

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

ARTIKELLEN

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, dr. T.M. Le

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 DERMATOPATHOLOGIE

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

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEUREN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

www.dchg.nl

E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- 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 7 en 8 april 2016	123
Therapie met antilichamen gericht tegen PD-1 en CTLA-4 bij metastatisch melanoom	127
Biologicals bij kinderen	130
Biologicals bij hidradenitis suppurativa	132
Introductie van biosimilars in een reumatologische praktijk: eerste bevindingen	135
Dure geneesmiddelen: onbegrensde mogelijkheden en bittere pillen	136
Selectieve accumulatie van DNA-schade in stamcellen en de vorming van huidcarcinomen	138
Nanotomie van huid en mucosa van pemfiguspatiënten	139
Nederlandse richtlijn Voedselprovocatie	140
Vitiligo: een update	146
Developing targeted immunotherapies for vitiligo: focusing on the IFN- γ /CXCL10 axis	149
Vitiligo en de relatie tot melanoom	155
Een nieuw scoresysteem voor de beoordeling van vitiligo en inzichten op het gebied van therapie	157
	161

PROEFSCHRIFTEN

Hidradenitis suppurativa	163
Het beleid bij moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem	165

PRAKTIJKVOERING

Ziel in de dermatologische praktijk	168
-------------------------------------	-----

VERENIGING

De tussendermatoloog	173
----------------------	-----

RICHTLIJN VOOR AUTEURS

	175
--	-----

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door John Minihan (Ierland). Dit kunstwerk 'A place to heal', 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.



NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN

Hotel Papendal – Arnhem

7 en 8 april 2016



PROGRAMMA DONDERDAG 7 APRIL 2016

09.00 **Ontvangst en registratie**

BIOLOGICALS

Voorzitters: *prof. dr. J. (Joost) Schalkwijk, Radboudumc, Nijmegen & dr. D.J. (Dirk Jan) Hijnen, UMC Utrecht*

10.00 **Introductie door voorzitters**

10.15 **Nieuwe biologicals en combinatietherapieën bij melanoom**

Dr. R. (Remco) van Doorn, LUMC, Leiden

10.45 **Biologicals bij kinderen**

Dr. M.M.B. (Marieke) Seyger, Radboudumc, Nijmegen

11.15 **Koffiepauze**

11.45 **Biologicals bij hidradenitis suppurativa**

Dr. J.R. (Jan) Mekkes, AMC, Amsterdam

12.15 **Biosimilars: ervaringen uit de reumatologie**

Prof. dr. F. (Frank) van den Hoogen, Radboudumc, Nijmegen

12.45 **Lunchpauze**

13.45 **Biologicals en biosimilars: registratie en veiligheid**

Dr. T.J. (Thijs) Giezen, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht

14.15 **Dure geneesmiddelen: onbegrensde mogelijkheden en bittere pillen**

Prof. dr. M.M. (Marcel) Levi, AMC-UvA, Amsterdam

14.45 **Breaking news 1**

Selectieve accumulatie van DNA schade in stamcellen en de vorming van huidcarcinomen

G. van de Glind, LUMC

15.00 **Breaking news 2**

Nanotomie van huid en mucosa van pemfiguspatiënten

E. Sokol, UMCG

15.15 **Koffiepauze**

15.45 **Ledenvergadering NVDV**

17.00 **Speeddaten/borrel**

19.00 **Diner en aansluitend avondprogramma**

VRIJDAG 8 APRIL 2016

08.30 Ontvangst en registratie

RICHTLIJN VOEDSELPROVOCATIE

- 09.00 **Introductie**
Dr. A.C. (André) Knulst, UMC Utrecht
- 09.10 **Voedselprovocatie, een gouden of zilveren standaard?**
Drs. M.S. (Maurits) van Maaren, Erasmus MC, Rotterdam
- 09.35 **Provocaties, wanneer nodig, wanneer overbodig?**
Dr. A.C. (André) Knulst, UMC Utrecht
- 10.00 **Provoceren een levensgevaarlijke tak van sport?**
Drs. D.M.W. (Monique) Gorissen, Deventer Ziekenhuis, Deventer
- 10.25 **Koffiepauze**
- 10.55 **Provocatieschema: Geblindeerd de trap op of met open ogen één sprong in het diepe?**
Dr. B.J. (Berber) Vlieg-Boerstra, AMC, Amsterdam
- 11.20 **Stoppen op het hoogtepunt lukt niet altijd & The winner takes it all but the loser does not have to fall**
Drs. Y. (Yolanda) Meijer, UMC Utrecht
- 11.45 **Discussie richtlijn voedselprovocatie aan de hand van provocerende stellingen**
- 12.00 **Lunchpauze**

UPDATE RICHTLIJN VITILIGO EN ONDERZOEK

- Voorzitters: *Prof. dr. N. (Nanja) van Geel, UZ Gent & dr. M.W. (Marcel) Bekkenk, AMC, Amsterdam*
- 13.00 **Inleiding**
Prof. dr. N. (Nanja) van Geel, UZ Gent
- 13.10 **Moeten we vitiligo behandelen?**
Dr. J.P.W. (Wietze) van der Veen, MCH, Den Haag
- 13.20 **Plaats van topische therapie met nadruk op TIMs bij vitiligo**
Drs. L. (Inka) Nieuweboer-Krobotová, Zuwe Poorthof, Woerden
- 13.30 **Plaats van UV-therapie bij vitiligo**
Dr. M.D. (David) Njoo, ZGT, Hengelo
- 13.40 **Plaats van chirurgische therapie bij vitiligo**
Dr. A. (Albert) Wolkerstorfer, AMC, Amsterdam
- 13.50 **Plaats comorbiditeit bij vitiligo, de rol van screening**
Dr. C. (Charlotte) Vrijman, AMC, Amsterdam
- 14.00 **Samenvatting en discussie richtlijn vitiligo update**
Dr. M.W. (Marcel) Bekkenk, AMC, Amsterdam
- 14.10 **Koffiepauze**
- 14.40 **Translational research in vitiligo: launching a new era of targeted treatment**
Dr. J.E. (John) Harris, University of Massachusetts, MA, US
- 15.25 **Research in Nederland – pathogenese van vitiligo en de relatie tot melanoom**
Prof. dr. R.M. (Rosalie) Luiten, AMC, Amsterdam
- 15.50 **Wetenschappelijk onderzoek in België – een nieuw scoresysteem voor de beoordeling van vitiligo en inzichten op het gebied van therapie**
Prof. dr. N. (Nanja) van Geel, UZ Gent & Dr. R. (Reinhart) Speeckaert, UZ Gent
- 16.15 **Afsluiting**

VOOR DE ROUTE NAAR PAPENDAL ZIE:

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

Therapie met antilichamen gericht tegen PD-1 en CTLA-4 bij metastatisch melanoom

R. van Doorn

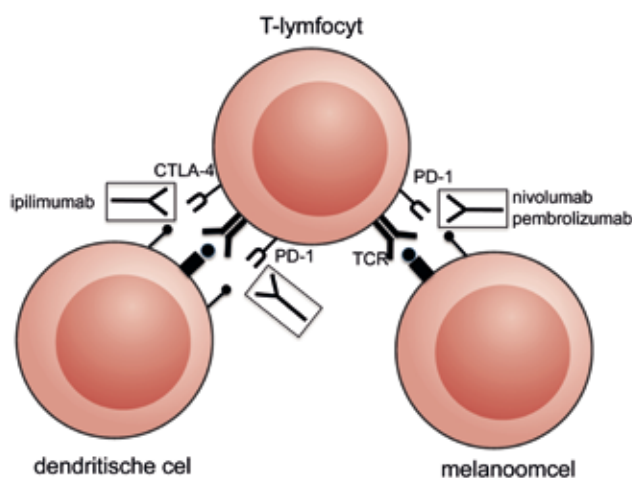
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
Remco van Doorn
Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: rvandoorn@lumc.nl*

De diagnose melanoom wordt in Nederland jaarlijks bij meer dan vijfduizend patiënten gesteld en ten minste achthonderd patiënten overlijden aan metastasen van melanoom. Bij meer dan 80% van de patiënten met melanoom ontstaan geen orgaanmetastasen en is de dermatoloog de primaire behandelaar. In grote delen van Duitsland en Frankrijk zijn dermatologen ook verantwoordelijk voor de behandeling bij metastatische ziekte. Tot 2010 bestond

de behandeling van metastatisch melanoom uit toediening van het cytostaticum dacarbazine en was de prognose zeer ongunstig met een vijfjaarsoverleving van ongeveer 15%. In dit decennium hebben zich twee revoluties voorgedaan in de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Nieuwe inzichten in de tumorgenetica en in de immunologie van melanoom zijn vertaald in effectieve nieuwe therapieën. Deze kunnen worden verdeeld in *targeted* therapieën met *small molecule inhibitors* en in immunotherapieën met monoclonale antilichamen.¹ De *targeted* therapieën zijn geneesmiddelen gericht tegen onder meer het BRAF- en het MEK-eiwit, componenten van het MAPK-sigtaaltransductiepad. Deze zijn zeer effectief bij melanoom met BRAF-mutatie; doorgaans ontstaat echter binnen een jaar na start van de behandeling resistentie. Deze voordracht heeft als onderwerp immunotherapie van melanoom en in het bijzonder behandeling met *immune checkpoint inhibitors*. Dit zijn monoclonale antilichamen gericht tegen costimulatoire en co-inhibitoire moleculen op T-cellen en deze mogen daarom ook worden aangeduid met de term 'biologicals'. De behandeling van gemetastaseerd melanoom is in Nederland geconcentreerd in veertien medische centra en wordt doorgaans gegeven door multidisciplinaire teams van oncologen, chirurgen, dermatologen en radiotherapeuten. Het is van belang voor de dermatoloog om kennis te hebben over de behandeling van gemetastaseerd melanoom om patiënten adequaat te kunnen informeren, voor samenwerking met andere specialisten binnen genoemde multidisciplinaire teams en omdat immunotherapeutische behandeling in de toekomst mogelijk zal worden toegepast bij patiënten met melanoom zonder aantoonbare orgaanmetastasen.

De nieuwe vorm van immunotherapie berust op het moduleren van de interactie tussen T-lymfocyten en dendritische cellen en tussen T-lymfocyten en tumorcellen (figuur 1). T-lymfocyten beschikken over intrinsieke mechanismen om responsen tegen antigenen te beperken. Deze intrinsieke remmen in de adaptieve cellulaire immuniteit worden gemedieerd door transmembraaneiwitten op het oppervlak



Figuur 1. T-lymfocytactivatie na herkenning van antigeen door de T-celreceptor (TCR) wordt geremd door stimulatie van PD-1 en CTLA-4 bij interactie met liganden op dendritische cel en melanoomcel. T-lymfocytactivatie wordt gestimuleerd door nivolumab, pembrolizumab en ipilimumab, antilichamen die deze co-inhibitoire signalen blokkeren.

van T-helperlymfocyten, met name CTLA-4 en PD-1. Bij presentatie van antigeen door een dendritische cel aan een T-helperlymfocyt bestaat er niet alleen fysieke interactie tussen het antigeen gepresenteerd door de dendritische cel en de T-celreceptor op de T-lymfocyt, maar is er ook binding van zogenoemde costimulatoire eiwitten tussen deze twee celtypen. De binding van CD80 en CD86 op dendritische cellen aan CTLA-4 op T-lymfocyten heeft remming van de T-celactivatie tot gevolg. Evenzo resulteert binding van PD-L1 en PD-L2 op dendritische cellen aan PD-1 op T-lymfocyten tot remming van immuunresponsen. PD-L1 komt ook voor op het oppervlak van melanoomcellen en stromale cellen; interactie met PD-1 op T-lymfocyten kan ook in het tumor micromilieu de responsen van T-lymfocyten afremmen. De fysiologische rol van deze mechanismen die remming van het adaptieve immuunsysteem veroorzaken, is het voorkomen van auto-immuniteit, maar ook het induceren van tolerantie voor foetaal weefsel tijdens de zwangerschap. Onderzoekers hebben getracht om antitumor immuunresponsen te versterken door deze endogene remming van T-celgemedieerde immuunresponsen te blokkeren. Hiertoe zijn blokkerende antilichamen ontwikkeld gericht tegen het CTLA-4-eiwit en vervolgens ook tegen het PD-1-eiwit. Antilichamen gericht tegen CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) voorkomen de interactie van dit T-celmembraaneiwit met de liganden CD80 en CD86 op dendritische cellen, hetgeen resulteert in een sterkere T-celactivatie vanwege uitblijven van de remmende signalen doorgegeven door CTLA-4. Middels deze immuun checkpoint blokkade worden ook de effecten van blokkerende antilichamen gericht tegen PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) gemedieerd. Antilichamen gericht tegen PD-1 stimuleren daarbij ook perifeer de antitumor immuunrespons door de interactie tussen PD-1 op T-lymfocyten en PD-L1 op melanoomcellen te moduleren. Het blokkeren van de interactie tussen PD-1 op melanoomcellen en PD-L1 op T-cellen remt daarbij de tumorgroei door een directe invloed op melanoomcellen; remming van PD-1 op melanoomcellen moduleert direct het mTOR-sig-naal-transductiepad in deze cellen.²

In een grote studie leidde monotherapie met de CTLA-4-inhibitor ipilimumab bij patiënten met gemetastaseerd melanoom tot een partiële respons in 9,5% en een complete respons in 1,5% van de gevallen.³ De mediane survival van deze patiënten bedroeg 10 maanden. Bij PD-1-blokkade met nivolumab had 28% van de patiënten een partiële respons en was de mediane survival 16,8 maanden.⁴ De PD-1-blocker pembrolizumab bleek in een vergelijkende studie ook superieur aan CTLA-4-blokkade met ipilimumab.⁵ De effecten van gecombineerde behandeling met ipilimumab en nivolumab, antilichamen gericht tegen CTLA-4 en PD-1, zijn weer superieur aan die van monotherapie, met een initiële respons in ongeveer 40% van de behandelde patiënten.⁶ Deze combinatietherapie gaat echter gepaard met ernstigere bijwerkingen en nog hogere

kosten. Hoewel slechts een minderheid (10-40%) van de patiënten reageert op behandeling met deze antilichamen betreft het dan vaak langdurige responsen die jaren kunnen aanhouden. Waar metastatisch melanoom eerder in vrijwel alle gevallen een fataal beloop had, kan door infusie van antilichamen die T-celimmunitet stimuleren stabilisering van de ziekte gedurende jaren worden bereikt. Deze ontwikkeling wordt dan ook als een medische doorbraak beschouwd.

De behandeling met *immune checkpoint inhibitors*, antilichamen gericht tegen PD-1 en CTLA-4, is zeer kostbaar en kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals auto-immuun hypofysitis, colitis en hepatitis. Slechts bij een deel van de patiënten is behandeling effectief. Het is daarom van groot belang om patiënten te selecteren die de meeste baat hebben van deze behandeling. Naast algemene conditie van de patiënt wordt het serum lactaat dehydrogenase (LDH) beoordeeld bij de beslissing over de indicatie voor immunotherapeutische behandeling. In geval het melanoom een mutatie in het BRAF-oncogen bevat, wordt dan vaak eerst behandeling met de BRAF-inhibitors vemurafenib of dabrafenib, vaak in combinatie met de MEK-inhibitor trametinib voorgesteld. Op dit moment is in Nederland de immunotherapeutische behandeling van eerste keuze gericht tegen PD-1 (nivolumab of pembrolizumab) en is behandeling gericht tegen CTLA-4 (ipilimumab) tweede keuze.

Een vraag is tegen welke antigenen gepresenteerd door melanoomcellen de door deze geneesmiddelen gestimuleerde T-celimmunitet gericht is. Tumorinfiltrerende T-cellen (TILs) herkennen *self*-antigenen waarvoor onvoldoende tolerantie is opgebouwd. Voorbeelden van *self*-antigenen zijn de zogenoemde *cancer-testis*-antigenen zoals MAGE-antigenen die uitsluitend in gonadaal en tumorweefsel tot expressie komen. Ten tweede herkennen T-lymfocyten neoantigenen, de eiwitproducten van gemuteerde genen.⁷ Recent onderzoek heeft aangetoond dat vooral het stimuleren van de immuunrespons tegen neoantigenen van belang is voor effectiviteit van immunotherapie.⁸ De tumortypen waarbij immunotherapie hoge effectiviteit heeft, melanoom, *non-small cell lung cancer* en *mismatch repair deficient* coloncarcinoom, worden gekenmerkt door een relatief hoge frequentie van somatische mutaties (mutational load) en dientengevolge hogere presentatie van neoantigenen.

Er zijn verscheidene factoren geïdentificeerd die van invloed zijn op de effectiviteit van *immune checkpoint inhibitor*-therapie, die voorspellend zijn voor de respons op therapie.⁹ Allereerst voorspellen de algemene conditie van de patiënt (ECOG status), het LDH en aantal organen met metastasen de prognose na behandeling met ipilimumab.¹⁰ In overeenstemming met immunogeniciteit van neoantigenen is vastgesteld dat het aantal mutaties in voor eiwit coderende sequenties de effectiviteit van immunotherapie bij

melanoom voorspelt: patiënten met melanoom met meer dan honderd somatische genmutaties in het melanoom vertonen een significant betere respons op therapie met ipilimumab dan patiënten met een lager aantal mutaties.¹¹ Verondersteld wordt dat dit samenhangt met het eerder genoemde neoantigenrepertoire. De algemene immuunstatus van de patiënt en T-celinfiltratie in de tumor voor en tijdens therapie zijn eveneens predictief. Er zijn meer factoren die de effectiviteit van immuuntherapie bepalen. Zo is onlangs getoond dat zelfs de samenstelling van het microbiom van de darm van invloed is op de effectiviteit van behandeling met ipilimumab.¹² Deze onverwachte bevinding is toegeschreven aan een immunostimulerende rol van bacteroidalesspecies bij CTLA-4-blokkade.

Patiënten die onvoldoende respons vertonen op behandeling met *immune checkpoint inhibitors* worden nu in enkele medische centra behandeld met *adoptive T-cell transfer*, infusie van autologe tumorspecifieke T-lymfocyten na voorbehandeling met chemotherapie. In andere centra wordt een experimentele behandeling met dendritischcelvaccinatie gegeven. In de komende jaren zal naast voorspellen van de effectiviteit en het selecteren van patiënten met de hoogste kans op respons vooral het potentiëren van de behandeling een doel voor verder onderzoek zijn. Hierbij kan gedacht worden aan behandelingen gericht op andere costimulatoire moleculen zoals LAG-3, TIM-1 en CD40, maar vooral aan combinatietherapieën. Dit zouden combinaties kunnen zijn van *immune checkpoint inhibitors* met *targeted*-therapieën, conventionele cytostatica, vaccinaties en epigenetische therapieën. In een preklinische studie werd onlangs getoond dat toevoeging van COX-remmers (NSAIDs) synergie heeft met anti-PD-1-behandeling door het ontsnappen van melanoomcellen aan antitumor immuunresponsen te beperken.¹³ Er is reden om aan te nemen dat verbeterde vormen van immuuntherapie voor een steeds groter aantal patiënten met metastatisch melanoom voor langdurige remissies zullen zorgen.

SAMENVATTING

De behandeling van gemetastaseerd melanoom is in de laatste jaren sterk verbeterd door introductie van monoclonale antilichamen die T-celgemedieerde immuunresponsen tegen melanoomcellen versterken. Bij een deel van de patiënten leidt behandeling met deze *immune checkpoint inhibitors* tot langdurige klinische remissie. De dermatoloog wordt meer bij de immuuntherapie van melanoom betrokken, omdat behandeling van deze huidmaligniteit vaak door multidisciplinaire teams wordt gegeven en mogelijk in de toekomst toegepast zal worden bij patiënten zonder aangetoonde orgaanmetastasen. De antilichamen blokkeren PD-1 en CTLA-4, membraaneiwitten die activatie van T-lymfocyten na interactie met

LITERATUUR

1. Doorn R van. Targeted therapies voor melanoom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:127-9.
2. Kleffel S, Posch C, Barthel SR, et al. Melanoma Cell-Intrinsic PD-1 Receptor Functions Promote Tumor Growth. *Cell* 2015;162:1242-56.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
6. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
7. Coulie PG, Eynde BJ van den, Bruggen P van der, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014;14:135-46.
8. Linnemann C, Buuren MM van, Bies L, et al. High-throughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4+ T cells in human melanoma. *Nat Med* 2015;21:81-5.
9. Allen EM van, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350:207-11.
10. Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, Larkin J. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer* 2015;51:2785-91.
11. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:2189-99.
12. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079-84.
13. Zelenay S, Veen AG van der, Böttcher JP, et al. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell* 2015;162:1257-70.

dendritische cellen en met tumorcellen negatief beïnvloeden. Deze geneesmiddelen (nivolumab, pembrolizumab en ipilimumab) induceren een algemene stimulatie van T-lymfocyten waarbij auto-immuun colitis, hepatitis en hypofysitis als bijwerking kunnen optreden. Er zijn verscheidene tumorintrinsicke en immuniteitgerelateerde factoren die de klinische respons op deze middelen bepalen en die deels gemoduleerd kunnen worden om de therapeutische effectiviteit te verhogen.

TREFWOORDEN

melanoom – immuuntherapie – immune checkpoint inhibitors – PD-1 – CTLA-4

SUMMARY

The treatment of metastatic melanoma has markedly improved over recent years with the introduction of monoclonal antibodies that augment T cell-mediated immune responses against melanoma cells. In a subset of patients treatment with immune checkpoint inhibitors results in durable clinical remissions. The dermatologist will become more involved with the immunotherapy of melanoma, because treatment of this cutaneous malignancy is increasingly provided by multidisciplinary teams and may in the future be given to patients with no overt visceral metastases. The antibodies block PD-1 and CTLA-4, membrane proteins that repress T lymphocyte activation following interaction with dendritic cells or tumor cells. These therapeutic antibodies (nivolumab,

pembrolizumab and ipilimumab) induce a general T lymphocyte stimulation that may be associated with adverse events such as auto-immune colitis, hepatitis and hypophysitis. Several tumor-intrinsic and immunity-related factors determine the clinical response to these treatments, which may in part be modulated to increase the therapeutic efficacy.

KEYWORDS

melanoma – immunotherapy – immune checkpoint inhibitors – PD-1 – CTLA-4

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

Biologicals bij kinderen

M.M.B. Seyger

Dermatoloog, afdeling dermatologie, Radboudumc Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Marieke M.B. Seyger

E-mail: marieke.seyger@radboudumc.nl

Biologicals worden al meer dan een decennium toegepast bij kinderen met juveniele idiopathische artritis en de ziekte van Crohn. Binnen de dermatologie worden de biologicals bij kinderen nog maar spaarzaam toegepast. Behalve voor de indicatie chronische spontane urticaria (CSU) bij adolescenten vanaf 12 jaar, en psoriasis vanaf 4 jaar, zijn er geen biologicals voor dermatologische indicaties geregistreerd, en is het gebruik dus off label. Er zijn zestien kinderen met eczeem in de literatuur beschreven die met verschillende biologicals zijn behandeld, en zeven kinderen met pemphigus vulgaris. Over de andere dermatologische diagnoses (hidradenitis suppurativa, bulleus pemphigoid, juveniele pityriasis rubra pilaris, toxische epidermale necrolyse, pemphigus foliaceus) worden alleen casereports met één tot maximaal drie kinderen beschreven.¹

Voor de behandeling van CSU is omalizumab sinds 2014 geregistreerd als aanvullende therapie bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) die onvoldoende reageren op de behandeling met H1 antihistaminica. Er zijn 3 gerandomiseerde, gecontroleerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van omalizumab bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. (ASTERIA I, II en GLACIAL). In deze studies werden respectievelijk 319, 323 en 336 patiënten geïncludeerd, waarvan het percentage

patiënten tussen 12 en 17 jaar respectievelijk 6%, 3% en een onduidelijk aantal was. Op basis van de gepoolde data van volwassenen en adolescenten werd geconcludeerd dat omalizumab effectief is en dat de proportie patiënten met bijwerkingen na behandeling met omalizumab niet significant verschilt van behandeling met placebo. Over behandeling van CSU bij kinderen onder 12 jaar zijn geen gegevens beschikbaar.²

Etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn voor de indicatie psoriasis bij kinderen geregistreerd. Etanercept is vanaf 2009 geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Adalimumab is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf 4 jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Ustekinumab heeft eveneens sinds 2015 een registratie voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën.³ Een overzicht van de effectiviteit en kortetermijnveiligheid van deze middelen bij kinderen met psoriasis wordt in de volgende alinea's gegeven.

Etanercept wordt bij kinderen gegeven in een dosering van 0,8mg/kg per week, met een maximum dosering van 50 mg per week. In een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde trial werden 106 kinderen met plaque psoriasis met wekelijkse subcutane injecties met 0,8 mg/kg

etanercept behandeld. Op week 12 bereikte 57% van de patiënten behandeld met etanercept een PASI 75-respons vergeleken met 11% van de 105 met placebo behandelde patiënten. Een PASI 90-respons werd bij 27% van de met etanercept behandelde patiënten bereikt, vergeleken met 7% van de met een placebo behandelde patiënten.⁴ In een open-label extensiestudie werden 182 kinderen gedurende 96 weken vervolgd, waarbij een vergelijkbare PASI 75-respons (61%) en PASI 90-respons (30%) werd behouden. De gemelde bijwerkingen zijn met name infectieus van aard. In deze studies werden geen opportunistische infecties of maligniteiten beschreven.⁵ Langetermijnveiligheidsdata worden op dit moment in een 8 jaar durende *post authorization safety study* verzameld.

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen met een ernstige plaque psoriasis werd onderzocht in een dubbelgeblindeerde studie waarin 114 kinderen en adolescenten 1:1:1 werden gerandomiseerd tussen adalimumab (0,8 mg/kg tot max. 40 mg of 0,4 mg/kg tot max. 20 mg) in week 0 en vanaf week 1 om de week, of een wekelijkse dosering methotrexaat (0,1–0,4 mg/kg tot max. 25 mg/week).⁶ Na 16 weken werd een PASI 75-respons bereikt bij 58% van de patiënten die met adalimumab 0,8 mg/kg waren behandeld, tegenover 44% van de patiënten behandeld met adalimumab 0,4 mg/kg, en 32% van de patiënten behandeld met MTX. De PASI 90-respons op week 16 was respectievelijk 29% (adalimumab 0,8 mg/kg), 31% (adalimumab 0,4 mg/kg) en 22% (MTX). Infecties werden het meest gerapporteerd als bijwerking, waarbij er geen verschil in percentage gevonden werd tussen adalimumab en MTX. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de langetermijnveiligheid van adalimumab bij kinderen met psoriasis. De geregistreerde dosering adalimumab bij kinderen is 0,8 mg/kg tot 40 mg op week 0, 1, en dan elke twee weken.

In een fase 3, multi-centre, dubbelgeblindeerde, placebogecontroleerde studie bij adolescenten (12–17) met matig tot ernstige plaque psoriasis werden patiënten (n = 110) gerandomiseerd tussen de standaarddosering ustekinumab (SD; 0,75 mg/kg [≤ 60 kg], 45 mg [>60 – ≤ 100 kg], en 90 mg [>100 kg]) of de half-standaarddosering (HSD; 0,375 mg/kg [≤ 60 kg], 22,5 mg [>60 – ≤ 100 kg], en 45 mg [>100 kg]) in week 0, 4 en iedere 12 weken tot week 40, of placebo in week 0 en 4 met crossover naar ustekinumab SD of HSD in week 12.⁷

Significant grotere proporties patiënten die werden behandeld met ustekinumab bereikten op week 12 een PASI 75-respons (HSD, 78,4%; SD, 80,6%; placebo, 10,8%) of PASI 90-respons (HSD, 54,1%; SD, 61,1%; placebo, 5,4%) in week 12 ($P < 0,001$) ten opzichte van placebo. De bijwerkingen zijn ook hier met name infectieus van aard, waarbij vooral nasofaryngitis (34,5%), bovensteluchtweginfecties (12,7%), en faryngitis (8,2%) genoemd werden. Eén van de 508 ustekinumab injecties was geassocieerd met een reactie op de injectieplaats.

Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat biologicals bij kinderen met het plaque type psoriasis effectief zijn. Zeker bij kinderen is de langetermijnveiligheid belangrijk. Helaas zijn er nog weinig tot geen langetermijngegevens beschikbaar over kinderen met psoriasis die behandeld zijn met een biological. Om voldoende data te kunnen verzamelen is een internationaal register van kinderen en adolescenten die met biologicals worden behandeld zeer wenselijk. Intussen worden de TNF-antagonisten echter 15 jaar gebruikt voor behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA). Uit een open-label extensiestudie zijn 8 jaar veiligheidsdata over etanercept beschikbaar,⁸ en het Duitse BIKER register (*Biologika in der Kinderrheumatologie*) volgt al 14 jaar kinderen met JIA die behandeld worden met etanercept. Dit register heeft intussen 2.000 kinderen met JIA geïncordeerd die behandeld worden met etanercept (4.199 patiëntjaren), en had in december 2012 gegevens van 289 JIA-patiënten die met adalimumab worden behandeld.⁹ De 5 belangrijkste punten van zorg bij het gebruik van biologicals in JIA zijn: a) infusie en injectiereacties; b) ontstaan en verergering van infecties en verminderde antilichaamproductie bij vaccinaties; c) het ontstaan van een tweede auto-immuunziekte; d) cytopenie; e) het ontstaan van maligniteiten.⁹ Uit de JIA-registers blijkt dat het aantal gerapporteerde ernstige infecties laag is, en op de lange termijn niet toeneemt. Een tweede auto-immuunziekte wordt casuïstisch gemeld, waarbij een causaal verband met de biologicals nog niet duidelijk is. Er worden (heel zeldzaam) lymfomen en andere maligniteiten bij kinderen en adolescenten met JIA en chronische darmziekten die met TNF-antagonisten werden behandeld beschreven,¹⁰ maar het is onduidelijk of dit toe te schrijven is aan het biological, de onderliggende aandoening, of de eerder gebruikte immunosuppressieve medicatie.

Samenvattend zijn de voordelen van het gebruik van biologicals bij kinderen met psoriasis de hoge effectiviteit, de minder frequente dosering en waarschijnlijk in de toekomst de minder frequent benodigde lab-controles.¹¹ Nadelen zijn de injecties zelf, de hoge kosten, en vooral de onzekerheid ten aanzien van de langetermijnveiligheid van deze middelen. Een gebalanceerde overweging van voor- en nadelen, samen met het kind en ouders is daarom essentieel.

LITERATUUR

1. Bellodi-Schmidt F, Shah KN. Beyond Psoriasis: Novel Uses for Biologic Response Modifiers in Pediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol* 2015 Nov 26. [Epub ahead of print].
2. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
3. SmPC teksten
4. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
5. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am*

- Acad Dermatol* 2010;63:762-8.
6. Papp K, Thaci D, Marcoux D. Efficacy and safety of adalimumab versus methotrexate treatment in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: results from the 16-week randomized, double-blind period of a phase 3 study [abstract plus poster]. In: *The 23rd World Congress of Dermatology*. 2015.
 7. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603.
 8. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
 9. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1111-26.
 10. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24.
 11. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013;31:267-88.

SAMENVATTING

Biologicals worden binnen de dermatologie spaarzaam toegepast bij kinderen en adolescenten. De meeste data over de effectiviteit en veiligheid bij deze leeftijdsgroep zijn beschikbaar voor de behandeling van psoriasis. Etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn geregistreerd voor deze indicatie. De effectiviteit van deze middelen is hoog, en het kortetermijnveiligheidsprofiel is geruststellend. Om voldoende langetermijnveiligheidsdata te kunnen verzamelen is een internationaal register wenselijk. Als een behandeling met een biologic overwogen wordt bij kinderen met een ernstige psoriasis, is het belangrijk om, samen met het kind en de ouders, een gebalanceerde overweging van de voor- en nadelen te maken.

TREFWOORDEN

biologicals – kinderen en adolescenten – effectiviteit – veiligheid

SUMMARY

Biologics are used sparingly in children and adolescents with dermatologic disorders. In this age-group, most efficacy and safety data are available for the treatment of psoriasis. Etanercept, adalimumab and ustekinumab are approved for this indication. The efficacy of these treatments is high, and the short term safety profile is reassuring. In order to collect sufficient long-term safety data, an international registry is desirable. If a treatment with biologics in a child with severe psoriasis is being considered, it is important to discuss the benefits and risks in a balanced way with the parents and child.

KEYWORDS

biologics – children and adolescents – efficacy – safety

Biologicals bij hidradenitis suppurativa

J.R. Mekkes¹, D.C. van Rappard²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Dr. J.R. Mekkes
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
E-mail: j.r.mekkes@amc.uva.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is jarenlang een aandoening geweest waar weinig aandacht voor was. De diagnose werd niet of veel te laat gesteld en zowel bij huisartsen als specialisten leefde het beeld dat er weinig aan te doen was. Nu is dat anders, HS staat in de belangstelling en er wordt volop onderzoek naar gedaan. Het aantal publicaties stijgt explosief, en er zijn - in verhouding tot het geringe aantal gerandomiseerd gecontroleerde trials (RCT) - opvallend veel reviews over biologics bij HS verschenen, inclusief een cochrane review (figuur 1).^{1,3} Het is enigszins wrang om te moeten constateren dat deze plotselinge interesse in HS vooral is aangejaagd

door de interesse en investeringen van de farmaceutische industrie in het ziektebeeld, omdat het een mogelijke nieuwe indicatie is voor TNF-remmers en andere anti-inflammatoire biologicals.

INFLIXIMAB

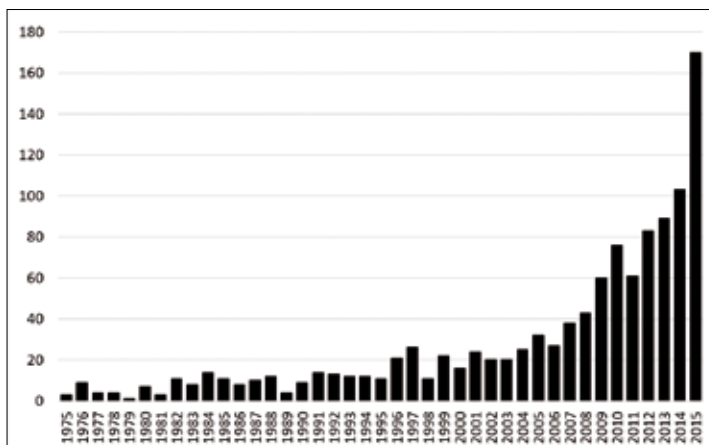
Het is inmiddels 15 jaar geleden dat voor het eerst werd beschreven dat HS-patiënten sterk verbeteren onder behandeling met TNF-alfaremmers.⁴ De eerste patiënten hadden HS bij de ziekte van Crohn en werden behandeld met infliximab (Remicade®) voor hun Crohn waarbij opviel dat ook de hidradenitislaesies verdwenen. Vrij snel daarna werden ook HS-patiënten die geen Crohn hadden behandeld, met goed effect.^{5,6} De studies naar infliximab zijn grotendeels casereports en caseseries, er is slechts 1 RCT uitgevoerd. Deze studie van Grant et al.⁷ was uitgevoerd bij een relatief klein aantal patiënten (n = 38) maar liet een groot verschil in effectiviteit tussen infliximab en placebo zien, vooral in de kwaliteit van leven (DLQI) en *patient reported outcome* (beoordeling effectiviteit door patiënt), waardoor het verschil statistisch significant was. Er is door de producent niet meer geïnvesteerd in grotere gerandomiseerde studies. Dit was een economische beslissing: studies zijn duur en tijdrovend, en gezien het aflopen van het patent zouden de kosten hoger kunnen uitvallen dan de opbrengsten.

ETANERCEPT

Het lag voor de hand om ook etanercept te proberen bij HS, maar de resultaten daarvan vielen tegen. Er zijn enkele casereports verschenen met gunstige resultaten, maar daarbij speelt publicatiebias een grote rol. In een gecontroleerd onderzoek bij twintig patiënten kon de effectiviteit niet worden aangetoond.⁸ Bij de ziekte van Crohn is etanercept ook niet effectief. De fabrikant adviseert om etanercept niet off-label voor te schrijven bij HS.

ADALIMUMAB

Adalimumab is later op de markt gekomen dan infliximab en zou in principe bij dezelfde indicaties werkzaam moeten zijn, omdat het om hetzelfde eiwit gaat op enkele aminozuren na. Adalimumab is in dubbelblinde gerandomiseerde studies onderzocht bij HS. Deze trials zijn verricht met de intentie om het middel te registreren, en de opzet van de studies voldoet aan de eisen. Uit de gepoolde resultaten van meerdere trials, waarbij als uitkomstmaat gekozen werd voor een bepaalde score die de HiSCR-50 (*hidradenitis suppurativa clinical response*) werd genoemd, kwam naar voren dat adalimumab, mits gegeven in een hoge dosering (40 mg elke week), statistisch significant beter werkt dan placebo.^{9,10} De dosering die bij psoriasis gebruikelijk is (40 mg om de week) was niet effectief ten opzicht van placebo. Op grond van deze studies is adalimumab 40 mg per week in 2015 geregistreerd voor de indicatie HS.



Figuur 1. Stijging van het aantal publicaties over infliximab per jaar (bron: PubMed).

USTEKINUMAB

Ook ustekinumab (anti-IL-12 en anti-IL-23) lijkt in staat te zijn om de ontstekingscomponent bij HS te verminderen. Hiervoor waren al aanwijzingen uit casereports. Recent is een grotere serie gepubliceerd waarbij twaalf patiënten zijn behandeld met 45 of 90 mg ustekinumab. Er werd een verbetering van de modified Sartorius Score bereikt in 82% van de patiënten, en een HiSCR-50 werd bereikt bij 47%.¹¹

ANAKINRA

Anakinra (anti-IL-1-alpha) wordt toegepast bij auto-inflammatoire aandoeningen waarbij overproductie van interleukine 1 een rol speelt. In verschillende kleine studies is onderzocht of het middel ook effectief kan zijn bij inflammatoire dermatosen, waaronder pyoderma gangrenosum en HS. In een kleine placebogecontroleerde studie (n = 20) verbeterde de ziekteactiviteitscore in 67% van de behandelde groep, versus 20% in de controlegroep. De HiSCR-50 werd bereikt bij 78% versus 30% in de controlegroep.¹² Het is nog te vroeg om een conclusie te trekken.

De verwachting is dat in de toekomst nog meer nieuwe biologicals zullen worden uitgetoetst bij HS. Bij het trialregister (www.clinicaltrials.gov) zijn onder andere studies met anti-IL-17- en anti-interleukine-1-receptor 1 (IL-1RI) aangemeld.

STAND VAN ZAKEN

Anno 2016 hebben we de beschikking over infliximab, off-label, en adalimumab, geregistreerd. Het patent van infliximab is in 2015 verstreken waardoor er biosimilars (Remsima®, Inflectra®) op de markt zijn gekomen die 30-40% goedkoper zijn. In Noorwegen, dat landelijk onderhandelt en inkoopt zijn de biosimilars zelfs 60% goedkoper. Omdat adalimumab wekelijks moet worden gegeven om effect te hebben bij HS wordt het verschil in prijs erg groot, adalimumab is ruim twee keer

duurder. Voor de ziekenhuizen, die binnen het budget moeten blijven is dat een dilemma. Het kan zijn dat de wet- en regelgeving de artsen dwingt om over te stappen op adalimumab, vanwege de nieuwe vergoedingsregel voor infliximab die luidt "indien er sprake is van een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel". Er zijn andere voorbeelden van off-labelgeneesmiddelen die niet meer mogen worden voorgeschreven omdat er een geregistreerde, veel duurdere equivalent op de markt komt. Een voorbeeld is bevacizumab (Avastatin®) off-label bij maculadegeneratie en het geregistreerde ranibizumab (Lucentis®), dat 36 keer zo duur is en de Nederlandse gezondheidszorg jaarlijks 24 miljoen euro extra kost. Binnen de dermatologie kennen we het voorbeeld van propanolol 1% FNA off-label bij hemangiomen, waarvoor nu Hemangiol® drank geregistreerd is. Dit middel is 150 keer duurder en de vervanging kost de gezondheidszorg 1 miljoen euro meer per jaar.¹³ Hoewel beleidsmakers dit niet graag horen, spelen de kosten van geneesmiddelen en de hoogte van het beschikbare budget toch een prominente rol bij de keuze die artsen maken om een patiënt een middel wel of niet te geven. Het is op dit moment niet duidelijk of adalimumab infliximab zal gaan vervangen en in welke omvang dat zal zijn.

INBEDDING VAN ANTI-INFLAMMATOIRE BIOLOGICALS IN DE BEHANDELING VAN HS

De behandeling van complexe vormen van HS vereist een aanpak die is toegesneden op de patiënt. De belangrijkste behandelopties zijn operatief ingrijpen, antibiotica, en anti-inflammatoire middelen.¹⁴ Sommige patiënten kunnen worden geholpen met alleen opereren of alleen antibiotica, andere hebben alle therapiemodaliteiten tegelijk nodig. Het is goed om te blijven benadrukken dat TNF-remmers alleen maar de inflammatoire component onderdrukken. Resterende fistels en met epitheel beklede abcesholten zullen ook bij patiënten die goed reageren op TNF-remmers op een gegeven moment operatief verwijderd moeten worden. In het ideale scenario krijgen alleen HS-patiënten met een duidelijke inflammatoire component TNF-remmers voorgeschreven, niet levenslang zoals bij psoriasis, maar voor een bepaalde tijd (maanden tot jaren). Binnen die periode worden resterende plekken verwijderd. Daarna kan de behandeling met TNF-remmers worden gestopt.

LITERATUUR

1. Rappard DC van, Mekkes JR, Tzellos T. Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34:69-80.
2. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs* 2016;76:215-29.
3. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 7;10:CD010081.
4. Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inf Bowel Dis* 2001;7:323-26.
5. Sullivan TP, Welsh E, Kerdell FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:1046-49.
6. Mekkes JR, Hommes DW. Behandeling van hidradenitis suppurativa met deroofing en infliximab. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:196-7.
7. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdell FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *JAAD* 2010;62:205-17.
8. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-4.
9. Kimball AB. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55.
10. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014;171:1434-42.
11. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2015 Dec 7. doi:10.1111/bjd.14338. [Epub ahead of print]
12. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016;152:52-9.
13. Zorginstituut Nederland. GVS rapport 15/15: propranolol-drink (Hemangiol®), 21 oktober 2015.
14. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. *JEADV* 2015;29:619-44.

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa staat in de belangstelling als onderzoeksgebied, mede omdat het een mogelijke nieuwe indicatie is voor biologicals. In de afgelopen jaren zijn vooral TNF-remmers (infiximab, etanercept en adalimumab) toegepast. Andere biologicals zoals ustekinumab, anakinra, anti-IL-17- en anti-interleukine-1-receptor I worden onderzocht in lopende klinische studies. In Nederland wordt vooral off-label infiximab voorgeschreven. In 2015 is adalimumab geregistreerd voor de indicatie hidradenitis. Of adalimumab infiximab zal gaan

vervangen hangt af van de effectiviteit, maar ook de kosten en het beschikbare budget spelen daarbij een rol. De anti-inflammatoire biologicals hebben een plaats in de behandeling van hidradenitis, maar het is belangrijk om te blijven beseffen dat radicale chirurgische excisie nog steeds de enige curatieve behandeling is.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – biologicals – infiximab – Adalimumab – Ustekinumab – anakinra

Introductie van biosimilars in een reumatologische praktijk: eerste bevindingen

F.H.J. van den Hoogen¹, L. Tweehuysen²

¹ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Sint Maartenskliniek en Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Reumatologie, Sint Maartenskliniek en Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof. dr. F.H.J. van den Hoogen

E-mail: Frank-Reuma.vandenHoogen@radboudumc.nl

Infiximab (Remicade®) is geregistreerd voor de aandoeningen plaque psoriasis, M. Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis (RA), artritis psoriatica (PsA) en spondylartritis (SpA). In februari 2015 is het patent van Remicade verlopen, waardoor andere fabrikanten Remicade kunnen produceren en op de markt mogen brengen als zogenoemde biosimilars. De EMA gebruikt de volgende definitie van een biosimilar: "A similar biological or 'biosimilar' medicine is a biological medicine that is similar to another biological medicine that has already been authorised for use. Biological medicines are medicines that are made by or derived from a biological source, such as a bacterium or yeast. They can consist of relatively small molecules such as human insulin or erythropoietin, or complex molecules such as monoclonal antibodies."

Een biosimilar kan toegelaten worden als wordt voldaan aan de volgende voorwaarden: de biosimilar bevat dezelfde werkzame stof als de innovator biological (referentiemedicijn) en de biosimilar heeft geen verschil van betekenis met het referentiemedi-

cijn wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. In april 2015 is de eerste biosimilar van Remicade in Nederland toegelaten. Celltrion is de producent, de merknamen zijn Remsima® en Inflectra® en de marketing geschiedt door Mundipharma respectievelijk Hospira. Aangezien de effectiviteit en veiligheid van Remsima/Inflectra en Remicade in wetenschappelijk onderzoek gelijkwaardig zijn gebleken, hebben de vakgroepen reumatologie van de Sint Maartenskliniek en Radboudumc besloten om te kiezen voor die biological of biosimilar, die het goedkoopst werd aangeboden. Dit bleek Remsima te zijn. Alle patiënten met RA, APs en SpA, behandeld met Remicade, werden actief benaderd en om toestemming gevraagd voor de omzetting van Remicade naar Remsima conform de richtlijnen van de beroepsgroep. Medio juli 2015 werden 154 patiënten op beide afdelingen met Remicade® behandeld, 18 (12%) weigerden de omzetting naar Remsima. Na 5 maanden waren van de 136 omgezette patiënten er 23 gestopt met Remsima vanwege ervaren ineffectiviteit (n=14), bijwerkingen (n=7) of infuusreactie (n=2). Slechts bij 2 van de patiënten met ineffectiviteit werd een objectieve artritis van één respectievelijk twee gewrichten vastgesteld. De gemelde bijwerkingen bestonden uit: huidafwijking gelaat en jeuk, griepig gevoel, vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid en tintelingen in het hoofd. Bij 19 van de 23 patiënten werd Remicade hervat, bij 1 patiënt werd gestart met Humira® en bij 1 patiënt met Simponi®. Bij 2 patiënten werd vooralsnog niet met een biological gestart aangezien de ziekteactivi-

teit laag bleef na het staken van Remsima. De conclusie is dat de omzetting van Remicade naar Remsima na 5 maanden niet heeft geleid tot een hoge ziekteactiviteit en/of ernstige bijwerkingen bij patiënten met RA, PsA of SpA in de dagelijkse klinische praktijk. Wel valt het op dat er een aantal patiënten zijn die subjectieve pijn of bijwerkingen melden tijdens de follow-up. Er zijn 4 mogelijke verklaringen voor deze subjectieve pijn of bijwerkingen: 1. Remsima is minder effectief dan Remicade (onwaarschijnlijk omdat in wetenschappelijk onderzoek Remsima net zo effectief is gebleken als Remicade); 2. negatief verwachtingseffect over Remsima (nocebo); 3. klachten die geen relatie hebben met de overstap, worden er wel aan toegewezen (incorrecte causale attributie) en tot slot 4. het natuurlijk beloop van de onderliggende aandoening.

Het is van belang om in de communicatie bij toekomstige omzetting van *innovator* naar biosimilar bij artsen, verpleegkundigen en patiënten aandacht te schenken aan deze verklaringen.

LITERATUUR

1. Jonker-Exler C, Lisman J, Vulto A. Regulering van biosimilars op Europees en nationaal niveau. *Tijdschrift Zorg & Recht in Praktijk* 2015;143:26-31.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.

SUMMARY

In april 2015 the first biosimilar for Remicade® (Remsima® /Inflectra®) became available in the Netherlands. From mid July 2015, 154 patients with inflammatory rheumatic diseases treated with Remicade at the departments of rheumatology at Sint Maartenskliniek and Radboudumc Nijmegen were asked to switch from Remicade to Remsima. Eighteen patients (12%) refused and 136 approved the switch. Within 5 months of treatment with Remsima, 23 of the switched

patients discontinued Remsima because of lack of efficacy (n=14), side effects (n=7) or an infusion reaction (n=2). Reported side effects included fatigue, headache, itchy red skin of the face, dyspnea and malaise. Only in 2 of the 14 lack of efficacy patients did we observe arthritis in one and respectively two joints. We conclude that switching from Remicade to Remsima did not cause increased disease activity or serious side effects in patients with inflammatory rheumatic disease in our daily rheumatology practice.

Dure geneesmiddelen: onbegrensde mogelijkheden en bittere pillen

M. Levi

Internist en bestuursvoorzitter, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Marcel Levi

E-mail: m.m.levi@amc.uva.nl

Gezondheidszorg staat in het centrum van de belangstelling. Burgers rekenen desgevraagd een goede gezondheid en een goede gezondheidszorg altijd tot de top 3 belangrijke zaken in het leven en in de maatschappij. Tegelijkertijd maken ze zich zorgen over de kwaliteit van zorg en de houdbaarheid van een goede gezondheidszorg in de toekomst, vooral waar het toegankelijkheid en betaal-

baarheid betreft. De discussie over de (kwalitatieve) gezondheidswinst door het gebruik van zeer dure geneesmiddelen en hoeveel we daar met elkaar voor overhebben, is in dat verband weer in volle hevigheid opgelaaaid. Het debat lijkt zich vooral toe te spitsen op een door sommigen gewenste financiële limiet die begrenst wat een gewonnen levensjaar mag kosten. Terecht wijzen patiënten, hun familie en artsen op de onuitvoerbaarheid en onrechtvaardigheid van een dergelijk systeem, dat inderdaad de solidariteit van gezonde mensen met zieke mensen, één van de pijlers van de gezondheidszorg in een beschaafd land, doorkruist.

De geneeskunde maakt momenteel snelle veranderingen door. Onder andere gedreven door ontwik-

kelingen vanuit de biotechnologie, *imaging*, techniek en moleculaire genetica wordt steeds meer mogelijk. Beeldvormende technieken maken de binnenkant van ons lichaam steeds scherper zichtbaar en dragen bij aan ingewikkelde diagnoses en vroege detectie van ziekte. Genetische analyse houdt een belofte in voor meer geïndividualiseerde diagnostiek en behandeling. Intracellulaire moleculaire interacties in kankercellen of bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten worden steeds verder ontrafeld en deze kennis biedt inspiratie voor nieuwe behandelingen. Aandoeningen waar nog maar 5 of 10 jaar geleden geen effectieve behandeling voor bestond, zijn nu in sommige gevallen te genezen of langdurig te onderdrukken. Betere behandelingsmogelijkheden leidden de afgelopen 20 jaar tot een spectaculaire toename van de levensverwachting. Optimistische demografen becijferden recent dat de baby die nu wordt geboren 50% kans heeft om 100 jaar te worden. En interessant genoeg lijkt voor het eerst in de geschiedenis van de mens de gemiddelde levensverwachting toe te nemen door een betere gezondheidszorg. Al eeuwen worden we telkens iets ouder, maar dat kwam vooral door minder oorlog, een veiliger leefomgeving of betere sociale omstandigheden, zoals aanleg van drinkwaterleidingen en riolen. Maar de snelle toename van onze levensverwachting in de meest recente jaren is vrijwel geheel toe te schrijven aan een betere bestrijding van ziekte. Veel van deze snelle verbetering van de mogelijkheden van de geneeskunde betreft medicamenteuze therapie. En daar lopen we in toenemende mate tegen de grenzen van onze financiële mogelijkheden aan. Een groot deel van de nieuwe medicatie is namelijk extreem duur. Behandelaars en hun patiënten zijn gefascineerd door de soms spectaculaire effecten van de nieuwe behandel mogelijkheden maar stoten hun neus tegen aarzelande instanties als het gaat om opname in het vergoedingstelsel, gesloten beurzen van zorgverzekeraars, te krappe ziekenhuisbudgetten om deze groei te faciliteren en dientengevolge merkwaardige doorverwijzingspraktijken. De patiënt die behoefte heeft aan een duur geneesmiddel wordt als een soort *hot potato* doorgeschoven naar gespecialiseerde en tertiaire centra, niet zozeer vanwege de expertise, maar vooral vanwege de kosten.

Het is ook opvallend dat bijna niemand zich afvraagt waarom dure geneesmiddelen eigenlijk zo duur zijn. Dat is namelijk vrijwel nooit omdat het zo duur is om ze te produceren, dat valt meestal wel mee. Wat volgens de fabrikanten de medicamenten zo kostbaar maakt, zijn de ontwikkelingskosten die terugverdiend moeten worden, en de kosten voor marketing van de geneesmiddelen. Daar valt wel het nodige op af te dingen. Eerst maar die ontwikkelkosten. Dikwijls wordt (overigens zonder veel onderbouwing) door producenten geroepen dat voor één werkzaam geneesmiddel er wel twintig geneesmiddelen uitgebreid getest moesten worden. Misschien is het wel zo, maar kan het niet efficiënter dan? Iedereen die betrokken is

bij geneesmiddelenontwikkeling verbaast zich vaak over de eindeloze, en dus kostbare, bureaucratie bij grote farmaceutische bedrijven met talloze functionarissen zonder duidelijke rol, commissies die gepasseerd moeten worden en vaak onnavolgbare procedures. Tel daar de complexe procedure om een geneesmiddel geregistreerd te krijgen bij op en het is duidelijk dat er aan efficiëntie veel te winnen is. Vervolgens de marketing. Voor medicamenten die echt heel effectief zijn en een grote verbetering voor de patiënt betekenen, is marketing helemaal niet nodig. Er wordt dan ook nooit geadverteerd voor antibiotica bij een longontsteking, of voor aspirine als bloedverdunnend medicijn bij een hartinfarct. Dokters weten ook zonder reclame razendsnel als er een effectief nieuw medicament voor een ziekte beschikbaar komt, via hun vakbladen, van collega's of door nascholing. Maar zelfs als we de productiekosten, ontwikkelingskosten en marketingkosten voor lief nemen, is de prijs van een duur geneesmiddel nog niet verklaard. Deze prijs wordt namelijk vooral beïnvloed door wat de producent ervoor denkt te kunnen vragen. Dat betekent dat je bij een medicament voor een nare ziekte, waar eigenlijk nog geen goede behandeling voor is, exorbitante bedragen kunt verlangen. Er zijn talloze voorbeelden, zoals een nieuw medicijn voor melanoompatiënten, enzymtherapie voor kinderen met stofwisselingsziekten, antistoffen die bepaalde vormen van leukemie kunnen genezen of middelen tegen zeldzame nierziekten die een transplantatie kunnen voorkomen. Daarvoor worden extreme prijzen gevraagd die geen enkele relatie hebben met de werkelijke kosten. Op een vrije markt is het vragen van een prijs die de koper er voor wil betalen misschien gerechtvaardigd, maar de geneesmiddelenmarkt is natuurlijk helemaal niet vrij, al was het alleen maar omdat degene die het geneesmiddel gebruikt helemaal geen keuze heeft en degene die er voor betaalt het zelf niet nodig heeft.

