

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

ARTIKELEN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

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. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

Dr. M.L. Grijsen

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J. Hendriks

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

Dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEUREN

Amsterdam, J.L. Klatter; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. 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
Zandvoortseelaan 53, 2106 CJ Heemstede
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl, e-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- 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 veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN

Programma	150
Moleculaire reclassificatie van chronisch inflammatoire aandoeningen voor personalized medicine. Feit of fictie?	153
Huidkankerapps: mogelijkheden en onmogelijkheden	155
Een snelweg door de huid: laser assisted drug delivery	159
Zin en onzin van de dokter in cyberspace: over paradoxen in één van de beste zorgstelsels ter wereld	161
2017 is the year healthcare goes sci-fi	162
3D-huidmodellen van flaggrinedeficiënte keratinocyten hebben een normale huidbarrièrefunctie	166
Niet-invasieve behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom; driejaarsresultaten van een gerandomiseerde trial	169
Update richtlijn psoriasis 2017	170
De Hurley-stadiëring heroverwogen – een praktische tool voor interpretatie van de richtlijn	173
Co-morbidities in atopic dermatitis	177
De toegevoegde waarde van het bepalen van specifiek IgE en plakproeven bij constitutioneel eczeem	178
Biologicals bij constitutioneel eczeem	183
Leukoplakie van het mondslijmvlies	186
Update richtlijn actinische keratosen 2017	190
Behandelopties bij lentigo maligna	192
VERENIGING	
Visiedocument Preventie huidkanker	197

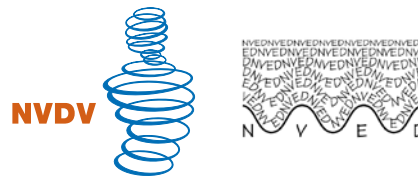
AFBEELDING OMSLAG

Schilderij gemaakt door Olle Stake (Sweden). Dit kunstwerk ‘Layers’ 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 chronisch inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, kenbaar te maken.

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN

Hotel Papendal – Arnhem

20 en 21 april 2017

**PROGRAMMA****DONDERDAG 20 APRIL 2017**09.00 **Ontvangst en registratie**

Vorzitters: Dr. M. (Marcel) Bekkenk, AMC, Amsterdam & dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, UMC Utrecht

10.00 **Introductie door de voorzitters**10.15 **Moleculaire reclassificatie van chronisch inflammatoire aandoeningen voor personalized medicine. Feit of fictie?**

Prof. dr. T.R.D. (Timothy) Radstake, Laboratory of Translational Immunology, UMC Utrecht

10.45 **Vissen naar de waarheid over acne**

Prof. dr. M.A. (Maurice) van Steensel, Skin Research Institute of Singapore and Institute of Medical Biology, Singapore

11.15 **Pauze**11.45 **Huidkankerapps anno 2017: mogelijkheden en onmogelijkheden**

Dr. N.A. (Nicole) Kukutsch, LUMC, Leiden

12.15 **Een snelweg door de huid - Laser Assisted Drug Delivery**

Dr. A. (Albert) Wolkerstorfer, AMC, Amsterdam

12.45 **Lunch**13.45 **Zin en onzin van de dokter in cyberspace: over paradoxen in één van de beste zorgstelsels ter wereld**

Dr. N. (Nick) Guldemond, Integrated Care and Technology, Institute of Health Policy & Management, Erasmus University, Rotterdam

14.15 **De toekomst van de zorg**

Ir. A. (Ariane) Roos, Director Customer Service and Operations, Philips HealthSystems Benelux, Royal Philips, Amsterdam

14.45 **Breaking news 1 NVED****3D-huidmodellen van filaggrinedeficiënte keratinocyten hebben een normale huidbarrièrefunctie**

H. (Hanna) Niehues, Radboudumc, Nijmegen

15.00 **Breaking news 2 NVED****Niet-invasieve behandeling van het superficiael basaalcelcarcinoom; driejaarsresultaten van een gerandomiseerde trial**

M.H. (Marieke) Roozeboom, MUMC, Maastricht

15.15 **Pauze**15.45 **ALV NVDV**17.00 **Borrel**19.00 **Diner / Avondprogramma**

**VRIJDAG 21 APRIL 2017**

- 08.30 **Ontvangst en registratie**
- 09.00 **Welkom**
Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam
- Voorzitter: *Prof. dr. Ph.I. (Phyllis) Spuls, AMC, Amsterdam*
- 09.05 **Belangrijkste veranderingen in psoriasis richtlijn update**
Prof. dr. Ph.I (Phyllis) Spuls en collega's
- 10.05 **Praktische vertaling van HS-richtlijn**
Dr. B. (Barbara) Horvath, UMCG, Groningen
- 10.30 **Pauze**
- 11.00 **Co-morbidities in atopic dermatitis**
Dr. C. (Christian) Vestergaard, Aarhus University Hospital, Department of Dermatology and Venereology, Denmark
- 11.30 **Toegevoegde waarde van prik- en plaktesten bij constitutioneel eczeem**
Dr. M.L.A. (Marie-Louise) Schuttelaar UMCG, Groningen
- 11.50 **Nieuwe behandelingen voor constitutioneel eczeem**
Dr. M.S. (Marjolein) de Bruin, UMC Utrecht
- 12.10 **De geur van teerzalf**
V. (Vincent) Dankelman
- 12.35 **Lunch**
- Voorzitter: *Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam*
- 14.00 **Leukoplakie van het mondslijmvlies**
Dr. E.H. (Erik) van der Meij, MCL, Leeuwarden
- 14.20 **Belangrijkste veranderingen in richtlijn actinische keratose**
Dr. R.C. (Rob) Beljaards, Dermicis, Haarlem
- 14.45 **Behandelopties bij lentigo maligna**
Dr. M. (Marlies) Wakkee, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.05 **Integriteit in wetenschappelijk onderzoek**
Dr. E.J.O. (Erwin) Kompanje, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.25 **Mijn worsteling met de waarheid**
D.A. (Diederik) Stapel
- 16.00 **Afsluiting**
Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam

Moleculaire reclassificatie van chronisch inflammatoire aandoeningen voor personalized medicine. Feit of fictie?

E.F.A Leijten¹, T.R.D.J. Radstake²

- ¹ *Rheumatologist trainee, PhD-student, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht*
- ² *Rheumatologist & Professor of Translational Immunology, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht*

Correspondence:
 T.R.D.J. Radstake
 E-mail: T.R.D.J.Radstake@umcutrecht.nl

THE PSORIATIC SPECTRUM

Psoriatic arthritis (PsA) is a disease most typically characterized by inflammation in the joints, spine, and enthesial-sites in a patient with a known history of psoriasis. The prevalence of PsA in the general population is presumed to be approximately 2 cases per 1000 individuals.^{1,2} Whereas nearly all patients with PsA have psoriasis, it remains unclear why only ~20% of patient with psoriasis eventually develop PsA.³ Although PsA was once considered relatively mild in comparison to the more prevalent articular inflammatory disease rheumatoid arthritis (RA), studies have shown that the burden of PsA on quality of life is equal to the burden of RA on quality of life.⁴ In addition, patients with psoriasis and patients with PsA have an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, which is independent of traditional risk factors and presumably do to the disease itself.^{5,6} The presence of systemic inflammation and other disease-specific factors in PsA is thought to underlie the accelerated development of atherosclerosis in these individuals.⁷

Unfortunately, PsA can be difficult to diagnose by non-specialists. This was well illustrated in a recent study⁸ which examined patients with known psoriasis, none of whom were deemed to have PsA by their treating dermatologist. However, upon sub-

sequent evaluation by a rheumatologist, ~30% of these patients in fact had a diagnosis of PsA. The delay in diagnosing PsA presumably contributes to the fact that over one-quarter of patients will already have irreversible joint damage upon their first visit to a rheumatologist.⁹ In the last few decades there has been a remarkable turnaround in the treatment strategy for RA, in which early aggressive therapy is started to prevent irreversible joint damage and its subsequent symptoms. Such an approach is most likely an advisable strategy in PsA as well.¹⁰ However, current standard treatment strategies incorporating disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's), originally developed for use in patients with RA, have shown disappointing results for patients with PsA: after two years of treatment only ~20% of patients will have reached remission and irreversible joint damage will still develop in ~50% of patients.⁹

These results emphasize the necessity to identify early (sub-clinical) PsA and identify which subset of patients is likely to respond to the first line of therapies we currently offer (i.e. DMARDS) and which subset of patients should instead be treated more aggressively using the more expensive second-line "biological-therapies" (e.g. tumor necrosis factor alpha inhibitors).

UMCU: COLLABORATIVE DERMATOLOGY AND RHEUMATOLOGY EFFORT

In the UMC Utrecht a collaborative effort is in place between the Department of Dermatology and the Department of Rheumatology and Clinical Immunology with the goal of improving psoriasis patient care, while at the same time allowing for meaningful, translational scientific research. All psoriasis patients are seen at a special psoriasis clinic in which care is provided by a psoriasis nurse and a dermatologist. In addition, a rheumatologist runs a parallel clinic that allows for the screening of

psoriatic arthritis in the psoriasis patients attending the clinic. All patients are offered such screening and recent publications from our group¹¹ have shown that in our academic setting, the use of simple questionnaires can be useful to aid the referral process. Treatment guidelines for treating psoriasis and for treating psoriatic arthritis do not always overlap and the needs of the individual patient are best met when these specialists deliver personalized medicine that goes beyond a skin-perspective-only or joint-perspective-only.¹² The specialized psoriasis clinic offers a unique opportunity for both psoriasis and psoriatic arthritis patients to participate in translational scientific research (see below). The strength of our research is greatly enhanced by the fact that participants are clinically well-characterized, for instance enabling an immunological comparison between patients with psoriasis limited to the skin versus psoriasis patients with concomitant arthritis.¹³

THE SYSTEMS MEDICINE APPROACH

PsA is thought to occur from the interaction of environmental factors with the immune system in individuals with polygenic susceptibility for the disease. In particular, there appears to be a problem in the innate immune response that leads to the development of PsA. On the basis of this disturbance in the first-line of the hosts' defence mechanism, it has been proposed that the subsequent occurrence of tissue-specific damage through micro-trauma or via the invasion of foreign pathogens in the skin, joint, bone, or enthesial-sites could explain the clinical manifestations of the disease.¹⁴

Because biological systems, such as the (innate) immune system, are able to maintain homeostasis under a multitude of circumstances, it can be difficult to pinpoint the exact interaction between the diverse genetic, epigenetic, and environmental factors that will ultimately cause a state of disease. This is specifically the case for PsA, in which all of these factors are known to play a role. The so-called "systems medicine approach"¹⁵ aims to tackle this problem by integrating computational research with experimental medical research. This approach exploits the large amount of data collected from high-throughput technologies (called "omics" technologies) in order to analyse the different "layers" of the system of interest. Mathematical modelling is then used on the data in order to decode the sequence of events that define either normal or pathological functioning of that system. This method has proven fruitful in understanding the mechanism of successful vaccination.¹⁶ Using this method, our group has recently made important discoveries in the disease systemic sclerosis.¹⁷

In our current research, we are examining all the "layers" of the immune response—the epigenetic modifications to deoxyribonucleic acid (DNA) (called epigenome), the set of RNA molecules that reveal gene expression profiles (called transcriptome), and

the final product being the set of proteins (called proteome). The gene expression profile of a cell is of particular interest and can be revealed by RNA sequencing and analysing the sites on DNA that have become methylated, the latter modification being an important long-term regulator of gene expression and linked to the development of autoimmune disorders.¹⁸ The final layer of the system explored is the cellular compartment of the immune system, in this case the function and phenotype of the white blood cells. The exploration of the interaction between these distinct layers can produce important discoveries, without needing prior knowledge about specific individual interactions between the subsets of the system. In a clinically well-defined cohort of psoriasis and PsA patients followed throughout time, the use of this systems medicine approach is well suited to identify new diagnostic and prognostic biomarkers. By unravelling the underlying pathogenesis, this approach could provide important insights into novel therapeutic targets.

REFERENCES

- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573.
- Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:568-75.
- Christophers E, Barker JNWN, Griffiths CEM, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:548-54.
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1842-6.
- Mehra NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
- Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
- Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kristian T, Atar D, et al. Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonists Improve Aortic A Controlled Study. *Hypertension* 2010;55:333-8.
- Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013;72:736-40.
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1460-8.
- Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis* 2011;70:2152-4.

11. Leijten EFA, Sigurdsson V, Wenink MH, Radstake TRDJ. Screening for psoriatic arthritis using the PEST questionnaire: examining the optimal cutoff. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.14953>
12. Gossec L, Coates LC, Wit M de, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* [Internet] 2016;12:743-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829672>
13. Leijten EFA, Kempen TS van, Boes M, Michels-van Amelsfort JMR, Hijnen D, Hartgring SAY, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) [Internet] 2015;67:2673-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26137857>
14. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1(Suppl 1):i71-6.
15. Kitano H. Computational systems biology. *Nature* 2002;420:206-10.
16. Pulendran B, Oh JZ, Nakaya HI, Ravindran R, Kazmin D a. Immunity to viruses: learning from successful human vaccines. *Immunol Rev* 2013;255:243-55.
17. Bon L van, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* [Internet] 2014;370:433-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24350901>
18. Heyn H, Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nat Rev Genet. Nature Publishing Group* 2012;13:679-92.

SAMENVATTING

Bij patiënten met psoriasis wordt de aandoening artritis psoriatica vaak gemist en zal de behandeling onvoldoende effectief blijken. In het UMC Utrecht werken de dermatologen en reumatologen samen op een psoriasis-spreekuur, waarbij onder andere alle patiënten worden gescreend op de aanwezigheid van artritis psoriatica. Deze klinische samenwerking biedt tevens de mogelijkheid voor translationeel onderzoek. Door gebruik te maken van de zogenoemde systems medicine approach waarbij diverse lagen informatie van de afweercellen worden onderzocht en een grote hoeveelheid gegenereerde data vervolgens wordt geanalyseerd door computermodellen. Het doel is om diagnostische en prognostische biomarkers te identificeren en nieuwe therapeutische aangrijpingspunten te vinden voor deze patiënten.

SUMMARY

In this article, some aspects of toothpastes and contact Psoriatic arthritis (PsA) is currently under diagnosed and often resistant to treatment with traditional anti-

rheumatic drugs, leading to increased morbidity and mortality. The UMC Utrecht has a specialized psoriasis clinic run by dermatologists en rheumatologists in which all patients are screened for psoriatic arthritis. This joint effort allows for performing meaningful, translation research. Indeed, the pathogenesis of PsA is not fully understood but thought to arise from the combination of genetic, epigenetic, and environmental factors. The so-called “systems medicine approach” uses high throughput technologies to help unravel the complex interactions between all these factors in order to better understand the specific pathways leading to this disease. The aim is to identify new diagnostic and prognostic biomarkers and novel therapeutic targets.

KEYWORDS

psoriasis – psoriatic arthritis (arthritis psoriatica) – systems medicine

CONFLICT OF INTEREST

None

Huidkankerapps: mogelijkheden en onmogelijkheden

N.A. Kukutsch

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Bijna iedereen heeft tegenwoordig een mobiele telefoon en het gebruik van medische applicaties (apps) wordt steeds populairder. Dit geldt ook voor de dermatologie waar veel diagnoses met het blote oog kunnen worden gesteld. Er zijn de laatste jaren verschillende apps gelanceerd met als doelgroep de algemene bevolking die bij de vroegdiagnostiek van melanoom en andere typen huidkanker behulpzaam zouden zijn. Hierbij kunnen grof drie typen apps worden onderscheiden: 1. Apps die follow-up van

Tabel 1. Rating dermatoloog versus rating SApp liet een zeer laag interobserver-agreement zien. Percentage van SApp rating dat groen*/geel**/rood*** werd beoordeeld door de dermatoloog.

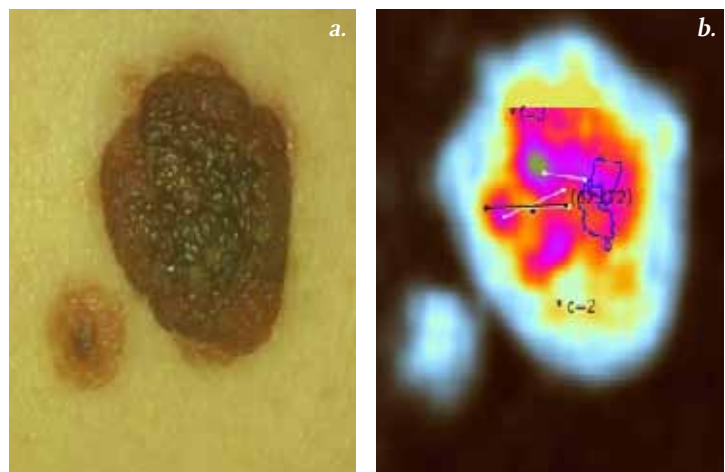
		Rating dermatoloog			Rating SApp Totaal N
		Groen N	Geel N	Geel N	
Rating SApp	Groen	52 (84*)	8 (13**)	2 (3***)	62
	Geel	63 (86*)	6 (8**)	4 (6***)	73
	Rood	11 (69*)	3 (19**)	2 (12***)	16
Rating dermatoloog Totaal N		126	17	8	151

een individuele laesie faciliteren met behulp van fotodocumentatie. Deze apps zouden het kennis- en alertheidsniveau van de consument positief kunnen beïnvloeden. Follow-up van individuele laesies zou mogelijk vroeger op maligne transformatie duidende veranderingen kunnen tonen en mensen op tijd naar de huisarts/dermatoloog laten gaan. 2. Apps waarbij een genomen foto kan worden geüpload voor een geautomatiseerde analyse. In theorie zou het mogelijk moeten zijn om 'klassieke' melanomen en basaalcelcarcinomen van 'klassieke' benigne laesies zoals een banale naevus te onderscheiden. Potentiële struikelblokken zijn het grijze gebied van atypische naevi, die alleen in de context van de overige naevi of in het beloop kunnen worden beoordeeld, benigne lookalikes van een melanoom zoals een verruca seborrhoeica, angioom, en dermatofibroom en bepaalde typen melanoom zoals nodulaire en amelanotische die zich onttrekken aan de typische kenmerken van de ABCDE-regel. 3. Apps waarbij een foto van een bepaalde laesie wordt aangeboden voor een teleconsult bij een dermatoloog. Ook hierbij geldt de beperking dat de context van de overige laesies niet kan worden beoordeeld en als er alleen een macroscopische foto wordt aangeboden blijft ook de verdere differentiatie van gepigmenteerde niet-melanocytair laesies en bepaalde melanomen lastig.

In het vervolg ligt de focus op de tweede categorie met de optie op analyse door kunstmatige intelligentie.

De SkinVision app (SApp) is de eerste huidkankerapp met een CE-certificatie.¹ Deze certificatie houdt in dat het product voldoet aan de EU-veiligheidsnormen.² Gebruikers worden gevraagd om een foto te uploaden van een moederplek of een andere skin condition. De laesie wordt dan direct onderworpen aan een geautomatiseerde analyse, die onregelmatige vormen, structuren en kleurverdelingen zou kunnen opsporen en de uitkomst wordt getoond met een groene (laagrisico-), gele (mediumrisico-) en rode (hoogrisico-) rating. Ondanks deze rating vermeldt de SkinVision website dat het geen diagnostisch tool is.¹ De SApp is door de groep van Maier et al. op door de dermatoloog geselecteerde voor melanoom verdachte, melanocytair laesies, die geëxideerd zouden worden, onderzocht. Dit leverde een sensitiviteit van

73% en een specificiteit van 83% voor de diagnose melanoom op.³ In onze eigen pilotstudie, waarbij nieuwe patiënten die voor een pigmentvlekvraag kwamen, zelf maximaal twee voor hun verdachte ogende laesies mochten aanwijzen, was de overeenkomst tussen de rating van de app en de dermatoloog zo laag als bij toeval (gewogen kappa: 0,073, 95% betrouwbaarheid interval -0,55-0,205, p-waarde 0,121).⁴ Verder viel op dat de dermatoloog een groene rating gaf bij 86% van de gele ratings en bij 69% van de rode ratings door de SApp (tabel 1). 60% van de laesies met een gele rating en 44% met een rode rating door de SApp werden door de dermatoloog gediagnosticeerd als banale naevus (figuur 1). De discrepantie tussen de twee studies zou deels verklaard kunnen worden door het verschil in de manier waarop de laesies geselecteerd werden. Patiënten mochten bij onze studie alle voor hun verdachte laesies aanwijzen. Hierdoor werden ook niet-melanocytair gepigmenteerde laesies zoals verrucae seborrhoeicae, dermatofibromen en benigne banale naevi geïnccludeerd.⁴ Voor leken blijkt het lastig om het onderscheid te maken tussen een melanoom en lookalikes zoals benigne niet-melanocytair laesies of zelfs banale naevi. Limitaties van onze studie zijn het beperkte aantal laesies waardoor geen melanomen in deze serie werden gevonden en de manier van patiëntselectie. Patiënten werden al voor een pigmentvraag verwezen. Wij denken



Figuur 1. A. Macroscopische opname van een laesie die door de dermatoloog werd beoordeeld als groen. B. Beeld van fractale analyse van dezelfde laesie, beoordeeld door de SApp als rood.

dat het grote aantal fout-positieve ratings dat wij in onze studie hebben beschreven nog groter zou zijn in de algemene bevolking. Terwijl het melanoom nog steeds zeldzaam is (6787 gevallen in de totale bevolking in 2016) komen lookalikes zoals verrucae seborrhoicae, angiomen en (atypische) naevis zeer frequent voor.⁵ Het grote aantal fout-positieve ratings zou tot hogere zorgconsumptie en -kosten kunnen leiden door de verontruste consument. Eerder onderzochten Wolf et al. vier apps die claimden huidkanker te kunnen herkennen aan de hand van foto's. Drie van deze apps gebruikten een geautomatiseerde analysemethode en werden in deze studie als ontoereikend en zelfs gevaarlijk bevonden.⁶ Ferrero et al. onderzochten een eerdere versie van de SApp, toen Skin scan genoemd: maar 10,8% van de melanomen kreeg een hoogrisicoring. Veel laesies konden door technische problemen van de app niet geanalyseerd worden.⁷ Ook in de studie van Maier et al. moesten 26% van de laesies om technische reden afvallen.³ Robson et al. onderzochten de MelApp, die gebruikmaakt van patroonanalyse en een mathematisch algoritme en vonden een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 88% voor een maligne diagnose en waarschuwden dat gebruikers niet in staat zijn om de juiste laesies te selecteren.⁸ March et al. concluderen in hun overzichtartikel dat veel apps niet betrouwbaar zijn.⁹

Apps met kunstmatige intelligentie inzetten om huidkanker aan de hand van een foto van een laesie vroegtijdig op te sporen lijkt op het eerste gezicht een aantrekkelijk idee, maar op dit moment is

er geen bewijs dat dit veilig en onder besparing van kosten voor de gezondheidszorg zou kunnen. Andere functies zoals educatie over risicofactoren en kenmerken van huidkanker en de optie van follow-up van individuele laesies zouden behulpzaam kunnen zijn om de aandacht van de consument op de juiste laesies te richten.

