

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

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

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELEN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184, e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2011 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2011

Programma 24 en 25 maart 2011	62
Psoriasis genetics and clinical implications	68
Is psoriasis een afwijking van het verworven immuunsysteem?	70
Psoriasis: een ziekte veroorzaakt door onze innate immuniteit?	79
Psoriasis: een huidbarrièreziekte?	82
Kritische blik op psoriasis en cardiovasculaire ziekten	87
Stress, cortisol en psoriasis: als stress onder de huid gaat...	89
Juvenile psoriasis	92
Een kritische beschouwing over de beschikbare behandelingen van psoriasis	96
Kliniek, epidemiologie en pathogenese van acneïforme dermatosen	101
Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van acne vulgaris	102
Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van hidradenitis suppurativa	105
Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van rosacea	109
New aspects of acne pathogenesis and innovative treatments	113
Totstandkoming en gebruik van de richtlijn Acneïforme dermatosen: Acne, rosacea en hidradenitis suppurativa	118
Lokale en systemische therapie van acne	121
De behandeling van rosacea	124
Behandeling van hidradenitis suppurativa	128
Uw behandeling van enkele patiënten met acneïforme dermatosen	131
Chirurgisch behandelingen van acneïforme dermatose	132
Kwaliteit van leven bij Nederlandse patiënten met hidradenitis suppurativa (acne inversa)	135

INTERVIEW

Zo moeder, zo dochter...	137
Zo vader, zo zoon...	139

VERENIGING

Wie neemt de leiding in het kwaliteitsdebat?	141
Herman Musaph Literatuurprijs	143
Promotie - De behandeling van psoriasis met biologicals.	
Unieke relevante informatie uit de dagelijkse praktijk.	145
Nieuwe samenvattingskaart Diagnostiek en Behandeling van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen 2011	148

AFBEELDING OMSLAG

Masai-jongen, gemaakt tijdens de reizen van de Werkgroep Tropen-dermatologie in Tanzania.

Foto: Johan van der Spek/Koos Sanders

Thema voor 2011: verfraaiing van de huid.

Collega: mocht u voor de cover een staande foto of afbeelding hebben over de verfraaiing van de huid, dan kunt u deze mailen naar redactie-secretariaat@derma.umcn.nl

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2011

Hotel en Congrescentrum Papendal - Arnhem

24 EN 25 MAART 2011

PROGRAMMA DONDERDAG 24 MAART 2011

PSORIASIS

Voorzitters: *Prof. dr. J. Schalkwijk*
Prof. dr. E.P. Prens

- 10.00 - 10.10 **Introductie**
Prof. dr. J. Schalkwijk, UMC St Radboud, Nijmegen
- 10.10 - 10.40 **Psoriasis genetics and clinical implications**
Prof. J. Barker, King's College, London, UK
- 10.40 - 11.10 **Mechanisms of stress in psoriasis**
Prof. C. Griffiths, University of Manchester, UK
- 11.10 - 11.40 **Koffiepauze**
- 11.40 - 12.10 **Is psoriasis een afwijking van het verworven immuunsysteem?**
Dr. M.B.M. Teunissen, AMC, Amsterdam
- 12.10 - 12.40 **Psoriasis, een ziekte veroorzaakt door onze innate immuniteit?**
Prof. dr. E.P. Prens, Erasmus MC, Rotterdam
- 12.40 - 14.30 **Lunchpauze**
- 13.30 - 14.30 **Speeddaten tussen aios en maatschappen**
- 14.30 - 15.00 **Psoriasis: een huidbarrièreziekte?**
Prof. dr. J. Schalkwijk, UMC St Radboud, Nijmegen
- 15.00 - 15.30 **Kritische blik op psoriasis en cardiovasculaire ziekten**
Dr. T. Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.30 - 16.00 **Psycho-fysiologische aspecten van psoriasis**
Dr. A.W.M. Evers, UMC St Radboud, Nijmegen
- 16.00 - 16.30 **Koffiepauze**
- 16.30 - 17.00 **Juveniele psoriasis**
Dr. M.M.B. Seyger, UMC St Radboud, Nijmegen
- 17.00 - 17.30 **Een kritische beschouwing over de beschikbare behandelingen**
Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, UMC St Radboud, Nijmegen
- 17.30 **Afsluiting**
Prof. dr. J. Schalkwijk en Prof. dr. E.P. Prens

SOCIAAL PROGRAMMA

Diner en feest in Kasteel Doorwerth

VRIJDAG 25 MAART 2011

THEMA RICHTLIJN ACNEÏFORME DERMATOSEN

Voorzitter: Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof

- 09.00 - 09.10 **Opening: Kliniek, epidemiologie en pathogenese van acneïforme dermatosen**
 Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, UMC St Radboud, Nijmegen
- 09.10 - 09.25 **Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van acne**
 Drs. M.F.E. Leenarts, AMC, Amsterdam
- 09.25 - 09.40 **Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van hidradenitis suppurativa**
 Drs. L. van 't Oost, OLVG, Amsterdam
- 09.40 - 09.55 **Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van rosacea**
 Drs. M.M.D. van der Linden, AMC, Amsterdam
- 10.00 - 10.25 **Quiz: Differentiële diagnostiek**
 Dr. J. Toonstra, UMC Utrecht
- 10.25 - 10.55 **Pathophysiology of acne**
 Prof. dr. Christos Zouboulis, Klinikum Dessau, Germany
- 10.55 - 11.10 **Hoe is de richtlijn Acneïforme dermatosen eigenlijk tot stand gekomen en wat doen we ermee**
 Drs. C.M.J.M. Bik, NVDV
- 11.10 - 11.30 **Koffiepauze**
- 11.30 - 12.30 **NVDV Algemene ledenvergadering**
- 12.30 - 13.30 **Lunchpauze**

BEHANDELINGEN

Voorzitter: Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof

- 13.30 - 13.40 **Inleiding: Therapie van acneïforme dermatosen**
 Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, UMC St Radboud, Nijmegen
- 13.40 - 14.10 **Lokale en systemische therapie van acne**
 Dr. V. Sigurdsson, UMC Utrecht
- 14.10 - 14.25 **De behandeling van rosacea**
 Drs. E.J. van Zuuren, LUMC, Leiden
- 14.25 - 14.40 **De behandeling van hidradenitis chronica en suppurativa**
 Dr. J.R. Mekkes, AMC, Amsterdam
- 14.40 - 15.00 **Quiz: Uw behandeling van enkele patiënten met acneïforme dermatose**
 Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, UMC St Radboud, Nijmegen
- 15.00 - 15.30 **Koffiepauze**
- 15.30 - 15.55 **Chirurgische behandelingen van acneïforme dermatosen**
 Prof. dr. H.A.M. Neumann, Erasmus MC, Rotterdam
- 15.55 - 16.10 **Kwaliteit van leven en acneïforme dermatosen**
 Dr. J. de Korte, AMC, Amsterdam
- 16.10 - 16.30 **Innovative therapies**
 Prof. dr. Christos Zouboulis, Klinikum Dessau, Germany
- 16.30 - 16.35 **Afsluiting**
 Dr. D. van Gerwen, voorzitter NVDV / Lievensberg ziekenhuis, Bergen op Zoom

ROUTEBESCHRIJVING

Reizen per auto:

Als u uit Utrecht en Apeldoorn komt, rijdt u in ruim 30 minuten naar Papendal. Komt u bijvoorbeeld uit Den Bosch, dan bent u 40 minuten onderweg.

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

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

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

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

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

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

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

Openbaar vervoer:

Neem de trein naar Station Arnhem Centraal en stap uit aan de achterzijde (Sonsbeek). Vervolgens neemt u de bus: Veolia bus 105, richting Barneveld.

U stapt uit bij halte West End (na circa 10 minuten). Vanaf dat punt loopt u in ongeveer 10 minuten naar het hotel en congrescentrum. Maak gebruik van www.ov9292.nl voor meer informatie over trein- en bustijden.

Op doordeweekse dagen tussen 07.00 en 18.00 uur kunt u ook bus 109 naar Arnhem, Sportcentrum Papendal nemen.

Deze bus gaat tweemaal per uur en brengt u tot op het terrein van Nationaal Sportcentrum Papendal. U loopt dan in slechts 3 minuten naar de achteringang van het hotel en congrescentrum.

Op www.papendal.nl/extra-buslijn-109a vindt u de vertrek- en aankomsttijden.

Taxi:

Als u gebruik wilt maken van de Papendaltaxi (voor € 10,50 per persoon per rit) dan kunt u deze reserveren en betalen bij de receptie van hotel en congrescentrum Papendal. De Papendaltaxi rijdt (tussen 07.00-24.00 uur) van en naar de achterzijde van Station Arnhem Centraal. De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendaltaxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-474 22 95). Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendaltaxi' gaat.

Gratis shuttlebussen:

Op 24 maart van 9.00-11.00 uur en op 25 maart van 16.30-17.30 uur rijden er gratis shuttlebussen tussen Station Arnhem Centraal (Sonsbeekzijde, achterkant) en Papendal.



- | | | |
|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| 1. Entree | 11. Tennisbanen | 22. Pitch & Putt Golf Papendal |
| 2. Hoofdkantoor NOC*NSF/ Atletiekunie | 13. Bosterrein | 23. Clubhuis Edese Golf Club |
| 3. Hotel en Congrescentrum Papendal | 14. Heel verhard veld | 24. Driving Range |
| 4. Restaurant / Vergaderzalen | 15. Grasveld 1 | 25. 18-holes golfbaan |
| 5. Congres- en evenementenhal | 16. Kunstgrasveld
inclusief verlichting | 28. De slenk |
| 6. Sportcampus | 17. Atletiekbaan | 29. Evenemententerrein B |
| 7. Hotel Papendal *** | 18. Grasvelden A t/m E | 32. Onderhoudsdienst de Enk |
| 8. Sporthal/ Fitness | 19. Evenemententerrein A | 33. Sportkantoren Papendallaan 50 |
| 9. Sport Innovatie Centrum | 20. Kogelslingerveld/ Dressuurbak | 34. Sporthal |
| 10. Energiegebouw | 21. Pitch & Putt Golf Papendal | 35. Schermhal |
| --- ChampionChip parcours | | 36. Tijdelijke sporthal |

Psoriasis genetics and clinical implications

J. Barker

Professor of clinical dermatology, St John's Institute of Dermatology (King's College), London

Correspondentieadres:

Jonathan Barker

St John's Institute of Dermatology (King's College)

9th Floor, Tower Wing

Guy's Hospital

London SE1 9RT

E-mail: jonathan.barker@kcl.ac.uk

Psoriasis is a common, chronic skin disorder with worldwide prevalence between 0.1- 3% of the general population. There is significant racial variation with the disease most common in North European Caucasians. 75% of patients have disease onset before the age of 40, and approximately 10-15% of cases have an associated arthritis. The disease leads to a significant impairment in quality of life and co-morbidity is very common, particularly the metabolic syndrome in cardiovascular disease. All treatments are symptomatic and either cosmetically unacceptable or, if systemic, toxic. In spite of recent advances in therapeutics there remains a considerable unmet clinical need.

There is overwhelming evidence that psoriasis has a genetic basis. For example, the classical studies of Gunar Lomholtz in 1963 clearly demonstrated familial clustering. Subsequent to this a large number of studies have confirmed that psoriasis has a genetic basis, albeit not following Mendelian patterns of inheritance. Perhaps the most important of these studies are concordance rates in twins, such that concordance for monozygotic twins is between 35-70%, and for dizygotic twins between 14-27%. The discrepancy between these two values clearly points to a genetic contribution.

Current views in psoriasis pathophysiology suggest very strongly an involvement of both the innate and adapted immune systems. The mechanisms whereby these immunological events localise primarily to the skin are, however, less clear, although involvement of antimicrobial peptides derived from the skin and self-DNA binding have been suggested. It is clear, however, that there are a huge number of changes occurring in psoriatic tissue detected by

a number of different methodologies. Thus immunohistochemical techniques clearly indicate an influx and expansion of multiple different cell types in psoriasis while proteomics and transcriptomics indicate that large numbers of peptide mediators of inflammation are also dysregulated. Therefore when considering what underlies the genetic architecture of psoriasis there is a huge array of potential candidates to implicate genetic susceptibility factors. In the past such studies have informed candidate gene analysis; unfortunately the vast majority of these have been unhelpful due to a number of factors, including a) small sample size, b) limitation of the variants analysed per assay, c) studies designed based on an imperfect knowledge of disease biology, and d) any associations found have rarely been replicated.

Fortunately, however, this situation has improved considerably with the advent of new technologies, which allow rapid screening of the human genome to detect genetic variants.

Psoriasis is frequently regarded as a disease with a multifactorial origin, in which genes interact with environment leading to disease causation. The variants likely to be important in the genetic architecture of psoriasis include common variants in multiple genes. Classical linkage analysis will not identify these variants (other than PSORS1 – the major genetic determinant) but the advent of techniques such as genome-wide association scans (GWAS) provide a framework with which to look for key genes in psoriasis. Such approaches have already been a great success in many diseases with a similar genetic architecture, including for example inflammatory bowel disease. Crucial to the success of such studies are large numbers of well phenotyped cases and similar numbers of appropriately matched controls.

When applied to psoriasis GWAS methods have in great part demonstrated clusters of genes in 3 broad functional areas. They are 1) the epidermis, 2) innate immune mechanisms, 3) adapted immune mechanisms. The single most replicated gene with epidermal function is late cornified envelope 3D stratum corneum protein. With respect to immune innate mechanisms, those clustering around NFκB mechanisms are highlighted. Within adaptive immune mechanisms variants strongly associate

with TH17 cell pathways. The most recent GWAS provide evidence for mechanisms specifically linking these pathways together. For example, TYK2 is involved in pathways downstream of interferon activation that specifically promotes IL17 transcription. Further, candidate molecules in NFκB function (eg TRAF3IP2) seem to be essential for IL17 dependent NFκB activation and TH17 immune responses. In other words, multiple pathways describing an association between epidermal responses, innate immune mechanisms specifically leading to IL17 T-cell responses would appear to define the critical biological abnormalities underlying psoriasis pathogenesis.

The key question at this stage for clinicians is how this information translates into clinical practice. Key ways in which we can use this new genetic informa-

tion is to consider utilising it for stratifying patients in clinical trials and to look at disease phenotype and associations. A second key way of using this information is to use it to help with research and development of new treatments. An obvious and very good example of this are the new receptor-targeted therapies used for psoriasis. Thus, anti-TNFα therapy is supported by these genetic studies and would predict their clinical benefit. More clearly, genetic studies would suggest that the reason why anti-P40 antibodies (ustekinumab and briakinumab) are effective is because of their ability to inhibit TH17 cell differentiation rather than TH1 cell differentiation. Genetic studies would predict that refining drug targets down the TH17 pathway would be of benefit. Early clinical trials in drugs inhibiting IL17A and IL22 would support this hypothesis.

SAMENVATTING

Dit artikel bespreekt recente ontwikkelingen in de genetica van psoriasis. De erfelijke oorzaken van psoriasis betreffen genen die te maken hebben met het adaptieve immuunsysteem, het aangeboren immuunsysteem en de hittebarrière. Toekomstig onderzoek richt zich op het vertalen van deze bevindingen naar de klinische praktijk.

KEYWORDS

psoriasis – genetics – translational medicine

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Is psoriasis een afwijking van het verworven immuunsysteem?

M.B.M. Teunissen

Afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.B.M. Teunissen

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Huidziekten, Kamer M3-106

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mail: m.b.teunissen@amc.uva.nl

INLEIDING

Psoriasis is een veelvoorkomende (prevalentie 2 tot 3% in de westerse bevolking) chronische inflammatoire dermatose die goed te diagnosticeren is op grond van het klinische beeld en histologische kenmerken. Psoriasis vulgaris of plaquetype psoriasis is de meest voorkomende vorm (90%) en manifesteert zich als scherp begrensde erythemateuze schilferende laesies, waarbij op microscopisch niveau onder andere acanthose, verlengde retelijsten, parakeratose en ontstekingsinfiltraten met T-lymfocyten, dendritische cellen en neutrofiële granulocyten te zien zijn. De afgelopen decennia is er wereldwijd een enorme hoeveelheid wetenschappelijk onderzoek verricht naar de oorzaak van psoriasis. Desondanks is het exacte mechanisme van de pathogenese nog steeds onduidelijk. Wel zijn er mogelijkheden geopperd die ten grondslag zouden liggen aan deze huidziekte, zoals genetische achtergrond, diverse omgevingsfactoren (bijvoorbeeld infectie, psychosociale stress, mechanische stress, medicijnen) en in het bijzonder disregulatie van het immuunsysteem.

HET IMMUUNSISTEEM

Het immuunsysteem kan ruwweg worden opgesplitst in het aangeboren immuunsysteem en het verworven immuunsysteem hoewel de scheidingslijn niet zwart/wit is. Het eerstgenoemde systeem kan direct reageren op pathogenen, maar is aspecifiek en heeft geen geheugen. In de huid behoren onder andere keratinocyten, macrofagen, dendritische cellen, neutrofiële granulocyten en mestcellen tot het aangeboren immuunsysteem. Ook vormt de productie van antimicrobiële eiwitten, met name door de keratinocyten, een belangrijk afweermechanisme

in de huid. Het verworven immuunsysteem wordt veel langzamer effectief en heeft ongeveer een week nodig om zich te ontwikkelen, maar het is wel antigeenspecifiek en beschikt over een geheugen. Bij een herhaalde besmetting met hetzelfde pathogeen kan een snellere en efficiëntere afweerreactie door het verworven immuunsysteem tot stand worden gebracht. Deze specifieke immuniteit wordt verzorgd door verschillende typen CD4⁺-T-lymfocyten en CD8⁺-T-lymfocyten en door verschillende klassen antilichamen die door B-lymfocyten geproduceerd worden. Dendritische cellen zouden ook bij het verworven immuunsysteem ingedeeld kunnen worden, omdat zij betrokken zijn bij de initiatie van antigeenspecifieke responsen door T-cellen en T-celafhankelijke B-cellen en als enige in staat zijn om naïeve T-lymfocyten – T-cellen die nog niet eerder specifiek gestimuleerd zijn geweest – specifiek te activeren met antigeen in de context van MHC-klasse-I- of MHC-klasse-II-moleculen. Dendritische cellen spelen ook een rol in de activatie van verschillende typen zogenaamde regulerende T-cellen (vroeger ook wel suppressor-T-cellen genoemd) die ervoor zorgen dat na eliminatie van een gevaar de immunerespons stopt om weefselschade te voorkomen en dat er tolerantie voor lichaamseigen structuren is. De specifieke immunerespons geïnduceerd door dendritische cellen kan dus uiteindelijk resulteren in afweer tegen een bepaald lichaamsvreemd antigeen of tolerantie voor lichaamseigen moleculen. Wanneer het immuunsysteem ontregeld is, dan kunnen er bijvoorbeeld responsen tegen lichaamseigen antigenen optreden (auto-immuunziekten) of kunnen er onnodige responsen ontstaan (allergieën). Bij psoriasis is er een overmatige activiteit van het immuunsysteem in de huid en lijkt er ook sprake van een ontregeling.