Inmiddels drijft de steeds grotere groep van (extreem) dure geneesmiddelen de artsen in ziekenhuizen tot wanhoop. De overheid heeft behendig het budget voor deze medicamenten over de muur gegooid naar het ziekenhuisbudget en de zorgverzekeraars houden de geldkraan hiervoor ferm gesloten, ondanks de groeiende vraag van patiënten. Ziekenhuizen met veel patiënten die afhankelijk zijn van dure geneesmiddelen, zijn al jaren bezig een steeds groter deel van hun budget hieraan te besteden, bijvoorbeeld ten koste van noodzakelijk zorgpersoneel en andere zaken die nodig zijn om kwalitatief optimale en veilige patiëntenzorg te leveren. Wat is een oplossing voor dit probleem? Als we de (dure) geneesmiddelenhandel gewoonweg niet meer als een vrije markt beschouwen maar als een algemene voorziening waar zieke (en dus afhankelijke) medeburgers recht op hebben, is er een rol voor de overheid die de prijs reguleert. Ook kan deze overheid door onderhandelingen op nationaal niveau (of liever nog gezamenlijk met andere Europese landen) bij geneesmiddelproducenten veel betere

prijzen bedingen. In ons omringende landen waar dit gebeurt, is interessant genoeg de prijs van dure geneesmiddelen aanzienlijk lager dan in Nederland. Ten slotte kan een actief beleid om de ontwikkeling van biosimilars (geneesmiddelen die lijken op

de dure medicamenten en hetzelfde effect hebben) te stimuleren én politieke druk op de Europese geneesmiddelenautoriteit EMEA om die snel door het registratieproces te loodsen, helpen om onredelijk hoge geneesmiddelprijzen snel te laten dalen.

SAMENVATTING

Met de snel toenemende mogelijkheden voor betere behandeling van ziekten is het steeds meer de vraag of de maatschappij in staat en bereid is de hiermee in verband staande stijgende kosten te dragen. Het debat spitst zich momenteel toe op de (extreem) dure nieuwe geneesmiddelen, die in toenemende mate andere vormen van zorg in ziekenhuizen verdrukken. Het is ook weinig transparant hoe de prijzen van de dure geneesmiddelen tot stand komen en in toenemende mate kan men zich afvragen of daar geen sterkere regulatie voor noodzakelijk is.

TREFWOORDEN

geneesmiddelen – gezondheidszorgkosten – vergoedingen – prijsbeleid

SUMMARY

The increasing therapeutic potential of modern medicine is associated with a vast increment in expenditure and the question whether society is prepared and able to carry these costs is a matter of debate. At present, a lot of discussion focuses on (very) expensive medication, which gradually puts other health care budgets under pressure. As the pricing of the expensive medication is not very transparent, the question increasingly arises whether stronger price regulation should be put in place.

KEYWORDS

drugs – healthcare costs – reimbursement – pricing

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Selectieve accumulatie van DNA-schade in stamcellen en de vorming van huidcarcinomen

G.C. van de Glind, H.G. Rebel, M.J. van Kempen, C.P. Tensen en F.R. de Gruijl

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Gerline van de Glind

E-mail: G.C.van_de_Glind@lumc.nl

Tumoren komen waarschijnlijk voort uit stamcellen. We hebben eerder aangetoond dat *quiescent* stamcellen in de epidermis bij chronische blootstelling aan lage UV-doses DNA-schade accumuleren. Dit in tegenstelling tot omliggende cellen die voortdurend vernieuwd worden. Deze cellen met geaccumuleerde DNA-schade zijn ook aangetroffen in menselijke huid. Onze vraag was of deze cellen een verhoogd risico vormen op huidkanker als zij tot deling worden aangezet, waarbij de kans op mutaties verhoogd is. Om dit te testen hebben we twee groepen haarloze muizen vergeleken: één groep

kreeg een bepaalde UV-dosis in één keer toegediend en de andere groep kreeg dezelfde dosis verspreid over veertig dagen. De enkele hoge dosering resulteerde in een sterke 'zon'-verbranding (zonder wonden), terwijl de lage dagelijkse dosering ver (7x) onder de drempel van een zonverbranding lag. Alleen in de tweede groep vormden zich cellen die DNA-schade accumuleerden. Een week na de laatste UV-blootstelling werd de UV-blootgestelde huid twee keer per week behandeld met de irriterende stof TPA (12-O-Tetradecanoylforbol-13-acetaat). Deze behandeling zet aan tot celdeling en leidt tot epidermale hyperplasie. Het is de klassieke manier om tumorgroei te stimuleren. In de niet-zonnebrandgroep ontstonden iets meer tumoren, maar het grootste verschil ontstond na het stopzetten van de TPA-behandeling. Vrijwel alle tumoren in de zonnebrandgroep gingen in regressie, terwijl tumoren in de niet-zonnebrandgroep doorgroeiden (0,06 versus 2,50 plaveiselcelcarcinomen en voorstadia

$\geq 4\text{mm/muis}$ na 280 dagen, $p=0.03$). Verrassend genoeg vonden we geen van de genen gemuteerd die gewoonlijk betrokken zijn bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen (*p53*, *Notch1/2* en *H/K/N-Ras*). Dit wijst erop dat andere, onbekende mutaties een rol spelen bij de vroegste initiatie van de tumoren. Het was opvallend dat de meeste doorgroeiende tumoren in-situcarcinomen bleken te zijn. Dit in tegenstelling tot tumoren die ontstaan bij levenslange chronische UV-blootstelling, waarbij de grote meerderheid plaveiselcelcarcinoom is.

DNA DAMAGE-RETAINING STEM CELLS AND THE FORMATION OF SKIN CARCINOMAS

Tumors are likely to originate from stem cells. We have previously shown that quiescent stem cells in the epidermis accumulate DNA damage upon chronic low-level UV exposure in contrast to neighboring cells that are continuously renewed. Such cells retaining DNA damage were also observed in human skin. The question is whether these cells pose an increased risk of skin cancer if they are forced to divide thus inherently increasing the chance of mutations. To investigate this we compared two groups of hairless mice: one group received a single dose of UV and the other the same total dose spread

over 40 days. The single high dose resulted in “sunburn” without wounding, while the low daily dose in the other group was far (7x) below the threshold for sunburn. The DNA damage-retaining cells only occurred in the non-sunburn group. One week after the last UV exposure the skin was treated with the irritant TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetaat). This treatment results in cell proliferation and epidermal hyperplasia, and is the traditional method to stimulate tumor growth. In the non-sunburn group slightly more tumors developed, but the largest difference occurred after discontinuation of the TPA treatment. Virtually all tumors in the sunburn group regressed, while tumors continued to grow in the non-sunburn group (0.06 vs 2.50 squamous cell carcinomas and precursors $\geq 4\text{mm/mouse}$ after 280 days, $p=0.03$). Surprisingly, we found no mutated genes that are usually involved in the development of squamous cell carcinomas (*p53*, *Notch1/2* and *H/K/N-Ras*). This shows that other, as yet unknown, mutations are responsible for the earliest initiation of the tumors. It was apparent that most of the persistently growing tumors turned out to be in situ carcinomas. This is in contrast to the tumors caused by life-long chronic UV exposure, of which the large majority are squamous cell carcinomas.

Nanotomie van huid en mucosa van pemfiguspatiënten

E. Sokol^{1,2}, D. Kramer², G.F.H. Diercks², J. Kuipers¹, M.F. Jonkman², H.H. Pas², B.N.G. Giepmans¹

¹ Department of Cell Biology, University Medical Center Groningen

² Center for blistering diseases, Department of Dermatology, University Medical Center Groningen

Correspondentieadres:

Ena Sokol

E-mail: e.sokol@umcg.nl

SAMENVATTING

Pemfigus is een auto-immuunblaarziekte van de huid en/of slijmvlies, veroorzaakt door antilichamen tegen desmosomale eiwitten. Desmosomen zijn cel-celadhesiestructuren die het netwerk van intermediaire filamenten van buurcellen met elkaar verbinden. De desmosomale transmembraaneiwitten die het doelwit zijn van de pemfigus autoan-

tilichamen, desmogleïne 1 (Dsg1) en desmogleïne 3 (Dsg3), komen specifiek tot expressie in het meerlagig epitheel van huid en mucosa, maar niet in simpel epitheel. Pemfigus autoantilichamen induceren daarom alleen in dit weefsel verlies van cel-celadhesie, klinisch waarneembaar als blaarvorming. Er bestaan twee belangrijke vormen van pemfigus: pemfigus vulgaris (PV) en pemfigus foliaceus (PF), elk met een verschillend klinisch beeld en autoantilichaamprofiel. Hoe pemfigus autoantilichamen het verlies van cel-celadhesie induceren is de vraag waarop wij ons richten in dit onderzoek. Grootschalige elektronenmicroscopie ('nanotomie'; www.nanotomy.org) wordt gebruikt om de huid en mucosa van pemfiguspatiënten te bestuderen. Deze techniek maakt gemakkelijke exploratie van grote weefseloppervlakten toegankelijk, wat niet mogelijk is met conventionele EM, en is dus vrij van selectiebias. Huid en mucosa van PF-

en PV-patiënten worden onderzocht, met nadruk op de ultrastructurele details op blaarniveau, de aanwezigheid van hemidesmosomen en de locatie van het keratinefilamentnetwerk in de cellen direct om de blaar, en desmosomen en intercellulaire ruimte in de niet-lesionale lagen. In spontane lesionale PF-huid zijn desmosomen volledig afwezig rond de blaar, terwijl in de huid van nikolskypatiënten met positieve PF wel hemidesmosomen rond de blaar aanwezig zijn. In alle lesionale pemfigusbipten en, in mindere mate, ook in niet-lesionale bipten, zijn tevens niet eerder beschreven interdigiterende structuren aanwezig die bestaan uit de celmembranen van twee buurcellen. Deze structuren zijn met name aanwezig in lesionale pemfigushuid, waardoor ze mogelijk een rol hebben in de pathogenese van blaarvorming. Pemfigus EM-datasets zijn vrij toegankelijk op www.nanotomy.org.

SUMMARY

Pemphigus is an auto-immune blistering skin and/or mucosal disease caused by antibodies against proteins of desmosomes. Desmosomes are cell-cell adhesion structures that interconnect intermediate filament networks of neighboring cells. The transmembrane desmosomal proteins that are the targets of pemphigus autoantibodies, desmoglein 1 (Dsg1) and desmoglein 3 (Dsg3), are specific for the stratified epithelia of the skin and mucosal membranes and are not present in the simple epithelia.

Therefore, loss of cell-cell adhesion (acantholysis) induced by pemphigus autoantibodies and clinically presented as blistering occurs only in these tissues. Two main forms of pemphigus are known: pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF) with a different clinical picture and a different autoantibody profile. How pemphigus autoantibodies induce loss of cell-cell adhesion is our main question. Large scale electron microscopy ("nanotomy") was applied to study pemphigus patients skin and mucosa. This non-biased technique allows easy exploration of large tissue areas which is not possible by conventional EM. We examined both skin and mucosa of PF and PV patients, focusing on ultrastructural details: localization of blister, presence of half desmosomes and localization of keratin filament network in the cells surrounding the blister and desmosomes and intercellular space in non-lesional layers. In spontaneous lesional PF patient skin no desmosomes were present round the blister, while in Nikolsky positive PF patient skin half desmosomes were observed round the blister. In all lesional pemphigus samples and to a lesser extend in non-lesional samples newly described structures named interdigitations composed out of two neighboring cell membranes were present. These structures were abundant in lesional pemphigus skin, which provides a clue to blister pathogenesis. Open source electron-microscopic maps of pemphigus tissue are freely accessible at www.nanotomy.org

Nederlandse richtlijn Voedselprovocatie* Dutch guideline on oral food challenges

M.S. van Maaren

Internist-allergoloog, polikliniek Allergologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

M.S. van Maaren

Erasmus MC

Polikliniek Allergologie

Gebouw Rochussenstraat (ingang 4, 3e etage)

Burg. s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam.

E-mail: m.vanmaaren@erasmusmc.nl

De dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie (DBPGVP) is de beste test om voedselallergie vast te stellen of uit te sluiten. Hoewel de DBPGVP de gouden standaard is, komen fout-positieve, fout-negatieve, onbesliste uitkomsten en ernstige reacties tijdens provocatie voor. Een fout-positieve test betekent dat de patiënt overtuigend reageert tijdens de provocatie, maar geen allergie heeft. Een fout-negatieve uitkomst betekent dat de patiënt niet reageert tijdens de provocatie, maar wel allergisch is. Of de uitkomst fout-negatief of fout-positief is, komt

men alleen te weten als de patiënt na de provocatie reageert tijdens (her)introductie van voeding of niet reageert tijdens onbedoelde inname van een grote hoeveelheid allergeen voedingsmiddel. Door terugkoppeling van de patiënt en door het feit dat reacties op de placebodag van een DBPGVP vóórkomen, weet men dat er een onbekende kans is op een fout-positieve of fout-negatieve uitkomst.

Een verkeerde diagnose kan voor een patiënt grote gevolgen hebben. Een patiënt die onterecht voedsel vermijdt, heeft een slechtere kwaliteit van leven en loopt een risico op tekorten in de voeding.^{1,2} Er komen ook meer aanwijzingen dat atopische kinderen die allergeen voedingsmiddelen vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, maar waarop ze niet allergisch gereageerd hebben, een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van een acute allergie daarvoor. Een patiënt die zich niet realiseert dat hij een allergie heeft, loopt een risico op een acute soms ernstige reactie en is daarop niet voorbereid, bijvoorbeeld door het bij zich hebben van noodmedicatie (onder andere epinefrineauto-injector). Door het aantal dosisstappen, de begin- en einddosis, de tijdsintervallen en de stopcriteria aan te passen of door te kiezen voor een open of dubbelblinde provocatie kunnen de kansen op fout-positieve en fout-negatieve, ongewenste en onbesliste uitkomsten en ernstige reacties beïnvloed worden. In deze richtlijn wordt besproken hoe de kansen op deze ongewenste uitkomsten en ernstig reageren zo klein mogelijk gemaakt kunnen worden om zo tot een optimale provocatieprocedure te komen.

ROL VAN SENSIBILISATIEONDERZOEK IN DE DIAGNOSTIEK VAN VOEDSELALLERGIE

Met sensibilisatieonderzoek wordt nagegaan of iemand specifiek IgE (sIgE) heeft tegen een getest allergeen. Dit kan met serologisch onderzoek en met een huidtest. Als de positieve uitkomsten van sensibilisatieonderzoek worden afgezet tegen de uitkomsten van voedselprovocaties, komen hoge percentages fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten voor.³ Sensibilisatieonderzoek in combinatie met een atypische of negatieve anamnese – dat wil zeggen: de patiënt is bij zijn weten nooit blootgesteld geweest aan het allergeen voedingsmiddel of weet zich de symptomen van de reactie niet meer goed te herinneren – kan vanwege de te lage specificiteit en sensitiviteit van de sensibilisatietesten de voedselprovocatie niet vervangen. Alleen met een negatieve huidtest of serologisch onderzoek kan een allergie met voldoende zekerheid worden uitgesloten, tenzij de anamnese zeer verdacht is voor een acute allergie.

Met *component resolved diagnostics* (CRD) kan sIgE tegen bepaalde specifieke allergenen aangetoond worden.

Als men weet welke allergenen bij de meeste patiënten verantwoordelijk zijn voor de meest ernstige

reacties, zou men met CRD de kans op een positieve provocatie-uitkomst (positief voorspellende waarde, PVW) beter kunnen voorspellen. Tot nu toe lukt het slechts in een enkele studie een PVW van 95% of meer te bereiken en dan alleen nog voor pinda-allergeen Ara h2. Daarbij komt dat de gevonden afkapwaarde waarboven de PVW 95% is, per populatie kan verschillen, waardoor deze afkapwaarde niet zonder meer toepasbaar is op de patiënten die men in de eigen kliniek ziet.⁴⁻⁶

Op basis van dit alles adviseert de werkgroep om altijd een provocatie te verrichten om een allergie te bevestigen als men niet beschikt over recentelijk gepubliceerde afkapwaarden afkomstig uit de eigen populatie. Naast het vaststellen van een allergie kan met behulp van een provocatie een grove schatting gemaakt worden op welke laagste dosis een patiënt al zou kunnen reageren; en de patiënt die reageert kan leren welke klachten hij kan verwachten bij accidentele inname.

INDICATIES EN CONTRA-INDICATIES

Provocaties zijn geïndiceerd in de volgende situaties:

- initiële diagnosestelling na acute reacties;
- evaluatie of de patiënt tolerant is geworden na een eerder vastgestelde allergie;
- vaststellen van klinische relevantie van sensibilisatie bij ontbreken van een (duidelijke) anamnese (bijvoorbeeld het voedingsmiddel is nooit gegeten);
- schatten van de reactiedrempel;
- educatie van de patiënt over de klachten die kunnen optreden.

Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met toename van het risico op anafylaxie of op complicaties als gevolg van anafylaxie, die de behandeling van een ernstige reactie tijdens provoceren negatief beïnvloeden of die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Absolute contra-indicaties zijn: slecht gecontroleerd astma, instabiele angina pectoris, koortsende ziekte en zwangerschap.

Direct bewijs dat in de richtlijn genoemde situaties relatieve contra-indicaties vormen, ontbreekt. Dit komt omdat de patiënten bij wie sprake is van een van de contra-indicaties, op voorhand zijn uitgesloten van deelname aan provocatiestudies. Omdat het veelal gaat om condities die tijdelijk van aard zijn of om medicatie die zonder al te grote problemen tijdelijk gestaakt of omgezet kan worden, is indirect bewijs echter voldoende om te adviseren om te wachten met provoceren totdat de contra-indicatie niet meer actueel is. De contra-indicaties die in de richtlijn zijn terug te vinden, komen grotendeels overeen met die genoemd zijn in het PRACTALL-rapport uit 2012 (een samenwerkingsverband van Amerikaanse en Europese artsen) en waarnaar ook verwezen wordt in de EAACI-richtlijn *Food Allergy and Anaphylaxis* uit 2014.^{7,8}

Mocht een contra-indicatie persisteren of niet ongedaan gemaakt kunnen worden en is een provocatie zeer wenselijk, dan wordt geadviseerd te overleggen

*Met toestemming overgenomen van *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2016;16:24-31

met of te verwijzen naar een centrum waarbij men uitgebreid ervaring heeft met hoogrisicoprovocaties of provocaties onder omstandigheden die de interpretatie kunnen bemoeilijken. Officiële criteria voor 'allergie-expertisecentra' ontbreken, maar de werkgroep is van mening dat deze centra onder leiding moeten staan van een kinderarts(-allergoloog) of (internist-)allergoloog die aantoonbaar geschoold is in de allergologie en ruime ervaring heeft met het indiceren en uitvoeren van provocaties, terwijl in de instelling aanvullende hulp en middelen direct voorhanden moeten zijn om een therapieresistente anafylaxie te kunnen opvangen en waar alle afspraken over de provocatie protocollair zijn vastgelegd.

OPEN VERSUS DUBBELBLINDE PROVOCATIE

Provocatie van een voedingsmiddel kan op verschillende manieren plaatsvinden. De provocatie kan verricht worden met het verdachte voedingsmiddel in een zo onbewerkt mogelijke vorm, de zogeheten open voedselprovocatie (OVP). Een tweede mogelijkheid is de provocatie in tweevoud uit te voeren, waarbij de ene keer een placebo en de andere keer het verdachte voedingsmiddel, gemaskeerd in bijvoorbeeld een drank, koek, reep of pannenkoek, wordt toegediend: de DBPGVP.

Studies laten zien dat op de placebodag van een DBPGVP regelmatig zowel directe als vertraagde subjectieve, late objectieve en zelfs acute, zij het meestal milde objectieve symptomen kunnen optreden. Verder blijkt uit onderzoek dat een DBPGVP na een positieve OVP met hetzelfde hypoallergeen voedsel soms negatief kan uitvallen. De potentieel negatieve invloed van externe factoren op de uitkomst van de provocatie kan verminderd worden door de provocatie geblindeerd uit te voeren. Bij een DBPGVP wordt de uitkomst van de placebodag met die van de verumdag vergeleken. De uitkomst van een DBPGVP waarbij alleen op de placebodag klachten optreden of die eindigt op zowel de verum- als de placebodag met vergelijkbare klachten op doses die niet te ver uit elkaar liggen, wordt als negatief beoordeeld. Op deze manier is de kans op een fout-positieve uitkomst dan ook kleiner bij een DBPGVP dan bij een OVP.⁹⁻¹¹

De OVP kan eventueel wel initieel gedaan worden als de kans op een negatieve uitkomst groot wordt geschat, bijvoorbeeld bij sensibilisaties voor noten die verklaard kunnen worden door een kruisallergie, of als follow-upprovocatie bij patiënten met een aangetoonde koemelk- of kippeneiallergie.

Als een OVP eindigt met subjectieve of milde objectieve klachten, wordt geadviseerd om alsnog een DBPGVP te doen om de allergie te bevestigen. Geadviseerd wordt altijd een DBPGVP te doen bij patiënten met eczeem, bij een te verwachten late reactie, bij te verwachten subjectieve klachten en als de patiënt angstig is voor een reactie. Men moet zich realiseren dat voor DBPGVP's met diverse voedingsmiddelen nog geen goede receptuur beschikbaar is.

VEILIGHEID PROVOCATIE

De kans dat een patiënt een anafylactische reactie krijgt en niet goed reageert op de behandeling van de anafylaxie, eraan overlijdt of blijvende lichamelijke of psychische schade overhoudt, is zeer gering. Deze kans is vermoedelijk laag omdat patiënten met contra-indicaties niet geprovoceerd worden, zeker niet in studieverband, omdat provocaties over het algemeen gedaan worden met recepten en schema's die uitgebreid in de praktijk getest en veilig bevonden zijn en omdat ze verricht worden door ervaren personeel. Afhankelijk van hoe anafylaxie gedefinieerd wordt en bij welke patiëntengroep is geprovoceerd, komt anafylaxie bij maximaal 10% van de provocaties voor. In de Nederlandse praktijk is de ervaring dat dit percentage nog veel lager ligt.

In studies waarbij gekeken is of patiëntenkenmerken kunnen worden gevonden die voorspellend zijn voor ernstig reageren, zoals aanwezigheid van astma of de mate van sensibilisatie, zijn geen consistente factoren gevonden.^{12,13} In de praktijk maken artsen toch vaak onderscheid tussen hoogrisico- en laagrisicopatiënten. Op basis van de inschatting van de arts wordt vervolgens beslist of de patiënt in de eigen kliniek geprovoceerd kan worden of naar een meer ervaren centrum moet worden verwezen, of dat aanvullende maatregelen moeten worden getroffen. Om enige uniformiteit te bereiken, stelt de werkgroep voor om gebruik te maken van de criteria die voorspellend zijn voor een ernstige reactie in het dagelijks leven. Deze criteria zijn afkomstig uit retrospectieve studies met patiënten met een (bijna) fatale anafylaxie.¹⁴ Bij aanwezigheid van twee of meer van vier risicofactoren op ernstig reageren, wordt geadviseerd een epinefrineauto-injector voor te schrijven.¹⁵ Hoewel overtuigend wetenschappelijk bewijs ontbreekt, adviseert de werkgroep om deze risicofactoren ook te gebruiken voor de inschatting van de kans op een ernstige reactie tijdens provocatie. Om deze criteria ook te kunnen gebruiken voor dit doel is het criterium 'reactie op een pinda of noot' veranderd in 'provocatie met een pinda of noot'.

Door de werkgroep wordt geadviseerd provocaties met patiënten die twee of meer van de navolgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties:

- De patiënt is jongvolwassen/adolescent (> 12 jaar). De patiënt heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel.
- De patiënt heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huidslimvliezen of via de luchtwegen.
- Er wordt geprovoceerd met een pinda of noot.

Het gevolg is dat een provocatie met een pinda of noot als een hoogrisicoprovocatie moet worden beschouwd als er nog één andere risicofactor is. In het geval van een provocatie met een ander allergeen voedingsmiddel dan een pinda of noot

komt het criterium 'provocatie met pinda of noot' te vervallen en een dergelijke provocatie wordt pas beschouwd als hoogrisicoprovocatie als nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovaties beschouwd ook als er meer dan twee risicofactoren zijn. Ten slotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovaties beschouwd ook als het fruit betrof, zelfs als er geen andere risicofactoren zijn.

Omdat een anafylactische reactie op voorhand nooit kan worden uitgesloten, moet elke setting waarin provocaties plaatsvinden, zijn ingericht op de opvang en behandeling van anafylaxie en moet het begeleidend personeel getraind zijn in het herkennen en behandelen van anafylaxie. Wanneer op basis van de genoemde criteria sprake is van een hoogrisicoprovocatie, wordt geadviseerd te overleggen met of verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

RECEPTUUR EN LOGISTIEK

Om te waarborgen dat een allergeen adequaat gemaskeerd is, moeten recepten voor dubbelblinde provocaties bij voorkeur gevalideerd zijn. Deze validering is een bewerkelijke procedure, die voor de meeste gepubliceerde recepten niet is uitgevoerd. Alle in de richtlijn geadviseerde recepten voldoen aan minimale eisen:

- De receptuur is gevalideerd op blindering.
- De testvoeding moet acceptabel zijn van smaak, geur en consistentie.
- Er moet voldoende allergeen in een acceptabel volume aanwezig zijn.
- De testvoeding mag geen andere veelvoorkomende allergenen bevatten.
- De testvoeding moet zo min mogelijk ingrediënten bevatten.

Voor een aantal van de meest voorkomende allergenen (koemelk, kippenei, soja, hazelnoot, pinda, tarwe) zijn gevalideerde recepten voor DBPGVP's beschikbaar. Voor andere allergenen, zoals andere noten, vis, schaaldieren, andere peulvruchten, pitten en zaden zijn die er niet. Met deze allergenen kunnen alleen OVP's worden uitgevoerd. Open provocaties doet men het liefst met het voedingsmiddel in een zo puur (onbewerkt) mogelijke vorm.¹⁶⁻¹⁸

PROVOCATIESCHEMA

Het optimale provocatieschema telt een aantal stappen en tijdsintervallen die maken dat de provocatie nog uitvoerbaar is in een dagdeel, zonder dat het risico op een anafylaxie hoog is en zonder dat er een kans ontstaat op een ernstige acute reactie thuis na een negatieve uitkomst.

Theoretisch is de kans op een anafylactische reactie groter naarmate het relatieve dosisverschil tussen twee opeenvolgende stappen groter is en als de tijdsintervallen kort zijn, waardoor het risico bestaat

op een reactie op een cumulatieve dosis. De provocatieschema's die veel gebruikt worden, hebben een semilogaritmische opbouw en tellen zes tot acht stappen. Met deze schema's is veel ervaring opgedaan en ze blijken in de praktijk veilig. Of met deze schema's de kans op een ernstige reactie thuis na een negatieve provocatie ook minimaal is, is niet voldoende onderzocht.

Bijkomend voordeel van deze schema's is dat wanneer de hoeveelheid allergeen wordt uitgedrukt in allergeen eiwit, men per stap voor elk allergeen eenzelfde hoeveelheid allergeen eiwit kan adviseren. De geadviseerde dosisreeks allergeen eiwit ziet er dan voor de meest voorkomende allergenen (melk, ei, pinda en noten) als volgt uit: 3 – 10 – 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit. Omdat fruit en groente een lager en vlees en vis juist een hoger eiwitgehalte hebben, is dit schema niet goed bruikbaar voor provocaties met deze voedingsmiddelen en wordt een aangepast schema gebruikt, waarbij de volgende dosis ook telkens driemaal zo hoog is. Het voorgestelde tijdsinterval is een halfuur. In de richtlijn is voor de meest gebruikte recepturen een doseerschema opgenomen.¹⁹⁻²¹

Niet altijd lukt het om bij een DBPGVP te eindigen met een voor de leeftijd adequate portie, en zelfs als dat wel lukt, zijn gevallen beschreven dat ondanks een negatieve provocatie in het ziekenhuis, tijdens de thuisintroductie weer acute klachten optraden. Om de kans op een ernstige reactie thuis na een negatieve provocatie te minimaliseren, wordt geadviseerd om na een negatieve hoogrisicoprovocatie nog een klinische introductie te doen in twee tot drie stappen, waarbij geëindigd wordt met een dosis die hoger is dan de laatste stap van de DBPGVP.