LITERATUUR

1. www.Skinvision.com
2. <https://ce.europe.eu>
3. Maier T, Kulichova D, Schotten K, et al. Accuracy of a smartphone application using fractal image analysis of pigmented moles compared to clinical diagnosis and histological result. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:663.
4. Nabil R, Bergman W, Kukutsch NA. Poor agreement between a mobile phone application for the analysis of skin lesions and the clinical diagnosis of the dermatologist. *Accepted manuscript online: 10 Mar 2017 Br J Dermatol.*
5. IKNL: www.cijfersoverkanker.nl
6. Wolf JA, Moreau J, Akilov O, et al. Diagnostic inaccuracy of smartphone applications for melanoma detection. *JAMA Dermatol* 2013;149:422-6.
7. Ferrero NA, Morrell DS, Burkhart CN. Skin scan: a demonstration of the need for FDA regulation of medical apps on iPhone. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:515-6.
8. Robson Y, Blackford S, Roberts D. Caution in melanoma risk analysis with smartphone application technology. *Br J Dermatol* 2012;167:703-4.
9. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:929-41.

SAMENVATTING

Het gebruik van medische applicaties (app) op de mobiele telefoon wordt steeds populairder. Er zijn verschillende apps op de markt, waaronder de Skin Vision app (SApp), die na upload van een foto en analyse met behulp van kunstmatige intelligentie huidkanker vroegtijdig belooft op te sporen. Recente studies over de SApp laten zien dat na preselectie door een dermatoloog op melanocytaire, voor melanoom verdachte laesies een sensitiviteit van 73% en specificiteit van 83% voor de diagnose melanoom bereikt kon worden. Daartegenover staat onze studie waarbij geen overeenkomst tussen de rating van de SApp en de dermatoloog werd gevonden. Hierbij konden patiënten zelf de laesies uitkiezen. Eerder in de literatuur werd erop gewezen dat leken en ook een kunstmatig algoritme het verschil tussen melanoom en benigne lookalikes niet kunnen maken omdat ook een laesie zoals een verruca seborrhoica er onregelmatig en grillig uit kan zien. Fout-positieve beoordelingen kunnen leiden tot verhoogde zorgconsumptie en -kosten en een beperkte sensitiviteit tot vertraging van de diagnose melanoom.

TREFWOORDEN

smart phone app – huidkanker – melanoom

SUMMARY

Medical health applications (apps) for mobile phones are increasingly popular with the consumer. There are different apps on the market, e.g. the SkinVision app (SApp), which claim to be able to detect early signs of skin cancer on photos of skin lesions with the aid of artificial intelligence. Recent studies about the SApp showed a sensitivity of 73% and specificity of 83% for the diagnosis of melanoma for suspicious, melanocytic lesions preselected by the dermatologist. In contrast to this result another study showed poor inter-observer agreement when patients themselves selected the lesions. Earlier comments from the literature suggested that both patients and artificial intelligence might not be able to differentiate between melanoma and benign lookalikes e.g. a seborrheic keratosis which can be irregular in shape and colour. False-positive ratings could lead to increased health care consumption and costs and a limited sensitivity leading to delay in the diagnosis of melanoma.

KEYWORDS

mobile phone application – skin cancer – melanoma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Een snelweg door de huid: laser assisted drug delivery

A. Wolkerstorfer¹, A. Meesters²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

A. Wolkerstorfer, MD, PhD

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Meibergdreef 9

1100 DD Amsterdam

Tel.: 020 5666955

E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl

HUD EN BARRIÈRE

Onze huid staat tussen ons en de omgevende wereld en biedt bescherming tegen stoffen met irritatieve eigenschappen, allergenen en micro-organismen. Echter, ook geneesmiddelen worden door deze barrière tegengehouden. De cutane biologische beschikbaarheid van de meeste geregistreerde topisch toegepaste geneesmiddelen is relatief laag met slechts 1-5%.^{1,2} Het grootste deel van het geneesmiddel blijft aan het oppervlak van de huid. Het stratum corneum speelt hierbij de belangrijkste rol. Sterk hydrofiele moleculen en grote moleculen met een moleculair gewicht boven 500 Dalton zijn niet geschikt voor topisch gebruik omdat ze nauwelijks doordringen door het stratum corneum.³ Een verdere beperking is de wisselende samenstelling van de huid en met name van het stratum corneum tussen personen maar ook tussen verschillende locaties bij een en dezelfde persoon. Hierdoor ontstaan grote variaties in de biologische beschikbaarheid van topische stoffen waardoor het effect minder voorspelbaar wordt.

Onlangs al deze beperkingen is de topische behandeling nog steeds de hoeksteen van de dermatologische therapie. Om een intacte huidbarrière te doordringen, worden vaak lipofiele topische geneesmiddelen gebruikt met een moleculair gewicht dat niet veel groter is dan 500 Dalton, in een crème of zalfbasis. Ook wordt regelmatig gebruikgemaakt van occlusie of de toevoeging van keratolytische stoffen zoals salicylzuur. Andere technieken om de biologische beschikbaarheid van de actieve stoffen te verhogen zijn elektroporatie, iontoforese, microderma-

bratie, peelings, micronealden, mechanische druk, radiofrequentie, sonoforese en lasertechnieken.⁴

EEN SNELWEG DOOR DE HUD

De smalle kanalen die een fractionele laser achterlaat, zorgen voor een snel transport van stoffen naar de dermis. Hierdoor wordt de epidermis met een bypass overbrugd en dringt de vergelijking met een snelweg door de huid zich op. In de afgelopen jaren heeft de ablatieve fractionele laser zich snel ontwikkeld tot een veelbelovende techniek om geneesmiddelen toe te dienen aan de huid. In de internationale literatuur spreekt men van Fractional Laser Assisted Drug Delivery. Hierdoor is een paradigmaverschuiving aangezwengeld. Actieve stoffen zoals methotrexaat die alleen systemisch toegediend worden, kunnen in de toekomst mogelijkerwijze topisch gebruikt worden.^{5,6} Actieve stoffen die normaal gesproken een lange occlusieduur behoeven worden in een fractie van de tijd biologisch beschikbaar.^{7,8} Actieve stoffen die tot nu toe in een zalf werden 'verpakt', werken mogelijk sneller en beter in een waterige oplossing.⁸ Hoewel er inmiddels tegen de honderd publicaties op dit gebied zijn verschenen, staat het concept van Fractional Laser Assisted Drug Delivery nog in de kinderschoenen. Dit concept werd pas in 2010 geïntroduceerd door de groep van prof. M. Haedersdal uit Kopenhagen.

WAT IS EEN FRACTIONELE LASER

Bij een fractionele laser wordt maar een fractie van het behandelde gebied daadwerkelijk geraakt door de microscopisch kleine laserstralen.⁹ Op elke vierkante centimeter van de huid ontstaan hierdoor tientallen tot honderden 'microwondjes' die vaak volgens een geometrisch patroon zijn gerangschikt. Afhankelijk van de specificaties van de laser variëren de wondjes van 0,1 mm tot iets meer dan 1 mm doorsnede. De huid tussen de gaatjes blijft gespaard waardoor genezing zeer snel verloopt en de kans op littekens zeer klein is, zelfs als de gaatjes tot in de subcutis reiken. De diameter van deze microwondjes is voornamelijk afhankelijk van het type fractionele laser, terwijl de diepte afhankelijk is van de energie per micropuls. Re-epithelialisatie wordt doorgaans binnen 24 uur bereikt. In en om deze kleine gaatjes wordt na de behandeling nieuw bindweefsel aangemaakt. Na meestal meerdere

behandelingen kan het cosmetisch aspect van de huid verbeteren.

GESCHIEDENIS VAN DE FRACTIONELE LASERS

In 2004 publiceerde de groep van Rox Anderson uit Boston als eerste over het concept van de fractionele laser.¹⁰ Een jaar later, in 2005, werd de eerste fractionele laser door de FDA geregistreerd en op de markt gebracht. Aanvankelijk werden deze fractionele lasers voornamelijk voor 'huidverjonging' gebruikt met als doel het vervagen van kleurverschillen, verbeteren van textuur en structuur van de huid en verstrakken van de huid.

Inmiddels hebben veel laserproducenten een of meerdere fractionele laserapparaten ontwikkeld en zijn er meer dan honderd commercieel verkrijgbare fractionele lasers geregistreerd. Het is onjuist dat deze fractionele lasers vaak als een homogene groep worden beschouwd. De verschillen tussen deze apparaten en de interactie met de huid zijn namelijk zeer groot. Ruwweg kunnen fractionele lasers worden onderverdeeld in twee categorieën: ablatieve (verdampende) fractionele lasers waardoor echte kanaaltjes in de huid ontstaan en niet-ablatieve (niet-verdampende) fractionele lasers waardoor kleine kolommetjes van necrose in de huid ontstaan.

De meest gangbare ablatieve fractionele lasers zijn de 10600 nm CO₂-lasers en de 2940 nm Erbium:Yttrium Aluminium Garnet (Er:YAG)-lasers. Elk van beide lasermodaliteiten heeft zijn theoretische voor- en nadelen maar er zijn tot op heden nauwelijks vergelijkende klinische of preklinische studies verschenen met betrekking tot toediening van geneesmiddelen.

KLINISCHE TOEPASSINGEN

De beste wetenschappelijk onderbouwing is er tot nu toe voor de lasergeassisteerde toediening van methylaminolevulinaat (MAL) voor fotodynamische therapie (PDT). Meerdere studies tonen niet alleen hogere dermale concentraties van MAL aan maar ook een kortere occlusietijd en betere klinische resultaten dan conventionele PDT voor de behandeling van actinische keratose, vooral voor de dikkere laesies.^{11,12} Opvallend is dat met relatief voorzichtige laserinstellingen, dat wil zeggen met vrij oppervlakkige kanalen, reeds een hoge dermale concentratie van MAL kan worden bereikt, waardoor de voorbehandeling met de laser over het algemeen goed verdragen wordt door de patiënt.^{11,13} Klaarblijkelijk is met het overbruggen van het stratum corneum de belangrijkste hindernis al geslecht. Lasergeassisteerde toediening van topische corticosteroiden zou een alternatief voor intralaesionale injecties kunnen zijn. Voor hypertrofische littekens zijn er aanwijzingen dat de combinatie van fractionele laser en een corticosteroidsuspensie effectief is voor de verbetering van textuur en hypertrofie.¹⁴ Meerdere studies hebben inmiddels de effecten van de laserkanalen op topische anesthetica onderzocht.

Opvallend is dat een relatief korte applicatieduur van maar tien minuten kan resulteren in een significante anesthesie, afhankelijk van de keuze van het anestheticum.^{8,15} Voor methotrexaat heeft preklinisch onderzoek aangetoond dat via voorbehandeling met een fractionele laser hoge concentraties in de dermis bereikt kunnen worden.^{5,6}

Bovendien zijn er naast de bovengenoemde toepassingen studies gedaan naar lasergeassisteerde toediening van ingenolmebutaat, timolol, bimatoprost, tretinoïne, pimecrolimus, minoxidil, diphencyprone, imiquimod, opiaten, vitamine C, poly-L-melkzuur en botulinetoxine.⁴ Recent zijn er proof of concept studies gepubliceerd over de succesvolle lasergeassisteerde transcutane transplantatie van adipocyte derived stem cells en bone marrow derived stem cells. Ook de transepidermale lasergeassisteerde non-invasieve vaccinatie is een van de visionaire potentiële toepassingen van deze techniek. De ontwikkeling van eenvoudigere, handzamere en beter betaalbare fractionele lasers kan bijdragen aan de bredere klinische toepasbaarheid van de techniek in de toekomst.

CONCLUSIE

Concluderend mag gesteld worden dat de lasergeassisteerde toediening van geneesmiddelen, cellen en vaccins veelbelovend is maar ook nog in de kinderschoenen staat.

LITERATUUR

1. Surber C, Davis AF. Bioavailability and Bioequivalence of Dermatological Formulations p401-98. in: *Dermatological and Transdermal Formulations*. Vol 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002.
2. Nino M, Calabro G, Santoianni P. Topical delivery of active principles: the field of dermatological research. *Dermatol Online J* 2010;16:4.
3. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000;9:165-9.
4. Haedersdal M, Erendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:981-1004.
5. Taudorf EH, Lerche CM, Vissing AC, et al. Topically applied methotrexate is rapidly delivered into skin by fractional laser ablation. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:1059-69.
6. Taudorf EH, Lerche CM, Erendsson AM, et al. Fractional laser-assisted drug delivery: Laser channel depth influences biodistribution and skin deposition of methotrexate. *Lasers Surg Med* 2016;48:519-29.
7. Haak CS, Christiansen K, Erendsson AM, et al. Ablative fractional laser enhances MAL-induced PpIX accumulation: Impact of laser channel density, incubation time and drug concentration. *J Photochem Photobiol B* 2016;159:42-8.
8. Meesters AA, Bakker MM, Rie MA de, Wolkerstorfer A. Fractional CO₂ laser assisted delivery of topical anesthetics: A randomized controlled pilot study. *Lasers Surg Med* 2016;48:208-11.

9. Paasch U, Haedersdal M. Laser systems for ablative fractional resurfacing. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:67-83.
10. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. *Lasers Surg Med* 2004;34:426-38.
11. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012;166:1262-9.
12. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31:296-301.
13. Haak CS, Farinelli WA, Tam J, Doukas AG, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med* 2012;44:787-95.
14. Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med* 2013;45:135-40.
15. Oni G, Rasko Y, Kenkel J. Topical lidocaine enhanced by laser pretreatment: a safe and effective method of analgesia for facial rejuvenation. *Aesthet Surg J* 2013;33:854-61.

SAMENVATTING

De epidermis is de belangrijkste belemmering voor een effectieve topische behandeling. Doorgaans hebben geneesmiddelen met een hydrofiele structuur en een hoog moleculair gewicht een bijzonder lage biologische beschikbaarheid. Verschillende fysische en chemische technieken worden gebruikt om de toediening van deze geneesmiddelen te verbeteren. In de laatste jaren heeft de laser assisted drug delivery zich ontwikkeld tot een veelbelovende techniek voor de toediening van uiteenlopende geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

laser – behandeling – fractioneel

SUMMARY

The epidermis is the main limiting factor for effective topical drug treatment. Generally, drugs with a hydrophilic structure and a high molecular weight have a very low topical bioavailability. Different physical and chemical techniques have been adopted to improve topical drug delivery. In recent years, laser assisted drug delivery has become a promising technique for the delivery of a variety of topical drugs.

KEYWORDS

laser – treatment – fractional

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Zin en onzin van de dokter in cyberspace: over paradoxen in één van de beste zorgstelsels ter wereld

N. Guldemond

*Associate Professor Integrated Care & Technology,
Institute of Health Policy & Management, Erasmus
Universiteit Rotterdam*

*Correspondentieadres:
Dr. Nick Guldemond
Erasmus Universiteit Rotterdam
Bayle (J) Building/Room J7-31
Burgemeester Oudlaan 50
3062 PA Rotterdam*

Internationaal staat Nederland hoog in de prestatie-lijsten ten aanzien van kwaliteit van zorg¹ en is in het buitenland bekend om zijn uitstekende zorgorganisatie, management, doelmatigheid en solidaire financieringsstelsel. Bovendien heeft Nederland een excellente digitale infrastructuur, wereldwijd het hoogste percentage digitaal vaardige ouderen, een stimulerend ondernemersklimaat en goede voorbeelden van publiek-private samenwerking. Men zou kunnen zeggen: Nederland heeft alle ingrediënten om kop-

loper te zijn in het vormgeven van een toekomstbestendige zorg met een meerwaarde voor patiënten, de maatschappij, wetenschap en bedrijvigheid.

Onder druk van een vergrijzende bevolking en snelle toename van het aantal chronisch zieken, zijn wereldwijd zorgstelsels gedwongen zich aan te passen. Meer zelfzorg, preventie en efficiëntie moeten de toegankelijkheid, betaalbaarheid en kwaliteit van zorg voor burgers waarborgen. Technologie en digitalisering van de zorg worden hierbij gezien als belangrijke ondersteunende middelen om dit mogelijk te maken. Het jubelende optimisme over de inzet van technologie in de zorg gaat gepaard met hoge verwachtingen ten aanzien van creatief ondernemerschap en bedrijvigheid door zowel zorgorganisaties, financiers als overheid. Echter, er zijn bedenkingen bij het vermogen tot aanpassen van de mensen en organisaties in de zorg en ook bij het doelmatig gebruik van technologie om de uitdagingen in de toekomst het hoofd te bieden. Onderlinge samenwerking tussen de betrokken professionals en de directe omgeving van de patiënt, zoals mantelzorgers, is bij de transitie naar een integrale persoonsgerichte zorg belangrijk. Samenwerken met verschillende partijen in ketens en netwerken blijkt lastig zoals blijkt uit de problemen in de jeugdzorg, de geboortezorg, de GGZ en bij preventie van vallen en het voorkomen van de gevolgen van polyfarmacie bij ouderen. Men leert onvoldoende van goede voorbeelden hoe zorg beter kan worden georganiseerd. In plaats van dat men leert van elkaars fouten en successen, wordt bij organisaties en in

regio's vaak 'het wiel' opnieuw uitgevonden. De gefragmenteerde wijze van zorgverlening, geldt ook voor het gebruik van technologie in de zorg: informatie, systemen en apps werken vaak niet samen en vormen geen functioneel geheel. Bovendien leidt de inzet van technologie vaak tot hogere kosten door overdiagnose en overbehandeling en door de verdienmodellen van zorgorganisaties en/of toeleveringsbedrijven.

Een duidelijke visie en een concreet plan van aanpak voor de toekomstige zorg lijken te ontbreken. De belangen van de verantwoordelijke veldpartijen en de markt lijken te veel uiteen te lopen om een slagvaardige coalitie te vormen ten behoeve van het patiëntenbelang. Tijdens de presentatie worden aan de hand van voorbeelden de knelpunten in de zorg geïllustreerd. Tevens zullen oplossingen, ook uit andere landen, worden gepresenteerd.

LITERATUUR

1. http://www.healthpowerhouse.com/files/EHCL_2015/EHCL_2015_press_release.pdf

TREFWOORDEN

zorgtransitie – technologie – implementatie

KEYWORDS

healthcare transition – technology – implementation

2017 is the year healthcare goes sci-fi

J. Tas

*Chief Innovation & Strategy Royal Philips
Blog written for World Economic Forum 2017*

*Correspondence:
Ariane Roos
Program Leader
Royal Philips
Tel.: +31 6 22996131
E-mail: ariane.roos@philips.com*

The start of a new year brings the ritual of setting goals and objectives for the year ahead. Those gathered from academia, industry, NGOs and government at this year's World Economic Forum Annual

Meeting in Davos will seek to do just the same to tackle the world's most pressing issues. In 2016 the theme was the Fourth Industrial Revolution and we discussed the impact of digital technologies such as the Internet of Things and artificial intelligence (AI). This year it is responsive and responsible leadership and, given the events of the year past, it is imperative that decision-makers work together to restore confidence in an open, equitable society.

More than ever, technology is at the heart of societal and business disruption. Each day we are presented with the immense opportunities that technological and business model innovations bring. We now

zoom in on how this affects employment, social cohesion and health. Digital technology will also be instrumental in tackling so many of the issues we face and, when addressed correctly, can offer new and better ways to care for each other, provide healthcare for billions who have no access today, and give us the tools to democratize medical knowledge.

MAKING HEALTHCARE TRULY ACCESSIBLE

Healthcare remains one of the bigger challenges, as it continues to demand a larger share of GDP in most societies, specifically those with ageing populations. Healthcare touches every individual and remains a hot political topic. The UK's National Health Service (NHS) was a major issue for Brexit voters and in the US the Accountable Care Act is under fire. Meanwhile basic care is not accessible to all and, where available, outcomes vary widely. It's clear that the current healthcare models that were shaped in the middle of last century are no longer effectively addressing the chronic care needs of today.

How can we make a difference to the lives of billions suffering from neurological disorders, diabetes, heart failure, lung disease and cancer? Technologies that were once the staple of science fiction movies are rapidly becoming realities. With increasing maturity of sensing and cloud technologies, we can integrate vast amounts of health and contextual data to give care professionals deeper and more predictive insights into someone's health. It allows us to bring healthcare to places where it was previously out of reach.

In India, for example, the lack of critical care facilities and personnel in remote areas of the country claims many lives every year. The answer to solving this problem is making the expertise of professionals available 24/7 and at scale, using remote telehealth technology, supported by algorithms that help identify patients in need of intervention. Large providers like Fortis Health and Manipal are successfully operating telehealth centers. We should embrace those practices and enable our systems with health data infrastructure and reimbursement models to scale connected care to all.