MECHANISME VAN DE SPECIFIEKE IMMUNERESPONS

Om de vraag te kunnen beantwoorden of psoriasis wordt veroorzaakt door een defect aan het immuunsysteem – in het bijzonder het verworven immuunsysteem – is een nadere beschrijving van het mechanisme van dit specifieke afweersysteem nodig. Volgens het huidige paradigma staan dendritische cellen centraal in het initiëren en aansturen van de antigeenspecifieke immuniteit.^{1,2}

Dendritische cellen zijn professionele antigeenpresterende cellen welke een strategische positionering hebben in weefsels die in contact staan met de buitenwereld en waar micro-organismen kunnen binnendringen. Om pathogenen (en andere soorten antigenen waaronder lichaamseigen moleculen) te kunnen waarnemen en endocyteren, beschikken de dendritische cellen over een breed scala aan receptoren, waarvan de *toll-like* receptoren (sensoren voor evolutionair geconserveerde moleculaire patronen op micro-organismen), Fc-receptoren en de C-typelectinereceptoren het meest bekend zijn. Door herkenning en opname van ziekteverwekkers worden dendritische cellen sterk geactiveerd. Als gevolg hiervan migreren de antigeengeladen dendritische cellen naar de lokale lymfknoop en ondergaan een uitrijpingsprogramma waardoor ze eigenschappen ontwikkelen die nodig zijn om naïeve CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen te kunnen activeren. De hoeveelheid MHC-klasse-I- en klasse-II-moleculen – inmiddels beladen met peptiden afkomstig van de intracellulair afgebroken micro-organismen – op het celoppervlak neemt enorm toe. Tevens treedt er inductie of enorme versterking op in de expressie van zogenaamde costimulatoire moleculen (bijvoorbeeld CD80 en CD86), wat een absoluut vereiste is voor een effectieve activatie van naïeve T-lymfocyten die met name plaatsvindt in de paracorticale gebieden in de lymfknoop.

Tijdens deze activatie is er intiem cel-celcontact tussen de dendritische cellen en de T-lymfocyten en worden er vier signalen afgegeven aan de T-cellen.^{1,2} Signaal 1: een klein stukje peptide, geladen in een speciale groef in MHC-klasse-I- en klasse-II-moleculen op het celoppervlak van dendritische cellen wordt specifiek herkend via T-celreceptoren in de context van respectievelijk CD8 en CD4. Signaal 2: via diverse membraanmoleculen geven dendritische cellen extra activeringssignalen (costimulatie) aan T-lymfocyten om een drempelwaarde te overschrijden (bijvoorbeeld via CD80 en CD86 die herkend worden door CD28). Wanneer naïeve T-cellen onvoldoende costimulatie ontvangen, dan raken ze in een staat van anergie (kunnen niet meer reageren op activatie) of ontwikkelen zich tot regulerende T-cellen, waarvan er verschillende typen bestaan. Voor sommige regulerende T-cellen is transcriptiefactor FOXP3 essentieel en vormen IL-10 of *transforming growth factor-β* de kenmerkende effectormoleculen. Onvoldoende signaal 2 doet zich bijvoorbeeld voor wanneer dendritische cellen lichaamseigen moleculen opnemen tijdens homeostase en door gebrek aan gevaar (onder andere stimulatie via *toll-like* receptoren ontbreekt) onvoldoende geprikkeld worden en daardoor niet volledig uitrijpen. Op deze wijze worden regulerende T-cellen gegenereerd die cruciaal zijn bij tolerantie voor wat lichaamseigen is. Signaal 3: voor een doeltreffende afweerreactie tegen verschillende soorten pathogenen zijn verschillende typen T-lymfocyten nodig. Met name is er veel bekend over de activatie van aparte typen CD4⁺-helper-T-cellen (Th), die gedefinieerd zijn op grond van expressie van essentiële T-cellijnspecifieke

transcriptiefactoren en productieprofielen van kenmerkende cytokinen welke bepalend zijn voor hun effectorfunctie.³ Karakteristiek voor type-1-helper-T-cellen (Th1) zijn transcriptiefactor T-bet en cytokine interferon-gamma (IFN- γ) en voor Th2-cellen zijn dit transcriptiefactor GATA3 en de cytokinen interleukine-4 (IL-4), IL-5 en IL-13. Bij Th17-cellen is ROR γ t de bepalende transcriptiefactor met IL-17 (identiek aan IL-17A), IL-17F en IL-22 als typische cytokinen, terwijl de onlangs beschreven Th22 (waarschijnlijke transcriptiefactor AHR) grote hoeveelheden van IL-22 maken maar geen IL-17 en IFN- γ . Verder zijn er zogenaamde folliculaire Th (transcriptiefactor BCL6) die IL-21-productie als kenmerk hebben en cruciaal zijn voor de vorming van kiemcentra in de lymfknoop en ontwikkeling van B-cellen tot immunoglobulineproducerende plasmacellen. Verwacht wordt dat er in de toekomst nog meer Th-typen beschreven zullen worden.

Het signaal 3, ook wel het polariserende signaal genoemd, wordt veelal bewerkstelligd door cytokinen – bijvoorbeeld IL-12 is een dominante factor voor Th1 ontwikkeling – terwijl IL-23 de ontwikkeling van Th17 bevordert. Hoe het profiel van signaal 3 eruitziet, wordt sterk bepaald door welk soort micro-organisme (virus, bacterie, parasiet) is binnengedrongen, maar ook door signalen van omringende cellen die de nog onrijpe dendritische cel ontvangt wanneer deze antigeen verzamelt in de perifere weefsels. Signaal 4: de T-cellen ontvangen ook nog instructies (een soort postcode) in welk deel van het lichaam het gevaar dreigt en waar ze als effectorcel hun functie moeten gaan uitoefenen. Voor de huid spelen het molecuul CLA (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*) en chemokinereceptoren CCR4, CCR6 en CCR10 een sleutelrol om de weg naar de huid te kunnen vinden. Er zijn aanwijzingen dat vitamine D een rol speelt bij het inprenten van huidspecifieke doelgerichtheid van leukocyten. Naast CD4⁺-helper-T-cellen worden ook CD8⁺-T-cellen door dendritische cellen geactiveerd. Naar analogie van de subtypering van CD4⁺-T-cellen kunnen ook CD8⁺-cytotoxische T-cellen (Tc) onderverdeeld worden in Tc1, Tc2, Tc17 en Tc22 op grond van kenmerkende cytokineproductie. Bij voldoende activatie krijgen de naïeve CD4⁺- en CD8⁺-T-lymfocyt een sterk delings signaal en kan één cel binnen enkele dagen uitgroeien tot een populatie van duizenden cellen met dezelfde specificiteit welke vervolgens differentiëren tot geheugen-T-lymfocyten of effector-T-lymfocyten. Deze effector-T-lymfocyten migreren doelgericht naar het weefsel waar de infectie bestreden moet worden.

Om het beeld nog wat verder te compliceren: ook het soort dendritische cel is bepalend voor welk type T-cel en cytokineprofiel zich uiteindelijk ontwikkelt na activatie. Dendritische cellen kunnen ruwweg worden verdeeld in plasmacytoïde dendritische cellen en functioneel verschillende myeloïde dendritische celsubsets.⁴ De eerstgenoemde cellen zijn bekend om hun extreem hoge productie van IFN- α na activatie met viraal antigeen. De tweede groep cellen – ook wel klassieke of conventionele

dendritische cellen geheten – kan verder worden onderverdeeld in epitheliale (met langerhanscellen als prototype) en interstitiële (bijvoorbeeld dermale dendritische cellen) subsets en de groep van inflammatoire dendritische cellen die in ontstoken weefsels verschijnen. Eén van de cellen uit deze laatste groep is de zogenaamde Tip-DC dat een acroniem is voor *tumor necrosis factor- α* en *inducible nitric oxide synthase* producerende dendritische cel.

Afhankelijk van de conditie van de huid komen verscheiden celsoorten van het verworven immuunsysteem in de huid voor. Sommige soorten lymfocyten en dendritische cellen zijn permanente bewoners terwijl andere passanten zijn. Effectief samenspel van alle bovengenoemde cellen is essentieel voor een beschermende immuniteit. Mogelijk is deze balans verstoord bij psoriasis waardoor een onbegrepen overactiviteit van het verworven immuunsysteem in de huid optreedt.

PSORIASIS EN ABERRATIES IN HET T-LYMFOCYTENREPERTOIRE

Wat zijn nu eigenlijk de afwijkingen van het verworven immuunsysteem in de huid van een psoriasispatiënt? Een van de meest opvallende aspecten is de enorme toename van T-lymfocyten in de ontstoken huid, waarbij CD4⁺-T-cellen dominant zijn in de infiltraten rondom de capillairen in de papillaire dermis en CD8⁺-T-cellen overheersen in de epidermis. Deze aanwezigheid van flinke hoeveelheden (oligo)klonale T-cellen in de psoriasislaesie heeft geleid tot het concept dat T-cellen een grote rol zouden spelen in de pathogenese van deze huidziekte.⁵⁻⁹ Deze visie wordt ondersteund door bevindingen dat remissie van psoriasis optreedt na therapieën die T-cellen depletieren (DAB₃₈₉ IL-2 oftewel ONTAK bindt aan de IL-2-receptor en doodt de cel), T-celfunctie remmen (cyclosporine) of stimulatie van T-cellen blokkeren (alefacept: bindt aan CD2 op het T-celoppervlak en blokkeert de interactie met LFA-3 op de dendritische celoppervlak; efalizumab: bindt aan LFA-1 en blokkeert de interactie met ICAM-1). Therapie met ultraviolette straling maakt dat T-cellen in de huid in apoptose raken, wat bijdraagt tot het succes van deze therapie. Ook vanuit muizenstudies is er ondersteuning voor dat T-cellen een cruciale rol hebben in het ontstaan van psoriasislaesies. In een psoriasis-muismodel wordt symptoomloze huid van een psoriasispatiënt op een immunodeficiënte muis getransplanteerd.¹⁰ Wanneer later in vitro-geactiveerde CD4⁺-T-cellen in de muis worden ingespoten, dan transformeert het xenohuidtransplantaat tot een volledig ontwikkelde psoriasislaesie. In een ander model met een ander soort immunodeficiënte muizen kan het symptoomloze huidtransplantaat spontaan transformeren tot een psoriasislaesie waarbij de aanwezigheid van T-cellen in de donorhuid essentieel is.¹¹ Dit laatste model suggereert tevens dat de oorzaak van psoriasis intrinsiek aanwezig is in de symptoomloze huid van een psoriasispatiënt.

Halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw ont-

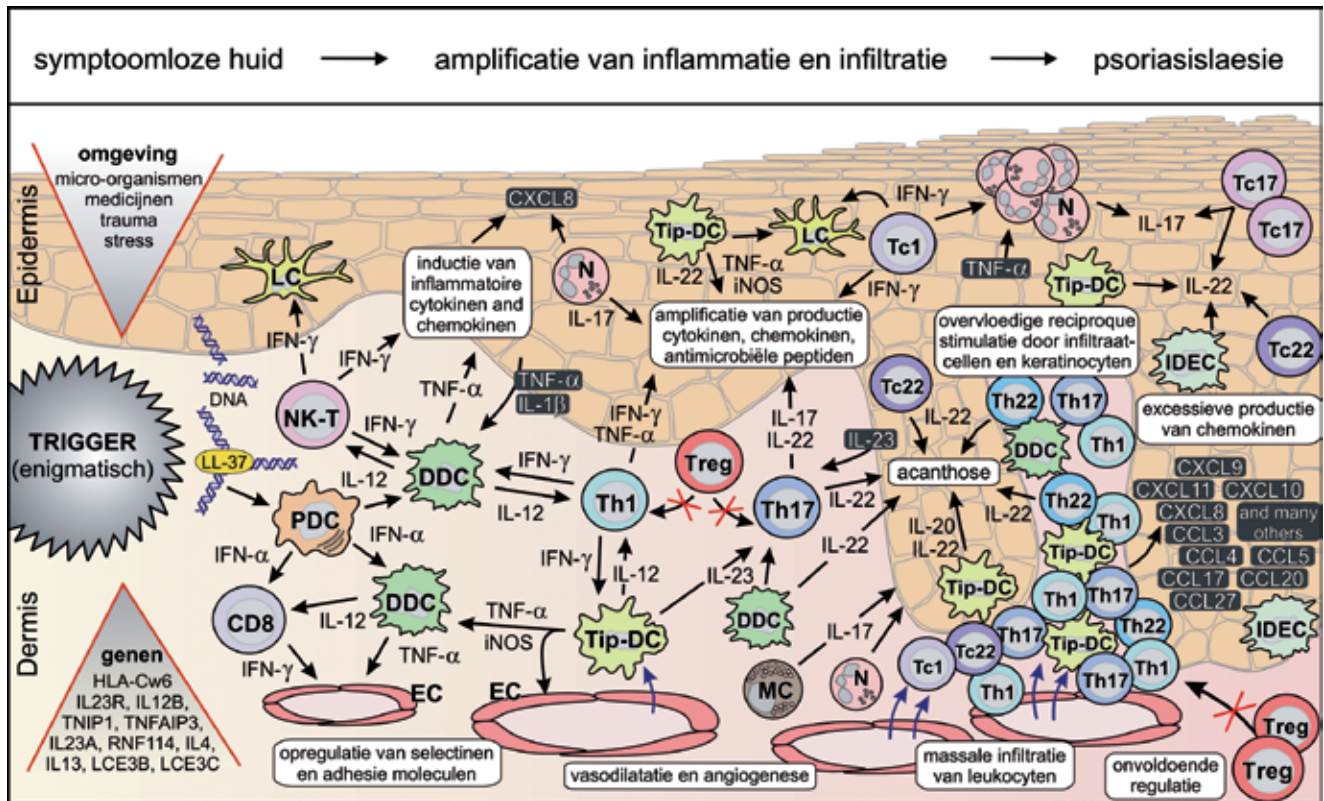
stond het dichotomieconcept van de Th1/Th2-cellen en werd het pathogeneseconcept aangepast – psoriasis zou een Th1-geassocieerde ziekte zijn vanwege de dominante aanwezigheid van Th1-cellen in huid en bloed van psoriasispatiënten met een hoofdrool voor het Th1-cel-kenmerkende cytokine IFN- γ .¹²

IL-12, dat de ontwikkeling van Th1-cellen stimuleert, komt verhoogd voor in psoriasislaesies; veel van de moleculen die versterkt tot expressie komen in psoriasislaesies zijn IFN- γ -induceerbaar en minstens 5% van de veranderde genexpressie kan gekoppeld worden aan de IFN- γ -signaleringsroute. De hypothese over de psoriasispathogenese moest opnieuw worden aangepast nadat Th17-cellen waren beschreven en werd aangetoond dat ze in hoge frequenties voorkomen in psoriasislaesies en dat ook Th17-stimulator IL-23 in verhoogde mate aanwezig is.¹³⁻¹⁵

De cytokinen die typerend zijn voor Th17-cellen, zijn zeer relevant voor psoriasis. IL-17 stimuleert keratinocyten tot de productie van inflammatoire cytokinen en antimicrobiële eiwitten. IL-22 doet dit ook en stimuleert bovendien in sterke mate de proliferatie van keratinocyten. IFN- γ en IL-17 werken synergistisch in de stimulatie van keratinocyten. De remissie van psoriasis die optreedt na therapie met ustekinumab – een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen en p40-keten die onderdeel uitmaakt van zowel IL-12 als IL-23 – ondersteunt de opvatting dat Th1-cellen en Th17-cellen belangrijk zijn in de etiologie van psoriasis. Deze visie wordt verder gevoed door de bevinding dat bepaalde varianten in de genen voor de IL-23-receptor en de IL-12/IL-23-p40-subunit significante associaties hebben met susceptibiliteit voor psoriasis.¹⁶ Recentelijk is ontdekt dat er aparte T-celsubsets zijn die alleen IL-22 maken, maar geen IFN- γ en IL-17, en is aangetoond dat deze Th22-cellen en Tc22-cellen ook voorkomen in psoriasislaesies;¹⁷ het concept moet dus verder worden verfijnd (figuur 1).

Hoewel in het wetenschappelijk onderzoek naar psoriasis de meeste aandacht uitgaat naar CD4⁺-T-cellen zijn er ook opvallende waarnemingen die pleiten voor een rol van CD8⁺-T-cellen. Genetische koppelingstudies hebben aangetoond dat het meest belangrijke psoriasis-susceptibiliteitgen codeert voor HLA-Cw6,¹⁶ een MHC-klasse-I-molecuul dat betrokken is bij antigeenpresentatie aan CD8⁺-T-cellen. HLA-Cw6 komt maar liefst tot 50% voor bij psoriasispatiënten die deze ziekte voor hun veertigste levensjaar ontwikkelen. Het is interessant dat met name de epidermis door deze cellen geïnfiltrerd wordt en dat er een intiem contact is met de bovenmatig delende en verkeerd differentiërende keratinocyten. Verder is gevonden dat CD8⁺-T-cellen van psoriasispatiënten gevoeliger zijn en sneller geactiveerd raken in aanwezigheid van het pro-inflammatoire cytokine IFN- α . Ook de beschrijving dat Tc17 en Tc22 oververtegenwoordigd zijn in psoriasislaesies¹⁸ geeft aan dat CD8⁺-T-cellen betrokken zijn bij de ontwikkeling en/of het conserveren van psoriasislaesies.