STOPCRITERIA EN BEOORDELING

Theoretisch is de kans op een fout-positieve uitkomst hoger naarmate men bij mildere, vooral subjectieve klachten de provocatie stopt; de kans op ernstiger reacties is hoger naarmate men bij ernstiger klachten de provocatie stopt. In de literatuur is hier onvoldoende over bekend. Wel weet men uit onderzoek en uit de praktijk dat provocaties waarbij gestopt wordt bij objectieve klachten, in de praktijk veilig zijn; sommigen zien deze als het meest betrouwbaar. Om die reden adviseert de werkgroep dan ook pas te stoppen als bepaalde objectieve klachten optreden. Te overwegen valt om ook de provocatie te stoppen wanneer tegelijk meerdere subjectieve klachten optreden die progressief zijn of persisteren op ten minste drie achtereenvolgende stappen. De ervaring is dat deze stopcriteria in de praktijk ook goed te hanteren zijn bij kinderen. In 2012 bracht de PRACTALL-werkgroep een rapport uit met een voorstel voor stopcriteria. De klachten die tijdens een provocatie kunnen optreden zijn ingedeeld onder het orgaansysteem dat de klachten veroorzaakt, zoals het maagdarmkanaal of de huid, en gegradeerd naar ernst, waarbij 0 betekent dat de klacht er niet is, 1 de klacht mild is, 2 de klacht

matig ernstig is en 3 de klacht ernstig is. Tevens worden de klachten met een groen, oranje en rood lettertype weergegeven. Als een allergisch symptoom in groen is weergegeven, dan geeft dat aan dat dit symptoom niet voldoende is om de provocatie positief te noemen en is het advies om zonder dosisaanpassing door te gaan met de provocatie. De aanwezigheid van twee of meer groene persisterende of progressieve symptomen of bepaalde oranje symptomen betekent dat er mogelijk sprake is van een allergische reactie. Het optreden van één of meerdere rode symptomen betekent dat er zeer waarschijnlijk sprake is van een allergische reactie en is een reden om de provocatie te stoppen. Voordeel van dit systeem is dat het de arts de ruimte geeft om te beslissen of bij bepaalde klachten gestopt moet worden, het tijdsinterval verlengd moet worden of dat er nog doorgegaan kan worden. Deze PRACTALL-lijst is door de werkgroep in het Nederlands vertaald en wordt uitgedragen om de uniformiteit in Nederland te bevorderen.^{7,22}

BELEID NA PROVOCATIE

Een provocatie kan pas als geslaagd worden beschouwd als er een succesvol vervolgbeleid is. In geval van een negatieve provocatie houdt dit in dat de patiënt het allergeen thuis introduceert. In geval van een positieve provocatie houdt dit in dat de patiënt weet hoe het voedingsmiddel vermeden kan worden in het dagelijkse leven, ondanks de eliminatie van dit voedingsmiddel een volwaardig dieet heeft en een ernstige reactie na een onbedoelde inname kan herkennen en behandelen met behulp van medicatie.

Uit vijf studies waarbij patiënten geëncquêteerd werden na de provocatie kwam naar voren dat tot een derde van de patiënten na een negatieve provocatie het geteste voedingsmiddel niet had geïntroduceerd.²³ Uit een eigen enquête voorafgaande aan de provocatie bleek dat 9% de uitkomst niet duidelijk vond en dat 37% behoefte had aan betere begeleiding. De werkgroep adviseert om de patiënt het voedingsmiddel met een duidelijke schriftelijke instructie, bijvoorbeeld een thuisinstructieschema, te laten introduceren. In een thuisinstructieschema wordt de hoeveelheid van het voedingsmiddel aangegeven en tevens in welke vorm de patiënt het van dag tot dag kan gebruiken, waarbij afgesproken moet worden met wie de patiënt contact kan opnemen als de introductie niet lukt. Voorbeelden van thuisinstructieschema's zijn in de richtlijn bijgevoegd.²⁴ Ook wordt geadviseerd om na een aantal maanden na te gaan of de introductie blijvend is gelukt en om bij falen ervan aanvullende ondersteuning te bieden.

Bij een positieve provocatie wordt geadviseerd om de patiënt te instrueren hoe hij het betreffende voedingsmiddel het best kan vermijden, wordt zo nodig het gebruik van supplementen geadviseerd en wordt besproken hoe de patiënt moet handelen in het geval van een acute reactie na een onbedoelde inname. Bewijs of deze adviezen leiden tot een aan-

toonbaar beter beleid na provocatie ontbreekt; de adviezen berusten dan ook op overeenstemming in de werkgroep en komen overeen met adviezen in andere richtlijnen.

Als het gaat om voedsel dat lastig te vermijden is of waarbij als gevolg van het vermijden ervan tekorten dreigen te ontstaan in de voeding, kan een in allergie geschoolde diëtist belangrijke extra ondersteuning bieden. De diëtist heeft specifieke kennis van hoe etiketten het best geïnterpreteerd kunnen worden als het gaat om de mogelijke aanwezigheid van sporen van allergenen en kan op basis van de dagelijkse inname van voedsel uitrekenen of er tekorten dreigen aan mineralen, vitamines, vezels of calorieën. Tevens kunnen diëtisten de patiënt en de familie ondersteunen bij het leren omgaan met de allergie.

INSTRUCTIES EN ADVIEZEN

In het hoofdstuk over instructies en adviezen worden adviezen gegeven over instructies die aan de patiënt gegeven kunnen worden alsmede praktische adviezen over de uitvoering van de provocatie. Direct bewijs voor de adviezen ontbreekt en de adviezen geven de mening van de werkgroep weer. De werkgroep vindt het belangrijk dat afgesproken is dat een ervaren arts op de provocatiedag verantwoordelijk is voor de beslissing of de provocatie kan doorgaan of gestopt moet worden en voor de behandeling bij klachten. De hoofdverantwoordelijke moet bij provocaties met kinderen een kinderarts(-allergoloog) zijn en bij volwassenen een (internist-) allergoloog, dermatoloog of andere ervaren specialist. Gedurende de provocatie moet altijd toezicht gehouden worden op de patiënt door een arts, verpleegkundige of doktersassistent die een allergische reactie kan herkennen, bij klachten onmiddellijk met een arts kan overleggen en zo nodig zelf behandeling kan starten.

Een licht ontbijt voorafgaande aan de provocatie is toegestaan. Water en thee mogen genomen worden tijdens de provocatie; licht verteerbaar voedsel en ander drinken alleen als langdurig niets eten leidt tot andere klachten of symptomen en alleen na toestemming van de arts.

In de praktijk blijkt er geen uniformiteit te bestaan over de observatietijden na de laatste stap van de provocatie. Om uniformiteit hierin te bevorderen en aan te sluiten bij de Europese richtlijn Food allergy and anaphylaxis uit 2014, wordt geadviseerd de volgende observatietijden aan te houden: twee uur als er geen reactie is; bij een milde reactie ten minste nog twee uur nadat de klachten nagenoeg over zijn en bij een ernstige reactie ten minste nog vier uur nadat de klachten nagenoeg verdwenen zijn, terwijl bij een ernstige reactie waarbij meer dan één keer epinefrine is toegediend of de ernstige klachten langdurig aanhouden, geadviseerd wordt om de patiënt op te nemen. De reden om een observatietijd te adviseren die afhankelijk is van het beloop van de klachten is, dat individuele artsen binnen de werkgroep ervaren hebben dat initiële klachten die

na behandeling zijn afgenomen soms weer langzaam in ernst kunnen toenemen tot anafylaxie aan toe zolang de initiële klachten nog niet over zijn. Dit is een afwijking van de eerder genoemde Europese richtlijn uit 2013 waarbij een vaste observatie tijd wordt geadviseerd.

WERKGROEP VOEDSELPROVOCATIE:

- Mw. B.J. Beusekamp, diëtiste (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)
- Mw. E. Botjes, neurolinguis (SVA)
- Dr. G.J. Braunstahl, longarts (NVALT)
- Prof. dr. A.E.J. Dubois, internist-allergoloog (NVvA)
- Mw. drs. D.M.W. Gorissen, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. M. Heuving, meelezer (verpleegkundige)
- Dr. C.M.F. Kneepkens, kinderarts maag-darm-leverziekten (NVK, sectie kinder-MDL)
- Dr. A.C. Knulst, dermatoloog (NVDV)
- Drs. M.S. van Maaren, internist-allergoloog, voorzitter (NVvA)
- Mw. drs. Y. Meijer, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. dr. J.H. Oudshoorn, kinderarts maag-darm-leverziekten (NVK, sectie kinder-MDL)
- Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, dermatoloog (NVDV)
- Mw. dr. ir. J. Ruinemans-Koerts, klinisch chemicus (NVKC)
- Mw. drs. M.B. Stadermann, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. P. Stevens, meelezer (verpleegkundige)
- Ing. F. Timmermans (NAN)
- Mw. drs. J.P.M. van der Valk (NVvA)
- Mw. S. Visser, diëtist (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)
- Mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra, diëtiste, (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)

LITERATUUR

1. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Meulen GN van der, et al. Health-related quality of life in food-allergic adults from eight European countries. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113: 63-8.
2. Smits-Wintjens VE, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen: gewenste en ongewenste effecten van een eliminatiedieet. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:2285-7.
3. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
4. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8 e1.
5. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jonghejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
6. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90-8.
7. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
9. Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Bijleveld CM, et al. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
10. Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79.
11. Vlieg-Boerstra BJ, Tissen I, Sprickelman AB. Diagnostiek van koemelkallergie op het CB aanzienlijk verbeterd door dubbelblinde provocatietest. *Nederlands Tijdschrift voor Allergologie [aangeboden]*.
12. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, et al. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:632-8.c632.
13. Erp FC van, Knulst AC, Kentie PA, et al. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596-602.
14. Pumphrey RSH, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: Moneret-Vautrin DA, editor. *Advances in anaphylaxis management*. Londen: Future Medicine, 2014. p. 32-48.
15. Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, et al. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:602-6.

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



SAMENVATTING

De diagnose voedselallergie kan zonder provocatie alleen gesteld worden in geval van een acute allergische reactie minder dan één jaar voor presentatie op een duidelijk identificeerbaar allergeen voedings-middel in combinatie met sensibilisatie voor dat voedingsmiddel. In alle andere gevallen is de voedsel-provocatietest de enige test die met voldoende zekerheid een allergie kan aantonen of uitsluiten. Hoewel de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) de gouden standaard is, komen fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten voor. Het percentage ongewenste positieve uitkomsten is niet bekend, omdat de uitkomsten van de DBPGVP niet kunnen worden vergeleken met een nog betrouwbaardere test.

Het is belangrijk om indien mogelijk dubbelblind te provoceren, met gevalideerde recepten en veilige provocatieschema's om de kans op ongewenste fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten en de kans op ernstig reageren tijdens provocatie zo klein mogelijk te maken. De nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie beschrijft wanneer voedselprovocaties geïndiceerd en gecontraïndiceerd zijn, hoe de voedselprovocatie het best uitgevoerd kan worden en hoe patiënten na de provocatie het best begeleid en ondersteund kunnen worden.

TREFWOORDEN

dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) – voedselallergie

SUMMARY

The diagnosis food allergy is established in case of an immediate allergic reaction less than one year before presentation to a clearly identifiable allergenic food combined with sensitization to this allergenic food. In all other cases, a food challenge test is required to establish or reject the diagnosis of food allergy. Although the double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) test is considered the gold standard, false positive and false negative outcomes occur. The percentage of false positive outcomes is unknown because the outcomes of a DBPCFC test cannot be further confirmed by other tests. It is important to perform, if possible, double-blind challenges with recipes that have been validated for blinding and to use challenge procedures that have been proven safe in clinical practice, in order to reduce the risk of unwanted false positive and false negative outcomes and severe reactions during challenges. The national guideline of the Dutch Society of Allergology describes when challenges are indicated and contra-indicated, how food challenges are best conducted and how patients could best be managed and followed-up after the challenge tests have been completed.

KEYWORDS

double-blind placebo-controlled food challenge – food allergy

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Geld voor het maken van deze richtlijn is verkregen van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Vitiligopatiënten uit hun isolement halen

P.A. Monteiro

Voorzitter van de Landelijke Vereniging van Vitiligo-Patiënten

Correspondentieadres:

Paul Monteiro

E-mail: voorzitter@vitiligo.nl

Vitiligo zichtbaar maken. Dat is de missie van Paul Monteiro, voorzitter van de Landelijke Vereniging

van Vitiligo-Patiënten (LVVP). Deze huidziekte heeft vaak grote psychosociale gevolgen voor de mensen die het treft. Monteiro wil hen uit hun isolement halen en zowel huisartsen als dermatologen attent maken op de mogelijkheden die ze deze patiënten kunnen bieden. Ik weet zeker dat u ook wel eens gehoord heeft: vitiligo, je moet ermee leren leven, je gaat er niet dood aan..... Dat klopt, maar de ziekte-last van vitiligo ervaren vitiligopatiënten vaak als een enorme last!

Monteiro spreekt heel veel patiënten en merkt hoe zij worstelen met de ziekte, die vaak grote invloed heeft op hun hele leven. “Die witte vlekken doen weliswaar geen pijn, ze jeuken hooguit een beetje, maar ze veranderen wél je hele uiterlijk, en dat doet wat met je zelfvertrouwen. Veel mensen worden er zo radeloos van dat ze zich liever verstoppert. Dat vind ik verschrikkelijk”, zegt Monteiro. “Want elk mens is mooi, elk mens mag gezien worden. Daarom wil ik dat de ziekte meer bekendheid krijgt, zodat iedereen weet dat het niet besmettelijk of eng is. Vitiligo moet uit de coulissen.”

WÉL BEHANDELBAAR

Als voorman van de LVVP zoekt Monteiro daarom alle mogelijke podia om op te komen voor de belangen van vitiligopatiënten. Aan dermatologen wil hij vragen de ziekte vooral serieus te nemen. “Er zijn nog altijd specialisten die vitiligo zien als een puur cosmetisch probleem. Deze huidartsen gaan voorbij aan de behandelmethoden die er wél zijn en die bij sommige patiënten wel degelijk resultaat boeken. Bijvoorbeeld belichting met UVB-straling of transplantaties, die in bepaalde gevallen succesvol zijn. Vooral de gevallen van segmentale vitiligo, aan één kant van het lichaam, zijn behandelbaar.”

Het zou daarom goed zijn als dermatologen hun vitiligopatiënten verwijzen naar de speciale poli voor pigmentstoornissen in het AMC in Amsterdam. Daarnaast is het belangrijk dat huidartsen oog hebben voor de kwaliteit van leven van hun vitiligopatiënten. “Hoe gaan ze ermee om, isoleren ze zich, ontwikkelen ze psychosociale problemen? Dat komt niet zelden voor en dermatologen die dat constateren, kunnen verwijzen naar gespecialiseerde psychodermatologen”, aldus Monteiro.

LOTGENOTENCONTACT HELPT

Daarnaast is het voor een patiënt waardevol als de dermatoloog verwijst naar de LVVP. De vereniging kan patiënten veel informatie bieden, maar ook lotgenotencontact, wat mensen enorm kan helpen: ze zoeken en vinden steun bij elkaar.

De LVVP investeert veel in communicatie en belangenbehartiging. In 2012 heeft de vereniging zelfs bijna haar hele budget gestoken in verbetering van de communicatie. Er zijn een nieuwe website en een nieuw magazine, getiteld *Spotlight!*, ontwikkeld en er is een groep op Facebook gestart, waar actief wordt gediscussieerd. Voor de belangenbehartiging laat de LVVP zich steeds nadrukkelijker zien, ook bij de politiek in Den Haag. “Er is meer onder-

zoek nodig, daar zoeken we continu fondsen voor. Maar het gaat de LVVP niet alleen om geld”, zegt Monteiro. “Omdat voor vitiligopatiënten de psychosociale aspecten vaak zwaarder zijn dan de fysieke afwijking, is het van belang dat de hele zorgketen, huisarts, huidarts, huidtherapeute, schoonheidsspecialiste, psychische zorgverlener en verzekeraar, hiermee bekend is. Alleen dan krijgen patiënten de juiste verwijzingen.”

Uit onderzoeken is namelijk gebleken dat lichamelijke klachten niet los zijn te zien van psychische klachten: de grootste groep binnen de psychodermatologie zijn patiënten die lijden aan psychische klachten als gevolg van een chronische huidaandoening zoals vitiligo, eczeem of psoriasis. De patiënten kampen geregeld met schaamtegevoelens, zijn bang om intieme relaties aan te gaan, op een feestje op iemand af te stappen of naar een sollicitatiegesprek te gaan. Vaak hebben deze patiënten ook daadwerkelijk een nare ervaring gehad doordat ze bijvoorbeeld in een zwembad constant aangestaard werden of zelfs werden weggestuurd uit angst voor besmetting.

De LVVP organiseert jaarlijks ontmoetingsdagen voor haar leden, maar ook, in samenwerking met en/of op verzoek van dermatologen, voorlichtingsdagen in ziekenhuizen om patiënten te bereiken die nog geen lid zijn. Monteiro wil ook dié patiënten informeren, maar hij hoopt daarnaast dat ze lid worden. Want: “Hoe meer leden, hoe krachtiger ons geluid en hoe groter het begrip voor vitiligopatiënten kan worden.” De vereniging telt nu 1600 leden, terwijl er in Nederland ongeveer 240.000 vitiligopatiënten zijn. “Onder hen zijn vast veel mensen die steun kunnen gebruiken. Ik hoop dat we ze kunnen vinden. Daar kunnen dermatologen een rol in spelen”, besluit Monteiro. “Ze helpen dan niet alleen onze vereniging, maar vooral hun patiënten.”

In de Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) binnen de afdeling Dermatologie van het AMC van de UvA wordt wetenschappelijk onderzoek verricht naar pigmetaandoeningen. Een deel van het onderzoek wordt verricht in samenwerking met het VUmc en NKI-AVL in Amsterdam, het LUMC in Leiden, de Universiteit van Gent (België), de Universiteit van Bordeaux (Frankrijk) en de Universiteit van Colorado (Denver)

De SNIP heeft de wens uitgesproken om nauw samen te werken met de LVVP, wat natuurlijk van harte wordt toegejuicht.

Vitiligo: een update

A. Lommerts¹, N. van Geel², R. Speeckaert², W. van der Veen³, C. Vrijman¹, I. Nieuweboer-Krobotova⁴, D. Njoo⁵, A. Wolkerstorfer¹, M. Bekkenk¹

¹ Afdeling Dermatologie, AMC, instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België

³ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag

⁴ Afdeling Dermatologie, Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden

⁵ Afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo/Hengelo

Correspondentieadres:

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl

Vitiligo is een verworven huidaandoening veroorzaakt door een selectieve afbraak van melanocyten resulterend in gedeprimeerde maculae en soms leucotrichia. De naam vitiligo is waarschijnlijk afgeleid van het Latijnse *vitium*, wat defect of fout betekent.¹ Het is de meest voorkomende depigmentatiestoornis met een wereldwijde prevalentie van 0,5-1%. De gerapporteerde prevalentiecijfers in de literatuur zijn echter wisselend waarbij ook hoge prevalenties van bijvoorbeeld 8,8% in India zijn gerapporteerd.¹ Er zou geen verschil in voorkomen zijn tussen mannen en vrouwen, hoewel gemeld wordt dat vrouwen zich vaker presenteren met de vraag voor behandeling. Vitiligo kan op alle leeftijden ontstaan, doch in de meerderheid van de gevallen is dit vóór de leeftijd van 30 jaar. De auto-immuun respons is de leidende hypothese voor de destructie van melanocyten in niet-segmentale vitiligo. Deze hypothese wordt onderbouwd door genetisch onderzoek en de hoge prevalentie van andere auto-immuunaandoeningen in vitiligo, zoals auto-immuunschildklierziekten.^{1,2} Er zijn inmiddels meer dan dertig genen bekend die betrokken zijn bij vitiligo.^{2,3} Deze genen, die patiënten gevoelig maken voor het krijgen van vitiligo, zijn betrokken bij het activeren en reguleren van verschillende immunologische reacties. Veel van deze genen hebben tevens invloed op het krijgen van auto-immuunziekten die epidemiologisch geassocieerd zijn met vitiligo waaronder schildklierziekten.⁴ Segmentale vitiligo wordt gezien als een aparte entiteit waarbij de etiopathogenese nog steeds onduidelijk is. Er wordt gedacht aan een mogelijke neuronale/microvasculaire pathogenese of een somatisch mozaïcisme als oorzaak voor segmentale vitiligo.⁵

CLASSIFICATIE

Volgens de laatste Vitiligo Global Issue Consensus Conference (Bordeaux 2011) kan men de term 'vitiligo' gebruiken als overkoepelende term voor alle niet-segmentale vormen van vitiligo.⁶ Zie ook tabel 1 voor de classificering van vitiligo. Niet-segmentale vitiligo is de meest voorkomende vorm van vitiligo en hierbij ontstaan er depigmentaties op frictie plekken en rondom lichaamsopeningen in een symmetrische bilaterale distributie, zie figuur 1. Bij segmentale vitiligo (SV) presenteert de depigmentatie zich volgens een unilaterale segmentale distributie (figuur 2). Ten opzichte van de klassieke vorm van vitiligo (vitiligo/NSV) ontstaat deze vorm vaker op jonge leeftijd (vaak voor de leeftijd van 10 jaar) en stabiliseert dit gewoonlijk binnen 1 à 2 jaar na het ontstaan ervan. Het voorkomen van de segmentale vorm van vitiligo wordt geschat op 8-16% van alle gevallen met vitiligo.⁶ Uitzonderlijk treedt een combinatie op van vitiligo/NSV en segmentale vitiligo waarvoor men nu de term *mixed vitiligo* gebruikt. Focale vitiligo (gelokaliseerde gedeprimeerde maculae) wordt volgens de laatste consensus ondergebracht in de groep *undetermined vitiligo* zolang het onduidelijk is of het gaat om vitiligo/NSV of segmentale vitiligo. Langdurige focale laesies of zuiver mucosale vitiligo - waarbij het niet gaat om segmentale vitiligo - kunnen behoren tot de groep *unclassifiable*.

KWALITEIT VAN LEVEN

Vitiligo is vaak aanwezig op sociaal goed zichtbare lokalisaties als gezicht, handen, coeur en op intieme, seksualiteit beïnvloedende, lokalisaties als tepels en genitalia. In onze maatschappij waar het uiterlijk een belangrijke maatschappelijke rol inneemt kan dit logischerwijs leiden tot psychosociale problematiek. Veel studies hebben laten zien dat de kwaliteit van leven significant verlaagd is in vitiligopatiënten.⁷ Deze vermindering van de kwaliteit van leven is hoger in patiënten met een uitgebreide vitiligo, depigmentaties op zichtbare gebieden en een donker huidtype.⁸⁻¹⁰ Daarnaast kunnen de zichtbare depigmentaties aanleiding geven tot gevoelens van stigmatisering door onwetendheid van de omgeving over de oorzaak van de ziekte. Vitiligo wordt namelijk in sommige landen verward met lepra en seksueel overdraagbare aandoeningen. Ook andere

psychosociale problemen komen vaak voor bij vitiligo-patiënten, zoals een verlaagd zelfvertrouwen, seksuele disfunctie, slaapstoornissen en angststoornissen.⁷ De behandeling van vitiligo is vaak gericht op het huidbeeld zelf, de kwaliteit van leven en psychosociale problematiek blijven vaak onderbelicht. Er wordt geadviseerd om deze problematiek niet uit het oog te verliezen. Daarnaast kan een verwijzing naar een psycholoog of maatschappelijk werker zinvol zijn bij ernstige problemen.

VITILIGO EN SCHILDKLIERZIEKTEN

Auto-immuunhyper- en hypothyreoïdie zijn de meest voorkomende auto-immuunziekten bij vitiligo met een prevalentie van 15,1-20,8% in vitiligo-patiënten versus 2,4% in de gehele populatie.^{11,12} Auto-immuunschildklierziekte wordt gedefinieerd als het bestaan van verhoogde antilichamen tegen schildklierspecifieke antigenen zoals thyroperoxidase (TPO) en thyroglobuline (Tg) in het serum. Opvallend is dat vitiligo-patiënten die ook een schildklierziekte hebben een ander klinisch beeld vertonen dan vitiligo-patiënten zonder schildklierziekten. Zij hebben een groter aangedaan lichaamsoppervlak en hebben vaak laesies op de acra en andere frictieplaatjes.¹² Clinici moeten zich bewust zijn van het verhoogde risico van schildklierziekten bij vitiligo-patiënten en dienen alert te zijn op symptomen van schildklierziekten. Hierbij wordt de kanttekening geplaatst dat symptomen van schildklierziekten vaak specifiek zijn en hierdoor lastig te interpreteren zijn. Er is meer wetenschappelijk onderzoek nodig om concrete adviezen te kunnen geven. Desalniettemin, kan er wel overwogen worden om specifieke groepen hoogrisicopatiënten te controleren op TSH, FT₄ en anti-TPO-antilichamen. Er kunnen vier hoogrisicogroepen in vitiligo onderscheiden worden, namelijk kinderen, vrouwen van > 35 jaar, patiënten met een positieve familieanamnese voor schildklierziekten en/of vitiligo, en patiënten met een uitgebreide vitiligo.^{11,13-15} Vooral voor kinderen is het belangrijk om een onderliggende schildklierziekte te detecteren omdat dit schadelijke effecten kan hebben op de groei, ontwikkeling en schoolprestaties. Daarnaast zouden alle vitiligo-patiënten met symptomen van schildklierziekten laagdrempelig gecontroleerd moeten worden op schildklierafwijkingen.

BEHANDELING

Uit een enquête is gebleken dat slechts 16% van de Nederlandse dermatologen actief medische behandelingen aanbiedt aan vitiligo-patiënten.¹⁶ Er bestaat dus enige terughoudendheid onder dermatologen om vitiligo te behandelen. Dit zou verklaard kunnen worden door onvoldoende ervaring met de behandeling maar ook het feit dat vitiligo vaak wordt geclassificeerd als een 'cosmetische' aandoening. Vitiligo is echter een auto-immuunziekte die een grote impact kan hebben op de kwaliteit van leven. Behandeling van vitiligo kan daarom wel degelijk zinvol en nuttig zijn. Aangezien er geen genezende

Tabel 1. Classificatie van vitiligo.

	Subtype
(niet-segmentale) Vitiligo	Acrofaciaal Mucosaal (> 1 mucosale zone) Gegeneraliseerd Universeel Gemengd 'Mixed' Zeldzame varianten
Segmentale vitiligo	Uni-, bi- of plurisegmentaal
Niet gedefinieerd/niet geclassificeerd	Focaal Mucosaal (1 geïsoleerde zone)



Figuur 1. Niet-segmentale vitiligo.



Figuur 2. Segmentale vitiligo.

therapieën beschikbaar zijn voor niet-segmentale vitiligo is behandeling gericht op het remmen van de ziekteactiviteit en repigmentatie. Segmentale vitiligo wordt gezien als stabiele ziekte na de eerste fase met snelle uitbreiding en deze vorm van vitiligo wordt daardoor vaak effectief en soms curatief behandeld met autologe transplantatie.