THE RIGHT INFORMATION AT THE RIGHT TIME

AI provides us with the opportunity to take major leaps in precision diagnosis and highly personalized treatment. We already have systems in production that can read and interpret large data sets of historic and current patient information from multiple sources. Information previously stored in silos, like studies, observations, tests, images and electronic medical records, can now be collated to become interoperable and understandable. AI can sift through thousands of academic papers in seconds. But what's more important, AI can help to deliver the right information at the right time within the

right context - that of the individual patient. This helps to deliver first-time-right diagnoses on the way to more personalized treatment paths and reduce waste, all with the goal of improving outcomes. There are now more opportunities for doctors to remotely support patients. We are already using AI-based interactive voice and video-based monitoring technologies to remotely track physical and mental health. AI is used as a helpful tool to get quicker diagnosis and treatment for cancer by interpreting medical images, finding bio-markers on cancer tissues and performing DNA-analysis. With the large scale deployment of medical record systems and the use of monitoring technology, the amount of data that health organizations collect is growing at exponential speed. The potential in utilizing this wealth of information to improve outcomes has still not been fully exploited. We are lacking feedback loops to turn every healthcare encounter from a contribution to knowledge. For example, applying the risk factors of breast cancer to detailed patient profiles, including attributes like family history or, even better, genetic information, will help us create more personalized programmes. We can create increasingly fine-grained profiles and perform more personalized screening programmes, which will lead to better outcomes and reduced costs. Every woman's case will help us further improve screening, detection and treatment programmes.

Smart devices and wearables (even ingestibles and implantables) play a part in creating access to healthcare. These devices augment their users and continuously collect health and contextual data, allowing healthcare providers to monitor patients anywhere, leading to more pro-active, personalized healthcare. Eventually, this data and their context can trigger alerts if there is a change in a combination of vital signs, indicating an emergency. Remote monitoring means fewer readmissions, quicker responses to emergencies and more immediate care to avoid deterioration or adverse events, such as stroke or falls. From the many studies conducted in different parts of the world it has become clear that connected care delivers better patient care at substantially lower costs along the full health continuum.

HAVE YOU READ?

And the possibilities don't just stop at AI and wearables. Philips coined the concept of ambient intelligence 15 years ago and now, with the Internet of Things, its time has come. Ambient intelligence refers to smart devices that are sensitive and responsive to their users and environment. Wireless technologies and smart environments will play a vital role in healthcare delivery by adapting to the needs of patients and giving the carers useful information on those patients.

Let me give you a potential use case: an elderly person at home wears a smart pendant which converses with her, reminds her of medication, prompts



her to eat and tracks her movement. Lights automatically come up when she gets up at night. When deterioration is noticed she will be connected to the right carer. In the case of a fall, emergency care is triggered and an ambulance sent to her home. The paramedics have full access to her medical history and the patient monitor they carry automatically configures to her specifics. Information is then sent to the hospital, where care is prepared. She will be automatically registered and monitored upon arrival, ventilation devices will automatically adjust and capture her vitals.

Such technologies and approaches promote clinical quality and efficiency of care, while sustaining a patient's independence and quality of life. Many of these technologies are not years away, they are already being used by millions. We need to further scale these successful models. This isn't something that just western economies benefit from: our Philips Future Health Index found that a third of less developed economies (30%)

already feel more comfortable than almost half (49%) of their developed counterparts with using connected technologies, where patients can engage with care professionals in alternative ways. This is referred to as leapfrogging, where remote and infrequent access to healthcare leads populations to find new and highly innovative routes around the problem by leveraging ubiquitous mobile infrastructure. With these technologies already in the hands of those in need, this is a very achievable goal for the future and could have a sizable impact. Although there is no quick fix solution to health, I'm assured that by fostering open dialogue and collaboration that real progress can be made to bring these issues to the forefront and to ultimately make 2017 a revolutionary year for connected care. We have a responsibility to those around us and we must make sure that everyone benefits from the amazing opportunities of digital technology, leaving no one behind on the journey to realizing digital maturity.

SAMENVATTING

Technologie is het middelpunt van maatschappelijke en zakelijke ontwikkeling. We worden dagelijks geconfronteerd met de enorme hoeveelheid technische mogelijkheden. Welk effect heeft dit op werkgelegenheid, sociale cohesie en gezondheid? Digitale technologie zal ook een hulpmiddel zijn bij het oplossen van veel hedendaagse problemen en kan zorgen voor betere zorg voor elkaar, en voor de miljarden mensen die nu geen toegang hebben tot de zorg.

Gezondheidszorg blijft een van de grotere uitdagingen. Het vraagt een steeds groter deel van het BNP en raakt ieder individu. Het is duidelijk dat de huidige modellen die halverwege de vorige eeuw zijn gemaakt niet toereikend meer zijn voor de chronische zorg van vandaag. Dus hoe kunnen we een verschil maken in het leven van miljarden die lijden aan chronische aandoeningen? Met sensor- en cloudtechnologie kunnen we over grote hoeveelheden data beschikken die zorgprofessionals een dieper inzicht en een beter voorspellend vermogen geven in iemands gezondheidstoestand. Het geeft ons ook de mogelijkheid om gezondheidszorg te brengen naar plaat-

sen die voorheen buiten bereik lagen door gebruik te maken van e-health-oplossingen en algoritmes die patiënten identificeren die interventie nodig hebben.

Kunstmatige intelligentie geeft ons de mogelijkheid om grote stappen te maken in precisiediagnose en persoonlijke behandelingen. We hebben nu al systemen die enorme datasets kunnen interpreteren en kunstmatige intelligentie kan ons helpen om de juiste informatie op het juiste moment te hebben in de juiste context. Hiermee kunnen we first-time-right diagnoses leveren op weg naar een meer gepersonaliseerde behandeling, waarmee we betere uitkomsten hebben tegen lagere kosten. Er zijn steeds meer mogelijkheden voor artsen om patiënten op afstand te helpen.

Dit is niet enkel iets waar westerse economieën profijt van hebben. Onze *Philips Future Health Index* heeft uitgewezen dat juist minder ontwikkelde economieën zich meer comfortabel voelen met het gebruik van verbonden technologieën. Wij hebben de verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat iedereen kan meeprofiteren van de fantastische mogelijkheden van digitale technologie.



3D-huidmodellen van filaggrinedeficiënte keratinocyten hebben een normale huidbarrièrefunctie

H. Niehues

Radboud university medical center, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Department of Dermatology, Nijmegen

Correspondentieadres:

Hanna Niehues

E-mail: Hanna.Niehues@radboudumc.nl

SAMENVATTING

Eerder is aangetoond dat zogenoemde *loss-of-function*-mutaties in het filaggrinegen leiden tot het ontstaan van ichthyosis vulgaris en bovendien het risico verhogen voor het ontstaan van eczeem. Hoewel deze ontdekkingen al meer dan tien jaar geleden zijn gedaan was tot heden niet bekend hoe deze genmutatie leidt tot ziekte. Eén van de typische kenmerken van eczeem is de verminderde huidbarrièrefunctie, in zowel de aangedane als de niet aangedane huid. Een algemeen geaccepteerd dogma, waarvoor echter nog geen goed bewijs bestond, was dan ook dat deze verstoorde huidbarrière wordt veroorzaakt door de filaggrinemutaties. Wij hebben gebruikgemaakt van volledig filaggrinedeficiënte primaire keratinocyten afkomstig van ichthyosis-vulgarispatiënten. In 3D-huidmodellen, gemaakt van deze patiëntencellen, hebben wij onderzocht of er veranderingen zijn in de morfologie en expressie van epidermale differentiatie-eiwitten. Verder hebben wij geanalyseerd of er veranderingen zijn in de huidbarrièrefunctie van deze 3D-huidmodellen in vergelijking met 3D-huidmodellen gemaakt van normale 'gezonde' cellen. We vonden dat het missen van filaggrine op zichzelf geen enkel typisch eczeemkenmerk tot gevolg had, met betrekking tot de morfologie en functie van de epidermis. We vonden echter dat door het gemis van filaggrine de samenstelling van het huidmicrobioom, oftewel de populatie micro-organismen die voorkomt op onze huid verandert. Het bleek dat bepaalde bacteriën, de

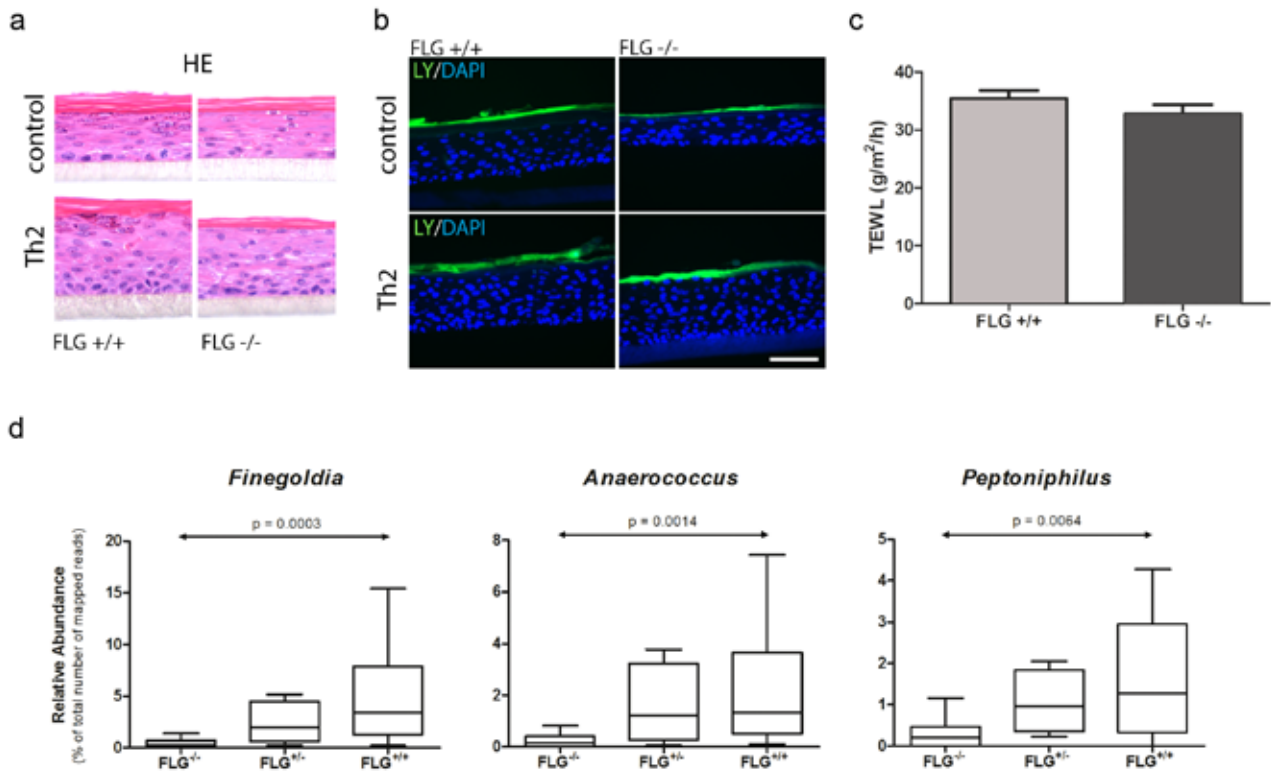
zogenoemde grampositieve anaerobe cocci (GPAC), verminderd voorkomen op de huid van ichthyosis-vulgarispatiënten die drager zijn van homozygote filaggrinemutaties, in vergelijking met de bacteriële samenstelling van gezonde vrijwilligers. Van deze GPAC-bacteriën is bekend dat zij afbraakproducten van onder andere filaggrine gebruiken als voedingsbron. Verder vonden wij dat deze bacteriën in staat zijn om keratinocyten aan te zetten tot een snelle afweerreactie, namelijk het aanmaken van antimicrobiële huideiwitten. Mogelijk draagt dit bij aan het verhoogde risico op eczeem en kolonisatie van huidpathogenen, zoals *Staphylococcus aureus*, voor dragers van filaggrinemutaties.

SUMMARY

Epidermal equivalents of filaggrin null keratinocytes do not show impaired skin barrier function. Loss-of-function mutations of the filaggrin gene were shown to be causative for the development of ichthyosis vulgaris and a predisposing factor for atopic dermatitis (AD). Although this gene mutation was discovered about ten years ago, its exact mechanism leading to disease remained unknown. One of the hallmarks of atopic dermatitis is the impaired skin barrier function in lesional but also non-lesional skin. A widely accepted idea, or even dogma, was that filaggrin mutations might be the underlying factor for this phenomenon, although conclusive evidence was lacking. We have tested genetically defined, completely filaggrin-deficient primary keratinocytes of ichthyosis vulgaris patients in our 3D epidermal equivalent model. We investigated epidermal stratification and differentiation and the expression of epidermal barrier proteins. In addition, we analysed if there were any alterations in barrier function compared to filaggrin wild type keratinocytes. Intriguingly, we found that the loss of filaggrin alone does not relate to any of the keratinocyte-dependent hallmarks of atopic dermatitis. However,

using microbiome analysis, we have shown that loss of filaggrin protein causes significant alterations of the skin microbiome composition. Gram-positive anaerobic cocci, bacteria that feed on filaggrin breakdown products, were less abundant in filaggrin-deficient patients compared to healthy controls. Moreover, we found that these bacteria are able to

quickly induce antimicrobial peptides in keratinocytes. Together, we showed that the loss of filaggrin can influence the human microbiome and that this might lead to alterations in epidermal host defense, which, speculatively could contribute to the link between filaggrin deficiency and AD prevalence.



Figuur 1. De invloed van filaggrine (FLG)-nulmutaties op epidermale ontwikkeling, barrièrefunctie en huidmicrobioom. 3D-huidmodellen van wildtype (FLG+/+) of FLG-deficiënte (FLG-/-) keratinocyten hebben een (a) normale morfologie en Th2 respons, (b) een vergelijkbare barrièrefunctie tegen Lucifer yellow (LY) en (c) een vergelijkbare mate van transepidermaal waterverlies (TEWL). (d) Microbioomanalyse van FLG-deficiënte huid laat zien dat de afwezigheid van filaggrine leidt tot een verminderde colonisatie met grampositieve anaerobe cocci (GPACs).

Figure 1. Impact of filaggrin null mutations on epidermal morphology, barrier function and skin microbiome. 3D epidermal equivalents of wild type (FLG+/+) of FLG deficient (FLG-/-) keratinocytes show (a) normal morphology and response to AD-related Th2 cytokines, (b) an equal barrier against Lucifer yellow (LY) and (c) equal trans-epidermal water loss. (d) Microbiome analysis of FLG deficient skin shows lower amounts of Gram-positive anaerobic cocci (GPACs) compared to FLG wild type skin.

Niet-invasieve behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom; driejaarsresultaten van een gerandomiseerde trial¹

M.H. Roozeboom

Afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Marieke Roozeboom

E-mail: mh.roozeboom@mumc.nl

SAMENVATTING

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker en conventionele chirurgie is over het algemeen behandeling van eerste keus. Het superficieel BCC (sBCC) is goed bereikbaar voor topicale behandeling, zoals fotodynamische therapie (PDT), imiquimodcrème en 5-fluorouracil (5-FU)-crème. In de Nederlandse *Richtlijn basaalcelcarcinoom* uit 2007 werd fotodynamische therapie omschreven als een goede behandeling voor het sBCC en benadert qua recidiefpercentages dat van chirurgische excisie voor dit groeitype. Tot voor kort waren er geen gerandomiseerde studies met een lange follow-upduur waarin deze niet-invasieve behandelingen met elkaar werden vergeleken. Daarom is er nog geen consensus bereikt in (inter)nationale BCC richtlijnen omtrent de eerste keus niet-invasieve behandeling van het sBCC. Wij presenteren de resultaten van een non-inferioriteit gerandomiseerde trial met drie jaar follow-up, waarin de tumorvrije overleving werd onderzocht van imiquimod en 5-FU ten opzichte van methylamino-levulinaat (MAL-)PDT in patiënten met sBCC. Deze studie voorziet in de behoefte aan directe vergelijkende studies met een lange follow-up en maakt het mogelijk om betere aanbevelingen te doen voor niet-invasieve behandelingen van sBCC. In totaal werden 601 patiënten met een primair sBCC geïncludeerd op zeven afdelingen dermatologie in het zuiden van Nederland. Deelnemers werden gerandomiseerd naar MAL-PDT (twee sessies met één week interval), imiquimod (eenmaal daags, vijf dagen per week gedurende zes weken) of 5-FU (tweemaal daags gedurende vier weken). Een controleafspraak

vond plaats drie jaar na behandeling door een arts-onderzoeker die geblindeerd was voor de toegewezen behandeling. Klinisch behandelfalen werd histologisch bevestigd met een 3 mm punchbiopt. Een vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 10% werd gehanteerd. We toonden aan dat de kans op tumorvrije overleving drie jaar na behandeling 58,0% was voor MAL-PDT, 79,7% voor imiquimod en 68,2% voor 5-FU. De hazardratio voor behandelfalen tussen imiquimod en MAL-PDT was 0,50 (95% BI 0,33-0,76, $p=0,001$). De vergelijking tussen 5-FU met MAL-PDT resulteerde in een hazardratio van 0,73 (95% BI 0,51-1,05, $p=0,092$) en de vergelijking tussen 5-FU en imiquimod in een hazardratio van 0,68 (95% BI 0,44-1,06, $p=0,091$). De grotere kans op tumorvrije overleving van imiquimod boven MAL-PDT werd consequent teruggevonden in subgroepen patiënten en tumoren met uitzondering van patiënten > 60 jaar met een sBCC op de onderste extremiteiten. In deze subgroep was het verschil in tumorvrije overleving 57,6% in het voordeel van MAL-PDT. Conclusie: Imiquimod is superieur en 5-FU niet-inferieur aan MAL-PDT in de behandeling van het sBCC.

SUMMARY

Three year follow-up results of MAL-PDT versus imiquimod versus 5-FU for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomized controlled trial.

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of cancer worldwide and surgical excision is still considered as first choice treatment. Superficial BCC (sBCC) is easily accessible by topical treatments like photodynamic therapy (PDT), imiquimod cream and 5-fluorouracil (5-FU) cream.

The Dutch BCC guideline 2007 recommends PDT as a good treatment option for sBCC with recurrence rates that are comparable with surgical excision. However, to date there is a lack of randomized

controlled trials with a long term follow-up that compare effectiveness of non-invasive treatment modalities. We present the results of a non-inferiority randomized controlled trial with three year follow-up that investigated the tumor-free survival of imiquimod and 5-FU versus MAL (methylaminolevulinate-)PDT in patients with sBCC. This study fulfills the need for head-to-head comparison studies with long-term follow-up and enables better treatment recommendations for non-invasive treatment of sBCC. A total of 601 patients with a primary sBCC were enrolled at seven departments of dermatology in the southern part of the Netherlands. Participants had been randomly assigned to MAL-PDT (two sessions with one week interval), imiquimod (once daily, five times a week for 6 weeks), or 5-FU (twice daily for 4 weeks). A follow-up visit took place at three years post treatment by a research physician who was blinded to the assigned therapy. Clinical treatment failures were histologically confirmed by a 3 mm punch biopsy. A pre-specified non-inferiority margin of 10% was used. We showed that the probability of tumor-free survival at three years post treatment was 58.0% for MAL-PDT, 79.7% for imiquimod, and 68.2% for 5-FU. The hazard ratio

for treatment failure comparing imiquimod with MAL-PDT was 0.50 (95% CI 0.33-0.76, $p=0.001$). Comparison of 5-FU with MAL-PDT resulted in a hazard ratio of 0.73 (95% CI 0.51-1.05, $p=0.092$), and comparison of 5-FU with imiquimod in a hazard ratio of 0.68 (95% CI 0.44-1.06, $p=0.091$). The higher probability of tumor-free survival for imiquimod versus MAL-PDT was consistently found in all subgroups of patients and tumors with an exception of patients >60 years with sBCC on the lower extremities. In this latter subgroup, the risk difference in tumor-free survival was 57.6% in favor of MAL-PDT. In conclusion, imiquimod is superior and 5-FU not inferior to MAL-PDT in treatment of sBCC.

LITERATUUR

1. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, Quaedvlieg PJF, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Three year follow-up results of photodynamic therapy versus imiquimod versus fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2016;136(8):1568-74.

Update richtlijn psoriasis 2017*

G.E. van der Kraaij¹, Ph.I. Spuls²

Werkgroep richtlijn psoriasis: D.M.W. Balak, C.I.M. Busard, Y. Chung, O.D. van Cranenburgh, R.J.B. Driessen, J.J.E. van Everdingen, F. van Gaalen, M. de Groot, J.H.F. Hulshuisen, E.M.G.J. de Jong, P.M.J.H. Kemperman, W.J.A. de Kort, G.E. van der Kraaij, I. Laffra, L.L.A. Lecluse, P.P.M. van Lümig, S.P. Menting, E.P. Prens, J.M.P.A. van den Reek, M.M.B. Seyger, Ph.I. Spuls, H.B. Thio, W.R. Veldkamp, M. Wakkee

¹ Promovendus, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. G.E. van der Kraaij

E-mail: g.e.vanderkraaij@amc.nl

De Nederlandse Richtlijn Psoriasis van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie

en Venereologie (NVDV) is herzien in de periode 2015-2017. De update heeft betrekking op de hoofdstukken *Methotrexaat en Fumaraten*, *Biologics*, *Kinderen*, *Serumspiegel- en antistofbepaling* en *Kwaliteit van leven*. Nieuw toegevoegd zijn hoofdstukken *Secukinumab*, *Apremilast*, *Keuze van behandeling*, *Combinatietherapie*, *Artritis psoriatica* en *Zwangerschap bij biologics*.

De update 2017 is deels gebaseerd op de NVDV Richtlijn Psoriasis 2011¹, European Dermatology Forum (EDF) guideline Psoriasis 2015² en nieuwe search en analyse door werkgroepleden. Dit artikel licht de belangrijkste wijzigingen toe.³

KEUZE VOOR BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET PSORIASIS

Verreweg de meeste patiënten worden behandeld met (eventueel intensieve) topicale therapieën. Daarnaast kan behandeling gestart worden met Ultra violet (UV) licht, tegenwoordig veelal alleen

* Dit artikel is geschreven voor definitieve autorisatie van de richtlijn. Het is mogelijk dat de definitieve richtlijn nog is gewijzigd naar aanleiding van commentaar van de leden van de NVDV of externe partijen.

nog (smalspectrum) UV-B. Van de conventionele systemische behandelingen worden methotrexaat of fumaraten vaak voorgeschreven alvorens te starten met een biological. Acitretine (eventueel Re-UV-B) en ciclosporine worden vooral toegepast in specifieke omstandigheden.