Regulerende T-cellen zijn aanwezig in zowel gezonde huid als in ontstoken huid. In zieke huid zijn



Figuur 1. Immunopathogenese van psoriasis in een notodop. In dit schematisch overzicht zijn de meest relevante immuuncellen en cytokinen weergegeven die een rol spelen in het ontstaan en de instandhouding van een psoriasislaesie. De cellen zijn: plasmacytoïde dendritische cellen (PDC), dermale dendritische cellen (DDC), tumornecrosefactor- α en inducible nitric oxide synthase producerende dendritische cellen (Tip-DC), langerhanscellen (LC), inflammatoire dendritische epidermale cellen (IDEC), subtypen CD4+-helper-T-cellen (Th1, Th17, Th22), subtypen CD8+-cytotoxische-T-cellen (Tc1, Tc17, Tc22), regulerende T-cellen (Treg), natural killer T-cellen (NK-T), neutrofiële granulocyten (N), mestcellen (MC) en endotheelcellen (EC). De door leukocyten geproduceerde cytokinen zijn in zwarte letters weergegeven en de door keratinocyten geproduceerde factoren in witte letters op een zwarte achtergrond. Het rode kruis door een zwarte pijl symboliseert verminderde regulatie. Verder zijn aan de linkerkant weergegeven de belangrijkste predispositiegenen en omgevingsfactoren die geassocieerd zijn met psoriasis. Deze figuur is een update van een eerdere review over psoriasis in *G Ital Dermatol Venereol* 2007;142:229-242.

de absolute aantallen weliswaar groter, maar opvallend is dat de frequentie (rond de 25%) van FOXP3⁺ regulerende T-cellen vrij constant is, ongeacht de conditie van de huid.¹⁹ De suppressorfunctie van regulerende T-cellen kan in vitro worden bepaald. De kracht waarmee regulerende T-cellen (fenotype FOXP3⁺CD25^{hoog}CD4⁺) de proliferatieve respons van andere T-cellen (fenotype FOXP3^{neg}CD25^{neg}CD4⁺) kan remmen, geldt als maat voor de functionele capaciteit. Wanneer regulerende T-cellen uit huid of bloed van psoriasispatiënten functioneel worden vergeleken met die van gezonde personen, dan blijkt dat de suppressorcapaciteit duidelijk minder is bij regulerende T-cellen uit psoriasispatiënten.²⁰ Een verminderde functie van deze cellen maakt dat immunresponsen moeilijker gestopt kunnen worden en zou een verklaring kunnen zijn voor het chronische karakter van de psoriasislaesies. Door de groeiende hoeveelheid data over Th17-cellen en regulerende T-cellen is er een beeld ontstaan dat beide T-cellijnen een soort omgekeerd evenredige relatie in hun ontwikkeling hebben en dat de balans tussen beide cruciaal is voor het handhaven van de immuunhomeostase. Uit het voorafgaande zou kunnen worden afgeleid dat bij psoriasis de balans tussen regulerende T-cellen en Th17-cellen verstoord is.

PSORIASIS EN DENDRITISCHE CELLEN

In normale huid bevinden zich twee populaties van myeloïde dendritische cellen: langerhanscellen in epidermis en in het dermale compartiment de dermale dendritische cellen, welke nog verder onder te verdelen zijn in CD11a⁺CD114⁺ en CD11a⁺CD114^{neg}-subsets.⁴ DC-SIGN is een lange tijd gebruikt om dermale dendritische cellen aan te tonen, maar recentelijk is vastgesteld dat deze marker ook door CD116⁺-dermale macrofagen tot expressie wordt gebracht. In de huidlaesies van psoriasispatiënten zijn meerdere subpopulaties van dendritische cellen te vinden (figuur 1). In de epidermis van de laesies bevindt zich naast langerhanscellen nog een groep inflammatoire dendritische cellen die ook wel aangeduid worden als *inflammatory dendritic epidermal cells*. In de dermis kunnen meerdere populaties myeloïde dendritische cellen onderscheiden worden, onder andere de CD11c⁺CD11c⁺-groep die overeenkomt met de dendritische cel populatie in normale huid en in vergelijkbare aantallen voorkomt. De groep CD11c⁺CD11c^{neg}-dendritische cellen omvat de eerdergenoemde zogeheten Tip-DC, die grote hoeveelheden tumornecrosefactor- α en *inducible nitric oxide synthase* produceren.²¹ Deze CD11c⁺CD11c^{neg}-

celpopulatie laat een dertigvoudige toename zien in de huidlaesies. Dendritische cellen in normale huid zijn onrijp en nog niet goed in staat tot sterke T-celactivatie. Daarentegen vertonen dendritische cellen in psoriasislaesies een zekere mate van uitrijping en zijn goed in staat om T-cellen in de huid te activeren. Aangetoond is dat zowel de CD11c⁺CD1c⁻-celpopulatie als de CD11c⁺CD1c^{neg}-celpopulatie uit psoriasislaesies in staat zijn om Th1-cellen en Th17-cellen te genereren.²¹ Bijzonder is dat ze ook nog een T-celpopulatie kunnen activeren die simultaan IFN- γ en IL-17 synthetiseert, een eigenschap die bij dermale dendritische cellen uit normale huid niet gevonden wordt. Van de geïnfiltreerde leukocyten vertoont de toename van CD11c⁺-dendritische cellen de beste correlatie met de toename van de epidermale dikte bij ontwikkelende psoriasislaesies en zijn ze de eerste celpopulatie die in aantal afneemt bij succesvolle therapie.

Plasmacytoïde dendritische cellen bevinden zich niet of nauwelijks in normale huid, maar kunnen wel aanwezig zijn in psoriasislaesies en zijn soms zelfs te vinden in symptoomloze huid van psoriasispatiënten.¹⁴ Humane plasmacytoïde dendritische cellen brengen *toll-like* receptor 9 tot expressie en kunnen hiermee microbiële DNA herkennen, maar niet lichaamseigen DNA. Echter, lichaamseigen DNA-moleculen kunnen wel herkend worden nadat ze een complex gevormd hebben met cathelicidine ofwel LL-37, een antimicrobiële peptide die onder andere gemaakt wordt door keratinocyten en bij psoriasispatiënten in hoge niveaus aanwezig is in de epidermis. Volgens een intrigerende hypothese spelen plasmacytoïde dendritische cellen een hoofdrol in de initiatie van de cascade die uiteindelijk leidt tot de psoriasislaesie.¹⁴ Wanneer er een trauma in de huid van psoriasispatiënten plaatsvindt, dan wordt er lokaal een blijvend verhoogde productie van LL-37 geïnduceerd en wanneer er DNA vrijkomt uit stervende keratinocyten, dan worden er DNA/LL-37-complexen gevormd die door de *toll-like* receptor-9-sensoren van plasmacytoïde dendritische cellen gesignaleerd worden en een robuuste productie van IFN- α veroorzaken. De vrijgekomen IFN- α zorgt vervolgens voor een premature uitrijping van lokale myeloïde dendritische cellen. In vergelijking met dermale dendritische cellen uit normale huid, blijken die uit psoriasislaesies een veel grotere capaciteit te hebben om autoreactieve T-cellen te activeren. En zoals eerder opgemerkt, CD8⁺-T-cellen van psoriasispatiënten zijn gevoeliger voor IFN- α dan die uit gezonde controlepersonen, wat zich uit in een lagere activatiedrempel en een sterkere IFN- γ -productie. In een xenohuidtransplantat-muismodel, waarbij de symptoomloze huid van een psoriasispatiënt spontaan transformeert tot een psoriasislaesie, is aangetoond dat de door plasmacytoïde dendritische cellen geproduceerde IFN- α essentieel is voor deze transformatie.¹⁴ Dit model suggereert verder dat alle ingrediënten die nodig zijn voor de ontwikkeling van een psoriasislaesie intrinsiek al aanwezig zijn in de symptoomloze huid, inclusief de 'pathogene' T-cellen die expanderen tijdens de ontwikkeling van de laesie.

Plasmacytoïde dendritische cellen kunnen regulerende T-cellen induceren. Een recente opvallende bevinding (ongepubliceerde observaties, DNJ Hart et al., University of Sydney, Sydney, Australia) laat zien dat plasmacytoïde dendritische cellen uit psoriasispatiënten (in vergelijking tot dezelfde cellen uit gezonde donoren) na activatie via *toll-like* receptor 9 veel slechter in staat zijn om regulerende T-cellen te induceren en dat de geïnduceerde regulerende T-cellen een verminderde suppressorfunctie hebben. Echter, de plasmacytoïde dendritische cellen uit psoriasispatiënten zijn wel goed in staat om T-cellen te induceren die IL-22 produceren. Samenvattend kan worden gesteld dat niet alleen T-cellen een prominente rol hebben in de pathogenese van psoriasis, maar dat dit zeker ook geldt voor dendritische cellen en dat laatstgenoemde cellen bruikbare therapeutische targets kunnen zijn bij psoriasis.

PSORIASISANTIGEEEN?

Er zijn veel effector-T-cellen aanwezig in de psoriasislaesies en volgens het paradigma over het verworven immuunsysteem zijn deze cellen daar actief om een antigeenspecifieke afweerreactie te bewerkstelligen. De grote vraag is echter, tegen welk antigeen? De afgelopen decennia is een divers aantal kandidaat-antigenen gesuggereerd die geassocieerd zouden kunnen zijn met psoriasis, bijvoorbeeld *squamous cell carcinoma antigen*, virussen (humaan papillomavirus 5, endogene retrovirussen), schimmels (*Candida albicans*, *Malassezia*) en bacteriën (enterotoxine van *Staphylococcus aureus* werkt als superantigeen). Er lijkt een sterke link te bestaan met *Streptococcus pyogenes*, omdat een keelinfectie met streptokokken vaak voorafgaat aan exacerbaties van psoriasis. De M-peptide van deze bacterie vertoont een sterke homologie met keratine 17 en het idee is ontstaan dat psoriasis het gevolg zou kunnen zijn van een kruisreactie van tegen M-peptide gerichte T-celresponsen. De zoektocht naar het schuldige antigeen heeft tot op heden geen unieke kandidaat opgeleverd en dus blijft het psoriasisantigeen een enigma. Echter, de mogelijkheid bestaat dat niet bij alle psoriasispatiënten hetzelfde antigeen de ziekte veroorzaakt. Het kan zijn dat verschillende antigenen bij verschillende psoriasispatiënten vergelijkbare psoriasisforme laesies in de huid veroorzaken.

ARGUMENTEN TEGEN EEN HOOFDROL VAN HET VERWORVEN IMMUNUSYSTEEM

De activiteit van het verworven immuunsysteem staat niet los van die van het aangeboren immuunsysteem. Er is een duidelijke wederzijdse interactie. Als er iets mis is met het aangeboren immuunsysteem, dan heeft dit onherroepelijk gevolgen voor de eigenschappen van de cellen van het verworven immuunsysteem, maar omgekeerd kan disfunctie van het verworven immuunsysteem ook leiden tot aberraties in het aangeboren immuunsysteem. Als voorbeeld van deze wisselwerking: er zijn bijvoorbeeld altijd cellen

van het aangeboren immuunsysteem in de omgeving aanwezig wanneer onrijpe dendritische cellen antigenen opnemen. Bij een microbiële infectie zullen de omringende cellen gevaarsignalen afgeven aan de dendritische cellen welke een impuls geven aan dendritische celuitrijping met als gevolg een versterking van de afweerreactie. Bij een onschuldige antigeen zullen de omringende cellen geen extra signalen afgeven. Echter, wanneer er een defect is in het aangeboren immuunsysteem, dan zou het kunnen dat bij opname van onschuldige antigenen toch gevaarsignalen worden afgegeven door de omringende cellen wat kan uitmonden in activatie van autoreactieve T- en B-lymfocyten met bijvoorbeeld auto-immuunziekten of allergieën tot gevolg.

Wat betreft de huid van psoriasispatiënten, er zijn inderdaad aanwijsbare aberraties in cellulaire en humorale componenten van het aangeboren immuunsysteem gevonden.²² In een actieve psoriasislaesie zijn onder andere verhoogde aantallen *natural killer*-cellen, *natural killer*-T-cellen en neutrofiële granulocyten gevonden en ook de levels van diverse antimicrobiële eiwitten, cytokinen en chemokinen zijn verhoogd. Genetische koppelingstudies hebben een aantal psoriasis-susceptibiliteitgenen geïdentificeerd die toebehoren aan het aangeboren immuunsysteem. Natuurlijk kunnen al deze componenten ook betrokken zijn in de pathogenese van psoriasis. Met name is er een grote rol toebedeeld aan TNF- α dat wordt gezien als het prototype cytokine van het aangeboren immuunsysteem. Het grote succes van anti-TNF- α -biologicals voor de behandeling van psoriasis onderstreept dat TNF- α een cruciaal cytokine is in de cascade van processen die plaatsvinden in een psoriasislaesie.

Hoewel dendritische cellen onlosmakelijk verbonden zijn met het verworven immuunsysteem, behoren ze niet exclusief hiertoe. Dendritische cellen vervullen ook functies die behoren tot het aangeboren immuunsysteem. Eigenlijk zijn dendritische cellen niet goed te rubriceren in een van beide systemen, maar worden ze meer gezien als een brug tussen beide systemen. Wanneer er sprake is van disfunctie van dendritische cellen, dan hoeft dit dus niet per se toegeschreven te worden aan het verworven immuunsysteem. Volgens de huidige visie vervult de overmatige aanwezigheid van IL-17 en IL-22 een hoofdrol in de ontwikkeling en instandhouding van psoriasislaesies.⁶⁻⁹ Doorgaans worden deze cytokinen toebedacht aan T-lymfocyten. Echter, recentelijk is aangetoond dat ook mestcellen en neutrofiële granulocyten (beide van het aangeboren immuunsysteem) grote bronnen zijn voor IL-17 en dat IL-22 geproduceerd wordt door macrofagen en dendritische cellen in de dermis.¹⁸

De rol van het aangeboren immuunsysteem in de pathogenese wordt uitvoerig beschreven door E.P. Prens (Erasmus MC, Rotterdam) in het volgende artikel (zie pagina 79).

IS PSORIASIS EEN AUTO-IMMUUNZIEKTE?

Psoriasis wordt vaak een auto-immuunziekte

genoemd, maar het is vooralsnog onduidelijk of dit terecht is. Bij auto-immuunziekten is er sprake van een defect in de ontwikkeling en functie van T- en B-lymfocyten (het verworven immuunsysteem) waardoor er een aberrante respons ontstaat tegen één of enkele lichaamseigen antigenen. Er bestaat ook een categorie ziekten waarbij defecten in het aangeboren immuunsysteem aanleiding zijn tot robuuste afweerresponsen. Deze categorie wordt tegenwoordig bij voorkeur aangeduid met de term auto-inflammatoire syndromen. Zo bestaat er dus een heel spectrum van aandoeningen die zich manifesteren als overreactiviteit van het immuunsysteem.²³ Aan de ene uiterste zijde van het spectrum vinden we de zeldzame monogene auto-immuunziekten (bijvoorbeeld IPEX-syndroom) en via de klassieke polygene auto-immuunziekten (zoals vitiligo en type-I-diabetes) en vervolgens de polygene auto-inflammatoire syndromen (zoals de ziekte van Crohn en jicht) komen we aan de andere uiterste zijde uit, bij de zeldzame monogene auto-inflammatoire syndromen (bijvoorbeeld *TNF-receptor associated periodic syndrome*). Als we psoriasis in dit spectrum zouden moeten plaatsen, dan komen we ergens in het midden uit. Psoriasis is een multifactoriële ziekte met duidelijke aspecten van het verworven immuunsysteem maar ook van het aangeboren immuunsysteem.

CONCLUSIE

Het is aantrekkelijk om de oorzaak van een ziekte toe te schrijven aan een indrukwekkende afwijking die in het aangedane weefsel wordt geconstateerd. De grote infiltratie met geactiveerde effector-T-cellen is een van de meest in het oog springende kenmerken in psoriasislaesies en heeft geleid tot de hypothese dat T-cellen (en dus het verworven immuunsysteem) uitermate belangrijk zijn in de pathogenese van deze huidziekte, wat wordt ondersteund door de bevinding dat T-celgerichte therapie effectief is. De T-cel populatie in de psoriasispatiënt is in disbalans en omvat een teveel aan IL-17 en IL-22 producerende effector-T-cellen en tegelijkertijd slecht functionerende regulerende T-cellen. In het laatste decennium is de kennis over het aangeboren immuunsysteem enorm toegenomen en is duidelijk geworden dat ook binnen dit systeem er afwijkingen te constateren zijn in de psoriasislaesies. Het is echter lastig om vast te stellen of de aberraties die in psoriasislaesies zijn gevonden een causaal verband hebben met de ziekte of slechts een epifenomeen zijn.

De vraag of psoriasis een afwijking is van het verworven immuunsysteem valt niet simpel met een ja of nee te beantwoorden. Het verworven immuunsysteem is nadrukkelijk betrokken in de pathogenese van psoriasis, maar het valt niet uit te sluiten dat ook het aangeboren immuunsysteem hierin een belangrijk aandeel heeft. In ieder geval bestaat er een brede consensus dat disregulatie van het immuunsysteem ten grondslag ligt aan psoriasis.

LITERATUUR

1. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature*. 2007;449:419-26.
2. Smits HH, Jong EC de, Wierenga EA, Kapsenberg ML. Different faces of regulatory DCs in homeostasis and immunity. *Trends Immunol*. 2005;26:123-9.
3. Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4+ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur J Immunol*. 2009;39:2076-82.
4. Teunissen MBM. Langerhans cells and other skin dendritic cells. In: Bos JD (red.). *Skin Immune System (SIS): cutaneous immunology and clinical immunodermatology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2005, p. 123-82.
5. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol*. 2004;25:295-305.
6. Teunissen MBM, Piskin G, Res PCJM, Groot M de, Picavet DI, Rie MA de, et al. State of the art in the immunopathogenesis of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2007;142:229-242.
7. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
9. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:679-91.
10. Schön MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal. *Exp Dermatol*. 2008;17:703-12.
11. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid pre-dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202:135-43.
12. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol*. 1999;113:752-9.
13. Teunissen MBM, Koomen CW, Waal Malefyt R de, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998;111:645-9.
14. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol*. 2006;176:1908-15.
15. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1207-11.
16. Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol*. 2009;129:827-33.
17. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009;119:3573-85.
18. Res PCM, Piskin G, Boer OJ de, CM van der Loos, Teeling P, Bos JD, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One*. 2010;5:e14108.
19. Boer OJ de, Loos CM van der, Teeling P, Wal AC van der, Teunissen MBM. Immunohistochemical analysis of regulatory T cell markers FOXP3 and GITR on CD4+CD25+ T cells in normal skin and inflammatory dermatoses. *J Histochem Cytochem*. 2007;55:891-8.
20. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005;174:164-73.
21. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009;129:79-88.
22. Bos JD, Rie MA de, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152:1098-107.
23. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:1242-8.

SAMENVATTING

Psoriasis is een inflammatoire huidziekte bij personen met een genetische predispositie. Infiltraten in psoriasislaesies omvatten grote aantallen CD4+-helper-T-cellen (Th1-, Th17- en Th22-cellen), CD8+ cytotoxische T-cellen (Tc1-, Tc17-, en Tc22-cellen), en dendritische cellen (plasmacytoïde dendritische cellen, inflammatoire CD11c+ myeloïde dendritische cellen) met excessieve cytokineproductie. Met name IFN- γ , IL-17, IL-22, en TNF- α kunnen keratinocyten krachtig stimuleren tot productie van inflammatoire cytokinen en chemokinen en tot versnelde proliferatie. Psoriasis wordt vaak gezien als een afwijking van het verworven immuunsysteem vanwege de dominante rol van T-cellen en dendritische cellen, hoewel betrokkenheid van het aangeboren immuunsysteem niet kan worden ontkend. Het is nog steeds een enigma waarom het verworven immuunsysteem overreactief is bij psoriasis en tegen welk antigeen de immuunrespons gericht is.