Topische behandeling

Topische behandeling in vitiligo bestaat uit behandeling met topische corticosteroiden en calcineurineremmers. Behandeling met lokale corticosteroiden wordt wereldwijd nog steeds gezien als de eerstelijnsbehandeling in vitiligo. Het doel van deze behandeling is het remmen van de immuunrespons en daarnaast geeft het ook goede repigmentatieresultaten in het hoofd-halsgebied. Het grootste nadeel van corticosteroiden zijn de lokale bijwerkingen wat het langetermijngebruik, dat bijna altijd nodig is bij vitiligo, beperkt. Dit risico op bijwerkingen bestaat vooral bij ononderbroken gebruik van locale corticosteroiden. Bij een intermitterend schema (afwisselend smeren versus pauze) is dit probleem zeer waarschijnlijk niet van toepassing en lijkt ons ook langdurig gebruik (ook >6 maanden) geen probleem. Lokale immunomodulatoren (TIMs) zoals tacrolimus en pimecrolimus krijgen, mede door het gunstige bijwerkingenprofiel, een steeds prominentere plaats binnen de vitiligobehandeling. Vooral in het gelaat en de hals blijken de calcineurineremmers stabiliserende en repigmenterende effecten te hebben.¹⁷ De meest voorkomende bijwerkingen op korte termijn zijn jeuk, branderig gevoel en (tijdelijk) erytheem op de plaatsen van de applicatie. De vaak voorkomende bijwerkingen bij continu gebruik van corticosteroiden (zoals atrofie, teleangiëctasieën, steroïd folliculitis) worden in de literatuur bij TIMs niet gezien.¹⁸ De repigmenterende effecten in het hoofd-halsgebied van de lokale middelen worden waarschijnlijk versterkt door de melanocytenstimulerende werking van zonlicht. De US Food and Drug Administration (FDA) heeft in 2006 een waarschuwing afgegeven voor het gebruik van calcineurineremmers. Deze waarschuwing is gebaseerd op het vaker voorkomen van lymfomen en non-melanoom huidkanker in patiënten bij systemisch gebruik van deze middelen. Er is echter geen bewijs voor een verhoogd risico bij topisch gebruik van calcineurineremmers in vitiligo. Aangezien er geen goede langetermijngegevens bestaan over de veiligheid van TIMs bij vitiligo zal er een afweging moeten worden gemaakt tussen de effectiviteit en potentiële bijwerkingen die het middel heeft.

Fototherapie

Er zijn vele studies gepubliceerd voor zowel het gebruik van PUVA (oraal, topisch en bad) en UVB (breedspectrum en smalspectrum) in vitiligo. De bewijskracht voor wat betreft de effectiviteit is echter wisselend van studie tot studie. Ook is er een grote variabiliteit in de wijze waarmee de uitkomsten zijn beoordeeld. Hierdoor is statistische pooling van de resultaten niet direct mogelijk. Sinds de laatste

richtlijn vitiligo uit 2005 zijn er geen echte nieuwe ontwikkelingen meer verschenen over deze vorm van behandeling. Recentere studies hebben zich gericht op het onderzoeken van het nut van lokale adjuvante therapie naast UVB of PUVA met corticosteroiden en/of immunomodulatoren op de repigmentatiegraad. Hierbij zijn verschillende vormen van vitiligo en ook verschillende leeftijdsgroepen geïnccludeerd. De domeingroep raadt behandeling met PUVA niet aan vanwege de hogere risico's op verbrandingen op korte termijn en op carcinogeniteit op lange termijn. UVB-lichttherapie (algeheel of lokaal) is zinvol bij actieve uitgebreide niet-segmentale volwassen vitiligopatiënten bij wie de kwaliteit van leven is verstoord en die voldoende gemotiveerd zijn. Ook kinderen met deze vorm van vitiligo kunnen UVB-therapie krijgen en zeker kinderen met een donker huidtype, (groter contrast) waarbij ook de kwaliteit van leven is verstoord. Lichttherapie is niet geschikt voor patiënten met stabiele segmentale vitiligo of met zeer uitgebreide depigmentatie.

Laserbehandeling

Voor de behandeling van vitiligo zijn twee laserapparaten in gebruik; de 308 nm XeCl excimer laser en de Q-switched pigmentlasers. Het behandeldoel van deze laserapparaten is echter totaal verschillend. De excimer laser is een gefocuste UVB-behandeling resulterend in repigmentatie en de Q-switched laser wordt gebruikt om depigmentatie te bewerkstelligen.

Excimer laser

De excimer laser werd ontwikkeld in 1970 maar pas sinds 1997 voor huidaandoeningen zoals vitiligo, psoriasis en eczeem gebruikt. Met een golflengte van 308 nm wordt een vergelijkbaar effect bereikt als met de veel gebruikte 311 nm UVB-smalspectrum. Het belangrijkste voordeel ten opzichte van conventionele UVB-behandeling is de mogelijkheid om kleine aangedane gebieden doeltreffend te behandelen en de omliggende normale huid te sparen, wat echter maar voor een kleine doelgroep van vitiligopatiënten een duidelijke meerwaarde heeft. Bij vitiligo is onvoldoende gebleken dat deze voordelen opwegen tegen de hoge aanschaf- en onderhoudsprijzen. Daarom is de excimer laser nooit een standaardbehandeling voor vitiligo geworden.

Q-switched laser

Een Q-switched laser wordt gebruikt om gehyperpigmenteerde maculae lichter te maken. Het biologisch effect van deze laser berust op een fotomechanische interactie tussen laserstraling en pigmentpartikels (melanosomen) waarbij melanocyten beschadigd worden. Bij een zeer uitgebreide vitiligo wordt deze laser gebruikt om de laatste restanten van normaal gepigmenteerde huid te depigmenteren. Voornamelijk de niet door kleding bedekte lichaamsdelen (gelaat, hals, handen) worden behandeld. De effectiviteit van deze behandeling lijkt echter te worden beïnvloedt door de activiteit van de vitiligo. Enige mate van activiteit bevordert de lasergeïnduceerde depigmentatie.

Chirurgische behandeling

De chirurgische behandeling van vitiligo beoogt het transplanteren van autologe melanocyten naar de gedepigmenteerde gebieden. Chirurgische behandelopties voor vitiligo worden overwogen als de aandoening stabiel is en conventionele behandelingen niet aanslaan. De stabiliteit van vitiligo is een voorwaarde omdat anders de getransplanteerde pigmentcellen snel weer worden opgeruimd. De beste indicatie is een al enige jaren stabiele, niet al te uitgebreide segmentale vitiligo. Bij de veel vaker voorkomende niet-segmentale vitiligo is het resultaat doorgaans minder goed omdat succesvol getransplanteerde pigmentcellen opgeruimd kunnen worden door het immuunsysteem. De meest bekende en toegepaste chirurgische technieken voor vitiligo zijn: minigrafting, de split-skin-methode, de blaardakmethode en de epidermale suspensiemethode.

Minigraft

Bij minigrafting wordt gebruikgemaakt van 1-1,5 mm stansbipten uit de heup of bilstreek. In de acceptorplaats worden gaatjes op een onderlinge afstand van maximaal 0,5-1 cm geboord waar de bipten precies in passen. Daarna duurt het 6 tot 12 maanden totdat de uitgroei van pigment een goed resultaat oplevert.

Split-skin-methode

Bij de split-skin-patiënten (thierschplastiek, split-thickness transplantatie) wordt een 200 tot 300 micrometer dun huidtransplantaat verplaatst van normaal gepigmenteerde huid van de heup of bilstreek naar de gedepigmenteerde gebieden. Hiervoor wordt meestal een elektrisch dermatoom gebruikt. Op de acceptorplaats wordt de epidermis verwijderd middels laser ablatie of dermabrasie zodat een oppervlakkige erosie ontstaat. Hierop wordt het transplantaat gelegd en aan de randen vast gehecht. Deze techniek is vrij eenvoudig en toont doorgaans goede resultaten. Het grootste nadeel is dat de acceptorplaats niet groter is dan donorplaats.

Blaardakmethode

Bij de blaardakmethode wordt het blaardak van mechanisch, chemisch of thermisch geïnduceerde blaren afgeknipt en getransplanteerd. Ook bij deze techniek wordt de acceptorplaats geprepareerd door middel van laserablatie of mechanische dermabrasie. Deze techniek is relatief eenvoudig, geeft een goede kleurmatch met de normale huid en heeft weinig complicaties met name van de donorplaats. Nadeel is echter dat de acceptorplaats nauwelijks groter is dan de donorplaats.

Niet-gekweekte epidermale celsuspensiemethode

Bij de niet-gekweekte epidermale celsuspensiemethode wordt eerst donorhuid (split-skin of ellipseexcisie) afgenomen en vervolgens met behulp van enzymen bewerkt zodat een suspensie ontstaat waarin de melanocyten maar ook andere epidermale cellen

zijn opgelost. Zoals bij de voorgaande technieken wordt de acceptorplaats geprepareerd door middel van laserablatie of mechanische dermabrasie en de suspensie aangebracht. Deze methode is technisch ingewikkelder en arbeidsintensiever dan de andere methoden. Het grootste voordeel van deze techniek is een goede kleurmatch en dat met een relatief kleine donorplek en veel grotere acceptorplaats (ratio ~ 1:4 tot 1:10) kan worden behandeld.

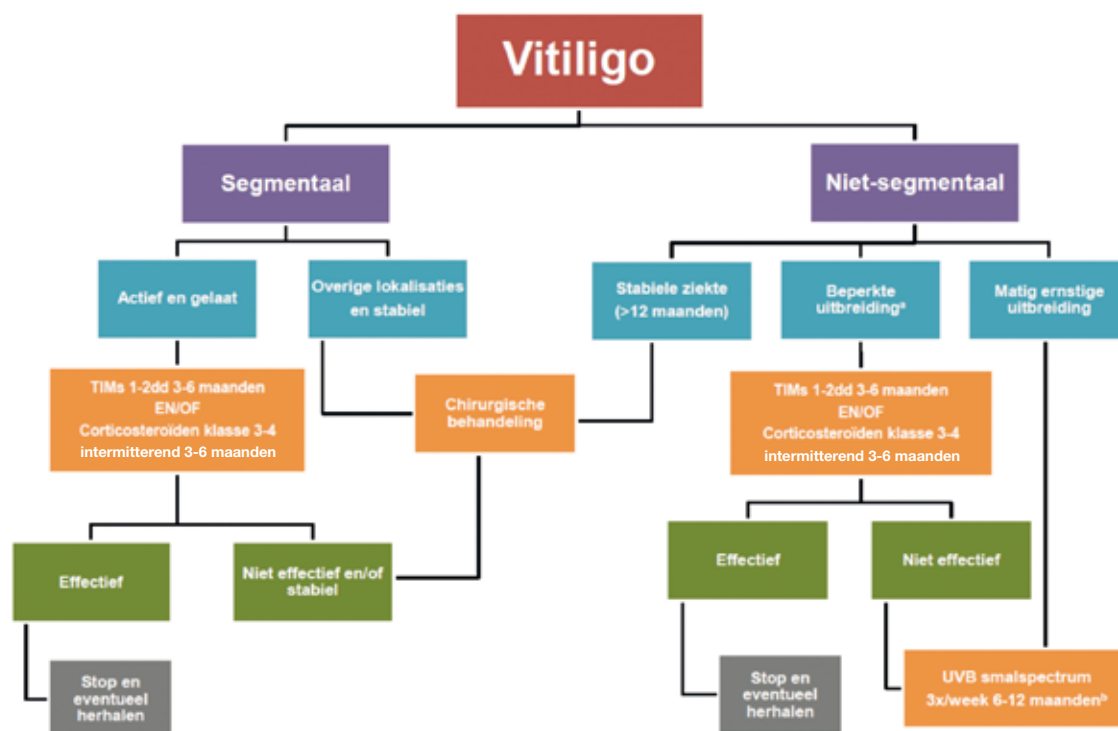
Voor al deze technieken geldt dat het om kleine chirurgische ingrepen gaat en er bijwerkingen kunnen ontstaan in de vorm van infecties of littekens. De kans hierop is echter zeer gering. De kleur van de repigmentaties is soms te donker of te licht. Vaak herstelt dat nog in de loop der tijd maar niet altijd. Sommige deskundigen adviseren UV-behandeling of zonexpositie na een pigmentceltransplantatie. Vooralsnog is er echter geen eenduidige consensus over de combinatie van lichtbehandeling en pigmentceltransplantaties.

SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN

Vitiligo is de meest voorkomende depigmentatiestoornis die voorkomt in 0,5-1% van de wereldwijde populatie. De kwaliteit van leven is vaak verminderd in vitiligopatiënten en psychologische problematiek blijft vaak onderbelicht. Bij verdenking op vitiligo zijn twee factoren belangrijk voor de diagnostiek en behandeling, namelijk: distributie en uitgebreidheid van de depigmentatie. Vitiligo is onder te verdelen in twee subcategorieën: niet-segmentale vitiligo en segmentale vitiligo. Niet-segmentale vitiligo wordt meest waarschijnlijk veroorzaakt door een auto-immuunrespons en de oorzaak van segmentale vitiligo is nog onbekend.

Clinici moeten alert zijn op tekenen van schildklierziekten in vitiligopatiënten vanwege de verhoogde prevalentie van auto-immuunschildklierziekte in vitiligo. Daarnaast valt het screenen naar schildklierziekte in een aantal risicogroepen van vitiligopatiënten te overwegen, zoals: 1. kinderen, 2. vrouwen van >35 jaar, 3. patiënten met een positieve familieanamnese voor schildklierziekte en/of vitiligo en 4. patiënten met een uitgebreide vitiligo.^{11,13-15} Vooral voor kinderen is het belangrijk om een onderliggende schildklierziekte te detecteren omdat dit schadelijke effecten kan hebben op de groei, ontwikkeling en schoolprestaties.

Beschikbare niet-chirurgische behandelingen voor vitiligo zijn: lokale behandeling met corticosteroiden en/of calcineurineremmers al dan niet gecombineerd met UVB-smalspectrumbehandeling bij uitgebreide depigmentatie. Ook zijn er chirurgische behandelingen beschikbaar die toegepast kunnen worden bij stabiele ziekte. Voor de keuze van behandeling is het belangrijk om een tweedeling in de behandeling te maken tussen niet-segmentale en segmentale vitiligo. Zie ook figuur 3 voor een samenvatting van de onderstaande adviezen.



Figuur 3. Handvaten voor de dagelijkse praktijk.

^a afhankelijk van localisatie, ^b eventueel gecombineerd met TIMs en/of lokale corticosteroiden, TIMs=topical immunomodulator

Niet-segmentale vitiligo

Zoals reeds hierboven vermeldt, wordt niet-segmentale vitiligo beschouwd als een chronische auto-immuunziekte met een wisselend beloop met periodes van activiteit en stabiele ziekte waardoor er progressief meer depigmentaties ontstaan. Afhankelijk van de activiteit, lokalisatie en de uitgebreidheid van de aandoening kan gekozen worden voor verschillende behandelopties. Bij een beperkte vitiligo kan een lokaal immunosuppressief middel worden ingezet om de uitbreiding tot staan te brengen en eventueel ook beperkte repigmentatie (met name in het gelaat) kan optreden.¹⁷ Vanwege de grotere kans op lokale langetermijnbijwerkingen (atrofie) bij langdurig en continu gebruik van corticosteroiden kan bij behandeling van het hoofdhalsgebied en lichaamsplekken de voorkeur uitgaan naar een van de TIMs. Het anti-inflammatoire effect van lokale tacrolimus lijkt mogelijk iets sterker te zijn in vitiligo.¹⁹ Bij uitgebreidere vormen van vitiligo en/of bij onvoldoende effect van lokale middelen kan UVB-smalspectrumbehandeling worden overwogen. De combinatie van lokale middelen en fotherapie geeft mogelijk betere repigmentatie dan monotherapie met fotherapie alleen.¹⁷ De duur van de UVB-therapie is aanzienlijk langer dan bij de inflammatoire dermatosen; pas na 6 maanden kan beoordeeld worden of de fotherapie effectief is en indien er sprake is van verbetering wordt de behandeling voortgezet tot 12 maanden. Langetermijneffectiviteit van fotherapie in vitiligo zijn schaars. Chirurgische behandeling heeft een beperkte plek in niet-segmentale vitiligo. Bij

langdurig (> 12 maanden) gebleken stabiliteit kan transplantatie een positief effect hebben in niet-segmentale vitiligo.

Segmentale vitiligo

Er zijn enkele studies verschenen die een matig positief effect hebben beschreven van het gebruik van lokale corticosteroiden en TIMs op de repigmentatie in segmentale vitiligo.^{20,21} Desalniettemin leidt lokale niet-chirurgische behandeling niet tot een volledig repigmentatie en de kans op recidivering is groot. Chirurgische behandeling is de eerstekeusbehandeling bij stabiele segmentale vitiligo. Rekening houdend met de voor- en nadelen van alle transplantatietechnieken geniet de niet-gekweekte epidermalecelsuspensiemethode de voorkeur. Het grootste voordeel van deze techniek is dat met een relatief kleine donorplek en veel grotere acceptorplaats kan worden behandeld. Evenwel zijn er geen studies gepubliceerd die de verschillende methodes onderling vergelijken. Het advies voor de praktijk is om te starten met lokale calcineurineremmers bij actieve ziekte en depigmentaties in het gelaat. Bij langdurige stabiliteit kan verwijzing naar een centrum waar pigmentceltransplantatie wordt toegepast overwogen worden.

LITERATUUR

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Geel N van. Vitiligo. *Lancet* 2015;386:74-84.
2. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2012;132:268-73.

3. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.
4. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010;20:745-54.
5. Geel N van, Mollet I, Brochez L, Dutre M, De Schepper S, Verhaeghe E, et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br J Dermatol* 2012;166:240-6.
6. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:E1-13.
7. Ongenaes K, Beelaert L, Geel N van, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1-8.
8. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Korte J de, Bos JD, Sprangers MA, Veen JP van der. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:411-420.
9. Ezzedine K, Grimes PE, Meurant JM, Seneschal J, Leaute-Labreze C, Ballanger F, et al. Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol* 2015; 73:607-9.
10. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005;210: 279-285.
11. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, Veen JP van der, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167:1224-35.
12. Geel N van, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1-746.
13. Geel N van, Speeckaert R, Lambert J, Mollet I, De Keyser S, De Schepper S, et al. Halo naevi with associated vitiligo-like depigmentations: pathogenetic hypothesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:755-61.
14. Kroon MW, Joore IC, Wind BS, Leloup MA, Wolkerstorfer A, Luiten RM, et al. Low yield of routine screening for thyroid dysfunction in asymptomatic patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;166:532-8.
15. Kroon MW, Vrijman C, Chandeck C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Luiten RM, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr* 2013;79:137-44.

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

SAMENVATTING

Vitiligo is de meest voorkomende depigmentatiestoornis die voorkomt in 0,5-1% van de wereldwijde populatie. De kwaliteit van leven is vaak verminderd in vitiligo-patiënten en psychologische problematiek blijft vaak onderbelicht. Bij verdenking op vitiligo zijn twee factoren belangrijk voor de diagnostiek en behandeling, namelijk: 1 distributie en 2 uitgebreidheid van de depigmentatie. Vitiligo is onder te verdelen in twee subcategorieën: 1 niet-segmentale vitiligo en 2 segmentale vitiligo. Niet-segmentale vitiligo wordt meest waarschijnlijk veroorzaakt door een auto-immuunrespons en de oorzaak van segmentale vitiligo is nog onbekend. Clinici moeten alert zijn op tekenen van schildklierziekten in non-segmentale vitiligopatiënten vanwege de verhoogde prevalentie van auto-immuunschildklierziekte in vitiligo. Daarnaast valt het screenen naar schildklierziekte in een aantal risicogroepen van vitiligopatiënten te overwegen, zoals: 1 kinderen, 2 vrouwen van >35 jaar, 3 patiënten met een positieve familieanamnese voor schildklierziekte en/of vitiligo en 4 patiënten met een uitgebreide vitiligo. Vooral voor kinderen is het belangrijk om een onderliggende schildklierziekte te detecteren omdat dit schadelijke effecten kan hebben op de groei, ontwikkeling en schoolprestaties. Beschikbare niet-chirurgische behandelingen voor vitiligo zijn: lokale behandeling met corticosteroiden en/of calcineurineremmers al dan niet gecombineerd met UVB-smalspectrumbehandeling bij uitgebreide depigmentatie. Ook zijn er chirurgische behandelingen beschikbaar die toegepast kunnen worden bij stabiele ziekte. Voor de keuze van behandeling is het belangrijk om een tweedeling in de behandeling te maken tussen niet-segmentale en segmentale vitiligo.

SUMMARY

Vitiligo is the most common depigmenting skin disorders with a prevalence of 0.5-1% of the world's population. The quality of life is often impaired in vitiligo patients and psychological problems remain mostly unnoticed. Two main features are important for the diagnosis and treatment of vitiligo; (i) distribution and (ii) extent of the depigmentation. Vitiligo can be divided in two subtypes: (a) non-segmental vitiligo and (b) segmental vitiligo. Non-segmental vitiligo is most probably caused by an auto-immune response and the cause of segmental vitiligo remains unclarified. The prevalence of autoimmune thyroid disease in non-segmental vitiligo patients is high and thus clinicians should be aware of the signs of thyroid disease in vitiligo patients. Screening for thyroid disease can be considered in high risk vitiligo patients, such as: (I) children, (II) women > 35 years, (III) patients with a positive family history of vitiligo and/or thyroid disease, and (IV) patients with extensive vitiligo. In children screening for thyroid disease is especially important considerin the negative effects of thyroid disease on the growth, development and educational performance. Non-surgical treatments that are available for vitiligo are: local treatment with corticosteroids and/or topical immunomodulators (TIMs) which can be combined with narrowband UVB treatment in severe vitiligo. Surgical treatment can be performed in stable disease, most preferably in segmental vitiligo. For the choice of treatment it is important to differentiate between non-segmental and segmental vitiligo.

Developing targeted immuno-therapies for vitiligo: focusing on the IFN-g/CXCL10 axis

M. Rashighi, J.E. Harris

*Division of Dermatology, Department of Medicine,
University of Massachusetts Medical School, Worcester,
Massachusetts, USA*

*Correspondence to:
John E. Harris, MD, PhD
University of Massachusetts Medical School
Division of Dermatology, Department of Medicine
364 Plantation Street
Worcester, MA 01605, USA
Tel: 508-856-1982
Email: john.harris@umassmed.edu*

Vitiligo is a common autoimmune disease resulting from the destruction of epidermal melanocytes by cytotoxic T cells. It presents with disfiguring macules and patches of depigmentation that significantly affect patients' self-esteem and quality of life. The mainstay of treatment for vitiligo is phototherapy and topical immunosuppressants, including steroids and calcineurin inhibitors. These treatments are non-targeted, time-consuming and only offer modest efficacy.¹ Recent advances in understanding vitiligo pathogenesis have enabled us to identify the key signaling pathways that drive the disease. This provides us the opportunity to develop more effective targeted treatments, which could potentially have more favorable safety profiles.

We recently identified that IFN-g is a key pathogenic cytokine in vitiligo pathogenesis. Gene expression profiling in lesional skin of patients and a mouse model of vitiligo indicated an increase in expression of IFN-g and IFN-g-induced genes. We found that CXCL10, an IFN-g-induced chemokine, was elevated in serum of patients with vitiligo, and that CXCR3, its cognate receptor, was upregulated on autoreactive T cells in the blood and skin of patients with vitiligo. Mechanistic experiments in our mouse model demonstrated that the IFN-g/CXCL10 axis is functionally required for both progression and maintenance of the disease, and therefore may be therapeutically targeted to reverse depigmentation.^{2,3}

The initial events that lead to activation of IFN-g signaling in vitiligo, and the primary cellular source of the cytokine, are not fully understood. However, at least two distinct pathways have been generally described to induce production of this cytokine from T helper (Th1) cells. First, activated Th1 cells can produce IFN-g upon recognition of their T cell receptor (TCR) cognate antigen. Second, differentiated Th1 cells have been also shown to secrete IFN-g in response to IL-12 and IL-18 in an antigen-nonspecific manner.⁴ If the second, IL-12/IL-18-induced pathway is critical for IFN-g production in vitiligo, it may be possible to block either cytokine as a therapeutic strategy for vitiligo. Ustekinumab is a human monoclonal antibody against the p40 subunit of both IL-12 and IL-23. It is approved for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, primarily through targeting IL-23,⁵ however it may be effective in vitiligo through targeting of IL-12. Currently, there are no approved treatments to block IL-18 in humans. But a first-in-man study of a humanized monoclonal IL-18 antibody is completed⁶, and recently a phase 2 trial is recruiting patients with adult-onset Still's disease to test the safety and efficacy of a recombinant human IL-18 binding protein to block its activity.⁷

The IFN-g/CXCL10 signaling pathway begins with binding of IFN-g to its heterodimeric receptor on target cells. This induces the activation of the intracellular tyrosine kinase proteins Janus kinases (JAK), which promotes dimerization of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT1) monomers in the cytoplasm. The STAT1 dimer is then actively transported in the nucleus, where it binds to the promoter region of immediate-early IFN-g-inducible genes and induces gene transcription, including the IFN-g induced chemokine CXCL10.⁸ Several small molecule inhibitors and antibodies have been developed to target distinct key components of this pathway. Two different human monoclonal antibodies against IFN-g have been tested but failed in clinical trials in patients with psoriasis, Crohn's, and systemic lupus erythematosus.⁹⁻¹¹ This is because other cytokines appear to

be the main contributors of pathogenesis in those diseases while vitiligo, in contrast, is primarily IFN-g driven.

Members of JAK family include JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2. IFN-g specifically relies on JAK1 and JAK2 for signal transduction.¹² Recently, two JAK inhibitors, tofacitinib (pan-JAK inhibitor, approved for rheumatoid arthritis) and ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor, approved for myelofibrosis and polycythemia vera), were each reported to induce substantial repigmentation in two separate vitiligo patients.^{13,14} The observation that serum CXCL10 declined shortly after initiating ruxolitinib supports the hypothesis that JAK inhibition targets IFN-g signaling in vitiligo.¹⁴

Using a similar rationale, we also hypothesized that STAT1 inhibitors could potentially treat vitiligo by blocking IFN-g signaling. A previous study demonstrated that statins, or HMG-CoA reductase inhibitors, could block STAT1 function *in vitro*¹⁵, and a patient with vitiligo reportedly improved significantly after taking high-dose simvastatin.¹⁶ Using our mouse model, we found that simvastatin was effective at both preventing and reversing vitiligo, however its exact mechanism of its action was not clear, as it also appeared to have pleiotropic effects, affecting melanocyte-specific T cell activation and proliferation *in vitro*.¹⁷ Studies are ongoing to test the efficacy of simvastatin in vitiligo patients, and a phase 2 controlled trial is currently recruiting patients to test the efficacy of adding atorvastatin to UVB in treatment of active vitiligo.^{18,19}

Further downstream of IFN-g signaling, it is possible to directly target CXCL10 or its receptor CXCR3. This could potentially be a safer approach, as it does not interfere with other functions of IFN-g, and we found that this was highly effective in both preventing and reversing vitiligo in our mouse model.³ Two separate human anti-CXCL10 monoclonal antibodies have been tested in phase 2 clinical trials in patients with rheumatoid arthritis and ulcerative colitis, with only modest clinical efficacy.^{20,21} Several classes of CXCR3 small molecule inhibitors have been developed and tested in experimental animal models, but only one has been progressed to a phase 2 clinical trial. This was to test the safety and efficacy of AMG-487 for the treatment of psoriasis, and it was terminated early due to lack of efficacy.²² However unlike those diseases, CXCL10 and CXCR3-expressing T cells appear to be the key pathogenic contributor in vitiligo, and thus trials to test the efficacy of these drugs in vitiligo patients may be more successful.

Taken together, developing a better understanding of the immune mechanisms involved in vitiligo pathogenesis by using both a mouse model and human tissues has enabled us to identify potential targets to develop new treatments. Recent discoveries indicate IFN-g-CXCL10 is a key signaling

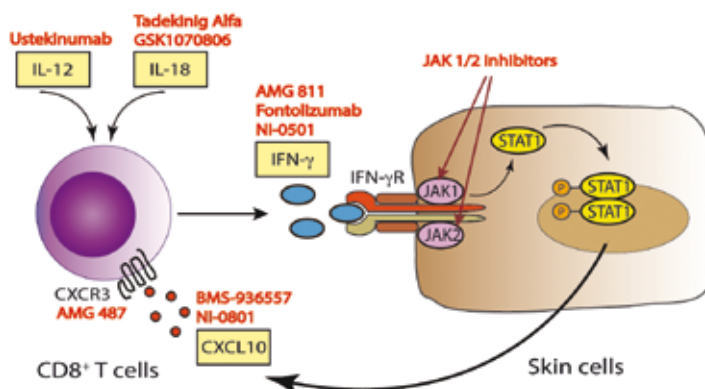


Figure 1. IFN-g/CXCL10 signaling pathway in vitiligo. Activated CD8+ T cells produce IFN-g either upon recognition of their cognate antigen or in response to IL-12 and IL-18. Binding of IFN-g to its membrane-bound heterodimeric receptor (IFN-gR) activates intracellular JAK1 and JAK2, leading to phosphorylation and translocation of STAT1 to the nucleus, and subsequently transcription of CXCL10. This creates a positive feedback loop to recruit more CD8+ T cells through CXCL10-CXCR3 interaction. Compounds that have been developed to target each step are indicated in red.

pathway in vitiligo, and strongly support testing new treatments that target the pathway in clinical trials.