De werkgroep is van mening dat biologicals verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten. De huidige labels van de middelen adalimumab, secukinumab en ixekizumab zijn minder stringent voor volwassen patiënten dan de labels van de andere biologicals en apremilast. De werkgroep raadt desondanks aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologicals en/of apremilast bij falen van, intolerantie of contra-indicatie voor UV en een of meerdere conventionele systemische therapieën. Bij hoge ziekteactiviteit, contra-indicaties en/of prognostische ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden met vastlegging van de overwegingen.

De arts en patiënt dienen gezamenlijk (*shared decision making*) steeds weer een keuze te kunnen maken voor de best passende behandeling. Daarom is het belangrijk dat alle behandelingen beschikbaar blijven. Een voorkeursbeleid voor één middel is onwenselijk.

SYSTEMISCHE THERAPIE

Methotrexaat wordt aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie. Een startdosis van 15 mg/week kan overwogen worden bij gezonde patiënten, bij ouderen en patiënten met comorbiditeiten is de startdosis 7,5-10 mg/week. Bij een dosering tot 15 mg/week wordt 5 mg/week foliumzuur geadviseerd, bij ≥ 15 mg/week is dat 10 mg/week. Een testdosis wordt niet standaard geadviseerd. Routinelaboratoriumonderzoek (binnen 1-2 weken na eerste inname) wordt sterk aangeraden. Monitoring voor leverfibrose met procollageen III peptide (PIIINP) is verlaten. Bij patiënten die tweemaal een ALAT en/of γ GT van meer dan tweemaal de normaalwaarde hebben binnen zes weken (voorheen was dit driemaal de normaalwaarde) wordt geadviseerd met een MDL-arts te overleggen of te verwijzen.

De hoofdstukken *Ciclosporine* en *Acitretine* werden niet herzien. Wel wordt in navolging van een wijziging in de SmPC aan vrouwen in vruchtbare leeftijd geadviseerd, bij gebruik van acitretine, anticonceptie te gebruiken tot drie jaar na staken van de behandeling. Dit was twee jaar.

De meeste systemische geneesmiddelen worden gestart via een opstartschema waarbij routinelaboratoriumonderzoek wordt geadviseerd. Bij onvol-



Figuur 1: Psoriasis op de elleboog

doende effect van de geregistreerde dosering kan eventueel de frequentie verhoogd worden.

Fumaraten (niet geregistreerd) worden aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie. Extra alertheid op leukopenie en lymfocytopenie[†] (cave progressieve multifocale leuko-encefalopathie) is noodzakelijk. Bij het optreden van neurologische symptomen wordt geadviseerd te verwijzen naar een neuroloog. Acetylsalicylzuur kan de klachten van flushing verminderen.

Apremilast 2 dd 30 mg (sinds 2015 geregistreerd) kan overwogen worden als inductie- en onderhoudstherapie. Er zijn nog relatief weinig gegevens over de veiligheid op lange termijn. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dient de dosering te worden aangepast. Laboratoriumonderzoek vindt plaats voor start en daarna alleen op indicatie.

Adalimumab wordt aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie. De dosering is 40 mg/2 weken.

Etanercept wordt aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie. Een dosering van 2x50 mg/week (eerste twaalf weken) kan overwogen worden in plaats van 1 x 50 mg/week.

Infliximab infuusbehandeling wordt aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie in een dosering van 5 mg/kg/8 weken.

Secukinumab (sinds 2015 geregistreerd) wordt aanbevolen als inductietherapie en kan overwogen

[†] In geval van een leukocytenaantal $< 3000/\mu\text{l}$ (is gelijk aan $3,0 \times 10^9/\text{L}$) dient de fumaratbehandeling gestopt te worden. In geval van een lymfocytenaantal $< 700/\mu\text{l}$ (is gelijk aan $0,7 \times 10^9/\text{L}$) wordt geadviseerd de fumaratdosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend daalt $< 700/\mu\text{l}$, dient de fumaratbehandeling gestopt te worden. Bij een lymfocytenaantal $< 500/\mu\text{l}$ (is gelijk aan $0,5 \times 10^9/\text{L}$) moet de fumaratbehandeling direct gestopt worden.

worden als onderhoudstherapie. Er zijn relatief weinig gegevens over veiligheid op lange termijn. Behandeling met secukinumab 300 mg/4 weken wordt aanbevolen boven secukinumab 150 mg/4 weken.

Ustekinumab wordt aanbevolen als inductie- en onderhoudstherapie in een dosering van 45 mg voor patiënten ≤ 100 kg en 90 mg voor patiënten >100 kg eens per twaalf weken.

Verschillende aspecten van de behandelingen worden vergeleken in de keuzematrix van de richtlijn.

Bij apremilast werd recent een associatie met verhoogd risico op psychische stoornis (depressie, slapeloosheid) toegevoegd aan de SmPC tekst. Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoord zijn gemeld. Overigens zijn stemmingswisselingen en depressies ook gemeld bij psoriasis en bij biologics.

COMBINATIETHERAPIE

Systemische combinatietherapie is off-label en dient gepaard te gaan met een afweging van baten en lasten in overleg met de patiënt. Etanercept in combinatie met methotrexaat of acitretine kan overwogen worden als inductie- en onderhoudstherapie.

Biologicals of methotrexaat in combinatie met UV-B wordt niet aanbevolen als onderhoudstherapie, vanwege het ontbreken van veiligheidsdata. Behandeling met adalimumab, infliximab, ustekinumab of secukinumab in combinatie met methotrexaat kan overwogen worden bij therapieresistente psoriasis. Studies waarin wordt onderzocht of methotrexaat bij een biological (adalimumab) anti-stofvorming kan voorkomen zijn gaande.

SERUMSPIEGEL- EN ANTISTOFFENBEPALING

Een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels is voor geen enkele biological in een prospectieve studie bij psoriasis onderzocht. Voor adalimumab is een duidelijke relatie tussen concentratie en effect aangetoond. Indien men overweegt de toedieningsfrequentie aan te passen kan het zinvol zijn dit te doen aan de hand van een serumspiegelbepaling.

BIOSIMILARS

Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten biological de geregistreerde biosimilar te geven. Het wordt aanbevolen deze patiënten op te nemen in een register. Substitutie van een biological door een biosimilar bij goed responderende patiënten wordt niet aanbevolen.⁴

ARTRITIS PSORIATICA

Men dient alert te zijn op tekenen van artritis psoriatica (PsA). Kenmerken zijn spontane aanhoudende

pijn, zwelling of stijfheid van een of meerdere gewrichten, nabij gelegen ligamenten en pezen of chronische rugklachten die ten minste drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan voor het 45ste levensjaar.

Voor het screenen van patiënten kan met inachtneming van de matige specificiteit bij een redelijk sensitiviteit overwogen worden gebruik te maken van één van de gevalideerde PsA-vragenlijsten. Voor diagnostiek en behandeling van PsA wordt samenwerking met reumatologen sterk aanbevolen. Routinematig aanvragen van aanvullend onderzoek voorafgaand aan verwijzing naar een reumatoloog wordt ontraden. NSAIDS worden aanbevolen als eerste medicamenteuze behandeling van PsA.

ZWANGERSCHAP BIJ BIOLOGICALS

Zwangerschap bij biologicals is in principe gecontra-indiceerd. In specifieke gevallen, waarbij de voordelen opwegen tegen de nadelen, kan in goed overleg met de patiënt behandeling met etanercept worden overwogen.

KINDEREN

De behandeling van kinderen start met topicale therapie. Bij onvoldoende effect dient ditranol in dagbehandeling zeer sterk te worden overwogen alvorens te starten met UV-B (bij voorkeur alleen adolescenten) of systemische therapie. Methotrexaat en fumaraten worden aanbevolen, ciclosporine dient vanwege de nefrotoxiciteit zeer terughoudend en alleen kortdurend voorgeschreven te worden. Acitretine wordt ontraden voor vrouwelijke adolescenten vanwege teratogene eigenschappen.

Etanercept (vanaf zes jaar), adalimumab (vanaf vier jaar) en ustekinumab (vanaf twaalf jaar) zijn geregistreerd voor behandeling bij kinderen. Gezien de beperkte gegevens over veiligheid op lange termijn moeten conventionele therapieën eerst worden overwogen. Het wordt aanbevolen kinderen die met een biological worden behandeld op te nemen in een (nationaal) register.

Voor instructies voor gebruik, screening voor aanvang en laboratoriumcontroles wordt verwezen naar de instructies bij volwassenen. Bij kinderen dient een aangepaste dosering te worden voorgeschreven en te worden gecontroleerd of vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma op orde zijn alvorens met een biological te beginnen.

KWALITEIT VAN LEVEN (KVL) EN BEHANDELTEVREDENHEID

Er wordt aanbevolen expliciet aandacht te besteden aan KVL bij patiënten met psoriasis. Dit kan mondeling of met gestandaardiseerde vragenlijsten zoals DLQI of de Skindex-29. Eventueel kan gekozen worden om de parameters jeuk, pijn en slaapprolies

apart te meten. Het is belangrijk om ook stigmatisering, wat veel voorkomt, te bespreken.

Angst en depressie komen vaker voor bij psoriasispatiënten dan bij gezonde controles. Bij een vermoeden van (ernstige) psychische problematiek moeten overwogen te verwijzen naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener. Tevens wordt aanbevolen om aandacht te besteden aan behandeltevredenheid.

LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn psoriasis 2011.
2. Nast AGP, Ormerod AD, Saiag P. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Concept Richtlijn Psoriasis 2017.
4. Federatie Medisch Specialisten. Standpunt Biosimilars. 2015.

SUMMARY

The update of the NVDV guideline psoriasis 2017 is summarized. In the update the chapters methotrexate, fumaric acid esters, biologics, children, serum concentrations and antibody formation and quality of life are renewed. In addition chapters on secukinumab, apremilast, choice of treatment, combination treatment, psoriatic arthritis and pregnancy and breastfeeding during biologic treatment have been added. The update is based on the NVDV guideline psoriasis 2011¹, European

Dermatology Forum (EDF) guideline Psoriasis 2015² and new search and analyses by the workgroup. The most important differences in the update 2017 compared to the NVDV guideline psoriasis 2011 are discussed.

TREFWOORDEN

psoriasis – richtlijn – biologics

KEYWORDS

psoriasis – guideline – biologics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Gayle van der Kraaij: Involved in performing clinical trials with many pharmaceutical industries that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and atopic dermatitis.

Phyllis Spuls: Consultancies in the past for Leopharma, Anacor, AbbVie and Novartis. Independent research grants in the past from Schering Plough and Leopharma. Involved in performing clinical trials with many pharmaceutical industries that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and atopic dermatitis.

De Hurley-stadiëring heroverwogen – een praktische tool voor interpretatie van de richtlijn*

B. Horváth^{1,6}, I.C. Janse^{1,6}, J.L. Blok^{1,6}, R.J.B. Driessen², J. Boer^{3,6}, J.R. Mekkes⁴, E.P. Prens^{5,6},
H.H. van der Zee^{5,6}

1. Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
2. Afdeling Dermatologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
3. Deventer Ziekenhuis, Deventer
4. Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
5. Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

6. Member of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation

Correspondentieadres:
Barbara Horváth
E-mail: b.horvath@umcg.nl

* Deze publicatie is gebaseerd op: Horváth et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. Acta Derm Venerol 2016.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, recidiverende en vaak invaliderende, inflammatoire huidziekte, die voornamelijk de lichaamsplooiën treft. Het kan leiden tot verlittekening en uiterlijke veranderingen.^{1,2}

De recent gepubliceerde Europese S1-richtlijn voor de behandeling van HS heeft alle bestaande bewijzen voor de behandeling van HS samengevat, hoewel de kwaliteit van deze bewijzen over het algemeen laag is. Dit werd ook recent aangetoond in een cochrane review over de behandeling van HS.³ Verder heeft HS een aantal duidelijk te onderscheiden fenotypen die verschillende behandelstrategieën nodig hebben; dit maakt de keuze voor een geschikte behandeling extra gecompliceerd in de dagelijkse praktijk.⁴

De Europese S1-richtlijn heeft onlangs een behandelalgoritme voorgesteld op basis van de Hurley stadiëring.¹ Nog meer recent hebben Gulliver et al. een andere behandelalgoritme voorgesteld op basis van de ziekte-ernst gemeten door de Hurley stadiëring of de Physician Global Assessment (PGA).⁵ De Hurley stadiëring is een driestadiëring van HS. Hurley stadium I wordt gekarakteriseerd door de vorming van abscessen zonder sinussen of verlittekening. In Hurley II zijn een of meerdere lichaamsregio's aangedaan door recidiverende abscessen met sinussen en verlittekening. Bij Hurley III is er sprake van multiple communicerende sinussen en abscessen die een (of meerdere) anatomische regio(s) volledig beslaan. Deze classificatie, in zijn originele vorm, is met name ontwikkeld voor chirurgische doeleinden. Het houdt geen rekening met de inflammatoire component van de ziekte. Daarbij wordt ook de uitgebreidheid van de ziekte, i.e. het aantal betrokken lichaamsregio's, niet meegenomen. Accurate onderbrenging van de vele verschillende klinische fenotypen van HS is derhalve niet mogelijk met de originele Hurley-stadiëring. Daarnaast focust het recent ontwikkelde dynamische scoringssysteem de Hidradenitis Suppurativa Clinical Response voornamelijk op de inflammatoire component van HS.⁶ Echter, naast de inflammatoire component is het ook belangrijk om het aantal betrokken anatomische regio's mee te nemen in een stadiëring om een holistisch behandelplan te kunnen opzetten; om te bepalen of/en hoeveel chirurgische interventies nodig zijn (figuur 1).

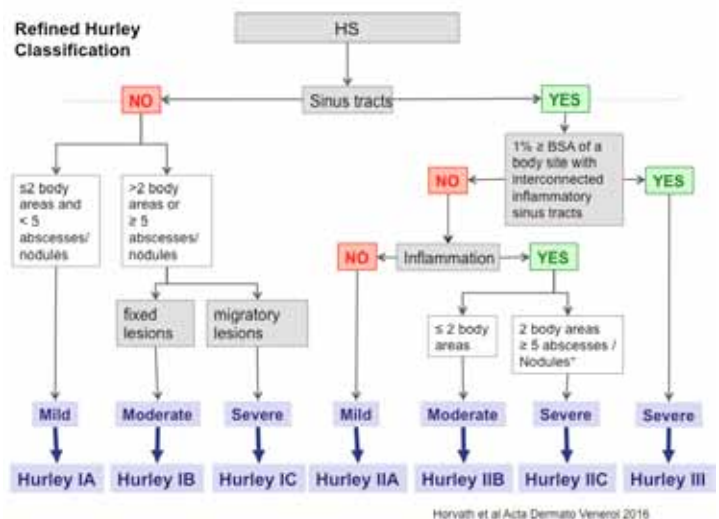
Daarom stellen wij, het Nederlandse HS-expertteam, als onderdeel van de Europese Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. een verfijning voor van de huidige Hurley-stadiëring.

In het kort, de refined Hurley is een driestapsalgoritme, die de aanwezigheid van sinussen, de mate van inflammatie en de uitgebreidheid van HS meeneemt, en het mogelijk maakt voor de clinicus om de ernst van de HS te bepalen, ongeacht de verschillende fenotypen van HS, en helpt bij het kiezen van een geschikte behandeling (figuur 2).

In de eerste stap wordt de aanwezigheid van sinus-



Figuur 1. Het tweeledig karakter van hidradenitis suppurativa: inflammatie en litteken- en sinusvorming.



Figuur 2. Verfijning van de Hurley-classificatie: een driestapsalgoritme. BSA: Body Surface Area.

sen beoordeeld, die duidelijk Hurley I van Hurley II en III onderscheidt. In Hurley I is het vervolgens essentieel om onderscheid te maken tussen gefixeerde en migrerende laesies. Hurley IC wordt beschouwd als ernstig HS en is gekarakteriseerd door de aanwezigheid van migrerende laesies en correspondeert met de recentelijk voorgestelde scarring folliculitis en frictional furuncle fenotypes.⁴ Omdat het migrerend karakter van de laesies duidt op een sterke inflammatoire component, is de hoeksteen van de behandeling gericht op een anti-inflammatoire therapie en niet zo zeer op operatieve behandeling.

Hurley stadium II is gekarakteriseerd door de aanwezigheid van sinussen en niet zo zeer door de aanwezigheid van verlittekening, omdat dit laatste de keuze van behandeling niet beïnvloedt. In Hurley stadium II is de aanwezigheid van inflammatie (stap 2) en uitgebreidheid (stap 3), of er 2 of meer anatomische regio's zijn aangedaan, wat de ernst



Figuur 3. Rationale voor behandeling gebaseerd op de aangepaste Refined-Hurley-classificatie.

van Hurley II bepaalt en de keuze van behandeling (figuur 3). In Hurley stadium IIA zonder actieve inflammatie, is chirurgie de eerste behandelingsoptie. Indien er sprake is van inflammatie, dan moet pre- of perioperatieve anti-inflammatoire therapie overwogen worden. Hurley stadium III is herdefinieerd als $\geq 1\%$ van het lichaamsoppervlakte (body surface area, BSA) van een lichaamsregio met communiserende inflammatoire sinussen. In de originele Hurley moet er een totale lichaamsregio zijn aangedaan. Naar onze mening is deze verfijning van Hurley III noodzakelijk, omdat er grote verschillen bestaan tussen het oppervlakte van verschillende anatomische gebieden; bijvoorbeeld een bil versus oksel.

Concluderend, onze classificatie met bijgevoegde behandelladder ondersteunt de clinicus op een eenvoudige manier om een holistische behandelstrategie op te stellen voor iedere HS-patiënt. Ten eerste erkent het dat ook patiënten met een Hurley stadium I en II ernstige HS-klachten kunnen hebben. Ten tweede, de nieuwe definitie van Hurley III als zijnde $\geq 1\%$ BSA van een lichaamsregio om de verschillen in anatomische regio's gelijk te trekken, maakt het mogelijk om eerder een ernstige Hurley III te diagnosticeren in grotere anatomische regio's. Deze aanpassingen helpen de clinicus een keuze te maken uit de behandelingsopties, voornamelijk om te bepalen of chirurgie wenselijk is en/of adjuvante anti-inflammatoire therapie. Daarnaast maken deze aanpassingen het ook mogelijk om antitumornecro-

sisfactor (TNF) biologicals voor patiënten met een Hurley IC voor te schrijven, voor wie chirurgie geen goede behandelingsoptie is.

LITERATUUR

1. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology* 2015;231:184-90.
2. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a uniloculated type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011;223:349-55.
3. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* 2016;174:970-8.
4. van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:S23-S26.
5. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17:343-51.
6. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:989-99.

Co-morbidities in atopic dermatitis

C. Vestergaard

Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Denmark

Correspondence:

Dr. Christian Vestergaard

E-mail: chrisvest@rm.dk

Atopic dermatitis is well known for its association to other atopic diseases including asthma, rhinitis and food allergy. This association is often described as the atopic march which is a serial occurrence of atopic conditions including food allergies, asthma and allergic rhino conjunctivitis, after the debut of atopic dermatitis.¹ The atopic march may be due to the decreased skin barrier function in atopic dermatitis patients, which in approximately 1/3 is due to mutations in the filaggrin gene (FLG). Filaggrin expression may however also be down regulated by the inflammatory reaction itself, thus patients with AD, without mutations in FLG, may actually have 'a functional mutation' in the gene.² Studies suggest that careful replenishment of the skin barrier may actually inhibit the development of AD and of type I allergies stressing the importance of the skin barrier function.³

Over the last decade the concept of systemic inflammation has led to studies into cardiovascular risks, cancer risks and risks of neuro-psychiatric diseases.

There seems to be an increased risk for myocardial infarctions in individuals with severe atopic dermatitis, but as is the case with other systemic inflammatory diseases the causal relationship is very difficult to evaluate. Two cohort studies performed through the Danish national registries have yielded two similar results that having severe AD in an early age increases the risk of myocardial infarction (MI) later in life.⁴ In one of the studies however, a statistical model to approximate tobacco smoking was used. This would suggest that AD patients smoked more than healthy controls, matched on age and gender, and when correcting for this the difference in the risk of developing MI between healthy controls and AD patients was eliminated.⁴ In contrast to this, a study of the degree of atherosclerotic lesions in the coronary arteries of patients with psoriasis, AD, and healthy controls revealed that independent of smo-

king habits psoriasis patients had the most severe atherosclerotic lesions, but surprisingly AD patients had the most widespread atherosclerotic lesions.⁵ Taken together these results demonstrate that there is an increased risk of MI's in AD patients but it is still unclear if it is due to common pathogenic mechanisms or common risk factors.⁶

Studies suggest that there may be a small but increased risk of lymphoma in atopic dermatitis with severity of AD as a risk factor. This may however be biased by systemic immune suppressant treatments, immune skewing, and genetic predispositions. Also use of topical immunosuppressive drugs has been suggested as a cause of lymphomas,⁷ although a recent prospective study has not been able to show this.⁸

A very strong association with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has been established over the last 10 years. ADHD is the most common behavioural disorder in children and adolescents affecting 5-8% worldwide. ADHD is a pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that interferes with functioning or development. The consequences of the condition are profound for both the family and the patient on social, psychological and economical levels. Several cross-sectional studies from Europe and the US have shown an increased odds ratio for ADHD among patients suffering from AD, and the one co-factor that seems to increase this is inadequate sleep and sleep quality. In addition, cohort studies in Denmark and Taiwan have shown that early debut AD increases the OR of developing ADHD. Three explanatory models have been suggested for the association between these diseases: (1) release of inflammatory cytokines which interfere with the prefrontal cortex, (2) increased psychological stress and (3) common risk factors including genetics, prenatal stress, and environmental exposure.⁹

Depression, suicidal behavior and anxiety has also been described in atopic dermatitis patients. Whether it is due to the constant itch, sleep loss or lack of social life is unknown and the association may also be bidirectional since psychological stress is also known to induce AD symptoms.¹⁰

All of these results suggest to the clinician that although the main symptoms of the atopic dermatitis patient is from the skin, care and attention to the patients physical and psychological health must be part of any dermatological consultation.