TREFWOORDEN

psoriasispathogenese – verworven immuunsysteem – helper-T-cellen – IL-17 – IL-22 – dendritische cellen

SUMMARY

Psoriasis is an inflammatory skin disorder in genetically predisposed individuals. The psoriatic infiltrates include numerous of CD4+ helper T cells (Th1, Th17, and Th22 cells), CD8+ cytotoxic T cells (Tc1, Tc17, and Tc22 cells), and dendritic cells (plasmacytoid dendritic cells, inflammatory CD11c+ myeloid dendritic cells) showing excessive cytokine production. In particular IFN- γ , IL-17, IL-22, and TNF- α are potent triggers of keratinocytes which in turn produce inflammatory cytokines and chemokines that proliferate at an accelerated rate. Psoriasis is often regarded as an aberration of the adaptive immune system, because of the dominant role of T cells and dendritic cells, although involvement of the innate immune system cannot be underestimated. The question remains why the adaptive immune system is overreactive and at which antigen the immune response is directed.

KEYWORDS

psoriasis pathogenesis – adaptive immune system – helper T cells – IL-17 – IL-22 – dendritic cells

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Psoriasis: een ziekte veroorzaakt door onze innate immuniteit?

E.P. Prens¹, L.A. Torque², A.J. Onderdijk², E.M. Baerveldt³

¹ Dermatoloog-Immunoloog, afdeling Dermatologie en afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Arts-onderzoekers, afdeling Dermatologie en afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie en afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.P. Prens

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl

INNATE MECHANISMEN VANUIT EVOLUTIONAIR OOGPUNT

Uit recent wetenschappelijk onderzoek komt steeds sterker het beeld naar voren dat niet het specifieke immuunsysteem, met bijvoorbeeld antigeenspecifieke T-cellen, maar het *innate* immuunsysteem een grote, al dan niet de grootste boosdoener is bij psoriasis.^{1,2} Dit inzicht heeft geleid tot nieuwe hypothesen over de pathogenese van de ziekte in bredere zin. Ten eerste kan genoemd worden de hygiëne- en *old friends*-hypothesen.³ Deze hypothesen gaan ervan uit dat in onze hygiënische westerse maatschappij het immuunsysteem te weinig blootstaat aan infectieuze druk zoals tbc, parasitaire ziekten, *Toxoplasma* en hepatitis A. Het gevolg is een deficiënt ontwikkeld regulatorisch immuunsysteem (zowel APC als T reg) met gevolg een toename van Th1-, Th17- en Th2-gemedieerde ziekten. Psoriasis is daarbij onderdeel van het spectrum van IMID (immuungemedieerde inflammatoire ziekten) waartoe ook reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en diabetes mellitus worden gerekend.

Een psoriasis-specifieke hypothese is gestoeld op een verband tussen evolutionaire selectiedruk in de verstedelijkte bevolking en overleving van invasieve streptokokkeninfecties.^{4,5} Argumenten daarvoor zijn dat een aantal psoriasisgenen ook geassocieerd zijn met de immunrespons tegen bètahemolytische streptokokkeninfecties. Het betreft bijvoorbeeld *transforming growth factor-beta* (TGF- β), fibronectine, $\alpha 5$ - $\beta 1$ -integrine. In diermodellen van psoriasis leidt overexpressie van TGF- β en $\alpha 5$ - $\beta 1$ -integrine tot karakteristieke psoriasislaesies. Deze hypothese postuleert dat een sterk *innate* immuunsysteem in combinatie met de TGF- β , fibronectine, $\alpha 5$ - $\beta 1$ -integrine *pathway* en een Th17-respons, bescherming zouden

bieden tegen sterfte tijdens epidemieën van agressieve streptokokkeninfecties en daardoor tot de positieve selectie van psoriasis-kandidaten. In het streptokokkenmodel werken *innate* en specifieke immuniteit samen, omdat naast superantigene stimulatie door peptidoglycaan, ook kruisreactiviteit optreedt van T-lymfocyten tegen het streptokokken M-proteïne. Het M-proteïne komt structureel overeen met bepaalde keratinosequenties van keratino-cyten.⁵

Collega J. Bos presenteerde de visie dat tijdens de evolutie in verstedelijkte populaties epidemische infecties geselecteerd hebben voor een genenpool met een sterke *innate* immuniteit.⁶ Accumulatie van deze genen in een persoon resulteert enerzijds in een uitstekende bescherming tegen infecties, maar anderzijds in een hoger risico op auto-immuniteit zoals psoriasis, reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn. Een belangrijk argument is het gegeven dat bij inheemse volkeren waarbij deze *innate* selectiedruk minder een rol heeft gespeeld, zoals bij de Eskimo's (Inuit) en Aboriginals, de morbiditeit als gevolg van infecties hoog is, maar de prevalentie van psoriasis gering tot zelfs afwezig is.⁶

HET INNATE IMMUUNSISTEEM: DE CELLULAIRE SPELERS

In de afgelopen jaren is aanzienlijk meer inzicht verkregen in de mechanismen en celtypen die belangrijk zijn in de immunopathofysiologie van psoriasis. Daaruit is gebleken dat vele onderdelen van het *innate* immuunsysteem zijn geactiveerd in psoriasislaesies.^{1,7,8} De *innate* celtypen die belangrijk zijn in de initiatiefase van een psoriasislaesie zijn keratinocyten, *natural killer* (of NK)-T-cellen, CD8⁺-T-cellen, plasmacytoïde dendritische cellen (PDC) en neutrofiële granulocyten. Het belangrijkste genlocus geassocieerd met een verhoogd risico op psoriasis, namelijk HLA-Cw6 dat voorkomt bij circa 35-50% van de patiënten met type-I-psoriasis, interacteert potentieel met *innate*, cytotoxic T-cellen. CD8⁺-T-cellen worden vooral in de epidermis gezien, waarbij het aantal T-cellen in de epidermis positief correleert met de dikte van de psoriasisplaque.^{1,2}

Bij initiatie van psoriasis is het volgende scenario denkbaar. Een initiële prikkel (trauma, barrièredis-

ruptie, virus) zorgt voor vroege rekrutering van PDC door het chemokine chemerine en hoge lokale productie van IFN- α (een *innate* cytokine bij uitstek), gevolgd door activering van dermale myeloïde DC en productie van TNF- α , IL-12 en IL-23. IL-12 stimuleert de Th1-respons en IL-23 activeert en onderhoudt de proliferatie van Th17-cellen en de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-17A, IL-17F, IL-20, IL-21 en IL-22.^{1,7-9} In dit proces betreft het een antigeenonafhankelijke rekrutering en activering van Th1- en Th17-cellen. Genetisch gepredisponerde psoriatische keratinocyten op hun beurt reageren overdreven op de mix van T-celcytokinen zoals IL-17, IL-20 tot en met 22, waardoor abnormale proliferatie en differentiatie ontstaat, met het psoriasisfenotype als klinisch waarneembaar gevolg. Onderzoek met juist vermelde interleukinen in knock-out muizen heeft aangetoond dat vooral IL-20, IL-21 en IL-22 de epidermale proliferatie en acanthose bij psoriasis veroorzaken.¹ Psoriasis wordt nu beschouwd als een gecombineerde Th1- en Th17-gemedieerde ziekte.⁷ Beide T-helpercelpopulaties en bijbehorende cytokinen zijn in overvloed aanwezig in psoriasislaesies.^{1,5,7} Omdat dit inflammatoire proces zich op een antigeenonafhankelijke manier kan voltrekken, wijst dit op een substantiële dysregulatie in het *innate* immuunsysteem bij psoriasis. Bovendien is bij psoriasis een kwalitatief defect in de regulatoire T-cellen beschreven. Hierdoor zou de *innate* immuunrespons overdreven vormen kunnen aannemen en persisteren als een vicieuze, chronische ontsteking in de huid. Met bovenvermeld scenario is het köbnerfenomeen goed verklaarbaar, evenals de bekende effectiviteit van anti-TNF- α -biologics bij psoriasis.

INNATE IMMUNMOLECULAIRE MECHANISMEN

Genetisch onderzoek heeft recent meerdere genen met een relevante *innate* immunologische functie opgespoord zoals: IL-23A, IL-23R, IL-4/IL-13, TNFAIP3 en TNIP1.^{1,10,11} TNFAIP3 en TNIP1 zijn eiwitten die een regulerende rol spelen in de NF- κ B-pathway bijvoorbeeld in keratinocyten. Deze eiwitten zorgen vooral voor een gebalanceerde en een niet overdreven, ongeremde immuunrespons. Polymorfismen in de genen die coderen voor de p40-subunit van IL-12 / IL-23 en die van de IL-23-receptor kunnen bij psoriasispatiënten verantwoordelijk zijn voor de overdreven Th1- en Th17-immuunresponsen.

Een afwijkende samenstelling van huidbarrière-eiwitten en antimicrobiële peptiden blijkt van belang voor het risico op psoriasis. Deleties in de *late cornified envelop* genen LCE3B en LCE3C en een verhoogd aantal genkopieën voor humaan bèta-defensine-2 zijn geassocieerd met een verhoogde kans op psoriasis.¹² Toll-like receptoren, de type-I-interferon-pathway en IFN- α -producerende PDC zijn recent belangrijk gebleken in de pathogenese van psoriasis.^{13,14} Door keratinocyten geproduceerd cathelicidine (LL-37) gebonden aan zelf-DNA en

zelf-RNA, blijkt een sterke trigger voor plasmacytoïde dendritische cellen tot productie van IFN- α . Concluderend kan gesteld worden dat bij patiënten met psoriasis meerdere onderdelen van het *innate* immuunsysteem geactiveerd zijn waardoor de *innate* immuunrespons te makkelijk op gang komt en/of te heftig verloopt, met psoriasis als gevolg. De diverse genen betrokken bij sterke *innate* reacties, zijn onder andere door evolutionaire selectie, bijvoorbeeld door epidemieën in verstedelijkte gebieden, positief geselecteerd.

LITERATUUR

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
2. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50.
3. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science.* 2002; 296:490-4.
4. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol.* 2009;160:929-37.
5. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009;30:494-501.
6. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:468-71.
7. Prens EP, Kant M, Dijk G van, Wel LI van der, Mourits S, Fits L van der. IFN- α enhances poly-IC responses in human keratinocytes by inducing expression of cytosolic innate RNA receptors: relevance for psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:932-8.
8. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
9. Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity.* 2010;43:215-9.
10. Wolf R, Mascia F, Dharamsi A, Howard OM, Cataisson C, Bliskovski V, et al. Gene from a psoriasis susceptibility locus primes the skin for inflammation. *Sci Transl Med.* 2010;2:61ra90.
11. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2009;319:1-14.
12. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41:211-5.
13. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564-9.
14. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009;206:1983-94.

SAMENVATTING

In een gezond immuunsysteem werken *innate* en specifieke immuunmechanismen nauw samen en staan zo garant voor een uitgebalanceerde immuunrespons. In de pathofysiologie van psoriasis zijn beide onderdelen belangrijk. De discussie over welk onderdeel het belangrijkste is, dient men meer te beschouwen als een semantische, omdat beide hun eigen specifieke bijdrage aan de ziekte leveren, die echter niet los van elkaar te zien zijn. Wel heeft onderzoek van circa de laatste tien jaar de perceptie over de bijdrage van het *innate* versus specifieke immuunsysteem enigszins verschoven en genuanceerd. Het beeld is verschoven van een hypothetisch auto-immuun-Th1-gemedieerde ziekte naar een ziekte waarbij *innate* mechanismen van doorslaggevend belang zijn bij de initiatie van de ziekte. In dit artikel zal de bijdrage van *innate* cellen en *innate* mechanismen aan de pathofysiologie van psoriasis besproken worden.

TREFWOORDEN

psoriasis – *innate* mechanismen – initiatie van psoriasis – psoriasis evolutionair – aangeboren immuniteit

SUMMARY

In a healthy immune system, innate- and adaptive immune mechanisms cooperate closely to ensure a balanced immune response. In the pathophysiology of psoriasis both components are important. The debate about which component is the most important, needs to be regarded as a semantic one, because both contribute in their own specific manner to the disease. However, research in the past decade has shifted the thinking on the contribution of innate versus adaptive immune system. The current opinion has shifted from a hypothetical Th1-mediated autoimmune disease to a disease primarily initiated by innate immune cells and mechanisms. The contribution of innate cells and innate mechanisms in the pathophysiology of psoriasis is discussed.

KEYWORDS

psoriasis – innate immunity

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen



Velthuis Kliniek is één van de meest toonaangevende privé-klinieken van Nederland met vestigingen in Eindhoven, Enschede, Hilversum, Rotterdam en Velp (Arnhem). De kliniek is actief op het gebied van plastische (esthetische) chirurgie, cosmetische dermatologie, spataderchirurgie en huidoncologie. Velthuis Kliniek is een ambitieuze, dynamische en innovatieve organisatie, waar kwaliteit van zorg en dienstverlening voorop staat. De bedrijfscultuur wordt gekenmerkt door een sterk verantwoordelijkheidsgevoel in alle geledingen van de organisatie, gedrevenheid, collegialiteit en openheid.

In verband met de geplande groei van de activiteiten op het vakgebied huidoncologie, zijn wij voor de vestigingen Eindhoven en Rotterdam op zoek naar:

DERMATOLOOG M/V
met speciale affiniteit voor huidoncologie

Vanaf 1 dag per week.

In deze functie bent u binnen een multidisciplinair team van artsen, dermatologen en chirurgen verantwoordelijkheid voor diagnostiek en behandeling van maligne- en premaligne aandoeningen van de huid. U wordt ondersteund door huidtherapeuten en verpleegkundigen. Velthuis Kliniek maakt gebruik van 'state of the art' apparatuur, waaronder digitale analyses en beeldopslag van huidfotografie; fotodynamische therapie en volledig geoutilleerde operatie- en behandelkamers.

Profiel

U bent opgeleid tot dermatoloog en hebt enige jaren werkervaring. U beschikt over goede communicatieve vaardigheden, bent flexibel ten aanzien van werklocatie en werkdagen

en bent bereid om in meerdere vestigingen te werken. Uw stijl van werken kenmerkt zich door zelfstandigheid, resultaatgerichtheid, betrokkenheid en oog voor de behoeften van anderen.

Geboden

Wij bieden een interne opleiding aan binnen het vakgebied waarin u actief zult zijn. Het betreft een zelfstandige functie binnen een ambitieuze organisatie met veel ruimte voor eigen initiatief, ontplooiings- en opleidingsmogelijkheden. Wat u het meeste aan zal spreken is de cultuur van de organisatie, waarin u de ruimte en het vertrouwen krijgt om uw bijdrage te leveren aan de verdere groei van een succesvol bedrijf.

Voor meer informatie kunt u terecht bij dr. P.J. Velthuis, dermatoloog via telefoonnummer +31 40 258 77 90.

Uw sollicitatie (volledig CV en korte motivatiebrief) ontvangen wij graag per email: e.werkers@velthuiskliniek.nl. U kunt deze ook per post aan het hoofdkantoor verzenden: Velthuis Kliniek, t.a.v. mevrouw E.M.H. Werkers, Luchthavenweg 81-235, 5657 EA Eindhoven.

Psoriasis: een huidbarrièreziekte?

J. Schalkwijk¹, J. Bergboer² en P. Zeeuwen³

¹ Hoogleraar experimentele dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Onderzoeker in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

³ Senior-onderzoeker, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof. dr. J. Schalkwijk

UMC St Radboud

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

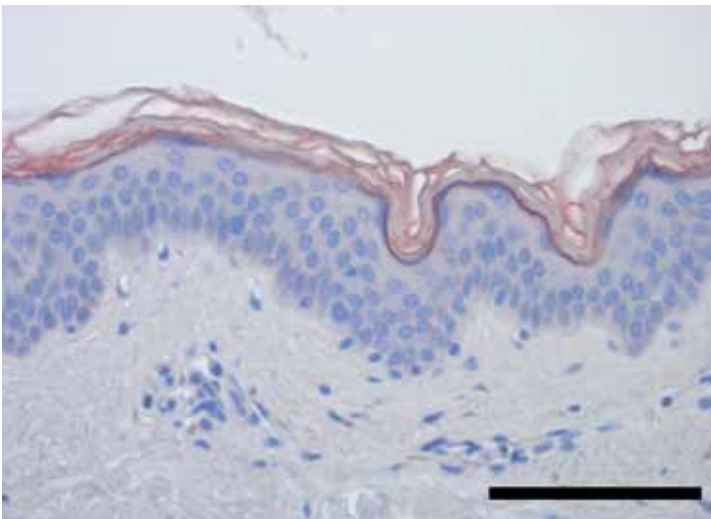
6500 HB Nijmegen

E-mail: j.schalkwijk@derma.umcn.nl

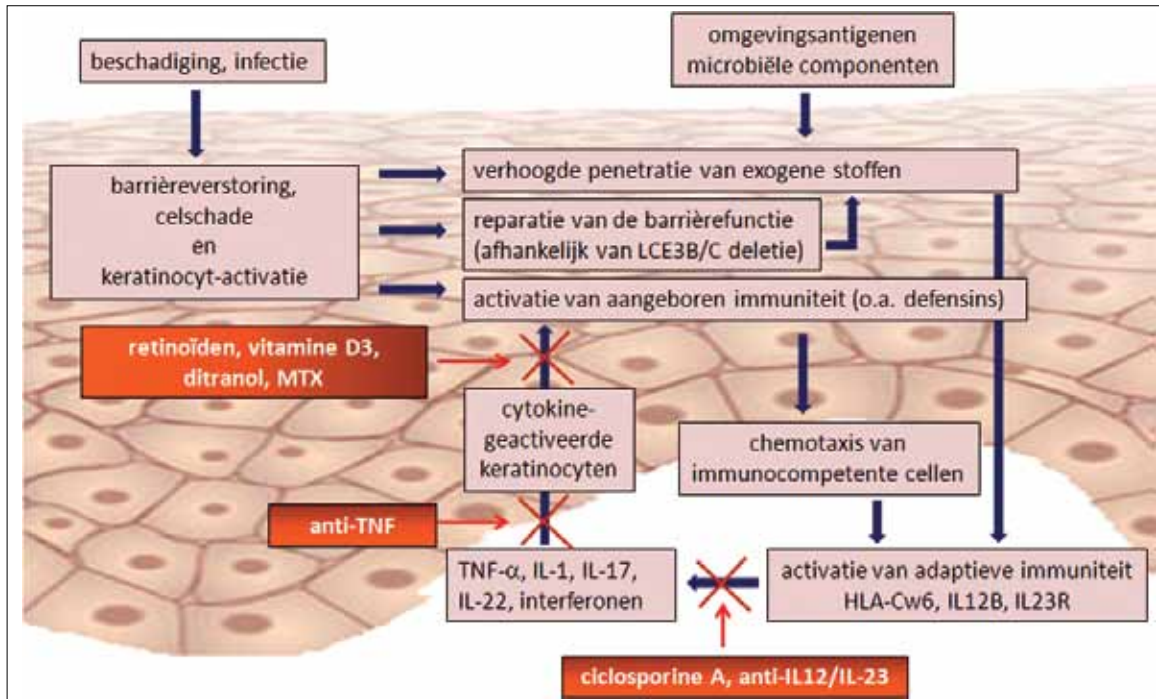
Atopisch eczeem en psoriasis zijn twee frequent voorkomende aandoeningen met een sterke genetische component. Op basis van onder meer de aanwezigheid van geactiveerde T-cellen in het infiltraat en de effectiviteit van immunomodulerende geneesmiddelen werd aangenomen dat deze aandoeningen primair worden veroorzaakt door het adaptieve immuunsysteem. In 2006 werd echter aangetoond dat de sterkste genetische risicofactor voor atopisch eczeem een gen betreft, *filaggrine*, dat betrokken is bij de barrièrefunctie van de huid.¹ Dit heeft een paradigmaverschuiving tot stand gebracht in de gedachtevorming met betrekking tot vele inflammatoire ziekten waaronder psoriasis. Zo hebben wij met internationale consortia via een kandidaat-genbenadering gevonden dat er minstens twee genetische risicofactoren voor psoriasis