REFERENCES

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whittom M, Geel N van. Vitiligo. *Lancet* 2015;386:74-84.
2. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012;132:1869-76.
3. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med* 2014;6:223ra23.
4. Munk RB, Sugiyama K, Ghosh P, Sasaki CY, Rezanka L, Banerjee K, et al. Antigen-independent IFN-gamma production by human naive CD4 T cells activated by IL-12 plus IL-18. *PLoS One* 2011;6:e18553.
5. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
6. GlaxoSmithKline. First Time in Human Study of Intravenous Interleukin-18 Antibody (A18110040). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2016 Jan 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035645?term=interleukin-18+binding+protein&rank=6> NLM Identifier: NCT01035645.
7. AB2 Bio Ltd. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in Adult-onset Still's Disease. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-

- [cited 2016 Jan 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398435?term=IL-18&rank=4NLM>
Identifier: NCT02398435.
8. Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu Rev Immunol* 1997;15:563-91.
 9. Chen P, Vu T, Narayanan A, Sohn W, Wang J, Boedigheimer M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship of AMG 811, an anti-IFN-gamma IgG1 monoclonal antibody, in patients with systemic lupus erythematosus. *Pharm Res* 2015;32:640-53.
 10. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, et al. Humanized anti-IFN-gamma (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:553-6.
 11. Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Racz I, Katz S, et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:233-42.
 12. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998;93:373-83.
 13. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol* 2015;151:1110-2.
 14. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:370-1.
 15. Zhao Y, Gartner U, Smith FJ, McLean WH. Statins downregulate K6a promoter activity: a possible therapeutic avenue for pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol* 2011;131:1045-52.

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

SUMMARY

Vitiligo is a disfiguring autoimmune skin disease that significantly affects patients' quality of life. Despite its high prevalence, there are currently no FDA approved treatments, and existing treatments are non-targeted and limited in efficacy. Recently, we identified the IFN-g/CXCL10 axis as a critical signaling pathway for vitiligo pathogenesis. Multiple antibodies and small molecule inhibitors have been developed to target this axis, but they have been ineffective in early-phase clinical trials for other autoimmune diseases, likely because cytokines

other than IFN-g are responsible for driving their pathogenesis. However, our basic and translational research findings indicate that vitiligo may be the optimal disease to test these agents.

KEYWORDS

vitiligo – IFN-g – CXCR3 – CXCL10 – JAK inhibitor – targeted treatments

DISCLOSURE

The authors have no conflict of interest to declare

Vitiligo en de relatie tot melanoom

R.M. Luiten

Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. R.M. Luiten

AMC

Afdeling Dermatologie kamer L3-116

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl

Het onderzoek naar de pathogenese van vitiligo geeft meerdere aanwijzingen voor de rol van immuunactivatie in het veroorzaken van de depig-

mentatie.¹ In de huid en in het bloed van vitiligo-patiënten zijn immuunresponsen aanwezig die gericht zijn tegen melanocyten. Deze responsen bestaan uit cytotoxische T-cellen die melanocyten in de huid kunnen doden², en antistoffen tegen pigmentantigenen.³ Genoomanalyses geven aan dat vitiligo geassocieerd is met een serie genen, waarvan de meeste betrokken zijn bij de activatie van het immuunsysteem.^{4,5} Vitiligopatiënten hebben ook vaker andere auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklierandoeningen.⁶ Op basis hiervan is er nu internationale consensus dat vitiligo een auto-immuniteit is.

De ziekteactiviteit van vitiligo is een belangrijke parameter voor de keuze van repigmentatiethe-

rapie. Transplantatietherapie is alleen toepasbaar bij stabiele vitiligo, waarbij de auto-immuniteit niet meer actief is. De mate van antistofrespons correleert met de ziekteactiviteit in grote groepen patiënten, maar is helaas te ongevoelig voor gebruik als klinische parameter voor ziekteactiviteit van individuele patiënten.⁷

De oorzaak van de auto-immuniteit bij vitiligo is echter nog niet geheel opgehelderd. Uit ons vragenlijstonderzoek blijkt dat blootstelling aan chemische stoffen vitiligo zou kunnen veroorzaken⁸. Paratertiairbutylfenol (4-TBP) is een stof met huidblekende werking, ook op afstand van de contactplaats. Bij een patiënt die vitiligo kreeg na herhaaldelijk contact met 4-TBP hebben we T-celresponsen tegen melanocyten gevonden.⁹ Deze T-cellen reageerden sterker op gepigmenteerde cellen die aan 4-TBP waren blootgesteld. Het mechanisme van chemisch geïnduceerde vitiligo hebben wij uitgebreid onderzocht voor de stof monobenzone (monobenzyl ether of hydroquinone).^{10,11} Deze stof werkt selectief in op het enzym tyrosinase, dat een centrale rol heeft in de melanine synthese. Monobenzone induceert een aantal cellulaire processen in melanocyten, zoals hapteenbinding aan tyrosinase en andere pigmenteiwitten, oxidatieve stress en de uitscheiding van vesicles (exosomen), die tezamen de immunogeniciteit van melanocyten verhogen. Dit leidt tot activatie van dendritische cellen en de inductie van specifieke immuniteit gericht tegen melanocyten.^{10,11}

Waar vitiligo een auto-immuniteit is tegen melanocyten, is melanoom een kanker die ontstaat uit melanocyten. Melanocyten en melanoomcellen hebben gemeenschappelijke antigenen, waar een immuunrespons tegen kan optreden. Vragenlijstonderzoek van ons instituut geeft aan dat vitiligopatiënten een drie keer kleiner risico lopen op het krijgen van een melanoom¹², en dat is intussen bevestigd door een grote Italiaanse studie.¹³ De auto-immuniteit bij vitiligo lijkt dus beschermend te werken tegen melanoom. Depigmentaties die lijken op vitiligo komen ook bij melanoompatiënten voor, aangeduid als melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL). Dit is gunstig voor de overleving van melanoompatiënten. Een uitgebreide systematische review en meta-analyse van alle klinische immunotherapiestudies gepubliceerd tussen 1995 en 2013 bij patiënten met stadium 3- of 4-melanoom, laat zien dat patiënten met MAL een twee tot vier keer langere progressie-vrije en totale overleving hebben dan patiënten zonder MAL (progressievrije overleving hazardratio 0,51; totale overleving hazardratio 0,25).¹⁴ Immunologisch gezien heeft vitiligo dus een tegengestelde relatie tot melanoom (figuur 1). Uit ons onderzoek blijkt dat MAL zich ook kan manifesteren in patiënten zonder dat het melanoom ontdekt is. Deze patiënten krijgen de diagnose vitiligo en gerelateerde behandeling. Indien kort nadien een melanoom (metastase) wordt ontdekt, blijkt hier dus sprake te zijn van MAL, en is vitiligotherapie met immunosuppressieve werking zeer ongunstig voor de prognose van het melanoom.¹⁵ Het is daar-



Figuur 1. De tegengestelde relatie van vitiligo tot melanoom.

om belangrijk MAL te kunnen onderscheiden van vitiligo. Qua antistoffen lijkt er een verschil te zijn, dat antistoffen tegen het MART-1-antigeen alleen bij MAL-patiënten worden gevonden en niet bij vitiligopatiënten.¹⁶ Deze associatie wordt momenteel verder onderzocht. Screening van patiënten op melanocytair lesions bij de diagnose vitiligo kan deze, weliswaar kleine, groep patiënten met MAL identificeren voor adequate melanoombehandeling. Een overzicht van pigmentaandoeningen en het pigmentonderzoek kunt u vinden op de website van Pigmentfonds Nederland: pigmentfonds.nl

LITERATUUR

1. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:227-43.
2. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Dellempijn TA, Veen JP van der, Bos JD, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2220-32.
3. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev* 2007;6:138-42.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.
5. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40:310-8.
6. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MM, Luiten RM, van der Veen JP, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167:1224-35.
7. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1172-5.
8. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, Veen JP van der, et al. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013;168:1003-11.
9. Vrijman C. Evaluation and treatment of vitiligo [PhD thesis]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2015.

10. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzene-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:673-9.
11. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, Veen HA van, Konijnenberg D, Veelen PA van, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzene Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131:1240-51.
12. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013;168:162-71.
13. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1110-6.
14. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:773-81.
15. Teulings HE. Melanoma versus vitiligo; clinical aspects and implications for immunotherapy [PhD]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2015.
16. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, Krebbers G, Komen L, Kroon MW, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leukoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014.

SAMENVATTING

Vitiligo is geassocieerd met activatie van het immuunsysteem. Dit blijkt uit immuunresponsen (zowel T-cellen als antistoffen) tegen melanocyten, de associatie met genen voor immuunactivatie en de associatie van vitiligo met andere auto-immuniteiten. De oorzaak van deze auto-immuniteit is niet geheel bekend. Contact met chemische stoffen, zoals monobenzene, kan vitiligo uitlokken. Het werkingsmechanisme van monobenzene is ontrafeld en laat zien dat fenolhoudende verbindingen selectief een immuunrespons tegen melanocyten kunnen opwekken. Vitiligo heeft een tegengestelde relatie tot melanoom: een auto-immuniteit tegen melanocyten versus een woekering van melanocyten. Immuunresponsen tegen melanocyten kunnen ook melanoomcellen herkennen op basis van gemeenschappelijke antigenen. Dit openbaart zich klinisch in een beschermende werking van vitiligo tegen melanoom. Vitiligopatiënten hebben een lager risico op het krijgen van melanoom. Vitiligo bij melanoompatiënten, ofwel melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL), correleert met een langere overleving. MAL kan echter ook optreden voordat de diagnose melanoom is gesteld, en kan verward worden met vitiligo. Behandeling van MAL met vitiligotherapie, is ongunstig voor de prognose van het melanoom. Daarom is het belangrijk MAL van vitiligo te onderscheiden, om deze patiënten in een vroeg stadium op te sporen en adequate behandeling te bieden.

SUMMARY

Vitiligo is associated with activation of the immune system. This is evidenced by the presence of immune responses (both T cells and antibodies) against melanocytes, its association with immune-activation genes and its association with other autoimmune diseases. The cause of the autoimmunity is not fully known. Contact with chemicals, such as monobenzene, can induce vitiligo. The mechanism of action of monobenzene has been elucidated, showing that phenolic substances can selectively trigger immune responses against melanocytes. Vitiligo has an inverse relation to melanoma: autoimmunity against melanocytes versus a cancer arising from transformed melanocytes. Immune responses against melanocytes can also attack melanoma cells, based on shared antigens. Clinically, this is revealed by the protective effect of vitiligo against melanoma. Vitiligo patients have a lower risk of developing melanoma during life. Vitiligo in melanoma patients, referred to as melanoma-associated leukoderma (MAL), correlates with prolonged survival. MAL can however manifest prior to melanoma diagnosis. Treatment of MAL with vitiligo therapy is unfavorable for melanoma prognosis. Therefore, it is important to discriminate MAL from vitiligo, to identify these patients at an early stage and offer them adequate melanoma therapy.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen.

Wetenschappelijk onderzoek in België Een nieuw scoresysteem voor de beoordeling van vitiligo en inzich- ten op het gebied van therapie

N. van Geel, R. Speeckaert

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, Gent, België

Correspondentieadres:

Nanja van Geel

Universitair Ziekenhuis Gent

Dienst Dermatologie

De Pintelaan 185

9000 Gent

België

E-mail: nanja.vangeel@ugent.be

DE VES: EEN NIEUW SCORESYSTEEM VOOR VITILIGO

Eén van de aandachtspunten op het gebied van onderzoek in Gent is momenteel het ontwikkelen en valideren van scoresystemen voor de beoordeling van vitiligo. Hiervoor werd eind 2014 een internationale Vitiligo Score Werkgroep* opgericht die gesteund wordt vanuit de *Vitiligo European Task Force* (VETF)-groep en de *Vitiligo Global Issue Consensus Conference* (VGICC)-groep. Op basis van beschikbare (en vooral ontbrekende) gegevens in de literatuur werd op geleide van de COSMIN-criteria een nieuw project uitgewerkt. Inmiddels is de eerste stap van dit onderzoeksproject gezet en werd er een eerste nieuw beoordelingsinstrument ontwikkeld: de Vitiligo Uitgebreidheids Score (*Vitiligo Extent Score: VES*). Deze methode is gebaseerd op het feit dat bij de klinische beoordeling van vitiligo in de regel een schatting van de aangedane lichaamsoppervlakte (BSA: *Body Surface Area*) behoort. De meest gebruikte methode hiervoor is de handpalm 1%-regel, zoals wordt toegepast in de *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI). Deze handpalm 1%-regel wordt bij vitiligo echter vaak als tijdrovend en niet vanzelfsprekend ervaren. In onze recente studie introduceerden wij

een nieuwe globale *Vitiligo Extent Score* (VES). Deze score kan berekend worden met behulp van een scoretemplate waarop plaatjes met zes categorieën van ernst weergegeven worden per lichaamsregio. Ieder plaatje is gelinkt aan een graad (0-6) van aantasting of kan exact worden uitgedrukt in % BSA met behulp van een conversietabel. In de eerste fase van deze studie hebben we met de internationale Vitiligo Score Werkgroep dit meetinstrument ontwikkeld en vervolgens geoptimaliseerd gedurende een proefscoresessie. In een daarop volgend stadium werd de inter- en intraobserver betrouwbaarheid van het instrument getest.¹ Het gebruik van de VES in een livepatiëntensetting resulteerde in een excellente inter- en intraobserver betrouwbaarheid (*intraclass correlation* [ICC] VES: 0,924 vs VASI: 0,846). Het scoren op fotomateriaal was vergelijkbaar ten opzichte van de live-evaluatie (excellente intra- en interobserver betrouwbaarheid). De ICC bij een subgroep van patiënten met een uitgebreide vorm van vitiligo was eveneens hoog (ICC VES: 0,923 vs VASI: 0,757). Bovendien werd de gebruiksvriendelijkheid en snelheid van de VES als zeer gunstig beoordeeld. We konden concluderen dat dit meetinstrument een accurate, eenvoudige en gestandaardiseerde registratie van de aangetaste lichaamsoppervlakte mogelijk maakt. Aansluitend op dit eerste deel zal de *responsiveness* van dit instrument nog bepaald worden en zal er gewerkt worden aan een internationale consensus voor de definitie en de gradering van ernst bij vitiligo (*mild-moderate-severe-very severe*). Deze informatie zal ook worden gebruikt tijdens de verdere studiefasen waarbij de VES als basis zal fungeren. Zo werd een *Physician Global Assessment* (PGA) en een patiënt gerichte evaluatie (*patient self-assessment*) samengesteld met de VES als uitgangspunt. De preliminaire resultaten hiervan waren eveneens positief.

*internationale Vitiligo Score Werkgroep: Nanja van Geel (B), Reinhart Speeckaert (B), Janny Lommerts (NL), Marcel Bekkenk (NL), Albert Wolkerstorfer (NL), Khaled Ezzedine (F); internationale omkadering: Viktoria Eleftheriadou (UK), Mauro Picardo (I), Alain Taieb (F).

INZICHTEN OP HET GEBIED VAN THERAPIE

De huidige behandelingen voor vitiligo hebben een wisselende efficiëntie en vaak reageert de ziekte onvoldoende op de ingestelde therapie. Op dit moment blijft de eerstelijnsbehandeling bestaan uit lokale corticosteroïden en immuunmodulatoren (tacrolimus, pimecrolimus). Bij patiënten met uitgebreidere depigmentaties kan UVB-behandeling worden overwogen. Bij behandlingsresistente en uitbreidende vitiligopatiënten kunnen orale corticosteroïden efficiënt zijn, hoewel hun gebruik op lange termijn wordt beperkt door bijwerkingen. In het verleden werd reeds een heel arsenaal aan lokale en orale behandelingen voor vitiligo getest. Desondanks bestaan er maar een beperkt aantal goed uitgevoerde klinische studies die duidelijke conclusies trekken op basis van een voldoende aantal patiënten.² Een recente teleurstelling was het falen van TNF-alfa-inhibitoren. Hoewel anti-TNF-alfa-behandeling in de meerderheid van de gevallen vitiligo wel kan stabiliseren, wordt bij een andere groep een paradoxaal ziekteverergering waargenomen. Bovendien leidt deze behandeling niet tot repigmentatie. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat TNF-alfa-antagonisten een therapeutische plaats zullen krijgen bij de behandeling van vitiligo.³ Aangezien we de pathofysiologie steeds meer begrijpen, wordt het ook duidelijker aan welke criteria een adequate vitiligobehandeling moet voldoen. Talrijke hypothesen zijn voorgesteld die het ontstaan van vitiligo verklaren en waarvan de meeste gefundeerd zijn op behoorlijke evidentie uit wetenschappelijk onderzoek. De belangrijkste theorieën zijn een overactief immuunsysteem, een verhoogde productie van neuropeptiden, een sterke inflammasoomactivatie, oxidatieve stress en inherente defecten in pigmentcellen. De meest efficiënte behandelingen voor vitiligo hebben een duidelijke werking op het immuunsysteem. Dit lijkt logisch aangezien ongeveer 90% van de genen die gelinkt worden aan vitiligo een rol spelen bij ontstekingsprocessen.⁴ Desondanks is een behandeling die enkel het inflammatoir infiltraat vermindert vaak niet voldoende om een spontane repigmentatie te induceren. Een verklaring hiervoor kan zijn dat

het melanocytereservoir volledig leeg is of dat de epidermale omgeving geen gunstig klimaat schept om melanocyten te laten delen, migreren en aanhechten. Dit is de vermoedelijke reden waarom veel systemische immuunsuppressieve behandelingen niet even efficiënt zijn voor vitiligo in vergelijking met andere inflammatoire huidziekten. Gezien doelgerichte behandelingen steeds meer aan belang winnen bij inflammatoire huidziekten, zullen de komende jaren een boeiende periode worden op het vlak van vitiligo. Specifieke inhibitie van cytokines of immuuncellen die inwerken op de lokale immunologische omgeving van de huid zijn veelbelovend. Gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek lijken de IL-1 β -pathway, IL-17-inhibitie en de interferon-pathway interessante wegen. Specifieke melanocyt-stimulerende producten zoals afamelanotide, basic *fibroblast growth factor* en endotheline-1 zouden ook een optie kunnen zijn. Over het algemeen dient evenwel te worden opgemerkt dat de meest efficiënte behandelingen voor vitiligo vooral een immuunmodulerende werking hebben met tegelijk ook direct of indirect een positief effect op de deling, migratie en aanhechting van pigmentcellen. Dit tweeledig effect zou dan ook cruciaal kunnen zijn voor de vitiligobehandeling van de toekomst.

LITERATUUR

1. Geel N van, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CA, Et al. Development and validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an international collaborative initiative. *J Invest Dermatol*; accepted Dec,23 2015.
2. Speeckaert R, Speeckaert MM, Geel N van. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev* 2015;14:332-40.
3. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol* 2015;173:641-50.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.

SAMENVATTING

De werkzaamheid van vitiligobehandelingen is moeilijk te beoordelen door het ontbreken van gestandaardiseerde score-instrumenten. Daarom ontwikkelden we een *Vitiligo Extent Score* (VES) die op een eenvoudige, betrouwbare en snelle manier de uitgebreidheid van vitiligo inschat. Dit is belangrijk omdat de komende jaren nieuwe klinische studies zullen worden uitgevoerd. Vanuit theoretisch standpunt heeft een goede vitiligo-behandeling een dubbele werking die de inflammatie onderdrukt en tegelijk een huidomgeving induceert geschikt voor adhesie, migratie en deling van pigmentcellen.

TREFWOORDEN

vitiligo – vitiligo extent score – score-instrument

SUMMARY

The efficacy of vitiligo treatments is difficult to evaluate considering the lack of standardised scoring instruments. For this purpose, we developed a Vitiligo Extent Score (VES) that determines in an easy, reliable and rapid way the extent of the vitiligo. This is increasingly important as new clinical studies will be conducted in the next few years. From a theoretical perspective, a good vitiligo therapy has a dual working mechanism that suppresses the inflammation and simultaneously induces a skin environment appropriate for adhesion, migration and proliferation of melanocytes.

KEYWORDS

vitiligo – vitiligo extent score – scoring instrument

PROEFSCHRIFTEN

Hidradenitis suppurativa

From pathogenesis to emerging treatment strategies

J.L. Dickinson-Blok

Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

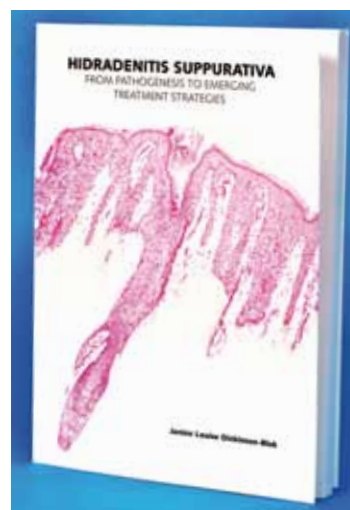
Dr. Janine L. Dickinson-Blok

E-mail: j.l.dickinson-blok@umcg.nl

Op 30 september 2015 promoveerde Janine Dickinson-Blok aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) op het proefschrift *Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to emerging treatment strategies*. Haar promotor was prof. dr. M.F. Jonkman en haar co-promotor dr. B. Horváth. Het proefschrift omvat studies naar de pathogenese van hidradenitis suppurativa (HS) alsmede naar de effectiviteit van bestaande en potentiële behandelingen.

PATHOGENESE

De primaire oorzaak van HS is tot op heden onbekend. Een van de hypothesen is dat bestanddelen van haarfollikels, waaronder keratinevezels, ten gevolge van een fragiele follikelwand terechtkomen in de dermis en zo een inflammatoire respons induceren. Deze folliculaire fragiliteit zou veroorzaakt kunnen worden door een defect in de basaalmembraanzone (BMZ). Derhalve hebben wij de morfologie van de BMZ binnen het haarfollikel-talgkliercomplex van HS-patiënten in kaart gebracht. Perilaesionale huid van HS-patiënten en axillaire huid van gezonde controles werden middels immunofluorescentie (IF)-kleuringen op de belangrijkste glycoproteïnen van de BMZ (collageen type XVII, collageen type VII, laminine-332 en integrine $\alpha 6 \beta 4$) en *Periodic acid Schiff* (PAS)-kleuringen, met elkaar vergeleken. Deze studie toonde een relatieve upregulatie van integrine $\alpha 6 \beta 4$ ter plaatse van de talgklieren in perilaesionale HS-huid. De verhoogde expressie van integrine $\alpha 6 \beta 4$ is mogelijk secundair aan een overactief aangeboren immuunsysteem en zou verdere activering van het immuunsysteem kunnen induceren. Een verandering in het cutane microbioom bij HS-patiënten zou hypothetisch ten grondslag kunnen liggen aan het overactieve aan-



Cover proefschrift.

geboren immuunsysteem. De overige onderzochte BMZ-glycoproteïnen, evenals de PAS-kleuringen, toonden geen verschil in expressie tussen perilaesionale HS-huid en huid van gezonde controles. Op basis van deze studie wordt derhalve de rol van een fragiele epidermis of follikelwand ten gevolge van afwijkingen in de BMZ binnen de pathogenese van HS sterk in twijfel getrokken.

In het proefschrift wordt vervolgens een caseseries van een vijftal HS-patiënten beschreven met het syndroom van Down. Een hypothese die een mogelijke associatie tussen HS en het syndroom van Down zou kunnen verklaren is dat deze patiënten een functioneel tekort hebben aan het enzymcomplex γ -secretase. Heterozygote mutaties in dit enzymcomplex zijn beschreven bij familiale HS en zou door verstoring van de *Notch signaling pathway* de karakteristieke huidafwijkingen kunnen veroorzaken. Patiënten met het syndroom van Down zouden een tekort aan γ -secretase kunnen hebben doordat dit enzymcomplex wordt verbruikt om de verhoogde hoeveelheid *amyloid precursor protein* (APP) die bij dit syndroom tot expressie komt te verwerken. Daarnaast kunnen verhoogde concentraties APP folliculaire plugging bevorderen, een belang-

rijk histologisch kenmerk van HS. Tot slot is het syndroom van Down geassocieerd met overgewicht en immunologische stoornissen. Al deze factoren kunnen het risico op HS bij patiënten met het syndroom van Down verhogen.

Om de moleculaire pathogenese van HS nader te onderzoeken werden mRNA-microarray analyses verricht om de genexpressie van laesionale huid te vergelijken met gezonde huid van HS-patiënten. Laesionale HS huid toonde ten opzichte van klinisch gezonde huid upregulatie van *pathways* die betrokken zijn bij de migratie van leucocyten, inflammatie, immunologische responsen en atherosclerose. Er werd geen verschil gevonden in het genexpressieprofiel van volbloed tussen HS-patiënten en gezonde controles. Dit impliceert dat alle geactiveerde cellen bij HS vanuit de circulatie naar het aangedane weefsel migreren, waarvan de initiële trigger tot op heden nog onbekend is.

BEHANDELING

Aangezien het immuunsysteem een belangrijke rol speelt binnen de ontwikkeling en het persisteren van HS, vormen anti-inflammatoire en immuunsuppressieve middelen de hoeksteen van de behandeling. Verscheidene systemische therapieën zijn reeds beschreven voor HS. In een systematisch review werd de effectiviteit van de beschikbare systemische immuunsuppressieve behandelingen en retinoiden voor HS onderzocht. Op basis van dit review blijkt dat de kwaliteit van de beschikbare studies relatief laag is. De meeste evidence bestaat voor behandeling met de tumornecrosisfactor- α (TNF- α)-remmers infliximab en adalimumab. Tevens leidde behandeling met acitretine bij 73%

van de beschreven patiënten tot een significante verbetering. De resultaten van acitretine zijn echter gebaseerd op kleine niet-gerandomiseerde studies. Een belangrijke bevinding, ook voor de dagelijks praktijk, is dat isotretinoïne niet effectief voor HS is. Dit kan waarschijnlijk worden verklaard vanuit het feit dat isotretinoïne zijn werking met name op de talgklieren uitoefent, terwijl het aantal talgklieren bij HS-patiënten juist verlaagd blijkt te zijn.

In een prospectieve open-labelstudie werd de effectiviteit van de IL-12/IL-23-remmer ustekinumab onderzocht bij 17 HS-patiënten. Subcutane injecties van 45 of 90 mg ustekinumab werden op week 0, 4, 16 en 28 toegediend. Op week 40 werd bij 82% van de patiënten een verbetering van de *modified Sartorius Score* waargenomen en 47% behaalde een klinische respons op basis van de gevalideerde *hidradenitis suppurativa clinical response* (HiSCR-50). Deze resultaten komen overeen met de eerder onderzochte effectiviteit van infliximab en adalimumab. Tevens werd het serum van deze 17 patiënten gedurende de studie onderzocht middels *protein microarray analyses* (Somalogics) en *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA), met als doel een biomarker voor HS te identificeren. Bij aanvang van de studie werd een significant verschil in de expressie van 54 eiwitten waargenomen tussen het serum van HS-patiënten en gezonde controles. De betrokken *pathways* waren gerelateerd aan inflammatie, immunologische celsignaling en weefselmorphologie en -ontwikkeling. Van de 54 geïdentificeerde eiwitten bleken het leucotriene A₄-hydrolase (LTA₄H), follikel stimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en humaan choriongonadotrofine (hCG) bij de beste vier ustekinumabresponders naar normaal te zijn gemoduleerd op week 40. De serum-



Dr. Janine Dickinson-Blok met haar paranymfen Ineke Janse en Kasia Gostyńska.

concentratie van deze eiwitten werd vervolgens door middel van ELISA bepaald maar toonde geen relatie met de klinische ernst van HS gedurende de studie. Een geschikte biomarker die de activiteit van HS reflecteert kon derhalve niet worden geïdentificeerd. Goede responders op ustekinumab hadden bij aanvang van de studie wel een relatief milder klinisch fenotype en een lagere expressie van LTA₄H. Lage concentraties LTA₄H in combinatie met relatief milde HS zouden dus voorspellend kunnen zijn voor een goede respons op ustekinumab.