REFERENCES

1. Schneider L, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol* 2016;33:388-98.
2. Vestergaard C, Deleuran M in *Filaggrin Molecules in Health and Disease*, Thyssen JP, Maibach H, Eds. Springer, Marlon, NJ, 2014.
3. Simpson EL, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.
4. Riis JL, et al., Hospital-diagnosed atopic dermatitis and long-term risk of myocardial infarction: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2016;6, e011870.
5. Hjuler KF, et al. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2016.
6. Andersen YM, et al. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:310-12 e313.
7. Legendre L, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
8. Deleuran M, Vestergaard C, Volund A, Thestrup-Pedersen K. Topical Calcineurin Inhibitors, Topical Glucocorticoids and Cancer in Children: A Nationwide Study. *Acta Derm Venereol* 2016.
9. Nygaard U, Riis JL, Deleuran M, Vestergaard C. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Atopic Dermatitis: An Appraisal of the Current Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29:181-8.
10. Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol* 2015;135:3183-6.

De toegevoegde waarde van het bepalen van specifiek IgE en plakproeven bij constitutioneel eczeem

M.L.A. Schuttelaar

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

*Correspondentieadres:
Dr. M.L.A. Schuttelaar
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl*

Constitutioneel eczeem is een jeukende, chronisch recidiverende inflammatoire dermatose. De prevalentie in jong volwassenen varieert van 2 tot 5%. Bij kinderen zijn prevalenties tot 20% beschreven.¹ Constitutioneel eczeem wordt gekenmerkt door een huidbarrière-disfunctie en een immuundisregulatie.

Het treedt vaak op bij individuen met een genetische predispositie. Allergenen zijn mogelijk van invloed op het ontstaan en beloop van het eczeem. De toegevoegde waarde van het bepalen van specifiek-IgE voor inhalatieallergenen en het doen van plakproeven bij constitutioneel eczeem worden besproken.

TOEGEVOEGDE WAARDE VAN HET BEPALEN VAN SPECIFIEK-IGE

Bij 70-80% van de patiënten met constitutioneel eczeem is sprake van verhoogde serumspecifieke IgE-waarden voor inhalatieallergenen en voedselallergenen.¹ Voor het aantonen van IgE-sensibilisatie wordt in de praktijk gebruikgemaakt van huidpriktesten en serologisch IgE-onderzoek.² Indien patiënten gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt (*Dermatophagoides pteronyssinus* en/of

Dermatophagoides farinae), zou blootstelling aan huisstofmijt via de huid of via inhalatie het constitutioneel eczeem mogelijk kunnen verergeren. In enkele experimentele studies werd het effect van blootstelling aan huisstofmijt via inhalatie onderzocht door middel van bronchiale inhalatieprovocatie met het allergeen. Tupker et al. publiceerden dat inhalatie met huisstofmijt bij voor huisstofmijt allergische patiënten met constitutioneel eczeem het eczeem verergerde, vooral bij patiënten die ook astma hadden.³ In een andere experimentele studie werd het effect van huisstofmijt inhalatieprovocatie onderzocht bij patiënten met atopisch vesiculeus handeczeem die gesensibiliseerd waren voor huisstofmijt. 83% van deze patiënten had tevens een voorgeschiedenis van constitutioneel eczeem. Huisstofmijtinhalatie gaf toename van blaasjes, vooral bij patiënten die een late astmareactie hadden.⁴ Onderzoeken naar huisstofmijtreductie (bijvoorbeeld door middel van matrashoezen) op de ernst van het eczeem laten echter veelal geen effect zien. Op basis van een cochrane review werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor huisstofmijtreductie bij de behandeling van constitutioneel eczeem.⁵ Werfel et al. deden onderzoek bij patiënten met constitutioneel eczeem die gesensibiliseerd waren voor graspollen.⁶ Het optreden van huidreacties bij een verblijf in een ruimte met graspollen in de lucht werd vergeleken met het optreden van huidreacties bij een verblijf in schone lucht. Blootstelling aan graspollen induceerde een significante verergering van het eczeem, vooral aan de huid die was blootgesteld aan de lucht.⁶ Een andere, prospectieve, studie werd gedaan naar de invloed van berkenpollen in de buitenlucht op de ernst van constitutioneel eczeem.⁷ Er waren aanwijzingen dat het eczeem van gesensibiliseerde patiënten minder goed herstelde na het pollenseizoen in vergelijking met het eczeem van niet-gesensibiliseerde patiënten. Een cochrane review naar het effect van allergeenspecifieke immunotherapie als behandeling van constitutioneel eczeem toonde dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit daarvan.⁸

Patiënten met constitutioneel eczeem willen soms onderzocht worden op IgE-sensibilisatie omdat ze hopen dat vermindering van allergenen een gunstig effect zal hebben op het eczeem. Routinematig bepalen van specifiek IgE-inhalatieallergenen lijkt echter niet zinvol te zijn. Bovendien is de klinische relevantie van IgE-sensibilisatie op het eczeem lastig te bepalen. In individuele patiënten met constitutioneel eczeem is het mogelijk dat inhalatieallergenen van invloed kunnen zijn op het eczeem als daar bij de anamnese een duidelijke verdenking op is.

TOEGEVOEGDE WAARDE VAN PLAKPROEVEN

Contactallergie is een vertraagd-type (IV) overgevoeligheidsreactie veroorzaakt door blootstelling van de huid aan allergenen. Het vaststellen van contactallergie vindt plaats door middel van epicutane aller-

gietesten (plakproeven). Een positieve plakproefreactie laat echter alleen zien dat een patiënt een type IV-sensibilisatie heeft voor een allergeen en is niet altijd een relevante indicator voor allergisch contacteczeem. Allergisch contacteczeem treedt op indien de blootstelling aan het allergeen bij een gesensibiliseerd persoon de individuele drempel van elicitatie overschrijdt.^{9,10}

De mate van blootstelling, bepaald door dosis en duur van blootstelling, is de belangrijkste exogene factor die bepaalt of iemand gesensibiliseerd wordt.¹¹ Onafhankelijk van blootstelling, lijkt er ook een zekere mate van interindividuele variabiliteit in de gevoeligheid te zijn om een contactallergie te ontwikkelen. Er zijn aanwijzingen dat er een genetische basis is voor deze variabiliteit.¹¹ Patiënten met constitutioneel eczeem lijken zowel een verhoogd als verlaagd risico te hebben op het ontwikkelen van een contactallergie.

Factoren die het risico om gesensibiliseerd te worden bij constitutioneel eczeem verhogen zijn onder andere de verstoorde huidbarrière en bacteriële kolonisatie van het eczeem.¹² Door de verstoorde huidbarrière kunnen allergenen gemakkelijker in de huid penetreren en een contactallergie induceren. Mutaties in het filaggrinegen (*FLG*) zijn sterk geassocieerd met constitutioneel eczeem, geven een verminderde hydratatie van de huid, een toegenomen transepidermaal waterverlies en pH, en dragen bij aan de verstoorde huidbarrière.¹³ T-helper (Th)2-inflammatie bij constitutioneel eczeem vermindert de expressie van filaggrine in de huid en draagt daardoor bij aan de verminderde huidbarrière. Naast het effect van filaggrine op de huidbarrière lijken dragers van een filaggrinemutatie mogelijk meer gevoelig te zijn voor het ontwikkelen van een contactallergie voor nikkel. Dit zou verklaard kunnen worden doordat histidinerijke filaggrine-eiwitten sterk aan nikkel binden. Bij het ontbreken of verminderd aanwezig zijn van filaggrine kan penetratie van nikkel in de huid gemakkelijker plaatsvinden.¹⁴ Ook werd in een studie gevonden dat trivalente chroomionen gemakkelijker penetreren in filaggrinedeficiënte huid.¹⁵ Een veranderde bacteriële kolonisatie in individuen met constitutioneel eczeem, zou mogelijk het risico op het ontstaan van een contactallergie kunnen vergroten. Lipopolysacharide (LPS, een bacteriële endotoxine) is een component van de celwand van gramnegatieve bacteriën, die het aangeboren afweersysteem kan activeren, via bindingen van LPS aan Toll-like receptoren (TLR), waardoor de sensibilisatiefase van contactallergie gefaciliteerd kan worden.¹² *Staphylococcus aureus*-kolonisatie bij constitutioneel eczeem zorgt onder andere voor de secretie van stafylokokkenexotoxine B. Dit superantigeen richt zich ook op de TLR.¹²

Een reden waarom patiënten met constitutioneel eczeem minder gevoelig zouden zijn voor het ontwikkelen van een contactallergie is het verschil in

het Th-celprofiel. Constitutioneel eczeem wordt voornamelijk gekenmerkt door een Th2-celprofiel, vooral in de acute fase, met additionele betrokkenheid van Th1-, Th17- en Th22-cellen in de chronische fase. Contactallergie wordt voornamelijk gekenmerkt door een Th1/type 1-cytotoxische T-cel (Tc1) respons, hoewel er ook Th2-, Th17- en Th22-cellen kunnen worden geactiveerd. Er wordt gedacht dat deze twee verschillende immuunresponsen in constitutioneel eczeem en contactallergie in oppositie met elkaar zijn. Experimentele studies suggereren dat patiënten met ernstig constitutioneel eczeem moeilijker te sensibiliseren zijn dan patiënten met mild constitutioneel eczeem of gezonde controleproefpersonen.¹⁶

Plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem kunnen noodzakelijk zijn om aan te tonen dat een contactallergie bijdraagt aan het huidbeeld, met name indien er op basis van de anamnese aanwijzingen zijn voor blootstelling aan allergenen. Verdere indicaties om plakproeven uit te voeren zijn: eczeem dat verergert of waarbij de distributie verandert, of onvoldoende respons vertoont op behandeling met topicale therapie. Ook als de lokalisatie van het eczeem suggestief is voor allergisch contacteczeem zijn plakproeven geïndiceerd. Hierbij moet gedacht worden aan eczeem dat vooral voorkomt op het hoofd en de nek, of ter plaatse van de oogleden, peri-oraal (inclusief cheilitis), en indien sprake is van hand- of voetbetrokkenheid.¹⁷ Andere indicaties voor plakproeven bij constitutioneel eczeem zijn werkgerelateerd handeczeem en het ontstaan van eczeem in de adolescentie of op volwassen leeftijd.^{17,18}

Er zijn meerdere aandachtspunten bij het doen van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem. Allereerst de verhoogde kans op irritatieve reacties ten opzichte van de algemene plakproefpopulatie, die onterecht als een positieve reactie geïnterpreteerd zouden kunnen worden. Hierop moet men vooral bedacht zijn bij plakproefreacties op metalen, parfumgrondstoffen, formaldehyde, lanoline, en eigen rinse-offproducten die onvoldoende verdund zijn. Verschillende allergenen zijn tegelijkertijd ook enigszins irritatief indien onder occlusie aangebracht zoals bij het doen van plakproeven. Het is bekend dat de huid van patiënten met constitutioneel eczeem gevoeliger is voor irritatieve stoffen dan de huid van individuen zonder constitutioneel eczeem. Dit verklaart de verhoogde kans op irritatieve plakproefreacties bij patiënten met constitutioneel eczeem. Verder kan bij een positieve plakproefreactie het typische 'crescendo'-patroon tussen de dag 2- en dag 3-aflezing minder duidelijk zijn bij patiënten met constitutioneel eczeem.¹⁹ Patiënten met therapieresistent ernstig constitutioneel eczeem worden tegenwoordig steeds vaker behandeld met orale immunosuppressiva. Dat is ook de groep waarbij je plakproeven zou willen doen. Plakproeven kunnen echter onbetrouwbaar zijn bij patiënten die orale immunosuppressiva

Tabel 1. Aandachtspunten bij het doen van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem.

<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde kans op irritatieve reacties, in het bijzonder bij het testen van metalen, parfumgrondstoffen, formaldehyde, lanoline en eigen rinse-off producten die onvoldoende verdund zijn.¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Het typische 'crescendo'-patroon tussen dag 2 en dag 3 aflezing is minder duidelijk.¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva kan leiden tot vals-negatieve reacties.^{20,21,22}

gebruiken; er is een verhoogde kans op fout-negatieve uitslagen.²⁰ Een mogelijkheid is om plakproeven uit te voeren nadat de immunosuppressiva gestaakt zijn. Indien men stopt voorafgaand aan de plakproeven, dient men rekening te houden met een wash-outperiode. Recent verscheen de richtlijn voor het uitvoeren van plakproeven van de European Society of Contact Dermatitis. Deze richtlijn geeft een globaal advies ten aanzien van de wash-outperiode van orale immunosuppressieve medicatie om invloed op het resultaat van de plakproeven te voorkomen: vijf keer de halfwaardetijd van het medicijn.⁹ In de praktijk is het vaak niet mogelijk om te stoppen met immunosuppressiva omdat het eczeem na stoppen verergert en plakproeven vanwege de aanwezigheid van eczeem op de rug niet meer uitvoerbaar zijn, of omdat de medicijnen worden gebruikt voor andere ziekten. Immunosuppressiva moeten niet als absolute contra-indicatie voor plakproeven worden gezien. Positieve plakproefreacties kunnen optreden onder gebruik van immunosuppressiva, ofschoon het aantal en de sterkte van de reacties afneemt, zoals aangetoond is in een studie waarbij getest werd tijdens gebruik van 20 mg prednisolon per dag.^{21,22}

Samenvattend dienen plakproeven overwogen te worden bij constitutioneel eczeem dat onvoldoende reageert op topicale therapie; bij een atypische of veranderde distributie van het eczeem, of een patroon dat suggestief is voor allergisch contacteczeem; en bij een eczeem dat begint in de adolescentie of op volwassenleeftijd. Plakproeven dienen bij voorkeur verricht te worden voor start van orale immunosuppressiva. Een aandachtspunt bij het uitvoeren van plakproeven is de verhoogde kans op irritatieve reacties.

LITERATUUR

1. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. EITFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
2. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016;71:1540-51.
3. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, Meer JB van der. Induction of atopic dermatitis by

- inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
4. Schuttelaar ML, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis* 2013;68:76-85.
 5. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008426.
 6. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:96-103.e9.
 7. Folster-Holst R, Galecka J, Weissmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:539-48.
 8. Tam H, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008774.
 9. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
 10. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:491-7.
 11. Dittmar D, Schuttelaar ML. Immunology and genetics of tumor necrosis factor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2017 Mar 16. doi: 10.1111/cod.12769.
 12. Thyssen J, McFadden J, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;69:28-36.
 13. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010;65:911-8.
 14. Ross-Hansen K, Østergaard O, Tanassi JT, et al. Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis. *J Invest Dermatol* 2014;134:1164.
 15. Kubo A, Ishizaki I, Kubo A, et al. The stratum corneum comprises three layers with distinct metal-ion barrier properties. *Sci Rep* 2013;3:1731.

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

SAMENVATTING

Enkele experimentele studies tonen aan dat inhalatie-allergenen een relevante trigger zouden kunnen zijn bij patiënten met constitutioneel eczeem. Bij gesensibiliseerde patiënten is verergering van de huidafwijkingen beschreven na inhalatie of huidcontact met deze allergenen. Er is echter onvoldoende bewijs dat reductie van blootstelling tot verbetering van het eczeem leidt. Routinematig bepalen van specifiek IgE-inhalatieallergenen lijkt niet zinvol te zijn. Bovendien, is de klinische relevantie van IgE-sensibilisatie op het eczeem lastig te bepalen. Plakproeven bij constitutioneel eczeem kunnen noodzakelijk zijn om uit te sluiten dat een allergisch contacteczeem bijdraagt aan het huidbeeld. Indicaties voor plakproeven zijn onder andere: verergering van eczeem, onvoldoende respons op topicale therapie, een atypische distributie van het eczeem, en het ontstaan van eczeem in de adolescentie of op volwassen leeftijd. Een aandachtspunt bij het uitvoeren van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem is de verhoogde kans op irritatieve reacties.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – diagnostiek – IgE-screening – allergisch contacteczeem – contact allergie – plakproeven

SUMMARY

Some experimental studies indicate that inhalant allergens may be relevant trigger factors in atopic dermatitis patients. Worsening of skin symptoms after inhalation or skin contact have been described in sensitized patients. However, there is insufficient evidence that reducing of exposure leads to improvement of eczema. Routine testing of specific IgE to inhalant allergens does not seem meaningful. Moreover, it is difficult to determine the clinical relevance. Patch testing in atopic dermatitis can be necessary in order to exclude a contributing allergic contact dermatitis. Indications for patch testing include worsening of eczema, insufficient response to topical therapy, an atypical distribution, and the occurrence of eczema in adolescence or adulthood. A pitfall in patch testing atopic dermatitis patients is the increased risk of irritant reactions.

KEYWORDS

atopic dermatitis – diagnostics – IgE-screening – allergic contact dermatitis – contact allergy – patch testing

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Biologicals bij constitutioneel eczeem

M.S. de Bruin-Weller

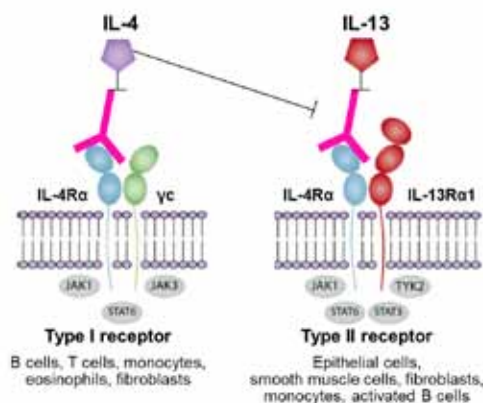
Dermatoloog, Nationaal Expertise Centrum voor Constitutioneel Eczeem, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

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

In de afgelopen decennia is er maar weinig vooruitgang geboekt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). De introductie en registratie van ciclosporine-A (CsA) voor de behandeling van patiënten met ernstig CE betekende een doorbraak in de jaren negentig. Echter ondanks de hoopgevende resultaten uit de eerste studies, is er nooit uitgebreid onderzoek gedaan naar langetermijneffectiviteit en veiligheid van dit middel bij CE. Nog minder onderzoeksresultaten zijn er van de andere, off-label voorgeschreven orale immunosuppressieve/immunodulerende behandelingen bij CE, zoals azathioprine, methotrexaat en mycofenolzuur. Het betreft slechts enkele studies in kleine patiëntengroepen en vaak korte behandelduur.¹ Recente drug survival studies uit de dagelijkse praktijk laten zien dat de behandeling met de gangbare immunosuppressieve/immunomodulerende middelen gepaard gaan met hoge uitval in verband met ineffectiviteit en bijwerkingen.²⁻⁴ In 2014 verscheen een overzicht van eerste pogingen met verschillende biologicals bij CE. Studies met anti-CD20, anti-IL5, anti-IgE, anti-TNF-alfa en anti-IL6-receptorantagonist bleken weinig hoopvol.⁵

DUPILUMAB BIJ CE: OVERZICHT VAN STUDIERESULTATEN

In 2014 verscheen de eerste publicatie van dupilumab bij de behandeling van CE in the New England Journal of Medicine.⁶ Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de interleukine-4-receptor alfa, resulterend in een remming van IL4 en IL13 (figuur 1). Deze Th2-cytokines spelen een belangrijke rol bij diverse allergische aandoeningen, zoals astma en CE.^{6,7} In twee korte studies van vier weken resulteerde behandeling met dupilumab monotherapie in een snelle, dosisafhankelijke verbetering van alle klinische uitkomstmaten, biomarkerlevels en het transcriptoom. De resultaten werden gereproduceerd in een twaalfweekse studie: 85% van de patiënten in de dupilumabgroep haalde de EASI50 (50% reductie in EASI) vergeleken met 35% in de placebogroep. Dupilumab resulteerde ook in een snelle en sterke reductie van de jeukscore. In een grote multicenter fase 2b-studie met 380 volwassen CE-patiënten (EASI 29,4-33,8; SCORAD 65,0-68,5) werden verschillende doses dupilumab (300 mg 1x/week, 300 mg 1x/2 weken, 200 mg 1x/2 weken, 300 mg 1x/4 weken en 100 mg 1x/4 weken) vergeleken met placebo.⁸ Na zestien weken was er een reductie van de EASI van respectievelijk 74%, 68%, 65%, 64%, 45% en 18%. Significante verbetering ten opzichte van placebo werd al gezien na een week. Klinisch relevante daling van de EASI (EASI50) werd bereikt bij respectievelijk 83%, 78%, 62%, 71%, 45% en 30%. Er was geen significant verschil tussen de laagstedosisgroep (100 mg/4 weken) en placebo. Alle andere klinische uitkomstmaten (EASI75, EASI90, IGA 0-1, SCORAD, aangedaan oppervlak) verbeterde significant in alle dupilumabgroepen vergeleken met de placebogroep. Ook was er een snelle en sterke reductie van de jeukscore in alle behandelgroepen zichtbaar. De kwaliteit-van-levenscore liet een significante dosisafhankelijke verbetering zien in de behandelgroepen versus placebo, met uitzondering van de laagstedosisgroep. De bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar tussen de dupilumabgroepen en de placebogroepen: de meest voorkomende bijwerking was nasopharyngitis. Aangezien de meest consistente verbetering werd gezien bij duplumab 300 mg 1x/week en dupilumab 300 mg 1x/2 weken, zijn deze



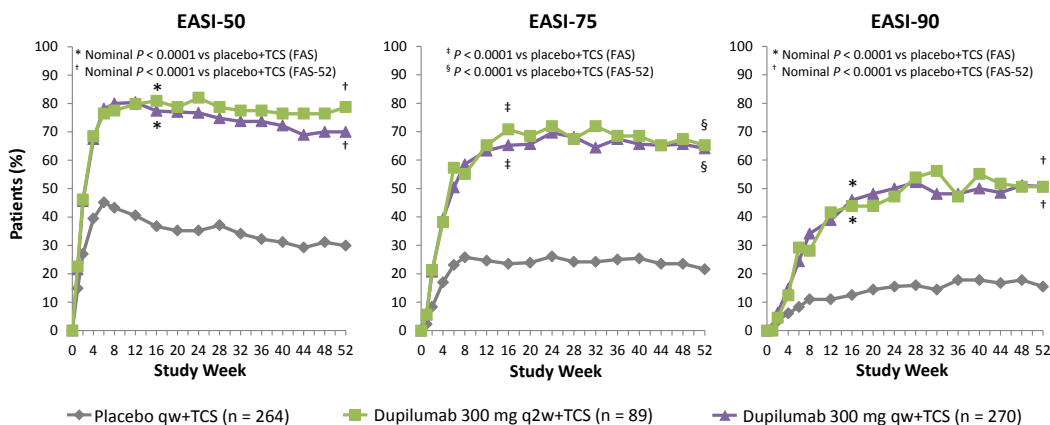
Figuur 1. Schematische weergave van de werking van dupilumab.

twee dosisregimes verder onderzocht in fase 3-trials. In twee parallel uitgevoerde gerandomiseerde dubbelblind, placebogecontroleerde fase 3-trials met respectievelijk 671 en 708 patiënten met matig tot ernstig CE en onvoldoende respons op lokale steroïden, resulteerde dupilumab monotherapie (300 mg 1x/week en 300 mg 1x/2 weken) in een significante verbetering van alle klinische scores, jeukklachten, slaapstoornissen, symptomen van angst of depressie en kwaliteit van leven ten opzichte van placebo.⁹ De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een IGA-score van 0 of 1 (geen eczeem of bijna geen eczeem) of een reductie van twee of meer punten in de IGA-score op week 16. Dit werd bereikt bij 36-38% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/2 weken en 36-37% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/week (placebogroep 8-10%; $p < 0,001$). Een reductie van 50% in EASI werd bereikt bij 61-69 % patiënten in de dupilumabgroepen (placebogroepen 22-25%); EASI75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumabgroepen vergeleken met 12-15% in de placebogroepen. Er was geen significant verschil tussen de beide dosisregimes. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar in dupilumab- en placebogroepen. Alleen conjunctivitis klachten en lokale reacties op injecties werden frequenter gezien in de dupilumabgroepen vergeleken met de placebogroepen. Recent zijn de resultaten van een lange termijn fase 3-studie met dupilumab gepresenteerd. In deze studie wordt effectiviteit en veiligheid van dupilumab in combinatie met lokale corticosteroiden onderzocht in een 52-weekse studie bij 740 patiënten met matig tot ernstig CE. Figuur 2 laat het aanhoudende significante effect van dupilumab ten opzichte van placebo zien op EASI 50, EASI 75 en EASI 90 (figuur 2). Daarnaast is er recent een studie afgerond in een groep CE-patiënten die eerder bijwerkingen of ineffectiviteit vertoonden op CsA of bij wie CsA gecontra-indiceerd was. De resultaten van deze studie worden eveneens verwacht in 2017 en zijn van belang voor registratie van dupilumab in

Europa. Alle patiënten die deelgenomen hebben in de verschillende dupilumabstudies kregen de mogelijkheid deel te nemen aan de Open Label Extensie studie. Deze studie, waar momenteel ruim 2600 patiënten aan deelnemen, kan op korte termijn aanvullende informatie opleveren over langetermijnveiligheid en -effectiviteit van dupilumab.