zijn, die genen betreffen welke niet door het immuunsysteem tot expressie worden gebracht, maar wel zeer sterk in de epidermis. In 2008 lieten wij zien dat *copy number*-variatie (CNV) van de bètadefensines op chromosoom 8 geassocieerd is met psoriasis.² In een recente studie in grote cohorten psoriasispatiënten van verschillende etnische achtergronden hebben wij laten zien dat ook de *late cornified envelope* (of *LCE*)-genen die coderen voor structurele huidbarrière-eiwitten, geassocieerd zijn met deze ziekte.³ Deletie van *LCE3B* en *LCE3C* komt frequent voor in de algemene populatie maar wordt significant vaker gevonden bij psoriasispatiënten. Deze deletie is niet geassocieerd met atopisch eczeem.⁴ De *LCE*-familie bestaat uit achttien genen verdeeld over zes groepen, *LCE1-6*. Wij onderzoeken momenteel de rol van de deletie van twee van de *LCE*-genen in de etiologie van psoriasis. Met behulp van kwantitatieve PCR (qPCR) hebben wij de expressie van zestien *LCE*-genen in vivo en in vitro onderzocht. De qPCR-data laten zien dat de expressie van *LCE3*-genen geïnduceerd is in psoriatische huid ten opzichte van normale huid; de expressie van alle andere *LCE*-genen is echter juist geremd in psoriatische huid. Ook na tapestrippen als model voor oppervlakkige huidbeschadiging gaat de expressie van de *LCE3*-genen omhoog terwijl de expressie van de andere genen omlaaggaat. In vitro vonden wij dat de *LCE3*-expressie ook geïnduceerd kan worden door toevoeging van een mix van TNF- α , IL1- en IL6-cytokines die alle geassocieerd zijn met psoriasis. Immunohistochemie en immuno-elektronenmicroscopie laten zien dat *LCE*-eiwitten tot expressie komen in het stratum granulosum en geassocieerd zijn met de cornified envelopes (zie figuur 1). Onze data suggereren sterk dat de *LCE*-genen in hun algemeenheid betrokken zijn bij normale barrièrefunctie van de huid. De *LCE3*-genen echter coderen voor eiwitten die daarnaast een belangrijke rol spelen bij reparatie van de huidbarrière, na schade of ontsteking. Onze voorlopige conclusie is dat de deletie van twee van de vijf *LCE3*-genen leidt tot een insufficiënte barrière en, wellicht belangrijker nog, tot onvoldoende capaciteit voor barrièreherstel, hetgeen kan leiden tot psoriasis.⁵

De vraag is hoe de genetische en/of functionele relatie is van bekende immuunsysteemgerelateerde genetische risicofactoren voor psoriasis zoals HLA-Cw6, IL23R, IL12B met de *LCE3B/C*-deletie. Wij hebben gevonden dat er een genetische interactie is tussen HLA-Cw6 en *LCE3B/C*-deletie welke inhoudt dat er een tienvoudig verhoogd risico op psoriasis bestaat bij gecombineerd dragerschap van een HLA-



Figuur 1. Immunohistochemische kleuring van *LCE2* in humane epidermis.



Figuur 2. Een model voor ontstaan en chroniciteit van een psoriasislaesie.

Cw6-allel en een LCE3B/C-deletie.^{3,6} Dit suggereert dat het hebben van een insufficiënte huidbarrière gecombineerd met een immunologische predispositie een belangrijke oorzaak van psoriasis is. Op basis van deze gegevens gecombineerd met klinische data over therapeutische effectiviteit van diverse geneesmiddelen stellen wij een model voor dat al deze gegevens integreert. Figuur 2 laat zien hoe barrièrerverstoring en onvolledig of traag herstel hiervan, leidt tot penetratie van omgevingsantigenen die bij genetisch gepredisponerde individuen (HLA-Cw6-positief) leiden tot T-celactivatie. Deze cellen produceren TNF- α , interferon- γ , IL12 en IL23 en zetten de keratinocyten aan tot productie van pro-inflammatoire cytokines en chemokines. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel die doorbroken kan worden door therapeutische strategieën die inwerken op T-celactivatie (ciclosporine A, corticosteroiden, anti-IL12/IL23, anti-TNF, UVB, MTX) en/of keratinocytactivatie (vitamine D₃, retinoïden, anti-TNF, dithranol, MTX).

LITERATUUR

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. 2006 Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein

filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.

2. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D van de, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 2008;40:23-5.
3. Cid R de, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41:211-5.
4. Bergboer JG, Zeeuwen PL, Irvine AD, Weidinger S, Giardina E, Novelli G, et al. Deletion of Late Cornified Envelope 3B and 3C genes is not associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2057-61.
5. Bergboer J, Tjabringa G, Kamsteeg M van, Vlijmen-Willems I, Rodijk-Olthuis D, Jansen P, et al. Psoriasis risk genes of the Late Cornified Envelope-3 (LCE3) group are distinctly regulated compared to genes of other LCE groups. *Am J Pathol.* 2011 (In press).
6. Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Huffmeier U, Lee C, et al. Meta-Analysis Confirms the LCE3C_LCE3B Deletion as a Risk Factor for Psoriasis in Several Ethnic Groups and Finds Interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol.* 2011 (in press).

SAMENVATTING

Tot voor kort werden atopisch eczeem en psoriasis gezien als aandoeningen die primair veroorzaakt worden door het adaptieve immuunsysteem. In 2006 werd echter aangetoond dat de sterkste genetische risicofactor voor atopisch eczeem een gen betreft, filaggrine, dat betrokken is bij de barrièrefunctie van de huid. Recente studies in grote cohorten psoriasispatiënten laten zien dat naast polymorfismen van genen betrokken bij het adaptieve immuunsysteem, ook genen die coderen voor huidbarrière-eiwitten geassocieerd zijn met deze ziekte. Deletie van de *late cornified envelope* (of *LCE*)-genen, *LCE3B* en *LCE3C* komt frequent voor in de algemene populatie, maar wordt significant vaker gevonden bij psoriasispatiënten. Hierbij presenteren wij een model voor het ontstaan van psoriasis dat gegevens uit genetica, immunologie en kliniek probeert te integreren.

TREFWOORDEN

psoriasis – genetica – epidermis – stratum corneum – immunologie

SUMMARY

Atopic dermatitis and psoriasis were, until recently, regarded primarily as immune-mediated diseases. In 2006 it was demonstrated that the filaggrin gene, encoding a skin barrier protein, is strongly associated with atopic dermatitis. Recent studies in large cohorts of psoriasis patients have shown that, in addition to polymorphisms in genes involved in the adaptive immune system, genes associated with skin barrier are risk factors for this disease. Deletion of the *late cornified envelope* (*LCE*) genes, *LCE3B* and *LCE3C*, is frequently found in the general population but is more frequently found in psoriasis patients. We present a model for psoriasis that integrates the current genetic, immunological and clinical data.

KEYWORDS

psoriasis – genetics – epidermis – stratum corneum – immunology

Kritische blik op psoriasis en cardiovasculaire ziekten

T.E.C. Nijsten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en Mohs klinieken, Dordrecht

Correspondentieadres:

Dr. Tamar Nijsten

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010 7031019

Fax: 010 7033822

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

INTRODUCTIE

Psoriasis is, wat mij betreft, nog altijd een chronische niet levensbedreigende inflammatoire huidziekte. In de afgelopen vijftien jaar is er zeer veel aandacht geweest voor de verminderde levenskwaliteit van deze groep patiënten en dan met name op het psychosociale vlak. Recent is er een nieuwe focus ontstaan die zich richt op de aanwezigheid van comorbiditeiten bij psoriasispatiënten na het artikel van Gelfand in de JAMA (2006).¹ De stroom aan artikelen over het risico op hart- en vaatziekten bij psoriasis lijkt sindsdien schier onuitputtelijk. Naast de associatie met het metabool syndroom wordt psoriasis ook steeds vaker gepositioneerd als een onafhankelijke risicofactor voor een myocard- of herseninfarct. Vooral deze laatste ontwikkeling is opvallend gezien de beperkte wetenschappelijke onderbouwing, maar resulteert desondanks vooral in de Amerikaanse literatuur al regelmatig in vergaande suggesties voor veranderingen in de zorg voor psoriasispatiënten. In deze lezing probeer ik een gebalanceerd beeld te bieden over de relatie tussen psoriasis, metabool syndroom, cardiovasculaire *events* en de mogelijke praktische implicaties.

MOGELIJKE VERKLARINGEN VOOR ASSOCIATIE

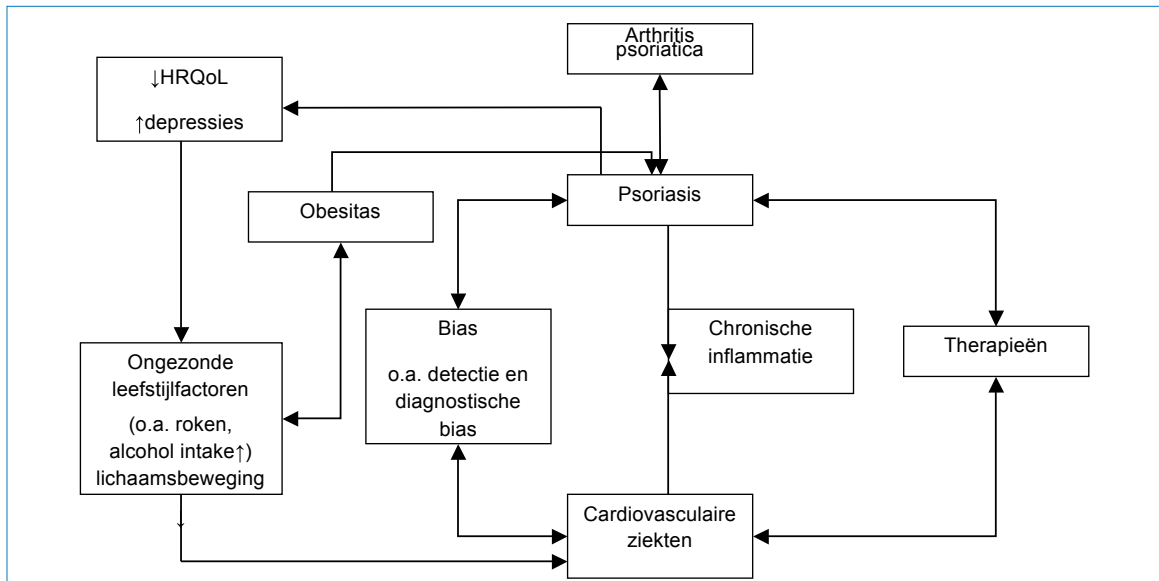
Voor iedere dermatoloog is het klinisch duidelijk: psoriasispatiënten zijn over het algemeen genomen duidelijk dikker dan de meeste andere patiënten en ze vertonen ook vaak een ongezonere levensstijl (meer roken en alcoholconsumptie). Het is niet meer dan logisch dat dit resulteert in een verhoogde

kans op metabool syndroom en de daarbij behorende afzonderlijke componenten (abdominale obesitas, atherogene dyslipidemie, glucose-intolerantie en hypertensie), diabetes en de uiteindelijk klinisch relevante hart-en vaatziekten.

De hamvraag is hoe het komt dat psoriasispatiënten een verhoogde kans hebben op deze comorbiditeiten? Vaak wordt in de literatuur de 'inflammatoire hypothese' opgeworpen.² Psoriasis is een chronische laaggradige pro-inflammatoire aandoening en dit heeft ongunstige cardiovasculaire effecten. Deze inflammatoire hypothese vindt zijn oorsprong in de reumatologie, waar in observationele studies van patiënten met reumatoïde artritis (RA) een verhoogd risico op atherosclerose en myocardinfarcten werd gevonden.³ Deze atherosclerose bij RA zou niet alleen ontstaan door meer klassieke cardiovasculaire risicofactoren, maar ook door de inflammatie die voor het ontstaan van atherosclerose noodzakelijk is.⁴ Ondanks dat RA en psoriasis beide chronische inflammatoire ziekten zijn met een voor een deel overeenkomstige immunologische pathogenese, zijn er ook essentiële verschillen (onder andere autoantilichamen, verhoogde CRP en betrokkenheid van andere organen bij RA).

In aanvulling op of als alternatief voor de inflammatoire hypothese zijn er verschillende andere factoren die een rol kunnen spelen in het ontstaan van cardiovasculaire ziekten bij psoriasispatiënten (figuur 1). Zoals eerder genoemd vormen patiënten met psoriasis vaak een subgroep waarbij ongezonde leefstijlfactoren zoals roken en overgewicht meer dan gemiddeld voorkomen en zo kunnen bijdragen aan de verhoogde prevalentie van het metabool syndroom. Deze invloed van psoriasis op de leefstijl is niet verwonderlijk aangezien het effect van psoriasis op de kwaliteit van leven vergelijkbaar lijkt met andere chronische ziekten.⁵ Toch zijn er ook studies die juist laten zien dat leefstijlfactoren zoals overgewicht en roken al aan de psoriasis vooraf gaan en via een pro-inflammatoir effect mogelijk psoriasis kunnen induceren.^{6,7}

Een andere verklaring voor deze associatie met het metabool syndroom en hartziekten is dat mensen met psoriasis meer zorg consumeren, waardoor tijdens een consult voor de psoriasis ook andere aandoeningen zoals overgewicht, diabetes mellitus, hypertensie of dyslipidemie vroeger en vaker opge-



Figuur 1. Een schematisch overzicht van alle factoren die mogelijk de associatie tussen psoriasis en cardiovasculaire ziekten beïnvloeden.

merkt en behandeld worden.⁸ Dit verschil in mate van gezondheidszorgconsumptie speelt vooral een rol in de associatie tussen psoriasis en andere veel voorkomende aandoeningen (zoals de componenten van het metabool syndroom en cardiovasculaire ziekten) die ook een onderdeel zijn van nationale preventieve richtlijnen voor de algemene populatie (bijvoorbeeld het meten van cholesterol, gewicht en bloeddruk).

Ook de toegepast systemische therapieën bij psoriasis kunnen betrokken zijn bij de ontwikkeling van het metabool syndroom, zoals het ontstaan van hypertensie en glucose-intolerantie bij het gebruik van ciclosporine en dyslipidemieën bij acitretine.

De huidige trend om psoriasis steeds meer als een systeemziekte te positioneren is vooral gebaseerd op observationeel onderzoek. Er wordt een stap overgeslagen als men op basis van de huidige literatuur de zorg van psoriasispatiënten gaat wijzigen. Om de inflammatoire hypothese te bevestigen dan wel te ontkrachten zijn speciaal ontworpen prospectieve cohortstudies of RCT's nodig voordat de hypothese en de mogelijke klinische implicaties (bijvoorbeeld agressiever en vroeger behandelen van psoriasis) bevestigd en relevant worden.⁹ Bovendien kan men zich de vraag stellen of, als psoriasis inderdaad een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen is, de diagnose van psoriasis voldoende klinische meerwaarde heeft om te worden opgenomen als nieuwe risicofactor voor hartziekten.¹⁰ Feit blijft dat we allemaal arts zijn en dat als er aanwijzingen zijn dat onze patiënten een risicoprofiel hebben voor hart- en vaatziekten (maar ook andere aandoeningen) dat we daar adequaat actie op dienen te ondernemen.

LITERATUUR

- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785-96.
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690-7.
- Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:435-42.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-7.
- Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61-7.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007;167:1670-5.
- Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol*. 2010;130:962-7.
- Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol*. 2010;130:917-9.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:496-507.

1. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocar-

Stress, cortisol en psoriasis: als stress onder de huid gaat...

A.W.M. Evers¹, S.J.M. de Brouwer², E.M.G.J. de Jong³, J. Schalkwijk⁴, T. Radstake⁵,
P.L.C.M. van Riel⁵, F.C.G.J. Sweep⁶, P.C.M. van de Kerkhof³

¹ Medisch psycholoog, afdeling Medische Psychologie en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

² Afdeling Medische Psychologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁴ Hoogleraar experimentele dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁵ Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁶ Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Mw. dr. A.W.M. Evers

Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum

Medische Psychologie 840

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Telefoon: 024-3613608

Fax: 024-3613425

E-mail: a.evers@mps.umcn.nl

In de klinische praktijk wordt regelmatig verondersteld dat psychosociale stressfactoren het beloop van chronische inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis, kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld omdat stressfactoren de HPA-asactiviteit rechtstreeks beïnvloeden.^{1,2,4,7,9,10} Zo bleek bijvoorbeeld in eerdere studies dat de blootstelling aan experimentele stressoren gerelateerd was aan een veranderde cortisolproductie bij psoriasispatiënten.^{2,4,13} Er was echter nog geen prospectief onderzoek verricht om vast te kunnen stellen in hoeverre psychosociale stressfactoren de ziekte-ernst en de HPA-asactiviteit bij psoriasispatiënten in het dagelijkse leven rechtstreeks zouden kunnen beïnvloeden.