Systemische behandeling als monotherapie is ontoereikend bij HS Hurley stadium II/III. In deze gevallen hebben zich reeds fistels gevormd die alleen chirurgisch opgeheven kunnen worden. Verscheidene chirurgische technieken zijn reeds beschreven bij HS, waarvan ruime excisie de meeste bekendheid geniet. Het nadeel van ruime excisie is dat er grote defecten ontstaan. Bestaande weefselsparende chirurgische technieken, zoals deroofing, zijn vaak niet geschikt voor uitgebreide HS. In het proefschrift wordt een nieuwe weefselsparende chirurgische techniek beschreven die kan worden toegepast bij HS Hurley II/III: de *Skin Tissue-sparing Excision met Electrosurgical Peeling* (STEEP) procedure. Opeenvolgend worden tangentiële excisies verricht totdat een gezonde wondbodem tevoorschijn komt.

Door het wondbed zorgvuldig met een sonde te exploreren wordt gewaarborgd dat het defect vrij is van aangedaan weefsel. Er werd een retrospectieve studie verricht naar 113 patiënten die tussen 1999 en 2013 met een totaal van 482 STEEP-procedures werden behandeld op de afdeling Dermatologie van het UMCG. Na een mediane follow-up van 43 maanden had 29% uiteindelijk een recidief ontwikkeld. Daarnaast had 34% een opvlamming van HS binnen de behandelde regio doorgemaakt, maar buiten het geopereerde gebied. Bij ruime excisies ligt dit percentage in de literatuur lager (27%). Concluderend is de STEEP-procedure geschikt voor HS Hurley II/III, waarbij het van belang is het uiteindelijke defect zo klein mogelijk te houden. Dit betreft met name de plooien van het lichaam, waar het risico op contracturen relatief groot is.

CONCLUSIE

Het proefschrift biedt nieuwe inzichten met betrekking tot de pathogenese van HS, maakt het bestaande behandelingsarsenaal inzichtelijk en beschrijft potentiële systemische en chirurgische technieken. HS blijft echter in veel gevallen een moeizaam te behandelen ziekte. Verdere ontrafeling van de pathogenese zou nieuwe perspectieven kunnen bieden voor de ontwikkeling van geïndividualiseerde behandelingsstrategieën.

Het beleid bij moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem

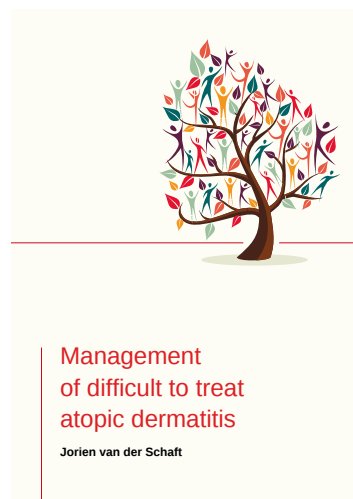
J. van der Schaft

Aios Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:
Jorien van der Schaft
E-mail: j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl

Jorien van der Schaft promoveerde op 26 november 2015 in Utrecht. Haar proefschrift getiteld: *Management of difficult to treat atopic dermatitis* kwam tot stand onder begeleiding van haar promotor prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren dr. M.S. de Bruin-Weller en dr. E.M.G.J. de Jong.

In dit proefschrift wordt het beleid bij moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE) bespro-



Cover proefschrift.

ken. Als eerste wordt de definitie van moeilijk behandelbaar CE samengevat, gebaseerd op een nieuw classificatiesysteem voor de ernst van het CE. Als tweede worden de prestaties besproken uit de dagelijkse praktijk van orale immunosuppressiva. Als laatste worden de algemene conclusies van dit proefschrift weergegeven.

Het hoofddoel van de behandeling van CE is stabilisatie van de ziekte door preventie van exacerbaties; langdurige behandeling is vaak geïndiceerd. De balans tussen effectiviteit en veiligheid is belangrijk in de behandeling van chronische ziekten zoals CE. De behandeling van CE bestaat uit verschillende stappen. De meeste patiënten met CE kunnen adequaat worden behandeld met topicale therapie. Soms is UV-lichttherapie geïndiceerd, echter, dit is geen behandeloptie voor de lange termijn. Langdurige behandeling met topicale corticosteroiden moet soms worden beperkt vanwege de veiligheid. Hoewel de toevoeging van topicale immunomodulatoren het gebruik van topicale corticosteroiden kan terugdringen, heeft deze behandeling onvoldoende potentie in de meer ernstige gevallen van CE. Systemische immunosuppressiva zijn een volgende stap in de behandeling van CE. Echter, duidelijke criteria welke patiënten in aanmerking komen voor systemische immunosuppressiva ontbreken. Over het algemeen zijn systemische immunosuppressiva geïndiceerd voor patiënten met ernstig CE. De termen mild, gemiddeld en ernstig eczeem kunnen echter niet uniform worden gebruikt, omdat deze afhankelijk zijn van het gekozen scoresysteem. Daarnaast is de classificatie van de ernst van het CE op basis van een éénmalige meting van de klinische eczeemscore zinloos. Een éénmalige meting kan de ernst van het CE gemakkelijk onder- of overschatten omdat CE in remissies en exacerbaties verloopt. De definitie voor de ernst van het CE moet daarom ook de therapiebehoefte en de mate waarop de therapie correct wordt toegepast bevatten.

Een voorbeeld zijn patiënten die werden opgenomen wegens een moeilijk controleerbaar eczeem, resulterend in hoge eczeemscores gedurende langere tijd, ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden. Het klinische behandel- en educatieprogramma en psychosociale ondersteuning leidden tot stabilisatie van het CE in de meerderheid van de patiënten. Tijdens follow-up bleef het CE stabiel bij het gebruik van topicale corticosteroiden in een veilig onderhoudsschema. Het eczeem van deze patiëntengroep was moeilijk controleerbaar, maar niet moeilijk behandelbaar.

Patiënten met moeilijk behandelbaar CE hebben gedurende langere tijd hoge ziekteactiviteit, ondanks het dagelijks gebruik van grote hoeveelheden potente topicale corticosteroiden inclusief adequate instructies en training in zelfmanagement. Ook patiënten waarbij reductie van de topicale therapie naar een veilig onderhoudsschema leidt tot hoge ziekteactiviteit kunnen worden geclassificeerd als

moeilijk behandelbaar. Moeilijk behandelbaar CE is de meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva (figuur 1).



▲ ongecontroleerd CE gedurende lange tijd met exacerbaties en remissies ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden en/of UV-lichttherapie + adequate instructies, een zelfmanagement training en psychosociale ondersteuning → **meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva.**

▲ ongecontroleerd CE gedurende lange tijd met exacerbaties en remissies ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden en/of UV-lichttherapie in een poliklinische setting.

▲ de indicatie voor systemische immunosuppressiva kan niet worden gebaseerd op een eenmalige meting van de klinische eczeemscore.

Figuur 1. Overzicht van de opeenvolgende stappen in de classificatie van de ernst van het eczeem.

Data uit de dagelijkse praktijk van patiënten met CE behandeld met orale immunosuppressiva geeft belangrijke en essentiële informatie in aanvulling op bestaande data uit klinische trials. In tegenstelling tot data uit klinische trials, bevatten data uit de dagelijkse praktijk informatie over de langetermijnbehandeling in grote ongeselecteerde patiëntgroepen.

De prestaties van ciclosporine A (CsA), azathioprine, mycofenolzuur en methotrexaat in de dagelijkse praktijk werden geëvalueerd met behulp van *drug survival analyse*. Drug survival is de tijdsduur dat een patiënt een bepaald medicament gebruikt. *Drug survival analyse* is gebaseerd op de reden van stoppen, dit is een reflectie van de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen. Behandeling met CsA leidt tot de beste *drug survival* in de dagelijkse praktijk bij patiënten met moeilijk behandelbaar CE. De prestaties van azathioprine en methotrexaat worden vooral beperkt door bijwerkingen, terwijl de prestaties van mycofenolzuur met name door ineffectiviteit worden beperkt.

Hoewel CsA in de meeste Europese landen is geregistreerd voor de behandeling van eczeem, zijn veel dermatologen terughoudend in het gebruik van CsA voor langere perioden vanwege de angst voor bijwerkingen, vooral met betrekking tot de nierfunctie. Vanwege een tekort aan gegevens over de langetermijnveiligheid van CsA met betrekking tot de

nierfunctie, hebben we serum creatinine-waarden gemeten voor, tijdens en na behandeling met CsA. Na drie weken CsA-behandeling was er een significante, maar geen klinisch relevante toename van het serum creatinine vergeleken met de waarde voor start van de behandeling. Tijdens de onderhoudsfase stabiliseerde de waarden op groepsniveau. 22 patiënten (14,7%) hadden een serum creatinine-stijging van meer dan 30% vergeleken met de start van behandeling (afkappunt voor klinisch relevante verandering). Deze patiënten waren significant ouder dan patiënten zonder 30% toename. Na staken van CsA hadden alle patiënten serum creatinine-waarden binnen 30% vergeleken met de waarde voor start van behandeling.

Voor patiënten waarbij behandeling met CsA heeft gefaald vanwege bijwerkingen of ineffectiviteit, is er geen geschikt alternatief medicament met een vergelijkbare snelle werking. Tacrolimus is een calcineurineremmer, net zoals CsA, maar heeft een hogere potentie in vitro. Studies bij gezonde personen hebben aangetoond dat tacrolimus een gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan CsA, vooral voor de bloeddruk en nierfunctie. *Extended release tacrolimus* (ERT, Advagraf®) heeft het voordeel van een meer constante plasmaspiegel gedurende de tijd en een gereduceerde piekspiegel vergeleken met de originele formulering van tacrolimus. Daarnaast wordt de therapietrouw mogelijk vergroot door de eenmaal daagse dosering. De eerste ervaring met ERT in de behandeling van patiënten met ernstig CE werd beschreven in negen patiënten. De patiënten die met ERT werden behandeld moesten eerdere behandeling met CsA stoppen vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. Opvallend genoeg was behandeling met ERT succesvol in zeven van de negen patiënten met zeer moeilijk behandelbaar eczeem. Daarnaast resulteerde behandeling met ERT in minder bijwerkingen in vergelijking tot de eerdere behandeling met CsA.

Het monitoren van de veiligheid, zoals laboratoriumonderzoek tijdens het gebruik van orale immunosuppressiva, is erg belangrijk. Daarnaast is het navragen van gelijktijdig medicatiegebruik bij ieder bezoek belangrijk omdat verstoringen in laboratoriumwaarden ook kunnen worden veroorzaakt door gelijktijdige medicatie.

In het proefschrift worden drie patiënten met afwijkende leverenzymwaarden tijdens het gebruik van azathioprine beschreven. Deze patiënten gebruikten gelijktijdig ook een protonpompremmer vanwege maagklachten. Na het staken van de protonpompremmer, terwijl de azathioprine met dezelfde dosis werd gecontinueerd, normaliseerden de leverenzymwaarden geleidelijk.

Op basis van het onderzoek in dit proefschrift kunnen de volgende algemene conclusies worden getrokken.

- De ernst van CE kan niet worden gebaseerd op



Dr. Jorien van der Schaft.

een éénmalige meeting van een klinische score. Daarnaast kunnen de termen mild, gemiddeld en ernstig niet uniform worden gebruikt, omdat ze afhankelijk zijn van het klinische scoresysteem dat wordt gebruikt.

- Bij patiënten met moeilijk controleerbaar eczeem moet de therapietrouw geoptimaliseerd worden.
- Moeilijk behandelbaar CE is de meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva.
- Richtlijnen over het gebruik van orale immunosuppressiva bij patiënten met ernstig CE zijn gebaseerd op klinische studies. Klinische studies geven niet altijd een goede indruk van de dagelijkse praktijk en zijn daarom niet volledig generaliseerbaar naar de dagelijkse praktijk.
- *Drug survival analyse* is een nieuwe manier voor de interpretatie van data uit de dagelijkse praktijk en reflecteert de prestaties van een systemisch immunosuppressivum. *Drug survival analyse* is een samengestelde maat voor behandelingsucces.
- CsA presteert het beste in de dagelijkse praktijk bij moeilijk behandelbaar CE. De prestaties van azathioprine en methotrexaat worden vooral beperkt door bijwerkingen, terwijl de prestaties van mycofenolzuur met name door ineffectiviteit worden beperkt.
- Een gestoorde nierfunctie, gemeten als > 30% stijging van het serum creatinine, wordt bij 14,7% van de patiënten behandeld met CsA in de dagelijkse praktijk gezien. Hogere leeftijd, maar niet langere behandelduur, is geassocieerd met een toegenomen risico op een gestoorde nierfunctie.
- ERT moet worden overwogen als tweedekeusbehandeling bij patiënten waarbij behandeling met CsA heeft gefaald.

PRAKTIJKVOERING

Ziel in de dermatologische praktijk

Van mindfulness naar compassie

C. Kennedy

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek
Den Haag en Rembrandtkliniek, Leiden*

Correspondentieadres:

C. Kennedy

E-mail: keeskennedy@gmail.com

In november 2014 vierde de VvAA haar negentigjarig jubileumcongres aan 'Ziel in de Zorg'. De president van de VvAA opende het congres met de mededeling dat we de menselijke maat in de zorg kwijt geraakt zijn. Toenemende regeldruk, bureaucratie en inmenging van overheid, toezichthouders en verzekeraars zouden het werken met (com)passie, betrokkenheid en aandacht voor de patiënt onder druk zetten.

Er werd geconstateerd dat er veel onvrede in de zorg is en dat het duidelijk is dat vanuit het zorgsysteem en de samenwerking daarbinnen veranderingen nodig zijn. Geconcludeerd werd: "men dient samen de verantwoordelijkheid te nemen voor veranderingen in de zorg en er dient een groter beroep gedaan te worden op de individuele beïnvloedingsmogelijkheden van de zorgprofessional zelf".

Deze conclusie daagt de zorgprofessional (ons dus) uit om verder na te denken over de middelen die ons ter beschikking staan om de zorgverlening te verbeteren.

Het oude adagium 'verbeter de wereld begin bij jezelf' lijkt zich hierbij te doen gelden en biedt de mogelijkheid zelf richtingbepalend te zijn. Het ontwikkelen van compassie en mindfulness biedt ons naar mijn mening een goede mogelijkheid om positieve veranderingen in de gezondheidszorg te bewerkstelligen. In dit artikel beschrijf ik wat er met compassie bedoeld wordt en op welke manier mindfulness en compassie verder ontwikkeld kunnen worden in het huidige zorgsysteem.

WAT IS COMPASSIE EIGENLIJK?

Mededogen, medelijden, welwillend medelijden, barmhartigheid, deernis, erbarmen, innig medelij-

den zijn woorden die gebruikt worden om compassie te beschrijven maar die bij velen niet resoneren. De woorden lijden en medelijden hebben een wat zielige connotatie in onze cultuur. Medelijden is iets zieligs, en als je zielig bent dan is er vaak wat mis met je...

Compassie wordt omschreven als het vermogen om ons betrokken te voelen bij pijn, verdriet en ongemak van anderen en gaat samen met de wens om dit lijden te verlichten door bereid te zijn daarin verantwoordelijkheid te nemen. Medelijden zou dan mee-lijden kunnen zijn dat wil zeggen je 'lijdt mee' vanuit het besef dat wij allemaal ongemak meemaken c.q. lijden. Je hebt begrip voor de kwetsbaarheid van jezelf en anderen en je beseft dat wat de ander overkomt ook jou kan overkomen. Compassie ontstaat vanuit een besef dat het leven kwetsbaar en fragiel is en dat het onoverkomelijk is om op een gegeven moment met ouderdom, ziekte en dood geconfronteerd te worden.

De directeur van het Center for Mindfulness in Boston gebruikt in zijn audiotape *cultivating compassion* woorden die compassie mogelijk een duidelijker en toegankelijker gezicht geven, zoals: zachtheid, mildheid, tederheid, troost, bezorgdheid, belangstelling, vriendelijkheid, welwillendheid, liefdadigheid, naastenliefde, zorgzaamheid, tolerantie, geduld of vrijgevigheid.¹ Dit zijn kwaliteiten die met compassie verbonden zijn, kwaliteiten die compassie makkelijker invoelbaar maken en kwaliteiten die met oefening verder ontwikkeld kunnen worden in onze dagelijkse interacties met anderen.

De ontwikkeling van compassie en het beoefenen van compassie moet niet te lichtzinnig opgevat worden als zijnde een of andere zweverige beoefening. Compassie is ook krachtadig, rechtvaardig, doortastend en stellig in het bestrijden van onrecht. De krachtadigheid van compassie ligt in de verinnerlijking van de zachtere kwaliteiten. *Strong back, soft front*: zachtaardig met een sterke ruggengraat.

Robin Youngson, de keynote speaker op het jubileumcongres geeft in zijn boek *Time to Care* aan dat research toont dat we beter af zijn indien we

ons kunnen vereenzelvigen met het lijden van de patiënt.² Maar dat vereenzelvigen gaat niet vanzelf, daar moet je wel wat voor doen.

Het is van belang om opmerkzaam te zijn voor wat zich bij jezelf voordoet; om aandacht te hebben voor de eigen gedachten, gevoelens, emoties en lichamelijke sensaties zodat je die aandacht ook kan extrapoleren naar je patiënten of collega's. Mindfulness als voorwaarde tot het ontwikkelen van zelfcompassie en compassie voor anderen.³

DE WAARDE VAN COMPASSIE

Er is de laatste jaren veel interesse voor mindfulness en compassie, hetgeen zich uit in de grote hoeveelheid publicaties over deze onderwerpen.⁴⁻⁶

Tijdens mijn opleiding tot arts en specialist was er weinig aandacht voor de ontwikkeling van compassie. Ook in de huidige opleiding wordt er weinig aandacht besteed aan mindfulness en (zelf)compassie en komen deze (zelf)zorgaspecten weinig tot niet aanbod. Dat is weliswaar niet verwonderlijk daar de opleiders immers de nadruk leggen op de ontwikkeling van technische vaardigheden en theoretische kennis. Toch ontstaat geleidelijk aan het besef dat de dokter niet alleen de technisch en theoretische kant van het vak dient te beheersen maar dat ook van hem/haar verwacht wordt dat hij/zij een empathische, zorgzame arts/specialist is. Langzaam ontstaat het inzicht dat goede zelfzorg een voorwaarde is voor het kunnen leveren van adequate zorg voor anderen.

Kijken we naar de huidige situatie dan is er maatschappelijk gezien een grote behoefte aan meer vriendelijkheid en begrip voor elkaar; ook binnen de zorg is deze behoefte terug te vinden. Tijdens het jubileumcongres werd een wordcloud geprojecteerd op een groot scherm en werd de aanwezigen gevraagd met hun mobiele telefoon woorden toe te voegen die representatief zouden zijn voor ziel in de zorg. Woorden als luisteren, aandacht, begrip, mildheid en bezieling dreven vervolgens voorbij. Bij doorvragen van de presentator bleek er opvallend veel onvrede te zijn omtrent het verlies van het vak waar het ooit om begonnen was. Mensen helpen, altruïsme, het bieden van kwalitatief goede zorg was in de loop der jaren ondergesneeuwd door de vele administratieve handelingen waardoor de arts niet meer toekomt aan datgene waarvoor hij/zij het vak van dokter was ingestapt.

Wanneer ik collega's spreek, is het niet veel anders: er wordt veel geklaagd over de hoge werkdruk, de vele verantwoordelijkheden, de administratieve rompslomp, de productie afspraken, de korte consulten, de wirwar aan DOT-regels, de veeleisende patiënt en de media die de medisch specialisten allemaal wegzetten als graaiers en grootverdieners. Er is veel onvrede en woede over hoe het allemaal zo gekomen is.

Zelf worden we er ook chagrijnig van en is uiteindelijk de vriendelijke en milde houding naar de ander en naar onszelf toe soms ver te zoeken. Door de hoge werkdruk is er naast de ontevredenheid ook een vorm van vervreemding ontstaan. We willen

eigenlijk niet zo verder. We hebben geen tijd meer voor onszelf maar hebben vaak ook geen tijd meer om naar de patiënt te luisteren. Sommigen van ons zetten die onvrede om in iets nieuws en zoeken mogelijkheden om toch meer diepgang te vinden⁷; sommigen branden op⁸ en anderen gooien de handdoek in de ring en proberen het tot hun pensioen nog met tegenzin vol te houden. De vervreemding van onszelf en de ander bergt ook het gevaar in zich dat wij ons niet meer kunnen of willen inleven in de beleving van de patiënt. Onze argumenten zijn dan dat we het al druk zat hebben, gezeur van patiënten kan er niet meer bij. Er ontstaat 'empathiemoeheid'. We hebben momenteel al onze energie nodig om de diagnose te stellen, de DOT-codes in te vullen en de medicatie voor te schrijven en te zorgen dat de patiënt binnen vijf tot tien minuten de deur weer uit is. Ondanks het feit dat we allemaal meedraaien in dit beklagde zorgsysteem is de 'opinio communis' dat je niet moet zeuren. Sommigen 'draaien' vijf minuten per patiënt omdat het nu eenmaal zo gaat; anderen hebben het tot een kunstvorm verheven om zoveel mogelijk patiënten in een zo kort mogelijke tijd te zien. Deze collega's reageren dan ook soms enigszins verbaasd of smalend als je vindt dat in vijf minuten nauwelijks zorgzame aandacht geleverd kan worden.

Youngson en Ofri constateren dat weinig compassievolle onderlinge verhoudingen uiteindelijk kunnen leiden tot schade voor zowel de arts als voor de patiënt. Desillusie, vermoeidheid, depressie, stress en burn-out, absentisme, een hoge mate van zelfkritiek en schaamte worden in toenemende mate gemeld onder zorgverleners.^{2,9}

De toegenomen stress leidt tot ineffectieve copingstrategieën, meer tijdsverspilling en meer conflicten onderling en met patiënten en kan bij tijdgebrek eerder leiden tot klinische beoordelingsfouten.^{9,10}

Het is duidelijk dat er iets moet veranderen en dat wij daar zelf iets aan moeten doen. Kritisch kijken naar onze manier van handelen en denken. Kritisch kijken naar de cultuur die in de loop der jaren is ontstaan en waarvan wij ons steeds meer het slachtoffer voelen.

Ziel in de zorg kan alleen plaats vinden als wij zorg dragen voor onszelf. Als wij zelfcompassie kunnen ontwikkelen dan kunnen wij ook compassievol zijn naar degenen met wie wij dagelijks te maken hebben zoals collegae en patiënten.

Vanuit die zelfzorg, vanuit de zelfcompassie is het ook beter mogelijk om de zorg van de patiënt te optimaliseren. Indien je jezelf beter voelt, en aandacht hebt voor je eigen noden, betrokken bent maar met gevoel voor je eigen grenzen dan is het waarschijnlijker dat je zelf ook beter met de dagelijkse stress kan omgaan.

HOE DAN COMPASSIE ONTWIKKELEN?

Dr. Youngson die met zijn organisatie Hearts in Health Care veranderingen in de zorg probeert te initiëren onderbouwt de uitspraak dat voor het ont-

wikkelen van compassievolle zorg de ontwikkeling van mindfulness centraal staat.²

Hij is pleitbezorger voor meer vriendelijkheid, beter luisteren, meer tijd, meer empathie en compassie in de zorg. Centraal voor hem staat daarbij ook de ontwikkeling van mindfulness; aandachtige betrokkenheid, aandachtige zorgzaamheid waarbij je zelf ook kwetsbaar durft te zijn en je de pijn en het lijden van jezelf en de ander niet uit de weg gaat. Aanwezig zijn voor de ander zonder te oordelen of te veroordelen (of om innerlijk mindful te zijn bij het oordelen wanneer dit wel gebeurt).

Daarnaast is een van de componenten van compassievolle zorg ook het ontwikkelen van zelfcompassie. Zelfcompassie houdt in dat je vriendelijk en begripvol bent naar jezelf wanneer er sprake is van pijn of falen en dat je geen overmatig strenge zelfkritiek hebt, dat je jouw eigen ervaringen ziet als een gedeelde menselijke ervaring (*common humanity*).³ Zorgverleners die zeer zelfkritisch zijn en het moeilijk vinden vriendelijk voor zichzelf te zijn, kunnen ook moeite hebben hun patiënten en collegae met compassie te bejegenen. Zelfcompassie is een zelfstandige kwaliteit die gecultiveerd kan worden en die een positieve relatie toont met gezondheid en welzijn. Zelfcompassie heeft ook een duidelijke positieve relatie met levensvoldoening, emotionele intelligentie, sociale verbondenheid en een negatieve relatie met zelfkritiek, depressie, angst, piekeren en perfectionisme.⁵

De ontwikkelde vriendelijkheid en mildheid naar zichzelf heeft vervolgens zijn weerslag in de interactie met anderen. Indien men de eigen imperfecties met een begripvolle glimlach kan bezien dan is het vaak ook makkelijker die van de ander te accepteren. Bij een compassievolle arts voelt de patiënt zich gehoord en gaat eerder tevreden naar huis en wordt de kans groter dat door de goede relatie met de arts er een betere compliance optreedt.¹⁰

Zelfzorg leidt dan tot betere zorg voor de patiënt wat zich vertaalt in een grotere patiëntentevredenheid hetgeen weer kan resulteren in minder geshop (hetgeen uiteindelijk weer goedkoper is ...).

COMPASSIE TRAINEN

De noodzaak tot het verder ontwikkelen van (zelf) compassie is door veel onderzoekers en zorgverleners al jaren geleden (h)erkend. De toegenomen interactie tussen boeddhistische leraren en westerse wetenschappers heeft geleid tot een sterke groei in neurowetenschappelijk onderzoek naar de effecten van mindfulnessmeditatie en compassietraining op het brein. Kort samengevat blijken deze trainingen een waarneembare (meetbare) invloed te hebben op emotieregulatiemechanismen in het brein en op het welbevinden van de persoon in kwestie.³⁻⁶ Mede dankzij dit onderzoek zijn er in loop der jaren praktische trainingsmodellen ontwikkeld die het trainen en onderhouden van compassie en mindfulness stimuleren.

Eerder genoemd zijn het Center for Mindfulness en het werk van Hearts in Health Care.

In Nederland hebben de psychiater Erik van den Brink en de boeddhistisch leraar Frits Koster de training *Mindfulness Based Compassionate Living* (MBCL) ontworpen.³

De reden van het ontwikkelen van de MBCL was dat zij merkten dat de achttweeke basiscursus *Mindfulness Based Stress Reduction* (MBSR) of *Mindfulness Based Cognitive Therapy* (MBCT) te kort was voor deelnemers met voor hen ongezonde leef- en copingmechanismen. Voor deze deelnemers had de cursus weliswaar opgeleverd dat zij vaak meer in contact konden komen met hun gevoelens, gedachten en lichamelijke sensaties zonder daarin verstrikt te raken.