PLAATS VAN DUPLIMAB BIJ DE BEHANDELING VAN MATIG TOT ERNSTIG CE VANAF 2018

Dupilumab is het eerste biological voor patiënten met CE, waarbij effectiviteit en veiligheid is aangetoond in een uitgebreid fase 3-programma. Dit nieuwe middel betekent een belangrijke doorbraak bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE, die niet goed gecontroleerd kunnen worden met een veilige onderhoudsbehandeling van lokale corticosteroiden eventueel in combinatie met lichttherapie. Gezien het feit dat CsA geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig CE in de meeste Europese landen, wordt het label van dupilumab vermoedelijk: patiënten met matig tot ernstig CE die eerder bijwerkingen of ineffectiviteit vertoonden op CsA of bij wie CsA gecontra-indiceerd is. Echter, gezien het feit dat niet alle dermatologen in Nederland regelmatig CsA voorschrijven bij matig-tot ernstig CE, maar eerder kiezen voor off-labelmiddelen als methotrexaat en azathioprine, zal vanuit de domeingroep eczeem en allergie dit jaar een voorstel komen betreffende de plaats van dupilumab binnen de systemische immunosuppressieve behandeling van CE. Dit zal samengaan met een herziening van het hoofdstuk systemische immunosuppressieve behandeling bij CE uit de Nederlandse *Richtlijn constitutioneel eczeem*. Tevens wordt dit punt verder uitgewerkt binnen de European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD) van de EADV. Registratie van dupilumab in Nederland wordt verwacht in 2018; de registratie in de Verenigde Staten wordt verwacht in 2017.



Figuur 2. Effect van dupilumab op EASI 50, EASI 75 en EASI 90 in een 52-weekse studie. (gepresenteerd op congres van de American Academy of Dermatology (AAD), Orlando maart 2017)

KUNNEN WE BINNENKORT MEER BIOLOGICALS VERWACHTEN VOOR DE BEHANDELING VAN MATIG TOT ERNSTIG CE?

Ten tijde van het schrijven van dit artikel (februari 2017) zijn er nog geen resultaten van fase 2- of 3-studies met andere biologicals gepubliceerd. Fase 2-studies met anti-IL13 zijn inmiddels afgerond;¹⁰ de resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Recent is een single-dose fase 1-studie gepubliceerd met een monoclonaal antilichaam gericht tegen IL31.¹¹ In deze gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie werden 80 gezonde vrijwilligers en 36 patiënten met CE geïnccludeerd. In de groep CE-patiënten die behandeld werd met anti-IL31 (N = 27) trad een daling op van de jeukscore van circa 50% na 4 weken, vergeleken met 20% daling in de placebogroep (N = 9). Ook trad er een duidelijke verbetering op van het slaappatroon. In de groep behandeld met anti-IL31 trad tevens een vermindering op van het gebruik van lokale corticosteroiden. Zeer recent is een fase 2-studie gepubliceerd: Twaalf weken behandeling met nemolizumab (N = 264) resulteerde in een significante reductie van de jeukscore in alle dosis groepen (-43,7%, -59,8%, -63,1%, versus -20,9% in placebogroep). De daling van de EASI-score in de drie dosis groepen was respectievelijk -23,0%, -42,3%, -40,9%, versus -26,6% in de placebogroep.¹²

LITERATUUR

1. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;133:429-38.
2. Schaft J van der, Politiek K, Reek JM van den, Christoffers WA, Kievit W, Jong EM de, et al. Drug survival for cyclosporine A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.

3. Schaft J van der, Politiek K, Reek JM van den, Kievit W, Jong EM de, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
4. Politiek K, Schaft J van der, Coenraads PJ, Bruin-Weller MS de, Schuttelaar ML. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3
5. Simon E, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:46-55.
6. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
7. Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300.
8. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ. The Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
10. <https://clinicaltrials.gov>
11. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shimamoto M, Hanada R, Matsuki S. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016;174:296-304.
12. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al.; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-35.

SAMENVATTING

In de afgelopen decennia is er weinig vooruitgang geboekt bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE). Orale immunosuppressiva zoals ciclosporine A (CsA), azathioprine, methotrexaat en mycophenolzuur worden regelmatig toegepast, echter een groot deel van de patiënten stopt deze middelen vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. In 2014 verschenen de eerste resultaten van een fase 1-studie met dupilumab, een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4-receptor, bij patiënten met matig tot ernstig CE. Dupilumab resulteerde in een snelle en sterke reductie van het eczeem en de jeukklachten. Hierna volgde een uitgebreid fase 2b- en 3-programma, waarbij ruim 2500 matig tot ernstige CE-patiënten geïnccludeerd zijn. In twee parallel uitgevoerde gerandomiseerde dubbelblind, placebogecontroleerde fase 3-trials (n= 1379 patiënten) bij patiënten met matig tot ernstig CE en onvoldoende respons op lokale

steroiden, resulteerde dupilumab monotherapie in een reductie van 50% in EASI-score bij 61-69% van de patiënten (placebogroepen 22-25%); EASI 75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumabgroepen vergeleken met 12-15% in de placebogroepen. De resultaten van een langetermijnstudie met dupilumab (52 weken, in combinatie met lokale corticosteroiden) laten een aanhoudend significant effect zien op alle uitkomstmaten. De resultaten van studie bij patiënten die eerder bijwerkingen/ineffectiviteit of een contra-indicatie voor CsA hadden, worden op korte termijn verwacht.

Recent zijn fase 1- en 2-studies uitgevoerd met monoklonale antilichamen gericht tegen IL-13 en IL-31. De eerste resultaten van de studies met anti-IL31 zijn inmiddels gepubliceerd en laten significante effecten zien op jeuk- en slaapklachten bij patiënten met CE.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – biologisch – dupilumab

SUMMARY

In the past decennia systemic immunosuppressive treatment options in moderate to severe atopic dermatitis (AD) were limited. Oral immunosuppressive drugs, such as cyclosporine A (CsA), azathioprine, methotrexate and mycophenolic acid are used regularly, however a high percentage of patients discontinue treatment due to inefficacy and/or side effects.

In 2014 the first results of a phase I trial with dupilumab, a fully-human monoclonal antibody directed against the interleukin-4 receptor, in the treatment moderate to severe AD, were published. Dupilumab resulted in a rapid and a strong reduction of eczema and pruritus.

An extensive phase 2 /3 dupilumab study was conducted, involving more than 2500 patients with moderate to severe AD.

In 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials including 1379 patients with moderate-to-severe AD and inadequate response to topical medications, dupi-

lumab monotherapy resulted in a 50% reduction of EASI score in 61-69% of the patients (placebo groups 22-25%); EASI 75 was reached in 44-52% in the dupilumab groups compared to 12-15% in the placebo groups. The results of long-term treatment with dupilumab (52 weeks, concomitant treatment with topical steroids) show a consistent significant effect on all outcome measures. The results of a study including patients with a history of failure of CsA treatment (side effects or inefficacy) or with contra-indication to CsA treatment are expected shortly.

Recently phase 1 and 2 studies with monoclonal antibodies directed against IL-13 and IL-31 were performed. The first results of IL-31 treatment are published and show a significant effect on pruritus and sleep disturbances in AD patients.

KEYWORDS

atopic dermatitis – biologics – dupilumab

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme – consultant; AbbVie, Anacor, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme – advisory board member; AbbVie, Novartis, Glaxo, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Roche, Sanofi Genzyme – principal investigator.

Leukoplakie van het mondslijmvlies

E.H. van der Meij,¹ J.G.A.M. de Visscher²

¹ MKA-chirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

² MKA-chirurg-oncoloog, afdelingen Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden en VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. E.H. van der Meij

Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
Medisch Centrum Leeuwarden

Postbus 888

8901 BR Leeuwarden

Telefoon: 058-286 6994

E-mail: erik.van.der.meij@znb.nl

De term leukoplakie van het mondslijmvlies wordt gebruikt als een klinische diagnose voor een overwegend witte slijmvliesafwijking die niet direct als een andere witte, definieerbare afwijking van het slijmvlies kan worden herkend.¹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen een voorlopige en een definitieve diagnose leukoplakie. Van een voorlopige

diagnose leukoplakie wordt gesproken wanneer een overwegend witte mondslijmvliesafwijking klinisch niet gediagnosticeerd kan worden als een andere bekende witte afwijking. Het nemen van een biopsie is dan vereist. Een definitieve diagnose leukoplakie wordt gesteld nadat mogelijke oorzakelijke factoren zijn geëlimineerd en de afwijking niet is verdwenen en/of histopathologisch onderzoek heeft uitgewezen dat de afwijking niet een andere specificeerbare slijmvliesafwijking betreft.

PREVALENTIE

Vanwege het ontbreken van epidemiologische studies naar witte afwijkingen van het mondslijmvlies is de prevalentie van leukoplakie in Nederland niet bekend. Vermoedelijk bedraagt dit minder dan 0,2 procent wereldwijd. De geslachtsverdeling varieert sterk per land waarbij veelal een voorkeur wordt waargenomen voor het mannelijk geslacht. Leukoplakische veranderingen komen voor vanaf het dertigste levensjaar, met een piekincidentie boven het vijftigste levensjaar.

ETIOLOGIE

Hoewel leukoplakie ook voorkomt bij patiënten die nooit hebben gerookt, wordt tabaksgebruik gezien als de belangrijkste etiologische factor. Meer dan 80% van de patiënten met leukoplakie rookt. Bij staken van tabaksgebruik kan een deel van de leukoplakieën verdwijnen of kleiner worden, vooral gedurende het eerste jaar.

KLINISCHE ASPECTEN

Leukoplakie manifesteert zich meestal als een solitaire, scherp begrensde, witte verandering van het mondslimvlies. Soms is sprake van multipele, meer diffuse afwijkingen. Er bestaat een voorkeur voor het voorkomen op het wangslimvlies, de tongranden en de mondbodem, maar leukoplakie kan ook op andere plaatsen in de mondholte voorkomen. Leukoplakieën kunnen klinisch onderverdeeld worden in homogene leukoplakie en niet-homogene leukoplakie. Een homogene leukoplakie wordt gedefinieerd als een overwegend witte, vlakke, gladde en egale afwijking. De term homogeen verwijst hier dan ook naar zowel homogeniteit van kleur als van het oppervlak. De afwijking is meestal asymp-



Figuur 1. Homogene leukoplakie van de voorste mondbodem.



Figuur 2. Niet-homogene leukoplakie op de overgang mondholte en orofarynx.

tomatisch (figuur 1). Onder een niet-homogene leukoplakie wordt een onregelmatige, niet-vlakke, overwegend witte of deels witte en deels rode afwijking verstaan. In het laatste geval wordt ook wel gesproken van erytroleukoplakie (figuur 2). Bij een geheel rode afwijking spreekt men van erytroplakie. Niet-homogene leukoplakie kan, in tegenstelling tot homogene leukoplakie, gepaard gaan met milde klachten zoals lokale pijn en irritatie.

HISTOPATHOLOGISCHE ASPECTEN

Omdat klinisch niet kan worden ingeschat wat zich op histopathologisch niveau afspeelt, ook bij een kleine, ogenschijnlijke onschuldige, homogene leukoplakie, moet een proefexcisie worden uitgevoerd. Kleine laesies, tot ongeveer 1 cm, kunnen in zijn geheel worden verwijderd. Verschillende proefexcisies zijn geïndiceerd bij grote, diffuse of multipele leukoplakieën. In geval van een niet-homogene leukoplakie wordt een proefexcisie genomen uit het meest suspecte gebied: het betreft meestal gebieden met rode veranderingen. Door histopathologisch onderzoek kan een eventuele andere, definieerbare witte afwijking worden uitgesloten of aangetoond. Het histopathologische beeld van leukoplakie kan variëren van hyperkeratose met of zonder epitheel-dysplasie tot een invasief plaveiselcelcarcinoom. De mate van epitheel-dysplasie wordt onderverdeeld in geringe, matige en ernstige dysplasie. De graad van dysplasie geeft de mate van veranderingen aan van het epitheel in de richting van een zich ontwikkelend plaveiselcelcarcinoom.

BIOLOGISCHE RISICOMARKERS

Het gebruik van biologische risicomarkers heeft meer inzicht gegeven in de onderliggende mechanismen van transformatie van dysplastische laesies tot het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom, maar heeft nog geen vaste plaats in de dagelijkse praktijk.

MALIGNIE ONTAARDING

Leukoplakie van het mondslimvlies wordt beschouwd als een potentieel maligne aandoening, omdat de kans dat vanuit een leukoplakie een plaveiselcelcarcinoom ontstaat, sterk verhoogd is vergeleken met het ontstaan van een maligniteit vanuit normaal mondslimvlies. Ongeveer 20 tot 50 procent van de mondholtecarcinomen is omgeven door leukoplakisch veranderd slijmvlies, wat suggereert dat het plaveiselcelcarcinoom mogelijk in veel gevallen voorafgegaan is door leukoplakisch veranderd slijmvlies. Daarnaast kunnen bij patiënten met een mondholtecarcinoom elders in de mondholte vaak leukoplakische veranderingen worden gevonden. Van alle leukoplakieën ontaardt ongeveer 2% per jaar in een plaveiselcelcarcinoom. Statistisch gezien bestaat een verhoogde kans op maligne ontanding van een leukoplakie bij 1) vrouwen, 2) afwezigheid van rookgewoonten, 3) niet-homogene leukoplakie, 4) aanwezigheid van epitheel-dysplasie, 5) langdurige

aanwezigheid van de leukoplakie, 6) lokalisatie in de mondbodem en op de tongranden, 7) grootte > 200 mm² en 8) DNA-aneuploidie. Van alle kenmerken van leukoplakie is de aanwezigheid van epitheel-dysplasie de belangrijkste risicofactor voor maligne ontaarding. De verhoogde kans op maligne ontaarding bij voornoemde factoren betreft echter een statistisch verhoogde kans en laat zich daarom in de praktijk bij de individuele patiënt moeilijk bepalen.³

BEHANDELING

Onafhankelijk van de eerder genoemde factoren die statistisch gezien een verhoogde kans geven op een maligne ontaarding, zal de patiënt bij een definitieve diagnose leukoplakie doorgaans worden geadviseerd de leukoplakie te laten verwijderen, mede omdat in de tijd het biologische gedrag en de klinische waarneembare veranderingen vaak moeilijk zijn in te schatten of op gestandaardiseerde wijze zijn vast te leggen.⁴ Kleine leukoplakieën (tot ongeveer 2 cm) kunnen het beste worden geëxcideerd waarna het weefsel histopathologisch kan worden onderzocht. Bij grotere en zeker bij meer diffuse leukoplakieën kan het beste gebruik worden gemaakt van CO₂-laserbehandeling.² De afwijking kan hiermee zonder noemenswaardige littekenvorming worden verdampt. Het nadeel van CO₂-laserverdamping is dat de gehele afwijking niet beschikbaar is voor histopathologisch onderzoek. Vermeldenswaard hierbij is dat tot op heden nooit is aangetoond dat door verwijdering van de leukoplakie maligne ontaarding daadwerkelijk kan worden voorkomen. Anderzijds zal bij het niet behandelen van leukoplakie en een later daaruit ontstaan plaveiselcelcarcinoom altijd de vraag worden gesteld, waarom de leukoplakie niet is behandeld.⁵

SAMENVATTING

Leukoplakie van het mondslijmvlies is een potentieel maligne afwijking. Hiermee wordt bedoeld dat er een verhoogde kans is op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom. De term leukoplakie van het mondslijmvlies is een klinische diagnose voor een overwegend witte afwijking die niet direct als een andere witte, goed definieerbare afwijking van het slijmvlies kan worden herkend. Orale leukoplakie is meestal een asymptomatische slijmvliesafwijking die bij ongeveer 1% van de volwassen bevolking voorkomt. Tabaksgebruik wordt beschouwd als de belangrijkste etiologische factor. Van alle leukoplakieën ontaardt ongeveer 2% per jaar in een plaveiselcelcarcinoom. Een patiënt met een leukoplakie wordt meestal verwezen naar een MKA-chirurg die een biopsie verricht voor een definitieve histopathologische diagnose. De uitslag van het histopathologisch onderzoek, die kan variëren van hyperkeratose tot een invasief plaveiselcelcarcinoom, bepaalt de behandeling. Het verdient de voorkeur elke leukoplakie te verwijderen. Aansluitend zal de patiënt veelal langdurig worden gecontroleerd.

TREFWOORDEN

leukoplakie – mondslijmvlies - maligniteit

CONTROLE

Langdurige, regelmatige controle na een al of niet verwijderde leukoplakie is noodzakelijk omdat recidieven regelmatig optreden en nieuwe leukoplakieën zich kunnen ontwikkelen. Dit is zeker van toepassing bij uitgebreide, diffuse leukoplakieën waarbij gezien de omvang, geen behandeling heeft plaatsgevonden. Zoals in het voorgaande werd gemeld geeft verwijdering van de leukoplakie geen zekerheid dat zich in de toekomst geen maligniteit zal ontwikkelen. Controle geschiedt afhankelijk van de aanwezige risicofactoren met een tijdsinterval van drie tot zes maanden, mogelijk levenslang.

DANKWOORD

De auteurs danken de fotografen van het Medisch Centrum Leeuwarden voor de zorg die zij aan de afbeeldingen hebben besteed.

LITERATUUR

1. Waal I van der. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2015;20:685-92.
2. Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser : A systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:331-6.
3. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia : a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016;45:155-66.
4. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;29:CD001829.
5. Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia-to treat or not to treat ? *Oral Dis* 2016;22:494-7.

SUMMARY

Leukoplakia of the oral mucosa is a potentially malignant disorder, which means that there is an elevated risk of transformation into a squamous cell carcinoma. The term oral leukoplakia is a clinical diagnosis for a predominantly white lesion for which no other diagnosis for a well definable white lesion in the oral mucosa is immediately apparent. Oral leukoplakia is generally an asymptomatic disorder of the mucosa with a prevalence of less than 0.2 per cent in the adult population. Tobacco usage is considered to be the most important etiological factor. Malignant transformation into a squamous cell carcinoma occurs in about 2 per cent of patients per year. A patient with oral leukoplakia is generally referred to an oral and maxillofacial surgeon, who takes a biopsy for a definitive histopathological diagnosis. The outcome of the histopathological study, which may vary from hyperkeratosis to invasive squamous cell carcinoma, will determine the treatment. It is preferable that every leukoplakia is removed to reduce the risk of malignant transformation. Long term follow-up is indicated.