Om de mogelijke invloed van dagelijkse stressoren op het ziektebeloop bij psoriasis te onderzoeken, werd in een prospectieve studie bij psoriasispatiënten de relatie onderzocht tussen het vóórkomen van dagelijkse stressfactoren en het ziektebeloop van psoriasis.¹⁴⁻¹⁶ Hiervoor werd een groep psoriasispatiënten gevolgd gedurende zes maanden en werd aan

hen gevraagd maandelijks een aantal vragenlijsten in te vullen. Ook werd hun PASI-score bepaald en op een vast tijdstip bloed afgenomen voor onder meer het meten van het cortisolniveau. Uit de resultaten bleek dat, na een maand met veel zelfgerapporteerde dagelijkse stressfactoren, deze stressfactoren gerelateerd waren aan een toegenomen PASI-score en toegenomen jeuk gedurende de volgende maand.^{14,15} Ook bleek er een verband te zijn tussen de mate van zelfgerapporteerde dagelijkse stressfactoren en de cortisolmetingen op hetzelfde moment.⁶

In een vervolgonderzoek werd vervolgens tijdens de blootstelling aan een experimentele psychosociale stressor de cortisolrespons gemeten bij een groep psoriasispatiënten en werd deze vergeleken met de cortisolrespons van gezonden en patiënten met een andere chronische inflammatoire aandoening, namelijk reumatoïde artritis.¹⁷ Uit dit onderzoek bleek dat de psoriasispatiënten met een verhoogde cortisolreactie reageerden gedurende de blootstelling aan de psychosociale stressor in vergelijking met de andere twee groepen. Deze resultaten suggereren dat de HPA-asactiviteit bij psoriasispatiënten gevoeliger reageert gedurende de blootstelling aan psychosociale stressoren, waardoor ook de ernst van de psoriasis mogelijk negatief beïnvloed kan worden.

In de literatuur werden er tevens aanwijzingen voor gevonden dat psychosociale stressfactoren vooral een rol kunnen spelen bij psoriasispatiënten die extra stressgevoelig reageren. Zo is bekend dat psoriasispatiënten die zelf aangeven dat stressfactoren hun ziektebeloop beïnvloeden en die zelf meer stressgevoeligheid aangeven, een hogere ziekte-ernst en een lagere ziektegerelateerde kwaliteit van leven rapporteren.¹⁸ Ook reageerden deze patiënten met een verlaagde cortisolrespons gedurende een psychosociale stresstaak in vergelijking met patiënten die aangaven minder stressgevoelig te zijn.¹³ In de eerdergenoemde prospectieve studie werd dan ook aanvullend gekeken naar mogelijke subgroepen van patiënten die gedurende de meetperiode van zes maanden relatief veel of weinig dagelijkse stressoren rapporteerden.¹⁶ Uit de resultaten bleek dat patiënten die gemiddeld meer dagelijkse stressoren rapporteerden, een lagere cortisolrespons hadden gedurende de zes maanden. Deze veranderde cortisolrespons bij patiënten met een hoge mate van dagelijkse

stressoren suggereert dat de HPA-as mogelijk hyporesponsief reageert in deze patiëntengroep, een fenomeen dat herhaaldelijk werd beschreven bij patiëntengroepen met stressgerelateerde aandoeningen als een mogelijk gevolg van de blootstelling aan chronische stress.^{3,8,11,12} De resultaten wijzen er dan mogelijk ook op dat psoriasispatiënten met relatief veel dagelijkse stressoren met een veranderde cortisolrespons reageren en meer gevoelig zijn voor de invloed van stressfactoren op hun psoriasis. Samengevat bieden deze studies voorlopige ondersteuning dat het ziektebeloop bij psoriasis mogelijk beïnvloed wordt door psychosociale stressfactoren, bijvoorbeeld door een veranderde cortisolrespons tijdens de blootstelling aan stress. Deze invloed lijkt vooral een rol te kunnen spelen gedurende fases van veel dagelijkse stressfactoren en voor patiënten die gedurende een langere periode een verhoogd stressniveau rapporteren. Clinici zouden dan ook met name bewust moeten zijn van de mogelijke effecten van dagelijkse stressoren op het ziektebeloop voor bepaalde subgroepen van patiënten met psoriasis, zoals patiënten die extra gevoelig zijn voor stressvolle gebeurtenissen en die gedurende een langere periode stressvolle gebeurtenissen rapporteren.

DANKBETUIGING

De studies gerapporteerd in dit artikel werden mede mogelijk gemaakt met financiële steun van NWO, het Reumafonds en Pfizer.

LITERATUUR

1. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, et al. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol.* 2001;17:309-17.
2. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, et al.: Stress and psoriasis: Psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom Med.* 1985;47:528-41.
3. Boscarion JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness. Results from clinical and epidemiologic studies. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1032:141-53.
4. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, et al. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris) – do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:439-46.
5. Buske-Kirschbaum A, Kern S, Ebrecht M, et al. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain Behav Immun.* 2007;21:92-9.
6. Evers AWM, Lu Y, Duller P, et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152:1275-81.
7. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681-94.
8. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, et al. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010-6.
9. Gaston L, Crombez JC, Lasonde M. Psychological stress and psoriasis: experimental and prospective correlational studies. *Acta Derm Venereol* 1991;156:37-43.
10. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors: A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1989;11:166-73.
11. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:1-35.
12. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007;133:25-45.
13. Richards HL, Ray DW, Kirby B, et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:1114-20.
14. Verhoeven EWM, Kraaijaat FW, Kerkhof PCM van de, et al. Stress and psoriasis: a prospective study. *J Invest Dermatol (Letter to the editor)* 2009;129:2075-7.
15. Verhoeven EWM, Kraaijaat FW, Jong EMGJ de, et al. Individual differences for stress reactivity in psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:295-9.
16. Evers AWM, Verhoeven EWM, Kraaijaat FW, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. *Br J Derm* 2010;163:986-91.
17. Brouwer S de, Kraaijaat F, Sweep FCGJ, et al. The psychophysiological stress response in chronic inflammatory diseases: evidence for altered HPA axis activity in psoriasis. Manuscript in preparation for submission.

SAMENVATTING

In de klinische praktijk wordt regelmatig verondersteld dat psychosociale stressfactoren het beloop van chronische inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis kunnen beïnvloeden. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van een aantal experimentele en prospectieve studies naar het mogelijke verband van stressfactoren en het ziektebeloop bij psoriasis. Er werd voorlopige ondersteuning voor gevonden dat het ziektebeloop bij psoriasis mogelijk beïnvloed kan worden door psychosociale stressfactoren, bijvoorbeeld door een veranderde cortisolrespons tijdens de blootstelling aan stress. Deze invloed lijkt vooral een rol te kunnen spelen gedurende fases van veel dagelijkse stressfactoren en voor patiënten die gedurende een langere periode een verhoogd stressniveau rapporteren.

TREFWOORDEN

psoriasis – psychosociale stress – cortisol

SUMMARY

In clinical practice, psychosocial stress factors are assumed to affect the course of chronic inflammatory diseases, such as psoriasis. In this article, we give an short overview of several experimental and prospective studies about the possible relationship between psychosocial stress factors and the disease course of psoriasis. Preliminary evidence was found for a possible relationship between psychosocial stressfactors and the course of psoriasis, for example by an altered cortisol response during exposure to stress. These factors seem to be particularly relevant during phases of high levels of daily stressors and for patients who report heightened stress levels during a longer period of time.

KEYWORDS

psoriasis – psychosocial stress – cortisol

Juveniele psoriasis

M.M.B. Seyger

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.M.B. Seyger

UMC St Radboud Nijmegen

Afdeling dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: m.seyger@derma.umcn.nl

EPIDEMIOLOGIE

Psoriasis is een chronische huidaandoening die bij 2-3,5% van de volwassen Kaukasische populatie voorkomt.¹ De prevalentie van psoriasis op de kinderleeftijd wordt slechts in drie studies beschreven. In Engeland wordt een prevalentie van 0,55% gevonden bij kinderen van 0-9 jaar en 1,37% bij kinderen van 11-19 jaar.² Voor Duitsland zijn die getallen respectievelijk 0,37% en 1,01%.³ In de regio Nijmegen werd door middel van een vragenlijst aan huisartsen en dermatologen een prevalentie van 0,37% gevonden bij kinderen van 0-10 jaar, en 0,7% bij kinderen uit de tweede decade.⁴ Als deze gegevens worden geëxtrapoleerd naar de gehele Nederlandse populatie, zou dit betekenen dat er ongeveer 27.000 kinderen met psoriasis in Nederland zijn.

Hoewel in de oudere literatuur beschreven werd dat juveniele psoriasis duidelijk vaker bij meisjes dan jongens voorkomt,⁵ is dit verschil in meer recente cohortonderzoeken niet meer zo evident.^{6,7} In ons eigen cohort werd een nagenoeg gelijke verdeling tussen de beide seksen gevonden (man-vrouwratio=1:1,1).⁸

Een positieve familieanamnese voor psoriasis werd significant vaker gevonden bij kinderen met psoriasis dan bij patiënten die psoriasis op volwassen leeftijd kregen (78% versus 61%).⁹ Ook is er een groot verschil in familieanamnese tussen ons Nijmeegs cohort en een patiëntengroep uit Singapore: wij vonden een positieve familieanamnese bij 73% van de kinderen met psoriasis, in Singapore werd dit maar bij 13,6% van de kinderen beschreven. Het verschil in familieanamnese tussen met name Kaukasische patiënten (NL) en voornamelijk Han-Chinese patiënten (Singapore) zou kunnen worden verklaard door genetische verschillen in beide populaties. Andere landen met een voornamelijk Kaukasische populatie (Australië (71%), Faroe Islands (91%)) laten vergelijkbare percentages zien, terwijl in Korea (13,3%) en India (4,5% tot 9,8%)

percentages gevonden worden die vergelijkbaar zijn met het Singaporese cohort.⁸

KLINISCHE PRESENTATIE

Het plaquetype psoriasis komt bij kinderen het meest voor met percentages variërend van 34% tot 89%. Psoriasis guttata wordt in de literatuur beschreven als het tweede meestvoorkomende type psoriasis; de beschreven percentages lopen uiteen van 6,4% tot 28,9%.^{6,8,10} In ons cohort werd een aanzienlijk lager percentage kinderen met psoriasis guttata beschreven (2,2%). Voor het stellen van de diagnose psoriasis guttata wordt op onze polikliniek de definitie van Griffiths et al. gehanteerd: 'een acute eruptie van kleine (< 1 cm) psoriasis papels die binnen een periode van een maand ontstaan, een maand aanwezig blijven en meestal in de derde maand verdwijnen'.¹¹ Het minder strikt hanteren van deze definitie elders zou een verklaring kunnen zijn voor het verschil in bovengenoemde percentages. Juveniele psoriasis komt het meest op het behaarde hoofd voor, gevolgd door de extremiteiten.^{8,12} Het gelaat is bij kinderen vaker aangedaan dan bij volwassenen.^{6,8} Jeukklachten worden door 80% van de Nederlandse kinderen aangegeven.⁸

In een enquête onder 1926 volwassen psoriasispatiënten waarin onder andere werd gevraagd naar de leeftijd van het ontstaan van psoriasis en het type psoriasis, bleek dat patiënten met een psoriasis ontstaan op de kinderleeftijd significant vaker aangaven psoriasis guttata te hebben dan de groep die deze aandoening pas op volwassen leeftijd kreeg.⁹ Een ander opvallend gegeven uit deze studie was het feit dat patiënten (retrospectief) aangaven dat het type psoriasis dat zij als kind hadden, meestal niet veranderde tijdens het volwassen leven. Ook de ernst van de psoriasis (gemeten door middel van de *Patiënt Global Assessment (PGA)*) veranderde volgens de geïnterviewde patiënten niet in de loop van hun leven. Er werd geen verschil gevonden in de PGA van volwassenen met een psoriasis die op kinderleeftijd was begonnen en degenen bij wie de psoriasis pas op volwassen leeftijd was begonnen. Het krijgen van psoriasis op de kinderleeftijd lijkt dus geen invloed op het beloop van de psoriasis in de toekomst te hebben.⁹

PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN

De invloed van juveniele psoriasis op de kwaliteit van leven werd slechts in twee eerdere studies beschreven.^{13,14} Hieruit bleek dat de kwaliteit van leven vergelijkbaar is met die van kinderen met ato-

pisch eczeem, en zelfs slechter dan bij kinderen met diabetes en epilepsie. Om de kwaliteit van leven te kunnen meten, valideerde Lewis Jones de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI). Deze voor kinderen gevalideerde vragenlijst bestaat uit tien vragen in de vorm van cartoons, waarop per vraag maximaal 3 punten gescoord kunnen worden. De CDLQI-score varieert van 0-30, waarbij een hogere score een slechtere kwaliteit van leven weergeeft.¹⁴ Een vergelijkbare vragenlijst bestaat voor volwassenen (DLQI).

De retrospectieve perceptie van de kwaliteit van leven op de kinderleeftijd werd bij 1762 volwassenen patiënten met psoriasis door middel van een enquête geëvalueerd. De kwaliteit van leven in de kindertijd bleek retrospectief als veel slechter ervaren te worden dan tijdens het volwassen leven (de DLQI op kinderleeftijd is 12,8 versus 6,8 als volwassene). Het hebben van psoriasis als kind heeft bij 15-30% van de respondenten een zeer grote invloed gehad op met name sociale en recreatieve activiteiten. Uit de enquête bleek dat de ontwikkeling van sociale vaardigheden door juveniele psoriasis wordt beperkt.¹⁵

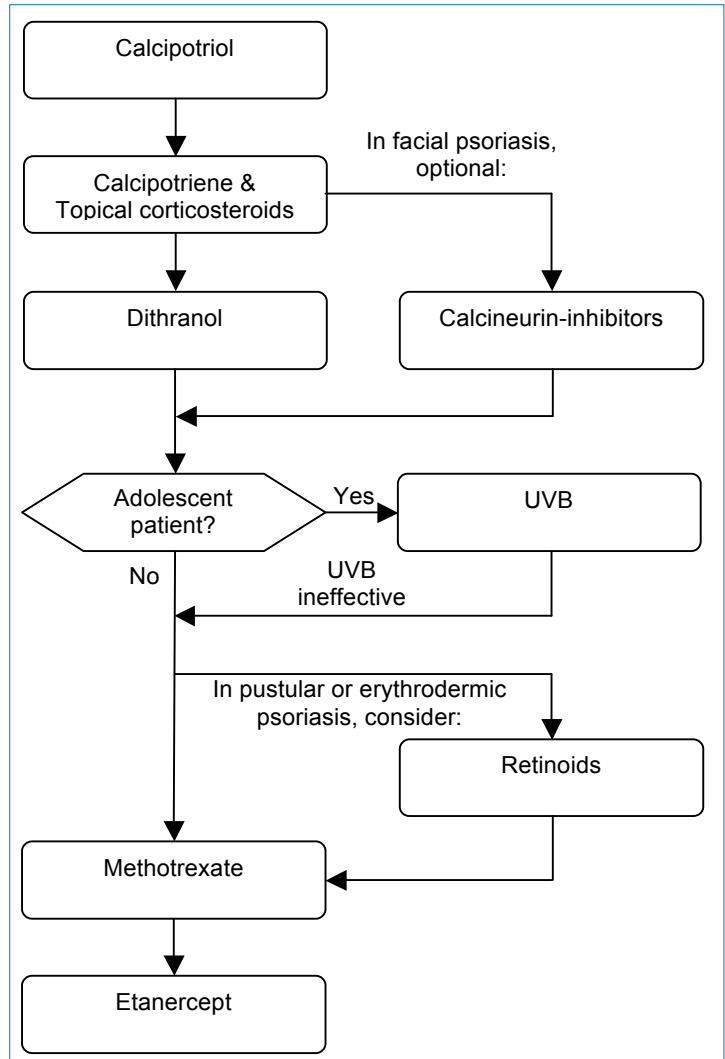
In ons eigen cohort werd eveneens een verminderde kwaliteit van leven gevonden (mediaan CDLQI = 6). Er kon slechts een matige correlatie gevonden worden tussen de PASI en de CDLQI (correlatiecoëfficiënt = 0,47) en tussen de PGA en de CDLQI (cc = 0,51). Hieruit kan worden geconcludeerd dat het afnemen van alleen een klinische score niet volstaat om een goed beeld van de patiënt in zijn geheel te krijgen.¹⁶

BEHANDELINGEN

Bij de behandeling van een kind met psoriasis is het van belang aandacht te besteden aan twee aspecten van deze huidziekte: het klinische beeld zelf en de impact van psoriasis op de kwaliteit van leven en de psychologische ontwikkeling van het kind. Beide aspecten zouden idealiter in een consult aan de orde moeten komen. Omdat de correlatie tussen de ziekte-ernstscores (PASI, PGA) en de kwaliteit-van-levenscore (CDLQI) slechts matig is, zouden beide in de besluitvorming van de behandeling moeten worden meegenomen. De behandeling van het klinisch beeld zou volgens een stappenplan kunnen gebeuren dat hieronder wordt toegelicht. Afhankelijk van de mate waarin psoriasis de kwaliteit van leven beïnvloedt, kan dit stappenplan sneller of langzamer worden doorlopen. Een indruk van de invloed van psoriasis op de kwaliteit van leven kan zeer snel verkregen worden door een CDLQI af te nemen. Deze vragenlijst is makkelijk te downloaden (<http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-cdlqi.html>). Om kinderen met psoriasis en hun ouders beter te kunnen ondersteunen bij het omgaan met psoriasis begint in Nijmegen het SPECTRUM-programma.

KLINISCHE BEHANDELINGEN

De meeste behandelingen die bij volwassenen wor-



Figuur 1. Een behandelalgoritme voor juveniele psoriasis.

den gebruikt, zijn niet geregistreerd voor kinderen. Daarnaast ontbreekt er op dit moment nog een richtlijn voor de behandeling van psoriasis bij kinderen. In een systematische review werd de literatuur tot en met september 2008 bestudeerd.¹⁷ Omdat de literatuur over juveniele psoriasis beperkt is, werd alle beschikbare literatuur bekeken, inclusief casereports, caseseries, retrospectieve studies, open-label trials en randomized controlled trials, over alle verschillende typen kinderpsoriasis (bijvoorbeeld plaque, guttata en pustuleuze psoriasis). Uiteindelijk werden er 64 artikelen in het review geïnccludeerd. De gegevens werden geanalyseerd volgens een evidence-based methode. De resultaten kunnen als volgt worden samengevat:

- Er is weinig evidence over effectiviteit en veiligheid van behandelingsmogelijkheden bij juveniele psoriasis.
- Bij alle behandelingen werden alleen de effectiviteit en veiligheid op de korte termijn beschreven.
- Het niveau van aanbeveling van de conclusies was doorgaans laag (graad C).
- Alleen bij calcipotriol en etanercept werden gerandomiseerde gecontroleerde studies verricht.
- Op basis van de evidence werd een voorstel voor een behandelalgoritme opgesteld (figuur 1).