Maar desalniettemin waren er ook deelnemers die het moeilijk vonden een vriendelijke houding ten aanzien van zichzelf te ontwikkelen met name als zij altijd al streng en kritisch naar anderen toe waren; of als zij last hadden van gevoelens van schuld, schaamte, minderwaardigheid of verongelijkheid (woede). De hardnekkigheid van de klachten bij deze deelnemers deed de milde houding vaak weer omslaan naar somberheid, angst, prikkelbaarheid of andere stresssymptomen. De ontwerpers van de MBCL spreken over een 'innerlijke pestkop', het 'innerlijke stemmetje' dat altijd overal commentaar op heeft en dat altijd harde oordelen heeft over zichzelf en over de ander. Zij merkten op dat deze innerlijke pestkop vaak een belangrijke rol speelde bij het weer terugvallen en/of in stand houden van gezondheidsproblemen. In grote lijnen is de opzet van de MBCL hetzelfde als bij de MBSR/MBCT maar worden deelnemers intensiever begeleid in het cultiveren van compassie en mildheid. Daarnaast wordt er tijdens de training aandacht besteed aan nieuwe neuropsychologische ontdekkingen, de evolutionaire psychologie en het werk van pioniers op het gebied van (zelf)compassie in de gezondheidszorg.³

DISCUSSIE

In onze opleidingen wordt er relatief weinig tot geen aandacht geschonken aan aspecten van zelfzorg en de intermenselijke aspecten van de zorg voor anderen. Het gebrek aan kennismaking met kwaliteiten als mindfulness, compassie, empathie, altruïsme of ziel in de zorg maakt vaak dat de 'harde' technologische vaardigheden de overhand krijgen en dat artsen vaak onvoldoende aan 'zichzelf' als mens en dokter toekomen.

De boeken van Youngson en Ofri onderschrijven mijn mening dat er structurele veranderingen binnen de zorgverlening nodig zijn om de negatieve tendens die zich uit in een hoge mate van desillusie onder zorgverleners af te remmen.^{2,9} Deze desillusie omtrent de 'verwording' van het vak was ook hoorbaar tijdens het VvAA-congres waarin een vaak gehoorde klacht was dat er eigenlijk geen tijd meer was om met de patiënt te praten en dat veel tijd besteed werd aan administratieve rompslomp, onderhandelen met verzekeraars en wat dies meer zij. De dokter heeft tegenwoordig vaak meer tijd

(‘nodig’) voor het computerscherm dan voor de patiënt. In de beschikbare vijf tot tien minuten moet de dokter de patiënt zien en zijn EPD bijhouden in verband met de administratieve en financiële verplichtingen die hem/haar door de zorginstelling (en zorgverzekeraar) zijn opgelegd.

De ontwikkeling van zelfzorg, zelfcompassie is met name nu van belang nu zorgverlening en zorgverleners steeds meer onder druk staan. Youngson stelt de vraag: “Wanneer zorgverleners worden misbruikt en ontmenselikt door een niet-zorgzaam systeem, hoe kunnen we dan van hen verwachten dat zij compassie tonen voor hun patiënten?”²

Het blind nastreven van productiviteit en financiële indicatoren zorgt voor een zichzelf in stand houdende zorgcultuur die contraproductief is voor kwaliteit van de zorg en waaronder zowel arts als patiënt lijden.²

Een ontevreden patiënt die onvoldoende aandacht krijgt, gaat waarschijnlijk ‘shoppen’ wat niet alleen de kosten omhoog drijft maar ook aanleiding kan geven tot vertraging in het ontvangen van adequate zorg met alle consequenties (docter’s delay) en kosten van dien (nieuwe verwijfsbrief huisarts, opnieuw wachttijd, eventueel herhalen onderzoek etc etc). Youngson zoekt in zijn boek met name oplossingen bij de positieve psychologie en de appreciative inquiry om positieve veranderingen te stimuleren in de gezondheidszorg en de menselijke maat terug te vinden.^{11,12} Indien werknemers het gevoel hebben dat zij hun werk goed kunnen doen, dat het werk een onderdeel is van hun persoonlijke zingeving, indien er begrip is voor wat zij belangrijk vinden en nodig hebben, dan kan de menselijke maat in de zorg teruggevonden worden. Is dit niet het geval dan treedt er desillusie op met betrekking tot het werk, wat zich kan uiten in burn-out, misbruik van alcohol en drugs, werkverzuim, onheuse bejegening richting patiënt en collega’s, en een groter risico op het maken van medische fouten. Het ontwikkelen van compassievolle zorg kan alleen plaatsvinden indien er sprake is van samenwerking, partnership, saamhorigheid en zingeving in de zorgomgeving. Uitgaande van de constatering dat er een groter beroep gedaan dient te worden op de individuele beïnvloedingsmogelijkheden van de zorgprofessional zelf ben ik van mening dat mindfulness hierbij behulpzaam kan zijn.

De mogelijkheid tot het ontwikkelen van mindfulness en compassie heeft een ieder –nu op dit moment- tot zijn/haar beschikking en kan verder ontwikkeld worden. Aandacht voor het ontwikkelen van zelfzorg, compassie hebben voor jezelf, aandacht hebben voor de intermenselijke aspecten van ons beroep zal ons hopelijk doen inzien dat wij zelf het heft in eigen hand dienen te nemen. Door ‘individuele verandering’ zal het waarschijnlijk mogelijk zijn om langzaam de structuur van de gezondheidszorg en de structuur van de opleidingen te veranderen. Immers men zal gaan inzien dat de manier waarop wij nu ‘geleefd’ worden door onder andere de productieafspraken een negatieve invloed heeft op zowel arts als patiënt. (Nu loopt de arts

zichzelf dag in en dag uit ‘voorbij’ en klagen de patiënten over onvoldoende aandacht en tijd).

Om de dagelijkse realiteit te veranderen zal er ook een begin gemaakt moeten worden met het veranderen van de opleidingsstructuur. Zolang de opleidingscultuur agressieve elementen in zich blijft herbergen (afzeiken, *shaming and blaming*, geen veilige omgeving creëren) zal het moeilijker zijn om daadwerkelijk positieve veranderingen op gang te brengen.⁹ Er zal een mentaliteitsverandering voor nodig zijn, een ‘vermindering’ in de omgangsnormen richting onszelf en de andere ‘spelers’ in het ‘zorgveld’. Zorgzaamheid, vriendelijkheid, samenwerking, partnership, saamhorigheid, gemeenschapszin en zingeving begint uiteindelijk bij onszelf en hoe wij ons verhouden met de wereld.

Deze kwaliteiten eisen veel inzet, kracht en doorzetendheid. Compassie hebben voor jezelf en voor anderen betekent ook dat je niet naïef bent in de zin van “als we maar lief zijn voor elkaar dan komt alles wel goed”.

Compassie als individuele beïnvloedingsmogelijkheid betekent dat je je daadkrachtig en overtuigend inzet voor gerechtigheid. Dat je niet akkoord gaat met het gegeven dat anderen zoals de overheid, de zorgverzekeraars, de toezichthouders en de media jou opleggen hoe je moet werken en hoeveel patiënten je dient te zien per uur.

Met dank aan Frits Koster voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

(1-7 juli 2016: Compassie voor de hulpverlener. www.compassietraining.nl).

LITERATUUR

1. Santorelli S. *Cultivating Compassion. Audiotape 4. A companion to Heal Thyself. Lessons on Mindfulness in Medicine.* New York: Bell Tower, 1999.
2. Youngson R. *Time to Care.* Leigh: Rebelheart Publishers, 2012.
3. Brink E van den, Koster F. *Compassievol leven; van mindfulness tot heartfulness.* Amsterdam: uitgeverij Boom, 2012.
4. Gilbert P. *The Compassionate Mind.* London: Constable, 2009.
5. Neff K. *Selfcompassion: stop beating yourself up and leave insecurity behind.* London: Hodder & Stoughton, 2011.
6. Davidson RJ et al. *Alterations in Brain and Immune Function produced by Mindfulness Meditation.* *Psychosom Med* 2003;65:564-70.
7. Houwing RH. *SCEN-arts en dermatoloog.* *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:249-50.
8. Bergman W. *Dermatologie en Burnout.* *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:262-6.
9. Ofri D. *What Doctors Feel: How emotions affect the practice of medicine.* Boston: Beacon Press, 2013.
10. Groopman J. *How Doctors Think.* New York: Mariner Books, 2008.
11. Seligman MEP. *Positive Health.* *Applied Psychology: An international Review* 2008;57:3-18.
12. Whitney D, Trosten-Bloom A. *The Power of Appreciative Inquiry: a practical guide to positive change.* San Francisco: Berrett-Koehler Publishers, 2012.



SAMENVATTING

Dit artikel bouwt voort op eerdere artikelen met betrekking tot het ontwikkelen van mindfulness in de dermatologische praktijk. Het ontwikkelen van mindfulness is een voorwaarde voor het ontwikkelen van authentieke compassie richting onszelf als zorgverleners en richting de patiënt. In dit artikel wordt het ontwikkelen van (zelf) compassie gekoppeld aan de individuele beïnvloedingsmogelijkheden die de zorgverlener zelf ter beschikking heeft.

TREFWOORDEN

mindfulness – (zelf)compassie – zorgverlening

SUMMARY

This article complements previous articles concerning mindfulness in dermatological practice. The development of mindfulness is a prerequisite concerning the development of authentic (self)compassion for ourselves as healthcare workers (dermatologists) and for the development of compassion for our patients. In this article the need for the development of compassion is linked to the healthcare provider's individual possibilities to stimulate change.

KEYWORDS

mindfulness – (self)compassion – health care



VERENIGING

BESTUUR

De tussendermatoloog

K-P de Roos

Dermatoloog, Dermapark, Uden en voorzitter NVDV

Bij marktwerking wordt de prijs van een product bepaald door vraag en aanbod. Is een product te duur, blijft de producent ermee zitten, is het te goedkoop dan gaat hij failliet. Sinds enkele decennia wordt dit principe op tal van domeinen met dominant vlagvertoon in Nederland toegepast. Werden eerst de nutsbedrijven (elektriciteit, gas en telefonie) en daarna het openbaar vervoer (bus, trein en vliegverkeer) aan dit principe onderworpen, tien jaar geleden was de gezondheidszorg aan de beurt.

SYSTEEMSCHEUREN

Omdat de overheid niet helemaal wilde terugtreden en nog enige sturing aan het proces wilde kunnen geven, werden er voorwaarden aan verbonden: de zogenoemde gereguleerde marktwerking. Zo zou een gezonde concurrentie leiden tot meer kwaliteit tegen lagere kosten met zorgconsumenten (voorheen patiënten), zorgaanbieders (voorheen artsen en verpleegkundigen) en verzekeraars (voorheen ziekenfondsen) als belangrijkste actoren. Dit spel is nog steeds volop gaande, waarbij de overheid een steeds grotere invloed aan de verzekeraar geeft, zonder dat iemand tussenbeide komt. Intussen kunnen we de zegeningen nog niet echt tellen. De scheuren in het systeem worden wel steeds duidelijker.

UITWASSEN

Steeds vaker zien wij *nieuwe initiatieven* in deze markt, waarbij je je kunt afvragen of deze initiatieven de kwaliteit van zorg ten goede komen. Je zou dit uitwassen kunnen noemen maar deze ontwikkelingen zijn bijna onvermijdelijk, gezien de steeds veranderende spelregels. Huidtherapeuten die oncologische controles aanbieden¹, een thuiszorginstelling die huidchecks voor vreemde plekjes op de huid en milde acne behandelingen aanbiedt.² Physician Assistants vaatchirurgie die botox en fillers inspuiten.³

Huisartsen zijn in de ogen van overheid en verzekeraars poortwachter en daarmee hoeder van het

macrobudget. Alles wat in de eerste lijn goedkoper kan dan in de tweede lijn, wordt ruimschoots gehonoreerd. Zo kwam mij onlangs ter ore dat een collega-dermatoloog - na zijn pensionering - tegen een laag uurtarief zijn vak uitoefent in een huisartspraktijk, inclusief ingrepen zoals het verwijderen van basaalcelcarcinomen. Tweedelijnszorg dicht bij de eerste lijn. Op het eerste oog misschien een charmant laagdrempelig initiatief. Maar is het dat ook?

ONEERLIJKE VERGELIJKING

Op de keper beschouwd is tweedelijnszorg over het algemeen veel duurder dan huisartsenzorg, maar heeft ondertussen grote kwaliteitsslagen gemaakt de afgelopen twintig jaar. Zo worden ziekenhuizen en ZBC's jaarlijks geauditeerd (NIAZ, HKZ, ZKN, ISO 9001 Healthcare), is in alle instellingen het VMS ingevoerd, werken er ziekenhuishygiënist, zijn er 78 WIP-richtlijnen, zijn er geen autoclaven meer te vinden op de poli's, worden artsen gevisiteerd en is er een IFMS operationeel om disfunctionerende collegae op te sporen, enzovoort, enzovoort. Deze verbeterde kwaliteit maakt die zorg duur, en het is dan ook niet eerlijk om alleen naar het verschil in prijs te kijken.

STILLE WAAKHOND

Bovendien is tweedelijnszorg gebudgetteerd, moeten patiënten hiervoor een steeds hogere eigen bijdrage betalen en komt het hele systeem steeds meer onder druk te staan. Dan zijn bovenstaande initiatieven geen vorm van marktwerking maar oneigenlijke concurrentie.

En het is vreemd dat de waakhond van de zorg de Nza of de Autoriteit Consument en Markt daar niet tegen optreden. Want concurrentie krijgen we de komende tijd al voldoende. Al was het maar van de vele jonge collegae die straks op diezelfde zorgmarkt allemaal hun plaats willen veroveren.

ANDERHALVELIJNSZORG

Mijn angst is niet dat gepensioneerde dermatologen minder kwaliteit leveren, maar dat ons vak afglijdt naar de huisartsgeneeskunde, wat in de



ogen van overheid en zorgverzekeraars, die alleen naar het macrobudget en niet echt naar kwaliteit kijken, waarschijnlijk geen slechte ontwikkeling is. In dat kader is het interessant op welke wijze wij als NVDV invulling willen geven aan de anderhalvelijnszorg. Willen wij als een soort tussendermatoloog onze poliklinische activiteiten verplaatsen naar de huisartsenpraktijk, of helpen wij die huisarts op weg met eenvoudige problematiek terwijl wij de 'serieuze' dermatologie op onze poli's blijven begeleiden en behandelen? Het bestuur heeft daarom een werkgroep Anderhalvelijnszorg geïnstalleerd om te inventariseren wat er momenteel speelt en om te komen tot een advies voor de toekomst.

ONDERTUSSEN...

Het bestuur wil geen tussendermatologen op een tussenplek voor een tussensalaris, zelfs niet als tussenoplossing. Wij moeten samen werken aan een goede toekomst voor onze dermatologen en onze patiënten, uitgaande van onze kwaliteiten en misschien is daar een tussensprint voor nodig...

LITERATUUR

1. <http://www.huidtherapie.nl/huidtherapie-en-huidkanker/>
2. <https://www.allerzorg.nl/wondzorg/onze-wondzorg-en-dermatologie-o>
3. <http://www.extracareveldhoven.nl/behandelingen/botoxfillers/>

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie

Richtlijn voor auteurs

U kunt kopij voor het Tijdschrift opsturen naar het redactiesecretariaat. De tekst en digitale afbeeldingen graag als aparte bestanden per e-mail toezenden aan het redactiesecretariaat, Laura Fritschy: derma@dchg.nl.

Door het aanbieden van kopij aan het Tijdschrift verklaart de auteur/verklaren de auteurs:

- te beschikken over het volledige auteursrecht op de kopij, inclusief de illustraties;
- te beschikken over schriftelijke toestemming voor het overnemen van teksten of illustraties waarop auteurs- annex beeldrecht van derden rust, zoals foto's en werken van letterkundige aard of beeldende kunst; het betreft hier niet de overnames van tekstdelen, tabellen of figuren die vallen onder het citaatrecht dat in wetenschappelijke publicaties gebruikelijk is en waarvoor bronvermelding volstaat; vóór publicatie in het Tijdschrift de kopij niet elders gepubliceerd te hebben en na publicatie in het Tijdschrift niet zonder specifieke bronvermelding de kopij elders te publiceren. Zowel de hoofdredacteur als de uitgever dienen wel vooraf via e-mail op de hoogte te worden gebracht als één van de auteurs van een NTVDV-artikel het manuscript (al dan niet deels bewerkt) aan een ander tijdschrift aanbiedt voor een dubbele publicatie;
- te beschikken over schriftelijke toestemmingen voor het vermelden of vertonen van persoonlijke gegevens/afbeeldingen van herkenbare personen;
- geen inbreuk te maken op de rechten van derden en de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift alsmede de uitgever te vrijwaren tegen alle aanspraken van derden. Dat de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever niet aansprakelijk zijn voor eventuele nadelige gevolgen door toepassing van in het Tijdschrift beschreven diagnostiek en behandeling en dat zij de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever vrijwaren tegen alle aanspraken van derden hieromtrent;
- ermee in te stemmen dat de redactie beoordeelt of de kopij gepubliceerd wordt.

Het Tijdschrift bevat verschillende rubrieken. U kunt aan al deze rubrieken een bijdrage leveren.

Voor bijdragen in de rubriek 'Artikelen' gelden de volgende vereisten

In de rubriek 'Artikelen' worden zaken besproken die direct of indirect leiden tot een verbetering van de dermatologische patiëntenzorg. Het artikel kan dus gaan over nieuwe vormen van diagnostiek, therapie of preventie van bestaande dermatosen of voorheen onbekende huidafwijkingen. Ook bijdragen over dermatologische zorg buiten Nederland horen in deze rubriek thuis.

Lever de tekst van het artikel aan in de hierna genoemde volgorde:

1. titel (zo kort mogelijk)
2. auteur(s), inclusief functie, afdeling en ziekenhuis
3. correspondentieadres
4. trefwoorden (3-6), zowel in het Nederlands als in het Engels
5. Nederlandse samenvatting (maximaal 250 woorden)

6. Engelse samenvatting (maximaal 250 woorden)
7. tekst (gevolgd door literatuurlijst) (maximaal 2500 woorden)
8. ondertekeningen bij figuren

Voor bijdragen in de rubriek 'Leerzame ziekte-geschiedenissen' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: de rubriek 'Leerzame ziektegeschiedenissen' bevat casereports die, zoals de naam al aangeeft, 'leerzaam' zijn voor de lezer. Artikelen kunnen gaan over patiënten met een regelmatig of veel voorkomende aandoening, bij wie bijvoorbeeld een nieuwe therapie of een nieuw diagnosticum wordt gepresenteerd. Ook kan gewezen worden op een complicatie die beschreven wordt, omdat deze niet bekend was of als hernieuwd leermoment (bijvoorbeeld een gevaarlijke complicatie). Een Leerzame Ziektegeschiedenis gaat bij voorkeur over een niet erg zeldzame aandoening, waarbij de aandacht gevraagd wordt voor een nieuw of belangrijk bekend aspect, dat behulpzaam kan zijn bij de correcte diagnostiek en/of therapie van dergelijke patiënten. Overleg bij twijfel met een rubrieksredacteur (zie voor namen de blauwe balk op iedere eerste pagina van het Tijdschrift) alvorens u begint met schrijven.

Lever de tekst aan in de hierna genoemde volgorde:

1. titel (zo kort mogelijk)
2. auteur(s), inclusief functie, afdeling en ziekenhuis
3. correspondentieadres
4. trefwoorden (3-6), zowel in het Nederlands als in het Engels
5. Nederlandse samenvatting (maximaal 75 woorden)
6. Engelse samenvatting (maximaal 75 woorden)
7. tekst (gevolgd door literatuurverwijzingen)
8. ondertekeningen van figuren
9. De maximale omvang van het artikel is 1250 woorden inclusief literatuur en tabellen. Per casus kunnen maximaal drie kleurenafbeeldingen worden opgenomen.

Voor bijdragen in de rubriek 'Allergeen van de maand' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: in het VUmc bespreken de aios voor het maandelijks gezamenlijk onderwijs VUmc-AMC het 'allergeen van de maand'. Dat wil zeggen dat de allergenen van de ESR in de loop van 2-3 jaar stuk voor stuk overzichtelijk worden besproken, inclusief chemische achtergrond, epidemiologie, beroepsfactoren, nieuwe inzichten, meest recente publicaties, etc. De aios base- ren zich daarbij op een ordentelijke literatuursearch. **Max. aantal woorden:** 750 (+ max. 10 referenties en 2 illustraties)

Voor bijdragen in de rubriek 'Dermatochirurgie' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: beknopt artikel over de diverse mogelijkheden voor het sluiten van een huiddefect na excisie. Primaire doel is een illustratie te geven van dermatochirurgie in de praktijk en het denkproces te beschrijven dat leidt tot de keuze voor een bepaalde sluitingstechniek. Het doel is expliciet niet het etaleren of aanmoedigen van buitenissige plastieken. **Max. aantal woorden:** 500

Voor bijdragen in de rubriek 'Dermatologie digitaal' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: recensies van apps/websites op het gebied van de dermatologie. **Max. aantal woorden:** 500

Voor bijdragen in de rubriek 'Dermatologie in beeld' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: artikelen in deze rubriek zijn zeer korte, leerzame ziektegeschiedenissen, waarbij het vooral draait om het beeld en de originaliteit. **De opbouw:** een korte beschrijving van de patiënt met de klachten, de gebruikte diagnostiek en het beloop plus diagnose. Optioneel: een heel korte bespreking. Afbeeldingen van vóór en na diagnostiek en behandeling. **Max. aantal woorden:** 250

Voor bijdragen in de rubriek 'Dermatopathologie' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: artikelen in deze rubriek vergroten de kennis van dermatopathologie onder dermatologen (i.o.); dit kan in de vorm van een kennisquiz of overzichtsartikel. **Max. aantal woorden:** 500 (met 3 à 6 afbeeldingen)

Voor bijdragen in de rubriek 'Dermatoscopie' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: artikelen in deze rubriek vergroten de kennis van dermatoscopie onder dermatologen (i.o.); dit kan in de vorm van een kennisquiz of overzichtsartikel. **Max. aantal woorden:** 500 (met 3 à 6 afbeeldingen)

Voor bijdragen in de rubriek 'Geschiedenis van de dermatologie' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: bespreking van een oud proefschrift (van vóór 1950) of een artikel over de geschiedenis van een dermatologische aandoening of therapie. **Max. aantal woorden:** 1000

Voor bijdragen in de rubriek 'Onderzoek van eigen bodem' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: academische centra publiceren de resultaten van hun onderzoek voornamelijk in buitenlandse dermatologische tijdschriften, waardoor niet iedere Nederlandse/Vlaamse dermatoloog hiervan op de hoogte is. In deze rubriek wordt een Nederlandse samenvatting gegeven van eerder in de internationale literatuur verschenen artikelen over een specifiek dermatologisch onderwerp. Vanzelfsprekend zijn in deze rubriek ook resultaten van Nederlands/Vlaams onderzoek welkom, die door hun aard alleen op de Nederlandse situatie van toepassing zijn (en derhalve niet aan een buitenlands tijdschrift kunnen worden aangeboden). Denk bijvoorbeeld aan de resultaten van een enquête onder leden van de NVDV. **Max. aantal woorden:** 750

Voor bijdragen in de rubriek 'Praktijkvoering' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: artikelen in deze rubriek beschrijven praktische zaken ter verbetering van de dagelijkse praktijkvoering. **Max. aantal woorden:** 600

Voor bijdragen in de rubriek 'Proefschriften' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: samenvatting van proefschrift (incl waar/wanneer gepromoveerd, wie [co]promotor[en], foto van cover proefschrift en van promotie zelf). **Max. aantal woorden:** 1700

Voor bijdragen in de rubriek 'Referaat' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: een referaat is (bij voorkeur de combinatie van een 'leerzame ziektegeschiedenis' en) een 'artikel', met uitgebreide achtergrondinformatie over de geschiedenis/etiologie/diagnostiek/therapie/prognose van de desbetreffende aandoening/behandeling. **Max. aantal woorden:** 3500 (= incl. literatuurlijst [15 referenties, rest alleen op internet] en samenvatting)

Onder deze rubriek valt ook: Presentatie van een refereeravond

Omschrijving: samenvatting van presentaties van een refereeravond.

Max. aantal woorden: 750 per presentatie (+ max. 10 referenties en 2 illustraties); als inleiding van alle presentaties mag een tekst van ongeveer 50-75 woorden worden aangeleverd.

Voor bijdragen in de rubriek 'Test uw kennis' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: op één pagina komen eerst aan bod: anamnese, lichamenlijk onderzoek (incl. foto) en vragen. Vervolgens bespreekt u elders in het tijdschrift op één pagina diagnose, DD, diagnostiek, therapie en literatuur.

Max. aantal woorden: 750

Voor bijdragen in de rubriek 'Vereniging' gelden de volgende vereisten

Omschrijving: actuele bijdragen van/namens bestuur NVDV.

Maximaal aantal woorden: 1600

N.B. Voor bijdragen in de rubrieken 'Boekbespreking', 'Oratie' en 'In memoriam' geldt een maximaal aantal woorden van 1600. Wilt u uit eigen beweging zorgen voor een boekbespreking,

oratie of in memoriam: stem dat voorstel eerst af met de redactie.

Lettertype en interlinie

Gebruik als lettertype: times new roman.

Gebruik als interlinie: 1 of 1,15.

Lever tabellen, grafieken en afbeeldingen aan als aparte files. Plaats deze dus niet in de tekst van het manuscript.

Spelling

Voor de spelling van de Nederlandse taal volgt het Tijdschrift de voorkeurspelling volgens de Woordenlijst van de Nederlandse Taal, het zogenaamde 'Groene Boekje'. Voor medische terminologie die in deze woordenlijst niet voorkomt, wordt gebruik gemaakt van de laatste editie van het Geneeskundig woordenboek van Pinkhof. De redactie behoudt zich het recht voor zo nodig veranderingen in woordgebruik, zinsbouw, spelling en indeling aan te brengen. Essentiële veranderingen geschieden uiteraard in overleg met de auteur.

Verwijzingen in de tekst

- Als in de tekst naar de literatuurlijst wordt verwezen om een bewering te staven, gebeurt dat door een nummer in superscript in de tekst te plaatsen (achter de punt van de zin, niet tussen haakjes). De nummering verloopt in de volgorde van de verwijzing in de tekst; wordt meermalen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing.
- De redactie volgt de regels van de Vancouver 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'. De literatuurlijst wordt gerangschikt naar het nummer van de verwijzingsnot. Elk nummer krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan zes, alleen de eerste drie noemen, daarna et al.); volledige titel van de publicatie; de naam van

het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index Medicus (bij twijfel voluit); jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijde. Volg onderstaande voorbeelden voor: een publicatie van een commissie (1), een ongesigneerd artikel (2), een gewoon tijdschriftartikel (3), een boek (4), een hoofdstuk uit een boek onder redactie (5) en een publicatie van een instantie (6).

- International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982;284:1766-70.
- Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders kopij. Ned Tijdschr Geneesk 1982;126:1849-52.
- Polee JRB, Vegter JJM, Hellemans N, Nieweg HO. De d-xyloseproef bij aandoeningen van de dunne darm. Ned Tijdschr Geneesk 1960;104:1989-94.
- Lindeboom GA. Begrippen in de geneeskunde, 3e ed. Amsterdam: Rodopi, 1982.
- Veen J van der. Adenovirussen. In: Wilterdink JB, red. Medische virologie, 2e ed. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1979:41-50.
- Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsradaad. Farmacotherapeutisch Kompas 1982. Amstelveen: Ziekenfondsradaad, 1982.

Illustraties

Illustraties dienen bij voorkeur digitaal als jpg file aangeleverd te worden met een minimale resolutie van 300 dpi bij een minimale werkelijke afmeting op het beeldscherm van 7x7 centimeter. De digitale beelden moeten als apart bestand bij het tekstbestand aangeleverd worden. Geef ze als filenaam de naam van de (eerste) auteur gevolgd door afbeelding 1, afbeelding 2 etc. Verwijs in de tekst naar de afbeeldingen.

De redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* dankt u voor uw inzending en uw betrokkenheid bij het Tijdschrift.