KEYWORDS

leukoplakia – oral – mucosa – malignancy

Update richtlijn actinische keratosen 2017

R.C. Beljaards¹, A. van der Sande²

*Werkgroepleden richtlijn actinische keratosen:
Pieter Buis, Jannes van Everdingen, Simone de Geer,
Robert van Leest, Arienne van Marion,
Vigfus Sigurdsson.*

- ¹ Dermatoloog, Huidziekenhuis Dermicis, Haarlem, voorzitter werkgroep AK
² Arts-onderzoeker, bureau NVDV, Utrecht, secretaris werkgroep AK

*Correspondentieadres:
Dr. Rob Beljaards
E-mail: r.beljaards@dermicis.nl*

Actinische keratosen zijn een veelvoorkomende huidafwijking. De prevalentie wordt in Nederland geschat op respectievelijk 49% en 28% voor mannen en vrouwen boven de 70 jaar.¹ Uit de DIS-data kan worden afgeleid hoeveel van deze patiënten uiteindelijk de spreekkamer van de dermatoloog bezoekt; daaruit blijkt dat bij 12,1% van de dermatologische patiënten de consultatie betrekking heeft op actinische keratosen.² Een deel van de patiënten met actinische keratosen zal uiteindelijk in het tijdsverloop een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelen. De schatting hoe groot dat risico is, wisselt sterk in diverse publicaties, in de meest betrouwbare studies varieert dit tussen de 0,075% en 0,53% voor een individuele laesie per jaar.^{3,4} Het is echter niet aangetoond dat het plaveiselcelcarcinoom zich altijd direct uit een actinische keratose ontwikkelt, en evenzo niet dat behandeling van actinische keratosen de kans op ontwikkeling van een plaveiselcelcarcinoom vermindert. Dit in ogenschouw nemend, zouden actinische keratosen vooralsnog als *potentieel* premaligne moeten worden gedefinieerd, en eigen-

lijk moeten worden gezien als een *biomarker* die aangeeft dat een bepaald huidareaal at risk is om een huidmaligniteit te ontwikkelen.

METHODE

Naast de vijfjaarlijkse cyclus van revisie, was bovengenoemd 'nieuw' gezichtspunt een aanleiding om de oude *Richtlijn actinische keratosen* (anno 2010), waarin nog werd gesteld dat zekerheidshalve alle actinische keratosen moeten worden behandeld, te updaten. De herziening werd modulair opgebouwd naar aanleiding van een aantal van tevoren geformuleerde uitgangsvragen (samengevat in tabel 1). Om de uitgangsvragen te beantwoorden werden PICO's opgesteld en werd vervolgens een systematische search verricht in de databases van *the Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Medline/Pubmed resource guide of the US National Library of Medicine*, en *Embase*. De literatuur die daaruit ter beschikking kwam, werd beoordeeld volgens de EBRO-methode.

RESULTATEN

Er werd gezocht naar patiënten met actinische keratosen die een verhoogd risico hebben om een plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen. Dit blijkt het geval te zijn voor patiënten met een immuungecompromitteerde status.⁵

Voor de overige patiënten blijft het natuurlijk beloop van de actinische keratosen zelf onduidelijk. Zoals gezegd, het is niet duidelijk hoe groot de kans is dat een actinische keratose na verloop van tijd overgaat in een plaveiselcelcarcinoom. Maar de relatie tussen actinische keratosen en ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen in het actinisch beschadigde gebied is wel duidelijk aangetoond. Er bestaat derhalve geen directe oncologische noodzaak tot behandelen van de actinische keratosen zelf, maar er is vaak wel een wenselijkheid tot behandelen, ook omdat een beginnend plaveiselcelcarcinoom in een actinisch beschadigd veld niet meteen als zodanig wordt herkend. Hierdoor kan een ongewenst patiënt- en doctorsdelay optreden. Andere redenen tot behandelen kunnen klachten zijn als pijn of wensen van cosmetische aard. Bij de keuze tot het wel of niet behandelen, zullen overwegingen als leeftijd, comorbiditeit, de aanwezigheid van genoemde sub-

Tabel 1.

- Bestaat er een noodzaak tot behandelen, bestaat er een wenselijkheid tot behandelen?
- Welke patiënten en welke laesies dienen wel of niet behandeld te worden?
- In de veelvoud van behandelmodaliteiten, bestaat er een voorkeursbehandeling?
- Wat te doen qua preventie en follow-up?

Tabel 2. Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft toepasbaarheid.

Karakteristieken van actinische keratosen	Cryo-therapie	5-FU	Imiquimod	Ingenolmebutaat	PDT daglicht	PDT conventioneel	Curettage*	Chemische peeling	Laser
	Toepasbaarheid van behandeling (combinatie van effectiviteit, veiligheid, cosmetiek, gebruiksgemak, kosten en beschikbaarheid):								
Solitaire laesie(s) Graad I/II	+++	+	+	+	+	+	+++	+	+
Solitaire laesie(s) Graad III	+++	-	-	-	-	-	+++	-	++
Multiple laesies, Graad I/II									
Hoge compliance	+	+++	+++	+++	+	+	-	+	+
Lage compliance	+	-	-	++	+++	+++	-	+++	+++
Multiple laesies Graad III	-	-	-	-	-	-	+++**	-	+++

* Curettage is bedoeld als solitaire behandeling

** Curettage wordt in dit geval bedoeld als combinatietherapie met elk van de andere genoemde behandelingen

+++ = In het algemeen de voorkeursbehandeling;

++ = In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief;

+ = matig alternatief;

- = niet aanbevolen

Voetnoot: in de nieuwe richtlijn is imiquimod 3,75% crème nog niet meegenomen, omdat de registratie van dit farmacon plaatsvond na de totstandkoming van de richtlijn.

jectieve klachten, de mate van uitgebreidheid van de zonschade, anamnese op eerdere huidkanker en de bijwerking van of intolerantie voor de behandeling een rol moeten spelen.

Indien gekozen wordt voor een behandeling, zal deze gericht zijn op destructie van de individuele laesie of van het huidareaal. Deze destructie was voorheen veelal aselectief (dat wil zeggen inclusief gezonde huid), maar in toenemende mate zijn (semi)selectieve behandelingen ontwikkeld waarbij de nevenschade aan de gezonde huid vrij klein kan blijven.

Ofschoon het een weinig te standaardiseren behandeling betreft, is in geval van een solitaire actinische keratose cryotherapie nog steeds de gouden standaard; het is immers goed beschikbaar voor de dermatoloog, makkelijk uit te voeren en relatief goedkoop. Maar steeds vaker zal de keuze vallen op het niet zozeer behandelen van de individuele laesie, maar zal daarbij ook het omliggende en evenzo actinisch beschadigde veld worden meegenomen. In de literatuur wordt in deze situaties vaak nog voor de ongelukkige term field cancerization gekozen, maar beter is te spreken van ‘actinische veldveranderingen’. Voor behandeling van dergelijke veldveranderingen zijn zowel hoogselectieve behandelingen (imiquimod, fotodynamische therapie), semiselectieve (ingenol mebutaat, 5-fluorouracil), als aselectieve abrasieve technieken (CO₂-laser, chemische peeling) voorhanden. Nieuw in deze behandelopties is de fotodynamische therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van daglicht als lichtbron. Deze behandeling is slechts geschikt voor dunne (graad I) actinische keratosen.

Een vergelijking van de diverse veldbehandelingen toont geen significant verschil in effectiviteit. Ook in een gepubliceerde systematische review, waarin 83 gerandomiseerde vergelijkende behandelstudies zijn opgenomen, wordt qua effectiviteit geen voorkeur uitgesproken voor de ene behandeling boven de andere.⁶ De verschillen zitten met name in de uitvoering van de behandeling zelf en/of het gemak dat de patiënt hiervan ondervindt. Zo zijn er verschillen in intramurale of thuistoepassing, wat gevolgen heeft voor de compliance van de behandeling. Ook zijn er verschillen in de duur van de behandeling (eenmalig, meerdere dagen of meerdere weken), met gevolgen voor de representativiteit van de patiënt in zijn dagelijks leven.

De keuze welke behandeling bij de individuele patiënt het meest geschikt is, berust altijd op maatwerk, en moet tot stand komen in de interactie tussen patiënt en dokter in de spreekkamer (tabel 2). Belangrijk is dat de behandelaar daarbij een realistisch beeld geeft van het oncologisch risico van de actinische keratosen.⁷ Evenzo is belangrijk om in deze keuze de kosten, die tussen de verschillende behandelopties wezenlijk kunnen verschillen, mee te nemen. Ook voor de patiënt kunnen kosten (eigen risico) mede bepalend zijn voor de keuze. En uiteindelijk is goede informatie over de oorzaak van de aandoening (zonexpositie) en daarbij behorende adviezen over zonpreventie wenselijk.

Na de behandeling blijft de vraag in hoeverre wij als dermatologen de patiënt onder onze hoede moeten blijven houden. Niet alleen is de patiënt mondig genoeg om – na goede instructie – de huid zelf te kunnen controleren. Bovendien spoort de genoemde onzekerheid over het al dan niet bestaan van een

harde medische noodzaak tot behandelen niet met een stringent controleschema. In deze dient wel uitzondering gemaakt te worden voor de patiënten met een verhoogd risico: het hebben van multipele actinische keratose, uitgebreide actinische veldveranderingen, een voorgeschiedenis met huidkanker, de aanwezigheid van hoogrisico laesies (inflammatie, diameter > 1 cm, snelle groei, bloeden, erytheem of ulceratie)⁸, en de immuungecompromitteerde patiënt of met een immunosuppressieve therapie.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Leest RJ van der, Dowlatshahi EA, Hofman A, Vries E de, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.
2. <http://www.opendisdata.nl/downloads>
3. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
4. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;115:2523-30.
5. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol* 2015;95:830-4.
6. Gupta AK, Paquet K, Villanueva E, Brintnell W. Interventions of actinic keratosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004415.
7. Berry K, Butt M, Kirby JS. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatology* 2017;18:E1-5
8. Quadvlieg PJ, Thissen TE, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16:335-9.

Behandelopties bij lentigo maligna

M. Wakkee, R.R. van den Bos

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Correspondentieadres:

Marlies Wakkee

Burgemeester s'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

Tel: 0031 10 7040110

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl

EPIDEMIOLOGIE LENTIGO MALIGNA

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende melanoom in situ. Deze vaak grote, in het gelaat gelokaliseerde laesies zijn sterk gerelateerd aan cumulatieve UV blootstelling en worden vooral gezien bij oudere mensen. Ondanks de hoge prevalentie van het LM, zijn exacte epidemiologische data schaars omdat dit in-situmelanoom meestal niet opgenomen is in landelijke registers. In Nederland daarentegen is het LM, wanneer histopathologisch bevestigd, vanaf 1989 geregistreerd door de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). In de afgelopen 25 jaar (1989-2013) werd bij 10.545 Nederlanders een LM histopathologisch bevestigd en de incidentie steeg gedurende deze periode met

gemiddeld 6,8% per jaar.¹ Gedurende dezelfde periode werd bij 2.898 Nederlanders een lentigo maligna melanoom (LMM) histopathologisch vastgesteld en die incidentie steeg nog sterker met 12,4% per jaar.¹

PROGRESSIE VAN LENTIGO MALIGNA NAAR LENTIGO MALIGNA MELANOOM

Het behandeldoel bij LM is het voorkómen van een LMM. Maar hoe groot is de kans op progressie van een LM naar een LMM? Ook hierover is de literatuur beperkt. De meest geciteerde Amerikaanse studie dateert uit 1987 en beschrijft dat het levenslange risico op progressie niet hoger is dan 5%.² Uit de NKR-data blijkt ook dat het absolute risico op een LMM gedurende 25 jaar nadat iemand eerder een LM op een willekeurige lokalisatie heeft gehad met 2,0-2,6% laag is.¹ De beperking van deze dataset is dat niet alle LM (histopathologisch) bevestigd worden, waardoor het risico op progressie mogelijk onderschat wordt. Anderzijds zijn er ook argumenten voor het tegendeel zoals dat sommige laesies misschien onterecht als een LM worden gediagnosticeerd, terwijl ze eigenlijk al een invasieve component bevatten³ of dat door de behandeling van het LM het risico op progressie verlaagd wordt. Als er

uiteindelijk een LMM ontstaat, is de prognose niet anders dan van andere melanomen en gerelateerd aan kenmerken als breslowdikte en aanwezigheid van ulceratie.⁴

BEHANDELOPTIES LENTIGO MALIGNA

Conventionele excisie

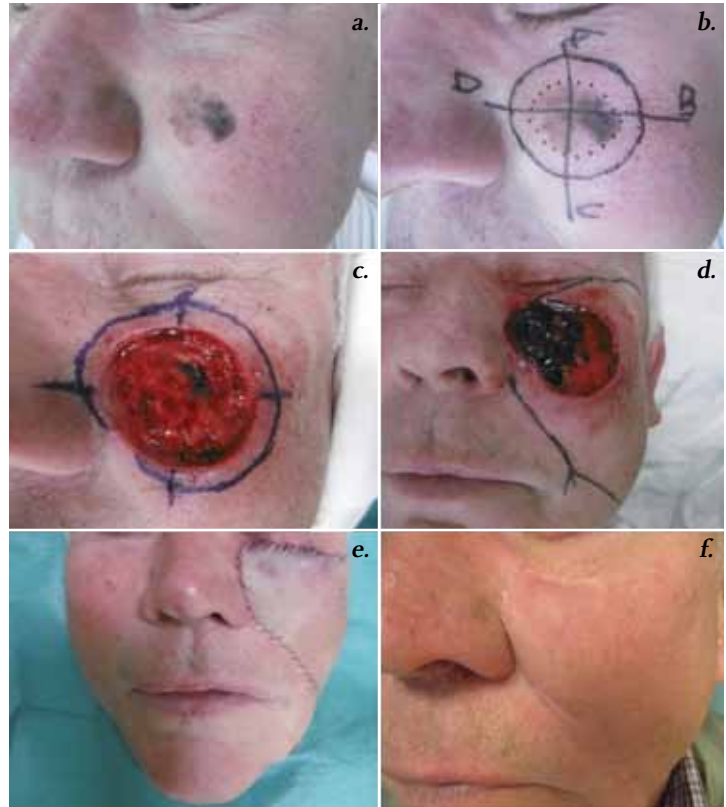
De volgens de *Richtlijn melanoom* aanbevolen behandeling van LM is conventionele excisie.⁵ Een belangrijk voordeel van excisie van een LM is dat hierbij de gehele laesie beoordeeld kan worden, terwijl de initiële diagnose meestal gesteld wordt op (een) biopt(en). Het blijkt dat 8-29% van de vooraf met een biopt gediagnosticeerde LM bij excisie uiteindelijk toch een invasieve component bevat.^{3,6} De marge van 5 mm bij conventionele excisie van een LM is een punt van discussie. Omdat de klinisch zichtbare begrenzing vaak niet overeenkomt met de histopathologische begrenzing is er een grote kans op irradicaliteit bij deze standaardmarge. Een voorbeeld van het verschil tussen de klinische begrenzing en de histopathologische begrenzing is zichtbaar in figuur 1, waarin micrografisch gecontroleerde chirurgie van een LM is afgebeeld. Bij een marge van 5 à 6 mm wordt op basis van negen studies geschat dat de kans op radicaliteit tussen de 0%-86% ligt.⁷ Bij het verhogen van de marge naar 9 mm laat een studie zien dat de radicaliteit hiermee stijgt naar bijna 99%.⁷ Inmiddels wordt door sommigen gepleit de standaardmarge te verhogen naar 9 mm om zo de kans op positieve snijranden te verlagen.⁷ De kans op een recidief LM na conventionele excisie is rond de 6-20%.⁸

Micrografisch gecontroleerde chirurgie

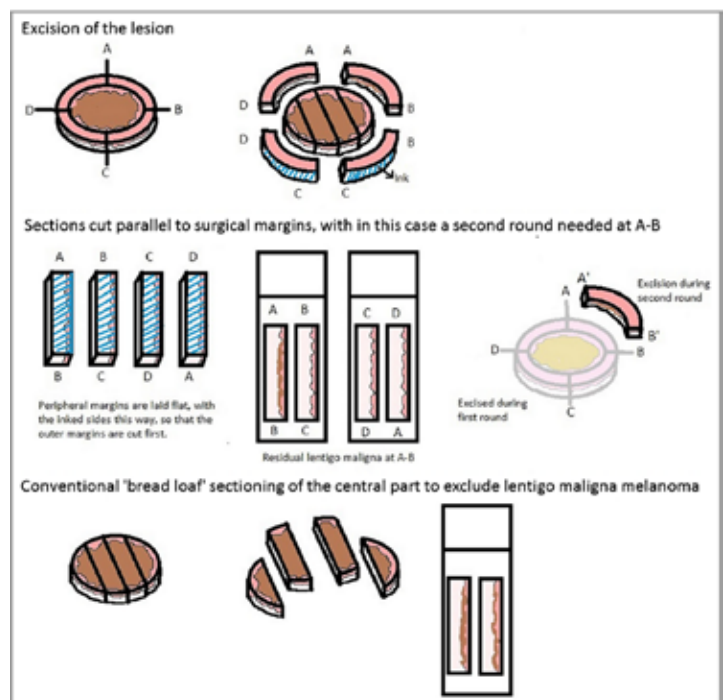
Bij conventionele excisie wordt slechts 1-2% van de exciseranden beoordeeld. Hierbij bestaat het risico op vals-negatieve histopathologische uitkomsten omdat deze beoordeling vooral bij het grillig groeiende LM mogelijk onvoldoende representatief is. Micrografisch gecontroleerde excisie, ook wel gedomificeerde Breuninger, van het LM verlaagt de kans op irradicaliteit en recidieven ten opzichte van conventionele excisie (figuur 1). Bij deze techniek, zoals afgebeeld in figuur 2, wordt de circulaire rand apart ingebed in paraffine en zodanig aangesneden dat de gehele circulaire snijrand kan worden beoordeeld. Het centrale deel van het preparaat wordt dwars op het huidoppervlak gelamelleerd en na inbedding in paraffine beoordeeld op invasieve componenten. Het recidiefpercentage bij micrografisch gecontroleerde chirurgie is rond de 2-5%.^{8,9}

Imiquimod (met ablatieve laser)

De stijgende incidentie van het LM, de piekincidentie bij oudere patiënten (op basis van de NKR-data mediane leeftijd 70 jaar) en de vaak grote, in het gelaat gelokaliseerde laesies maken dat de laatste jaren ook minder invasieve behandelingen worden overwogen. Een van de opties voor patiënten die geen chirurgische ingreep kunnen of willen ondergaan, is imiquimod crème al dan niet in combinatie met een



Figuur 1. Micrografisch gecontroleerde chirurgieprocedure.
 a. Lentigo maligna rechterwang.
 b. Aftekening eerste ronde met assenstelsel.
 c. Aftekening voor tweede resectieronde in verband met lentigo maligna in de rand van D via A tot C.
 d. Aftekening voor reconstructie.
 e. Status na rotatieflap.
 f. Postoperatieve resultaat na zes maanden.



Figuur 2. Micrografisch gecontroleerde excisie; het bewerken en de visualisatie van de perifere randen en het centrale gedeelte van de laesie.¹⁰

ablatieve laserbehandeling. Na imiquimod monotherapie wordt in 78% een klinisch complete respons waargenomen.¹⁰ Data over het daadwerkelijke effect van imiquimod waren tot voor kort onbekend. Recent is echter een zeer waardevolle fase II-studie afgerond naar het effect van imiquimod behandeling vijf dagen per week gedurende twaalf weken. In deze studie werd zowel gekeken naar de klinische, met bipten aangevulde, complete respons als naar de uiteindelijke volledige histopathologisch respons na conventionele excisie van de gehele laesie.¹¹ De histopathologisch complete respons was met 37% (10/27 patiënten) laag. Van de patiënten die klinisch een complete respons hadden (12/28), inclusief aanvullende bipten, werd bij de helft alsnog LM gevonden na volledige resectie.¹¹ Deze beperkte curatie cijfers van imiquimod monotherapie maakt deze off-labelbehandeling niet geschikt als een curatieve behandeling het doel is.

Om de kans op curatie te vergroten wordt sinds een aantal jaar in het Erasmus MC de behandeling met imiquimod gecombineerd met de CO₂- of de Erbium Yag-laser. Behandeling met de CO₂- of Erbium Yag-laser zorgt voor ablatie van de epidermis en de papillaire dermis van de klinisch zichtbare LM plus een marge van 2-3 cm. Aansluitend start de patiënt met imiquimod crème 5 dagen per week gedurende 6 weken op de erosieve huid (figuur 3). Tot nu toe zijn de data over de effectiviteit van deze combinatiebehandeling gebaseerd op een retrospectieve casiserie, waaruit blijkt dat van de 35 behandelde patiënten uiteindelijk 24% na 3 jaar een histopathologisch bevestigd recidief heeft. De recidieven bij deze behandeling komen met name voor op de neus, waarbij een mogelijke verklaring is dat de atypische melanocyten zich dieper in de pilosebaceuze units bevinden.¹² Na deze combinatiebehandeling blijft zorgvuldige follow-up met laagdrempelig histopathologisch onderzoek noodzakelijk. Prospectief onderzoek zal uiteindelijk de plaatsbepaling van deze combinatiebehandeling voor LM moeten uitwijzen.

Overige behandelingen

Voor andere behandelingen zoals radiotherapie is de wetenschappelijke bewijsvoering zeer beperkt en ontbreekt langetermijnfollow-up.¹³ Voor lokale destructieve behandelingen zoals cryotherapie en curettage met elektrocoagulatie is er weinig bewijs. Deze behandelingen hebben verder als nadeel dat naast het ontbreken van histologische controle, er door de behandeling littekenweefsel kan ontstaan waardoor verdere follow-up inclusief dermatoscopische beoordeling bemoeilijkt wordt.

Indien operatief ingrijpen niet mogelijk of wenselijk is, is een observationeel beleid met zorgvuldige follow-up voor LM goed verdedigbaar aangezien niet-invasieve behandelingen weinig effectief zijn of het bewijs voor hun effectiviteit ontbreekt.

CONCLUSIE

Als meest voorkomend in-situmelanoom, vormt het LM vaak een therapeutische uitdaging door de hoge-

re leeftijd van de patiënten en de vaak omvangrijke laesies in het hoofd-halsgebied. Indien besloten wordt tot een interventie biedt micrografisch gecontroleerde chirurgie de optimale techniek om radicaliteit te bereiken en waar nodig weefselsparend te zijn. Tot nu toe is er onvoldoende (bewijs voor de) effectiviteit van niet-invasieve behandelingen.