Geadviseerd wordt te starten met een vitamine-D-preparaat; meestal zal dit in combinatie zijn met een lokaal corticosteroid. Voor het gelaat kunnen calcineurine-inhibitoren overwogen worden. Omdat ditranol een effectieve en veilige behandeloptie is zonder bijwerkingen op de lange termijn, wordt dit als de volgende behandelstap gezien. De in de literatuur gevonden veiligheid en effectiviteit werden door ons in een retrospectieve studie bevestigd.¹⁸ Smalspectrum-UVB liet goede resultaten zien bij met name kinderen met een huidtype IV en V. Omdat de langetermijngevolgen van smalspectrum-UVB bij kinderen niet goed onderzocht zijn, heeft het de voorkeur jonge kinderen met een licht huidtype hiermee niet te behandelen. Methotrexaat wordt op basis van de evidence in de literatuur beschouwd als de systemische behandeling van eerste keus, met name bij plaquepsoriasis. Neotigason kan in geval van een pustuleuze of erythroderme psoriasis worden overwogen. Omdat het gebruik van ciclosporine slechts bij negen kinderen werd beschreven, en de resultaten hiervan zeer tegenstrijdig waren, kon geen goede conclusie getrokken worden over het gebruik van ciclosporine bij kinderen met psoriasis. Over het gebruik van fumaarzuur bij kinderen werden helemaal geen publicaties gevonden. Etanercept blijkt effectief voor het plaquetype psoriasis. De kortetermijnbijwerkingen zijn met name van infectieuze aard. Over de langetermijnbijwerkingen van biologicals bij kinderen met psoriasis zijn nog geen gegevens bekend.¹⁷ In grote lijnen komt het bovengenoemde behandelvoorstel overeen met een consensus die bereikt is onder de leden van een Europese groep experts op het gebied van juveniele psoriasis.¹⁹ Om in de toekomst meer te kunnen zeggen over de effectiviteit en veiligheid van de verschillende behandelingen voor juveniele psoriasis, worden kinderen met psoriasis in Nijmegen op een speciaal kinderpsoriasisprekeuur gezien. Patiëntgegevens, veiligheid en effectiviteit van behandelingen worden prospectief verzameld in de CAPTURE registry (Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry). Op het moment van schrijven van dit artikel zijn een kleine 100 patiënten geïncludeerd.

SPECTRUM

Het Supportieve Programma voor Educatie Coping en TRaining van oUders en kinderen Met psoriasis (figuur 2) is ontwikkeld door de afdelingen Dermatologie en Medische psychologie van het UMC St Radboud met als primaire doel om kinderen en adolescenten en hun ouders anders te laten omgaan met psoriasis in het dagelijks leven. Hierbij zal aandacht besteed worden aan veranderingen van cognities over de aandoening (bijvoorbeeld hoe kijkt een kind/adolescent tegen psoriasis aan; hoe kan een kind/adolescent meer controle ervaren in de manier van omgang met psoriasis), en aan verandering van gedrag (bijvoorbeeld hoe wordt een kind/adolescent zo zelfredzaam mogelijk in de manier van omgaan met psoriasis, zoals regelmatig smeren, verminderde



Figuur 2. SPECTRUM-programma.

ren krabgedrag, leren communiceren over de aandoening, toepassen van ontspanningstechnieken). Het programma bestaat uit drie bijeenkomsten van 2,5 uur, en één terugkombijeenkomst. Er wordt gewerkt met kleine groepen die ingedeeld worden naar leeftijd (4-12 jaar en > 12 jaar). De eerste groep start eind maart 2011. Tijdens het hele programma zijn een dermatoloog, medisch psycholoog en dermatologisch verpleegkundige aanwezig.

LITERATUUR

1. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:218-24.
2. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633-6.
4. Jager ME de, Kerkhof PC van de, Jong EM de, et al. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:254-8.
5. Nyfors A, Lemholt K. Psoriasis in children. A short review and a survey of 245 cases. *Br J Dermatol.* 1975;92:437-42.
6. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:979-87.

7. Wu Y, Lin Y, Liu HJ, et al. Childhood psoriasis: a study of 137 cases from central China. *World J Pediatr.* 2010;6:260-4.
8. Chiam LYT, Jager MEA de, Giam YC, et al. Juvenile psoriasis in European and Asian children - similarities and differences. *Br J Dermatol.* 2011 (epub ahead of print).
9. Jager ME de, Jong EM de, Meeuwis KA, Kerkhof PC van de, Seyger MM. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1333-9.
10. Morris A, Rogers M, Fischer G, et al. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:188-98.
11. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156:258-62.
12. Nanda A, Kaur S, Kaur I, et al. Childhood psoriasis: an epidemiologic survey of 112 patients. *Pediatr Dermatol.* 1990;7:19-21.
13. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155:145-51.
14. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132:942-9.
15. Jager ME de, Jong EM de, Kerkhof PC van de, Evers A, Seyger MM. An inpatient comparison of quality of life in psoriasis in childhood and adulthood. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Epub ahead of print.
16. Jager ME de, Kerkhof PC van de, Jong EM de, et al. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. *Br J Dermatol.* 2010;163:1099-101.
17. Jager ME de, Jong EM de, Kerkhof PC van de, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-30.
18. Jager ME de, Kerkhof PC van de, Jong EM de, et al. Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology.* 2010;220:329-32.
19. Stahle M, Atakan N, Boehncke WH et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:812-8.

SAMENVATTING

Juvenile psoriasis komt relatief vaak voor en neemt 4% van de dermatosen bij kinderen onder de 16 jaar voor haar rekening. Psoriasis heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven, het zelfvertrouwen en het gevoel van eigenwaarde van kinderen. Omdat de correlatie tussen de ziekte-ernstscores (PASI, PGA) en de kwaliteit-van-levenscore (CDLQI) slechts matig is, zouden beide bij voorkeur moeten worden meegenomen om tot een adequate patiëntgeoriënteerde besluitvorming voor de behandeling te komen. Een voorstel voor een behandelalgoritme voor juvenile psoriasis wordt beschreven. Ook wordt ingegaan op een recent in Nijmegen ontwikkeld programma om kinderen met psoriasis en hun ouders anders te laten omgaan met psoriasis in het dagelijks leven.

TREFWOORDEN

juvenile psoriasis – kwaliteit van leven – behandelalgoritme

SUMMARY

Juvenile psoriasis is a relatively common skin disease that accounts for 4 % of dermatoses in children under 16 years of age. It has a high impact on quality of life, confidence and self-esteem of children. As the correlation between disease severity scores (PASI, PGA) and the disease-related quality of life score (CDLQI) are only moderate, both PASI or PGA and CDLQI should preferably be included in adequate, patient-oriented clinical decision making. A proposal of a treatment algorithm for childhood psoriasis is described. A recently in Nijmegen developed program to support children with psoriasis and their parents to cope with psoriasis in daily life will be discussed.

KEYWORDS

juvenile psoriasis – quality of life – treatment algorithm

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Een kritische beschouwing over de beschikbare behandelingen van psoriasis

P.C.M. van de Kerkhof

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Dermatologie
Nijmegen
E-mail: p.vandekerkhof@derma.umcn.nl*

IEDERE PATIËNT HEEFT ZIJN EIGEN PSORIASIS

Een spectrum aan behandelingen is beschikbaar voor patiënten met psoriasis. Omdat er grote verschillen kunnen zijn tussen patiënten met betrekking tot respons op behandelingen, is dat ook noodzakelijk. Patiënten met psoriasis verschillen als het gaat om de uitgebreidheid van psoriasis, het aangedaan zijn van bijzondere lokalisaties zoals gelaat, plooien of genitalia, de aanwezigheid van gewrichtspsoriasis, de respons op behandelingen in het verleden en last but not least de wens van de patiënt.

In het algemeen zal eerst een uitwendige therapie, vervolgens lichttherapie, dan een klassieke systemische therapie en uiteindelijk een biological worden voorgeschreven indien voorgaande therapie niet werkzaam is. Natuurlijk dient deze *stepwise approach* als een richtsnoer en niet als een hinderlijke bureaucratie fuik. Zo zal een patiënt met erythrodermische psoriasis niet deze stappen doorlopen, maar meteen in aanmerking komen voor een systemische therapie.

Criteria voor de overgang van een topische naar systemische therapie zijn moeilijk dwingend vast te leggen. Een richtsnoer zou kunnen zijn dat patiënten met PASI > 10, DLQI > 10 in aanmerking komen voor een systemische therapie.¹ Recent werd door een internationale werkgroep het advies onderbouwd om als behandelingsdoel een verbetering van de PASI \geq 75% te definiëren. Als een verbetering van de PASI \geq 50% maar minder dan 75% wordt bereikt, is de DLQI doorslaggevend. Een DLQI < 5 betekent een onvoldoende resultaat.²

TOPISCHE THERAPIE

Een *systemische literature search* ten aanzien van topische therapie bij psoriasis werd gedaan door Mason et al.³ In een internationale werkgroep van de International Psoriasis Council werd vastgesteld dat de topische behandeling van psoriasis een belangrijk uitgangspunt blijft, maar dat met name op het gebied van langetermijneffectiviteit en veiligheid meer onderzoek noodzakelijk is.⁴

De meerderheid van patiënten met psoriasis heeft een milde tot matige uitgebreidheid en komt prima uit met een uitwendige behandeling. De therapietrouw kan echter een probleem zijn bij de uitwendige behandeling.⁵ Zeker als de werkzaamheid marginaal is en de behandeling lang duurt, komt de therapietrouw onder druk te staan. De eerste keuze is hierbij een vitamine D₃ met een potent corticosteroid. De voorkeursbehandeling is het combinatiepreparaat calcipotriol-betamethason-dipropionaat (Daivobeth). Eenmaal daagse applicatie van de combinatie calcipotriol met een potent corticosteroid resulteert in een hoge werkzaamheid en wordt goed verdragen. Ook voor het behaarde hoofd is deze gecombineerde behandeling eerste keuze.

Kortdurende behandeling met een ultrapotent corticosteroid als monotherapie kan nodig zijn om een remissie te induceren. Calcipotriolcrème kan van belang zijn als onderhoudsbehandeling. Teer en ditanol zijn behandelingen uit het verleden die in sommige situaties nog van betekenis kunnen zijn. Teer is vooral behulpzaam bij een sterk jeukende psoriasis en ditanol kan een uitkomst bieden als bovengenoemde uitwendige behandelingen tekortschieten en systemische therapieën en biologics onvoldoende werkzaam zijn en/of gecontraïndiceerd zijn en/of in situaties dat deze behandelingen om andere redenen niet realiseerbaar zijn.

UVB- EN PUVA-BEHANDELING

Indien de huidafwijkingen verspreid over een groot deel van het lichaam voorkomen en/of als

de uitwendige therapie onvoldoende verbetering heeft gebracht, komt de behandeling met UVB-fototherapie in aanmerking. Recent werd aangetoond dat patiënten met meer jeuk over het algemeen meer UVB-behandelingen nodig hebben.⁶ De resultaten met UVB-fototherapie zijn over het algemeen goed, waarbij de discussie is wat de positie van thuisbehandeling met UVB-fototherapie moet/kan zijn⁷.

Behandeling met fotochemotherapie (PUVA) is effectiever dan UVB-behandeling; echter het cumulatieve risico op verandering van de huid en huidmaligniteiten is ook beduidend hoger.⁸

KLASSIEKE SYSTEMISCHE BEHANDELINGEN

Indien uitwendige therapie en foto(chemo)therapie onvoldoende werkzaam zijn gebleken of er contra-indicaties voor deze behandelingen zijn ontstaan, komt de patiënt in aanmerking voor een klassieke systemische therapie.⁹ Men zal onmiddellijk overgaan tot een systemische behandeling indien evident is dat een topische therapie of UVB tekortschiet, bijvoorbeeld bij erythrodermische of gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis.

Voor de volgende klassieke systemische behandelingen zijn richtlijnen geformuleerd door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie: acitretine, cyclosporine, fumaraten en methotrexaat. De keuze voor een systemische behandeling wordt in hoge mate bepaald door de comorbiditeiten. In geval van artritis zal men kiezen voor methotrexaat. In dit kader is het belangrijk dat vroege onderkenning van artritis psoriatica essentieel is. Immers, bij artritis psoriatica kan het van belang zijn om tijdig met methotrexaat te beginnen teneinde gewrichtsschade te voorkomen. Patiënten met verschijnselen van diabetes, overgewicht en cardiovasculaire problemen zal men bij voorkeur *niet* behandelen met acitretine. Patiënten met een voorgeschiedenis van zeer veel PUVA-behandeling zal met bij voorkeur geen cyclosporine geven. Fumaraten zijn een eenvoudig te sturen systemische behandeling, vaak als systemische behandeling van eerste keuze. Bij klassieke systemische therapieën dient met rekening te houden met de cumulatieve toxiciteit.

BEHANDELING MET BIOLOGICALS

Indien de patiënt onvoldoende verbetering heeft of contra-indicaties heeft voor de bovenstaande behandelingen is een behandeling met een biological aan de orde.^{9,10}

Anti-TNF- α -middelen en het antilichaam tegen p40 IL12/23 zijn een belangrijke innovatie voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn worden geboden met deze behandelingen, waarbij we overigens bedacht moeten blijven op mogelijke bijwerkingen als gevolg van de immunomodulatie. Daarom is het van belang dat effectiviteit en veiligheid worden gemonitord in *patiënt registries*.

LITERATUUR

1. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152:861-7.
2. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1-10.
3. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatment for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15:CD005028.
4. Kerkhof PCM van de, Barker J, Griffiths CE, Kragballe K, Mason J, Menter A, et al. Psoriasis: consensus on topical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2008;22:859-70.
5. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, Basra MK, Finlay AY, McCoy D, et al. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1009-16.
6. Evers AW, Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, Kerkhof PCM van de, Kraaiimaat FW, et al. Itch and scratching as predictors of time to clearance of psoriasis with narrow-band ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol.* 2009;161:542-6.
7. Koek MB, Buskens E, Weelden H van, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ.* 2009;338:1542.
8. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
9. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1-70.
10. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.

SAMENVATTING

Omdat er tussen patiënten grote verschillen bestaan in de ernst van psoriasis, maar ook in het voorkomen van comorbiditeiten is het van belang te beschikken over een diversiteit aan behandelingen. In de praktijk moet worden nagestreefd om aan de individuele patiënt de optimale behandeling te geven. Algemeen geldende criteria voor inclusie voor de verschillende behandelingen zijn dan ook van beperkte waarde. Omdat twee derde van de patiënten een milde psoriasis heeft, worden de uitwendige behandelingen in de praktijk het meest voorgeschreven. De combinatie van calcipotriol met een corticosteroid is hierbij de eerste keuze. Lichttherapie en de klassieke systemische therapie is de volgende stap in de behandeling. De cumulatieve toxiciteit vormt bij deze behandelingen de grootste beperking. De keuze van de behandeling wordt veelal bepaald door de meest optimale match tussen enerzijds het profiel van bijwerkingen van de behandelingen met anderzijds eventuele comorbiditeiten van de individuele patiënt. Een belangrijke innovatie in de behandeling van psoriasis is het beschikbaar komen van biologics. Met bijwerkingen als gevolg van immunomodulatie moet rekening worden gehouden. Daarom is het van belang dat bij patiënten die met biologics worden behandeld effectiviteit en veiligheid worden gemonitord in *patiënt registries*.

TREFWOORDEN

psoriasis – therapie

SUMMARY

The severity of psoriasis and comorbidities may vary considerably between patients with psoriasis. Therefore, it

is most important to have a variety of treatments, in order to provide the individual patient with the best treatment. General inclusion criteria for the different treatments, which are applicable for all patients with psoriasis, are of limited value. In daily clinical practice topical treatments are prescribed to the majority of patients. Indeed 2/3 of the population of psoriatic patients has mild psoriasis and does not require a systemic treatment. The first choice topical treatment is the combination of calcipotriol and a topical corticosteroid. Phototherapy and the classical systemic treatments are the next steps in the treatment paradigm. The most important restriction is the cumulative toxicity. Optimal matching of the co-morbidities of the patient and the side effect profile remains a challenge for the dermatologist. Biologics have revolutionized the systemic treatment of severe psoriasis. The dermatologist must be aware of the potential side effects that can result from immunomodulation. Patient registries are most important in order to keep up to date with long term efficacy and safety data.

KEYWORDS

psoriasis – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Consultant voor: Merck, Cellgene, Centocor, Allmirall, UCB, Wyeth, Pfizer, Soffinova, Abbott, Actelion, Galderma, Novartis, Jansen Cilag, Leo Pharma
Betrokken bij clinical trials van: Centocor, Wyeth, Merck, Merck Serono, Abbott, Philips Lighting

Opening

Kliniek, epidemiologie en pathogenese van acneïforme dermatosen

P.C.M. van de Kerkhof

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Acne en acneïforme dermatosen vormen een veelvoorkomende problematiek. Vooral bij patiënten die onvoldoende baat hebben bij de behandelingen door de huisarts wordt de huidarts geconsulteerd.

In dit onderdeel zullen de klinische en histopathologische kenmerken van acne, hidradenitis suppurativa

en rosacea worden toegelicht. In een quiz over differentiële diagnostiek zullen dermatologen met elkaar in gesprek gaan over deze thematiek. Vervolgens zal de pathofysiologie worden gepresenteerd door een internationaal bekende expert.

Ter voorbereiding van het tweede gedeelte van deze dag zal ingegaan worden op de recent gerealiseerde richtlijn *Acneïforme dermatosen*.

Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van acne vulgaris

M.F.E. Leenarts

Dermatoloog, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk

Correspondentieadres

M.F.E. Leenarts

Rode Kruis Ziekenhuis

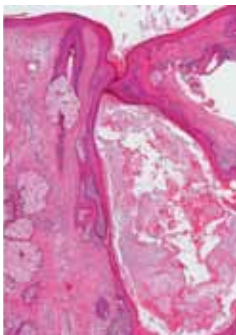
Postbus 1074

1940 EB Beverwijk

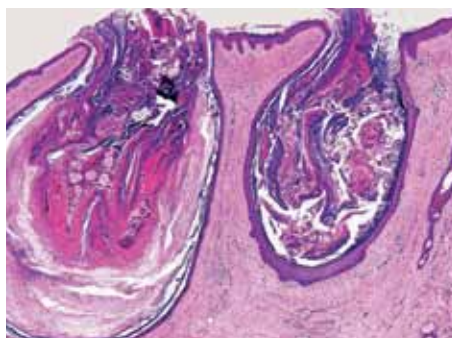
E-mail: mleenarts@hotmail.com

INLEIDING

Acne is een huidziekte die een grote prevalentie kent onder adolescenten, maar ook op latere leeftijd kan voorkomen. Toegenomen talgklierproductie, folliculaire kolonisatie met *Propionibacterium acnes*, veranderingen in het keratinisatieproces en het vrijkomen



Figuur 1. Gesloten comedo: retentiehyperkeratose in verwijd infundibulum van talgklierfollikel, gelegen onder smal ostium.



