl ze Erivedge gebruiken en gedurende 24 maanden na de laatste dosis. Mannelijke patiënten moeten, ook na vasectomie, altijd gebruikmaken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner. Dit geldt tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Patiënten met uitgebreid BCC hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom van de huid ("Cutaneous Squamous Cell Carcinoma", cUSCC). Gelijktijdige behandeling met sterke CYP-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) moet worden vermeden, omdat een risico op verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van vismodegib niet kan worden uitgesloten. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of matig tot ernstig verminderde leverfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen. Erivedge-capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, primaire hypolactasie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Alle capsules die aan het einde van de behandeling niet gebruikt zijn moeten onmiddellijk worden afgevoerd door de patiënt door de capsules terug te brengen naar de apotheker of arts. **Bijwerking:** de meest voorkomende bijwerkingen waren spierspasmen, alopecia, dysgeusie, gewichtsafname, vermoeidheid en misselijkheid. De volgende bijwerkingen kwamen zeer vaak voor: verminderde eetlust, dysgeusie, ageusie, misselijkheid, diarree, obstipatie, braken, alopecia, pruritus, spierspasmen, amenorroe, gewichtsafname en vermoeidheid. De volgende bijwerkingen kwamen vaak voor: verhoogde hepatische enzymen, uitdroging, hyponatriëmie, hypogeusie, dyspepsie, pijn in de bovenbuik, buikpijn, huiduitslag, madarose, abnormale haargroei, artralgie, pijn in de ledematen, rugpijn, musculoskeletale pijn in de borstkas, myalgie, pijn in de zij, musculoskeletale pijn, pijn en asthenie. **Afleverstatus:** U.R. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor medische informatie en/of het melden van bijwerkingen contact op met Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 07/2013 (v01)