Figuur 3. De behandeling van LM met imiquimod in combinatie met ablatieve laser.

- Voor behandeling.
- Onmiddellijk na laserbehandeling.
- Drie weken na de start van imiquimod.
- Acht maanden na genezing.

LITERATUUR

- Greveling K, Wakkee M, Nijsten T, Bos RR van den, Hollestein LM. Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013. *J Invest Dermatol* 2016;136:1955-60.
- Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987;116:303-10.
- Megahed M, Schon M, Selimovic D, Schon MP. Reliability of diagnosis of melanoma in situ. *Lancet* 2002;359:1921-2.
- Koh HK, Michalik E, Sober AJ, et al. Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma. *J Clin Oncol* 1984;2:994-1001.
- Werkgroep NM. Landelijke richtlijn melanoom. <http://www.oncoline.nl/melanoom2016>.
- Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:743-8.
- Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-44.
- McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical treatments for lentigo maligna: a review. *Dermatol*

- Surg 2011;37:1210-28.
9. Vries K de, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016;174:588-93.
 10. Tio D, Woude J van der, Prinsen CA, Jansma EP, Hoekzema R, Montfrans C van. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.
 11. Marsden JR, Fox R, Boota NM, et al. Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna - the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol* 2016.
 12. Greveling K, Vries K de, Doorn MB van, Prens EP. A two-stage treatment of lentigo maligna using ablative laser therapy followed by imiquimod: excellent cosmesis, but frequent recurrences on the nose. *Br J Dermatol* 2016;174:1134-6.
 13. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170:52-8.

SAMENVATTING

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende melanoom in situ. Omdat het LM gerelateerd is aan cumulatieve zomblootstelling, komt deze diagnose vooral voor in het gelaat bij oudere patiënten. In dit artikel bespreken we de voor- en nadelen van de meest toegepaste behandelingen van het LM in Nederland, waaronder conventionele excisie, micrografisch gecontroleerde chirurgie, imiquimod al dan niet in combinatie met een ablatieve laser en zorgvuldige follow-up.

TREFWOORDEN

lentigo maligna – behandeling – micrografisch gecontroleerde chirurgie – Breuninger – imiquimod

SUMMARY

Lentigo maligna (LM) is the most common type of melanoma in situ. As LM is related to cumulative sun exposure, it often presents on the face of elderly patients. In this paper we will discuss the advantages and disadvantages of the most common treatments for LM in the Netherlands, such as conventional surgery, micrographic surgery, imiquimod with or without ablative laser therapy and close follow up.

KEYWORDS

lentigo maligna – treatment – micrographic surgery – staged – imiquimod

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

Visiedocument Preventie huidkanker

Kees-Peter de Roos¹, Ellen de Haas²

- ¹ Bestuursvoorzitter NVDV
- ² Voorzitter Domeingroep Oncologie NVDV

Correspondentieadres:
E-mail: kpdr@dermapark.nl

De cijfers spreken voor zich. Het Integraal Kankercentrum Nederland publiceerde begin februari 2017 de nieuwe cijfers over kanker in Nederland (zie kader).¹ Huidkanker staat hoog en eenzaam aan de top van meest voorkomende kankers. Daarnaast neemt het aantal patiënten met de diagnose 'huidkanker' toe met ongeveer 5-9% per jaar, afhankelijk van het type huidkanker. Daarmee is huidkanker de snelste stijger van alle kankers.²

Het gros van de patiënten met huidkanker is boven de vijftig jaar, maar wij dermatologen zien in onze spreekkamers steeds meer veertigers en soms zelfs twintigers met huidkanker. Ondanks alle campagnes van de afgelopen jaren, lijkt het erop dat

Nederlanders zich pas insmeren als het hoogzomer is. En niet in de prille aprilzon die net zo krachtig is als de zon van augustus. Juist op die momenten, wanneer we nog een bleek huidje hebben, loopt de huid schade op, die jaren later kan leiden tot huidkanker.

Huidkanker vormt daarmee een uitdaging voor dermatologen en de gezondheidszorg in het algemeen. Hoe kunnen wij de preventie van huidkanker vormgeven? Met dit visiedocument wil de NVDV een duidelijk standpunt innemen, en haar verantwoordelijkheid nemen.

PREVENTIE VAN HUIDKANKER

Het Nederlandse publiek is zich welbewust van de risico's bij overmatige blootstelling aan zonlicht, maar net als bij overgewicht lukt het de gemiddelde Nederlander niet echt om zijn/haar gedrag aan te passen. Men zit nog steeds graag in de volle zon, men smeert zich onvoldoende in en men gebruikt de zonnebank te achteloos. Dat is wat dermatologen vrijwel dagelijks in de spreekkamer vernemen. Toch blijft primaire preventie een maatschappelijke verantwoordelijkheid. De NVDV is bijzonder verheugd dat KWF Kankerbestrijding sinds enkele jaren weer actief de preventie van huidkanker onder de aandacht brengt via haar campagnes (tabel 1). Sinds vorig jaar loopt de campagne *Smeren, kleren, weren* (zie www.kwf.nl/zonnen).

Daarnaast moet er bij consultatiebureaus meer aandacht komen voor meer voorlichting op zonschade (om de ouders van kinderen al vroeg bewust te maken van de risico's van zonschade). Alsook meer aandacht op scholen, waarbij een taak is weggelegd voor school- en jeugdartsen. In Australië mogen kinderen alleen buiten spelen als ze een cap dragen en goed zijn ingesmeerd. Het is niet onze bedoeling om kinderen het buitenspelen te verbieden, maar het zou mooi zijn als het voorkomen van zonschade (via 'smeren, kleren, weren') eenzelfde geaccepteerde routine zou zijn als het tandenpoetsen en het inmiddels geïnstitutionaliseerde pauzehapje op scholen. Ook bij buitensporten zijn werelden te winnen (watersporten, voetbal, wielrennen; en waarom

HUIDKANKER IN CIJFERS

In 2016 werd officieel bij 15.836 mensen huidkanker (exclusief basaalcelcarcinoom), geregistreerd, ruim 800 gevallen meer dan in het jaar daarvoor. Jaarlijks overlijden ruim 900 mensen aan de gevolgen van huidkanker. Binnen de groep huidkankerpatiënten steeg ook het aantal mensen met een melanoom, namelijk van 5.887 in 2015 naar 6.787 in 2016. In werkelijkheid kregen niet 15.836, maar zo'n 56.000 Nederlanders huidkanker in 2016 (= 1 op de 5 Nederlanders). Het gros kreeg de meest onschuldige variant, basaalcelcarcinoom. Omdat hier vrijwel niemand aan overlijdt en deze vorm van huidkanker goed te behandelen is, komen deze cijfers niet terug in de kankerstatistieken. Volgens de statistieken kregen 108.400 Nederlanders vorig jaar de diagnose kanker 2.500 patiënten meer dan in 2015. Na huidkanker komen darmkanker (15.427) en borstkanker (14.511) het meeste voor.

Tabel 1. Vormen van preventie.

Preventie kent verschillende indelingen. Primaire, secundaire en tertiaire indeling van preventie:
* Primaire preventie is het voorkomen dat gezonde mensen gezondheidsproblemen, een ziekte of een ongeval krijgen.
* Secundaire preventie richt zich op het vroegtijdig opsporen van ziekten of afwijkingen om ze in een vroeg stadium aan te pakken.
* Tertiaire preventie voorkomt complicaties en wil voorkomen dat de ziekten of afwijkingen verergeren.

bij hockey wel met gebitsbescherming het kunstgras op, maar niet ingesmeerd?). Daarnaast zijn arbotechnische initiatieven en arbeidsvoorwaarden nodig om mensen die veel buiten werken beter voor te lichten en daadwerkelijk te beschermen (denk aan chauffeurs – vooral zij die met open raam rijden - boeren, tuinmannen, postbezorgers, wegenbouwers). Als het voorkomen van huidkanker lastig is, kan vroege opsporing dan uitkomst bieden? Door huidkanker en voorlopers daarvan of personen met (meerdere) risicofactoren op te sporen tijdens bevolkingsonderzoek kan het gediagnosticeerd en behandeld worden voordat het tot problemen leidt. Er zijn vele argumenten om een georganiseerd huidkanker-screeningsprogramma op te zetten: de gigantisch hoge incidentie en de ongerustheid over 'vlekjes en plekjes' onder de algemene bevolking, de aanwezigheid van goede en simpele behandelingen, het bestaan van latente vormen en voorlopers, het non-invasieve huidonderzoek en de beperkte risico's bij eventueel uitvoeren van huidbiopsie. Gezien de duidelijke argumenten voor huidkankerscreening, blijft dit voorstel rondzingen in dermatologische en public health kringen. De tegenargumenten zijn de relatief beperkte mortaliteit van de non-melanoma huidkanker (inclusief basaalcelcarcinoom). Het is met andere woorden onduidelijk wat er precies te winnen valt bij een bevolkingsonderzoek.² Daar denkt men in de ons omringende landen anders over. In Duitsland zit het bevolkingsonderzoek op huidkanker vanaf de leeftijd van 35 jaar sinds 2008 in de basisverzekering. Echter, er is op dit moment geen afdoende bewijs dat deze screening de mortaliteit verlaagt. Maar dat is niet het enige doel. Screening draagt ook bij aan vermindering van morbiditeit. Men kan ook betogen dat de in Duitsland gekozen leeftijdsgrens erg laag ligt. Kortom, het is nog lang niet duidelijk wat de voordelen van screening uiteindelijk zijn. Maar dat mag niet leiden tot niets doen. Er moet iets gebeuren. De NVDV mikt derhalve momenteel op screening/nacontrole van mensen met multipole huidkankers, hoogrisicotumoren, hoogrisicopatiënten (immuuncompromitteerden zoals transplantatiepatiënten en mensen met veel zonschade), patiënten met veel naevi of meer dan vijf klinisch atypische naevi alsook mensen met een lichte huid die veel zonexpositie hebben gehad.

HUISARTS EN DERMATOLOOG

Bij alle vormen van preventie komt allereerst de huisarts en daarna de dermatoloog in beeld. Huisarts en dermatoloog zijn immers elkaars natuurlijke samenwerkingspartners. In de zomer van 2017 verschijnt de NHG-Standaard *Verdachte huidafwijkingen*, geschreven door het NHG in goede samenwerking met de NVDV. In deze richtlijn staan huisarts en dermatoloog centraal als regievoerders voor de secundaire preventie van huidkanker, hetgeen in feite neerkomt op vroegdiagnostiek. Uitgangspunt is dat laagrisicopatiënten bij de huisarts blijven, met veel aandacht voor zonpreventie. Ziet de huisarts een patiënt met veel zonschade of meerdere verdachte huidafwijkingen, dan doet de huisarts er verstandig aan deze patiënt door te sturen naar de dermatoloog. Bij hoogrisicopatiënten (patiënten met immunosuppressieve geneesmiddelen, patiënten met bepaalde genetische predispositie, patiënten die eerder al een huidkanker hadden en degenen met reeds veel 'voorlopers' zoals actinische keratose of [atypische] naevi) luidt het advies aan de huisarts de patiënt voor controle door te sturen naar een dermatoloog. Na diagnostiek en mogelijke behandeling door de dermatoloog keert een groot deel van de patiënten terug onder de hoede van de huisarts. De hoogrisicopatiënten en degenen met veel huidkankers zullen onder de hoede van een dermatoloog blijven.

Dit klinkt allemaal redelijk overzichtelijk, maar er is een belangrijk knelpunt. Hoewel 1 op de 6 consulten bij de huisarts huidklachten betreft, ontbreekt bij menige huisarts op dit moment de kennis, kunde en ervaring om verdachte huidafwijkingen op een juiste manier in te schatten.^{3,4} Om de eerstelijns dermatologische zorg te verbeteren, is de NHG-standaard *Verdachte huidafwijkingen* ontwikkeld. Meer aandacht voor dermatologie in de basisopleiding (in sommige curricula is dermatologie een facultatief co-schap) én betere verankering in de huisartsopleiding zijn nodig wil preventie van huidkanker en de samenwerking tussen huisarts en dermatoloog, een kans van slagen hebben. De NVDV zal, gesteund door de Domeingroep Oncologie, hiervoor actief beleid ontwikkelen, en spreekt de hoop en de verwachting uit dat het NHG dit zal steunen. Het NHG gaat al een cyclus voor scholing en nascholing opstellen, inclusief evaluaties. Dat is een eerste stap in de goede richting.

De NHG-Standaard *Verdachte huidafwijkingen* bevestigt de rol van de dermatoloog als expert op het gebied van huidkanker. De kerncompetenties van de dermatoloog willen we als volgt omschrijven: "De kracht van de dermatoloog is efficiënte diagnostiek en behandeling als orgaanspecialist; tijdens een 5-jarige opleiding krijgt hij/ zij voortdurend directe feedback op het eigen handelen. Enerzijds door in groepsverband te werken onder voortdurende supervisie van ervaren dermatologen, anderzijds door de mogelijkheid om met grote regelmaat bijvoorbeeld via histologisch onderzoek terugkoppeling te krijgen op eigen diagnostiek en handelen. Een verbeter-

cyclus die nooit ophoudt.”⁵

Duidelijkheid over het hoofdbehandelaarschap en bijbehorende verantwoordelijkheden is daarnaast gewenst vanuit het perspectief van de patiënt:

“Voor de cliënt is te allen tijde duidelijk wie van de betrokken zorgverleners:

- het aanspreekpunt is voor vragen van de cliënt of diens vertegenwoordiger;
- de inhoudelijke (eind)verantwoordelijkheid heeft voor de zorgverlening aan de cliënt;
- belast is met de coördinatie van de zorgverlening aan de cliënt (zorgcoördinator).

Het is van belang dat deze drie taken over zo weinig mogelijk zorgverleners worden verdeeld. Zo mogelijk zijn deze taken in één hand.”⁶

INCIDENTAL FINDINGS

Dat de dermatologie zich mag verheugen in een groeiende interesse van allerlei zorgverleners en instellingen zien we terug in de wildgroei van aan de huid gelieerde, vaak verzonden namen en titels: huidanalist, huidspecialist, huiddeskundige, huidzorgverlener, huidprofessional, huidkliniek, huidcentrum, enz. De titel dermatoloog/huidarts is beschermd, en misbruik wordt gestraft. Huidtherapeut wordt in de toekomst waarschijnlijk ook via het BIG-register een beschermde titel. Alle andere termen hebben geen enkele waarde en zijn vaak zelfs misleidend. Zo weet iedereen dat met een ‘hartspecialist’ een cardioloog wordt bedoeld. Huidspecialist is daarom misleidend als het door een niet-dermatoloog gebruikt wordt. Al die tegen de dermatologie aanschurkende beroepen stellen vaak ook nog eens hun eigen ‘huiddiagnose’, of ‘huidtherapeutische diagnose’ waardoor het begrip ‘diagnose’ zwaar aan inflatie onderhevig is. Zelfs het bijvoeglijk naamwoord ‘dermatologisch’ biedt nauwelijks wettelijke bescherming want vrijwel iedereen kan schermen met uitdrukkingen als ‘dermatologische kennis’ of ‘dermatologisch getest’.⁷

De NVDV is van mening dat het bewust en systematisch zoeken naar (voortekenen van) huidkanker, nu en in de toekomst, valt onder de verantwoordelijkheid van de arts. Immers, het constateren dat er niets aan de hand is en geruststelling geven, is in feite het stellen van een benigne diagnose, met soms fatale gevolgen als het niet klopt.

Dat neemt niet weg dat de veelal huidverzorgende beroepen rond huidkanker een signalerende en waarschuwende functie kunnen hebben. Wanneer die beroepsbeoefenaren een mogelijk verdachte huidafwijking zien, doen zij er goed aan de cliënt/patiënt te adviseren de huisarts te raadplegen. Deze toevalstreffers heten ‘nevenbevindingen’ en dat deze beroepsbeoefenaren de huid verzorgen, betekent niet dat daarom screening tot hun (kern) taken behoort. Het verwijzen naar de huisarts of dermatoloog als er iets afwijkends in het oog springt, hoort bij het vak. Bovendien zit hun kracht in het geven van goede voorlichting over hoe je je het beste beschermt tegen de zon, welke huidverzor-

gende producten passen het best bij welk huidtype? Wanneer beter wel en wanneer beter niet in de zon? Ook voor de juiste informatie hierover kunnen bovengenoemde zorgverleners bij de NVDV en het KWF terecht. Signaleren is prima, maar vroegsignaleren (of verwante termen als vroegopsporing, vroegherkenning, vroegattending en vroegdetectie) komt in feite neer op screening. En screening hoort in handen te blijven van de medische professional die hier dagelijks mee bezig is: de huidarts.

Het is hier mogelijk om praktijkondersteuner, verpleegkundige of huidtherapeut onder supervisie van een arts bepaalde controletaken te laten uitvoeren. Zowel verpleegkundige als huidtherapeute zijn onder de eigen BIG tuchtrechtelijk aansprakelijk. Het zelfstandig uitvoeren van een vlekjes-en-plekjesmiddag voor controle op huidmaligniteiten bij cliënten is onverstandig. Zij zijn hiervoor onvoldoende geschoold en getraind en daarmee niet bekwaam en dat maakt onbevoegd. Zoals eerder gezegd, het stellen van een medische diagnose is en blijft het exclusieve terrein van huisarts en medisch specialist. Dan gaat het om maximale kwaliteit en transparantie en daar moet de patiënt op kunnen vertrouwen.

Het onderwerp ‘nevenbevindingen’ is actueel in de zorg. Zo publiceerde de Gezondheidsraad in 2014 een advies over nevenbevindingen in de diagnostiek van de patiëntenzorg. In dit advies raadt de Gezondheidsraad artsen aan altijd zo gericht mogelijk (aanvullend) onderzoek te doen bij patiënten, om de kans op nevenbevindingen te minimaliseren. De Gezondheidsraad is niet overtuigd van het medisch voordeel van veel nevenbevindingen, en legt de nadruk op de risico’s van ‘overdiagnostiek’ en ‘overbehandeling’.⁸ Die argumenten gelden des te klemmender als ‘diagnostiek’ wordt overgelaten aan paramedische en niet-medische beroepsgroepen. Er zijn aanwijzingen dat controles door bijvoorbeeld verpleegkundig specialisten vanuit hun defensieve houding tot meer biopsieën leidt dan wanneer de dermatoloog de controles uitvoert.

VOORLICHTING

Alle ondersteunende, paramedische en huidverzorgende beroepsgroepen kunnen voorlichting en begeleiding geven, over bijvoorbeeld verantwoord zongedrag, het goed smeren van zonnebrandcrèmes alsook de risico’s van zonnebanken.⁹ De koepelorganisatie van schoonheidsspecialisten ANBOS onderschrijft deze opvatting.¹⁰ Het is altijd goed de eigen grenzen te kennen en te bewaken, vooral vanwege de patiëntveiligheid. Een recent door de NVH uitgegeven rapport gaat echter verder. De beroepsvereniging van huidtherapeuten ziet voor zichzelf naast voorlichting een rol weggelegd in de screening op huidkanker in de vorm van proeftuinen of zorgpaden.¹¹ Hoewel zij zelf pretenderen geen ‘dermatoloog light’ te willen zijn en alleen een ‘huidtherapeutische diagnose’ te stellen, begeven zij zich hiermee wel binnen het domein van de dermatoloog.

Wat een huidtherapeut niet kan, en eigenlijk ook niet moet willen, is het stellen van een medische diagnose en het met het ongeoefende blote oog uitsluiten van pathologie bij huid- of moedervlekcontroles. Dat behoort expliciet tot de competentie van de huisarts en de medisch specialist.⁵ Bovendien rijst de vraag welk probleem wij hiermee oplossen. De huisarts is immers in ons gezondheidszorgsysteem poortwachter en spil, en daardoor bij uitstek geschikt als coördinator van huidkankerpreventie en herkenning van risicosymptomen (net als bij roken, overgewicht, et cetera). En twijfelt de huisarts, dan heeft hij altijd een dermatoloog als expert achter de hand.

TOEKOMST

Huidkanker en de preventie ervan vormen voor dermatologen dé grote uitdaging voor de toekomst. Echter, de NVDV denkt met dit visiedocument een goede basis te leggen om de preventie, samen met huisartsen, adequaat vorm te geven. De NHG-Standaard *Verdachte huidafwijkingen* is een uitstekend gezamenlijk vertrekpunt, om werkafspraken met huisartsen te maken. En hopelijk een stimulans om dermatologie een steviger verankering te laten krijgen in de basis- en huisartsopleiding. De dermatologen zijn goed in hun vak en beschikken over alle noodzakelijke kennis en ervaring. Wij zijn er klaar voor!

Met dank aan het NHG en de leden van de Domeingroep Oncologie voor hun waardevolle inbreng en commentaar op eerdere versies van dit artikel.

LITERATUUR

1. http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_huid/img58ao47dgdd4oc
2. Nijsten TEC. *Huidkanker: zorg om de zorg*. Erasmus MC, Rotterdam, 2012 [oratie]
3. Rijssingen M van. *Current skin cancer practice in primary and secondary care [thesis]*. Radboudumc, Nijmegen, 2016.
4. Buis PAJ. *The cutting edge of skin lesions in general practice and pathology [thesis]*. Harderwijk, 2012.
5. Roos K-P de. 'De beste arts is toch de huidarts'. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2015;9:507-8.
6. KNMG, V&VN, KNOV, KNGF, KNMP, NIP, NVZ, NFU, GGZ Nederland, NPCF. *Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg*. Utrecht, 2010.
7. Maessen-Visch MB. *Titelgevecht*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;1:25-6.
8. Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*. Den Haag, 2014.
9. Hollestein LM, Bos RR van den, Nijsten TEC. *De tegens & tegens van de zonnebank*. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2015;4:170-3.
10. Bunnik EM, Meulenberg F, De Beaufort ID. *Ethiek voor de schoonheidsverzorging*. Anbos/Lakerveld, Woerden/Rijswijk, 2016.
11. NVH. *Spot on! Huidzorg 2020*. Ecorys, Rotterdam, 2015.