Figuur 2. Open comedo: retentiehyperkeratose gelegen onder verwijd ostium en in contact met buitenwereld.

van ontstekingsmediatoren in de huid spelen allemaal een rol in het ontstaan van de acnelaesies.¹

KLINISCH BEELD ACNE VULGARIS

De kliniek van acne is meestal polymorf, maar kan monomorf zijn; naast comedonen komen papels, pustels, noduli en cysten voor in wisselende combinaties. De aanwezige comedonen zijn niet altijd macroscopisch zichtbaar. Acne bevindt zich meestal in het gelaat (99%), op de rug (60%) of op de borst (15%).²

Niet-inflammatoire acne kenmerkt zich met name door de aanwezigheid van comedonen. Gesloten comedonen (*whiteheads*) zijn meestal kleine (1 mm) huidkleurige papels zonder zichtbare folliculaire opening of erytheem (figuur 1). Open comedonen (*blackheads*) hebben daarentegen een brede folliculaire opening die gevuld is met ingedroogde keratine. Melaninedepositie, oxidatie van lipiden, bacteriële splitsingsproducten zijn mogelijk verantwoordelijk voor de zwarte kleur (figuur 2).³ De inflammatoire acnelaesies komen voort uit (micro) comedonen en kunnen zich in oppervlakkige ontstekingen (papels/pustels) of diepere ontstekingen (noduli /cysten) ontwikkelen.⁴

Er bestaat geen gestandaardiseerd classificatie- of gradatiesysteem voor acne. Acne wordt meestal op basis van het aantal laesies en de uitbreiding ingedeeld als mild, matig of ernstig.⁵

ACNEVARIANTEN

Acne conglobata

Acne conglobata is een ernstige nodulocysteuze, chronische vorm van acne die met name op de rug voorkomt. Deze vorm van acne behoort tot de zogeheten 'folliculaire oclusietetrad' samen met perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, hidradenitis suppurativa en sinus pilonidalis.³ Deze vier aandoeningen gaan alle gepaard met een diepe, chronische ontsteking van de follikel die littekenvorming tot gevolg heeft.

Corticosteroiden
Anabole steroiden
Epidermale groeifactorreceptorinhibitoren
Tetracycline
Vitamine B1, B6, B12 en D2
Anticonvulsiva
Psychofarmaca (lithium, amineptine)
Iodide en bromide
Isoniazide
Quinidine
Azathioprine
Cyclosporine
PUVA
Propylthiouracil
Disulfiram

Tabel 1. Medicatie geassocieerd met acneïforme huidafwijkingen.

Acne fulminans

Acne fulminans is een zeldzame, zeer ernstige vorm van acne met onbekende oorzaak die vooral voorkomt bij mannelijke adolescenten met een voorgeschiedenis van milde acne vulgaris. De aandoening kent een acuut begin en gaat gepaard met systemische klachten (onder andere koorts, spier- en gewrichtspijn en verhoogde infectieparameters in het bloed). Het klinisch beeld bestaat uit pijnlijke ulceratieve nodi bedekt met hemorragische crustae. Acne fulminans kan een onderdeel zijn (net zoals acne conglobata) van het SAPHO-syndroom (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis en Osteitis). Acne fulminans ontstaat soms na het starten van een systemische acnebehandeling met isotretinoïne of tetracyclines.⁶

Drug-induced acne

Diverse geneesmiddelen zijn geassocieerd met de ontwikkeling of verergering van pre-existente acne of acneïforme huidafwijkingen (zie tabel 1). Meestal is er sprake van een monomorfe eruptie van inflammatoire papels en pustels, in tegenstelling tot het

veelal heterogene morfologische aspect bij acne vulgaris. In sommige gevallen is het echter klinisch en histologisch onmogelijk onderscheid te maken met acne vulgaris.^{3,7,8}

Chloracne

Chloracne wordt veroorzaakt door blootstelling aan gechloroerde aromatische koolwaterstoffen zoals dioxine. Hierdoor ontstaan comedoachtige laesies, papels en cysten in het gelaat (met name de wangen) waarna verspreiding naar romp en andere delen van het lichaam optreedt. Dit gaat gepaard met een diffuse grijze verkleuring van de huid en soms met hypertrichose.^{3,9}

Endocrinologische afwijkingen

De aanwezigheid van acne kan duiden op hoge androgeenspiegels bij vrouwen. Toch lijkt het niet zinvol systematisch hormonaal onderzoek te verrichten omdat de relatie tussen een afwijkende labwaarde en een onderliggende hormonale aandoening en/of de ernst van acne ontbreekt.¹⁰ Wanneer er sprake is van ernstige acne in combinatie met hirsutisme en/of menstruatiestoornissen is hormonaal onderzoek aangewezen.¹¹

Acne neonatorum

Neonatale acne wordt tegenwoordig door velen als synoniem voor neonatale cefale pustulose gebruikt en komt bij 20% van de (gezonde) pasgeborenen voor. De laesies ontstaan meestal na 2-3 weken en verdwijnen weer spontaan na weken tot maanden. Er is sprake van discrete papulopustels op de wangen, die zich soms ook op voorhoofd, kin, oogleden, nek, borst en hoofdhuid bevinden. De oorzaak is nog niet geheel bekend; een inflammatoire respons op *Malassezia ssp* wordt regelmatig gesuggereerd.¹²⁻¹⁴

Acne infantum

Acne infantum is een zeldzamer beeld dan acne neonatorum en presenteert zich bij kinderen tussen

Gesloten comedonen	Open comedonen	Inflammatoire lesies
(Coloïd)milia	Contactacne	Rosacea
Osteoma cutis	Steroid-induced acne	Periorale dermatitis
Talgklierhyperplasie	Trichostasis spinulosa	Folliculitis (stafylokokken, gramnegatieve, eosinofiele, Pityrosporum, Demodex)
Syringomen	Ziekte van Favre-Racouchot	Drug induced acne
Tricho-epitheliomen	Naevus comedonicus	Pseudofolliculitis barbae, acne keloidalis nuchae
Trichodiscomen	Basaloïd folliculair hamartoomsyndroom	Furunkels/karbunkels
Fibrofolliculomen	Dilated pore of Winer	Neutrofiele dermatosen
Eruptieve vellushaarcysten	Folliculaire hyperkeratose (bijvoorbeeld pityriasis rubra pilaris)	Keratosis pilaris
Steatocystoma multiplex		Trichodysplasia spinulosa
Steroid-induced acne		Lupus miliaris disseminatus faciei
Contactacne (o.a. pomade/chloracne)		Neurotische excoriaties
Folliculaire mucinose		Folliculaire mycosis fungoides

Tabel 2. Differentiële diagnose acne vulgaris. (naar Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2nd edition Elsevier Mosby. 2008:503)

de 3 en 16 maanden oud. De oorzaak is onbekend; androgenen spelen mogelijk een rol.

De aandoening komt vaker bij jongens voor en verdwijnt meestal voor de leeftijd van 5 jaar. Soms blijven de laesies echter aanwezig tot in de puberteit. Klinisch is er sprake van een inflammatoir beeld bestaande uit comedonen, papels, pustels, noduli en cysten.¹⁵

Acne tarda

De prevalentie van acne bij vrouwen tussen de 25-45 jaar ligt rond de 11%; bij mannen is dit slechts 3%.¹⁶ Er wordt een onderscheid gemaakt tussen *late-onset* acne, waarbij acne zich manifesteert na het 25e levensjaar en *persistant* acne, waarbij de klachten reeds eerder aanwezig waren. De etiologie is grotendeels onbekend. Cosmetica, medicijnen en endocrinologische afwijkingen kunnen een rol spelen.¹⁷ Het klinisch beeld is doorgaans mild en er is vooral sprake van inflammatoire laesies en weinig comedonen. De afwijkingen bevinden zich vooral ter hoogte van de kin en wangen, de zogenaamde U-zone.¹⁸

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De differentiële diagnose van acne is zeer uitgebreid. Door rekening te houden met de leeftijd van de patiënt, morfologie en locatie van de laesies vermindert het aantal mogelijkheden (zie tabel 2).

HISTOPATHOLOGISCHE KENMERKEN

De drie belangrijke componenten van acne vulgaris zijn: comedonen, inflammatoire laesies en littekens. Bij een comedo is er sprake van retentiehypertrofische in het lumen van de talgklierfollikel. Er zijn twee soorten comedonen: de gesloten comedo (*whitehead*) met een smal ostium en de open comedo (*blackhead*), gelegen onder een verwijd ostium.¹⁹

Inflammatoire comedonen, papels en pustels hebben gemengdcellige infiltraten van toenemende dichtheid in en rond de gedilateerde follikels.⁸

Inflammatie ontstaat door de aanwezigheid van follikelinhoud in de dermis. Na ruptuur van een comedo ontstaat er een perifolliculaire pustel waarna lymfocyten, plasmacellen en reuscellen verschijnen.

De littekens bij acne vulgaris kunnen bestaan uit gelokaliseerde dermale fibrose, hypertrofische littekens of zelfs keloid. Het meest voorkomend zijn kleine atrofische littekens waarbij onder de epidermis een dunne fibrotische dermis zonder adnexen wordt gevonden (figuur 1 en 2).¹⁹ Focale dystrofische calcificatie kan ontstaan in oude acnelittekens.²⁰

LITERATUUR

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V. *New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group.* *J Am Ac Dermatol.* 2009;60:s1-50.
2. Cunliffe WJ. *The Acnes.* London: Dunitz, 1989.
3. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology.* 2nd ed. Elsevier Mosby, 2008, p. 497-502.
4. Orentreich N, Durr NP. *The Natural evolution of comedones into inflammatory papules and pustules.* *J Invest Dermatol.* 1974;62:316-20.
5. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. *Guidelines of care for acne vulgaris management.* *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:651-63.
6. Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, et al. *Acne fulminans: explosive systemic form of acne.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;Okt 3 [Epub ahead of print].
7. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. *A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions.* *J Drugs Dermatol.* 2010;9:627-36.
8. Plewig G, Jansen T. *Acneiform Dermatoses.* *Dermatol.* 1998;196:102-7.
9. Passarini B, Infusino SD, Kapasi E. *Chloracne: still cause for concern.* *Dermatol.* 2010;221: 63-70.
10. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. *The role of androgens in determining acne severity in adult women.* *Br J Dermatol.* 2000;143:399-404.
11. Yildiz BO. *Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:167-76.
12. Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B, et al. *Neonatal Malassezia furfur pustulosis.* *Arch Dermatol.* 1996;132:190-3.
13. Niamba P, Weill FX, Sarlangue J et al. *Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by Malassezia sympodialis?* *Arch Dermatol.* 1998;134:995-8.
14. Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, et al. *Skin colonization by Malassezia species in neonates. A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis.* *Arch Dermatol.* 2002;138:215-8.
15. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, et al. *Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update.* *Pediatr Dermatol.* 2009;26:373-80.
16. Rivera R, Guerra A. *Management of acne in women over 25 years of age.* *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:33-7.
17. Williams C, Layton AM. *Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy.* *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:281-90.
18. Choi C, Lee DH, Kim HS, et al. *The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jul 26 [Epub ahead of print].
19. Weedon D. *Skin pathology.* 2nd ed. Churchill Livingstone, 2002, p. 458-9.
20. Barnhill RL, Crowson AN. *Textbook of dermatopathology.* 2nd ed. Mc Graw-Hill, 2004, p. 256.

Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van hidradenitis suppurativa

L. Meijerink- van 't Oost

Dermatoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Correspondentieadres:

L. Meijerink-van 't Oost

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Postbus 95500

1090 HM Amsterdam

E-mail: leonievantoost@hotmail.com

Hidradenitis suppurativa, ook bekend als acne inversa of acne ectopica, is een chronische, inflammatoire, soms invaliderende, folliculair gebonden huidontsteking die meestal ontstaat na de puberteit en gekenmerkt wordt door diep gelegen recidiverende, pijnlijke, ontstoken noduli in gebieden met apocriene

klieren zoals oksels, liezen en het anogenitale gebied. De prevalentie wordt geschat op 1%, waarbij er geen onderscheid gemaakt is tussen de lichtere vormen en de ernstige, soms zelfs invaliderende vormen van hidradenitis suppurativa. De ziekte komt twee tot vijf keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De distributie van de laesies kan variëren per geslacht, waarbij uit een Deense studie blijkt dat het genitale gebied en de liesregio meer bij vrouwen en de perianale regio meer bij mannen is aangedaan.^{1,2} De ziekte lijkt bij postmenopauzale vrouwen in activiteit af te nemen of zelfs volledig te verdwijnen, terwijl bij mannen hidradenitis tot op late leeftijd actief kan blijven.³

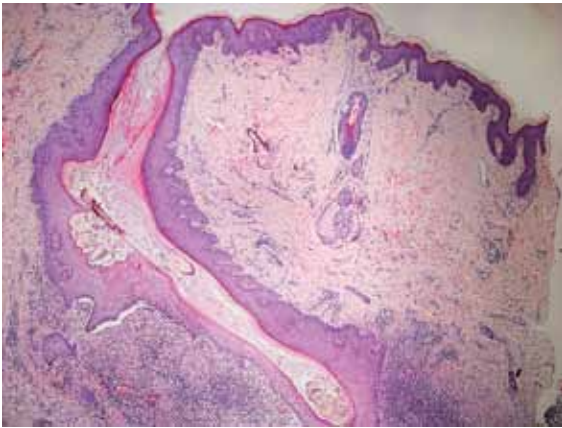
De pathogenese van hidradenitis suppurativa is nog niet geheel opgehelderd. Wel is bekend dat het een multifactoriële aandoening betreft, waarbij folliculaire afsluiting en dilatatie, bacteriële kolonisatie en een nog onbekend pro-inflammatoir mechanisme elk een belangrijke rol spelen. De initiële stap van hidradenitis suppurativa wordt gekenmerkt door folliculaire keratinisatie, waarbij een occluderende keratineprop tot dilatatie leidt, gevolgd door een ruptuur van de follikel, waarbij de inhoud, zoals keratine, talg en bacteriën, in de omliggende dermis terecht komt. Vervolgens ontstaat door chemotaxis een inflammatoir proces, waarbij secundair de apocriene en/of eccriene zweetklieren betrokken raken. Er worden vervolgens fistels en holtes gevormd, die door bacteriën gekoloniseerd kunnen worden. Hierdoor kan



Figuur 1. Vroege fase van hidradenitis suppurativa.



Figuur 2. Late fase van hidradenitis suppurativa.

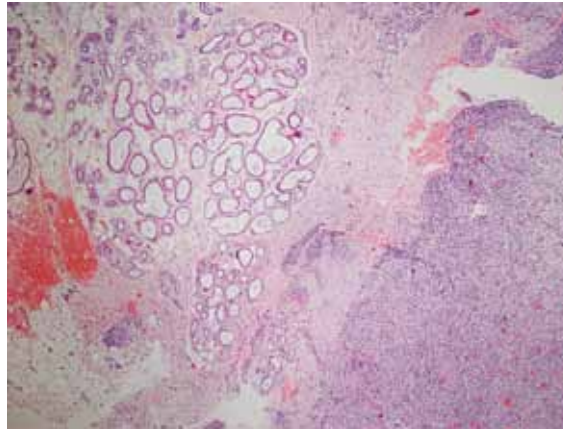


Figuur 3. Gedilateerde haarfollikel met sinusvorming.

een fistel opnieuw ruptureren en blijft het ziekteproces gehandhaafd.^{4,6} Hidradenitis suppurativa behoort samen met acne conglobata, *dissecting folliculitis of the scalp* en sinus pilonidalis tot de 'folliculaire occlusietrader' vanwege de gemeenschappelijke eerste pathogenetische stap (folliculaire *plugging*).⁷⁻⁹

Familiaire aanleg en omgevingsfactoren zoals roken en obesitas worden op dit moment als voornaamste risicofactoren gezien.^{10,11} Hoewel de causale relatie niet geheel opgehelderd is, valt op dat er zich onder hidradenitispatiënten een groot aantal rokers bevindt (80-95% versus 30% in de algemene bevolking (CBS)). Zowel het comedogeen effect van teer en dioxinen in sigarettenrook als ook folliculaire *plugging* door epitheliale hyperplasie van het infundibulum ten gevolge van stimulatie van het non-neuronale cholinerge systeem zouden de relatie tussen roken en hidradenitis kunnen verklaren.^{12,13}

Hidradenitis suppurativa begint met solitaire, pijnlijke noduli in de liezen, oksels, perianale en submammaire gebieden, die weken tot maanden kunnen blijven bestaan met tussentijdse inflammatoire episodes. Daarnaast kan hidradenitis, weliswaar minder frequent, ook op de nates voorkomen en in zeldzame gevallen zijn de nek, taille en het retroauriculaire gebied aangedaan.¹⁴ Deze vroege, geïsoleerde laesies zijn niet specifiek, zodat ze frequent verward worden met 'gewone' abscessen, furunkels en karbonkels. Folliculair gebonden papels en pustels die aanwezig zijn in een gebied van hidradenitis, zijn niet pathognomonisch voor de ziekte. Patiënten kunnen naast branderige en stekende pijn ook klachten van jeuk en een warmtesensatie ervaren. Een nodulus kan in een ernstig geval evolueren tot een abces, dat spontaan ruptureert of chirurgisch ontlast moeten worden. Secundaire laesies ontstaan door lokale recidieven, het samenvloeien van bestaande laesies en fibrosering van de omgevende huid. Klinisch zeer kenmerkend voor dit stadium zijn langdurig bestaande fistels, die door kolonisatie van gramnegatieve bacteriën een penetrante geur verspreiden. De tertiaire en tevens laatste fase wordt gekenmerkt door de typische dubbele open comedonen en hypertrofische fibreuse strengen die leiden tot geïndureerde plaques van inflammatoire



Figuur 4. Rechts granulatieweefselvorming en links is zichtbaar dat de ontsteking niet primair uitgaat van de (eccriene en apocriene) klieren.

noduli en fistels. Dit kan bewegingsbeperking of lymfoedeem tot gevolg hebben. Andere complicaties zijn: stricturen, contracturen, anemie en fistelvorming naar inwendige organen. Ook het risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom is mogelijk verhoogd.¹⁵

Tenzij er verdenking op een plaveiselcelcarcinoom of de ziekte van Crohn bestaat, is het nemen van een histologisch biopt meestal niet zinvol. De diagnose wordt doorgaans op basis van de anamnese en het klinisch beeld gesteld. Tijdens het Congress of the HSF Foundation in maart 2009 zijn drie diagnostische criteria opgesteld: typische laesies (dieper gelegen pijnlijke noduli, abscessen, fistels, comedonen, fibrose), typische lokalisaties (liezen, oksels, perineum, submammair, billen en het perianale gebied) en de chroniciteit.¹⁶

De differentiële diagnose bestaat uit 'gewone' abscessen, furunkels, karbonkels, ontstoken kliertjes van Bartholini, ontstoken epidermale cysten, lymfogranuloma venereum, granuloma inguinale, acne en de ziekte van Crohn. Op basis van het klinisch beeld kan er vaak geen onderscheid gemaakt worden tussen de ziekte van Crohn en HS, zodat histopathologisch onderzoek en coloscopie uitsluitel moeten

Stadium I:

Een of meerdere abscessen, zonder fistelvorming of verlittekening.

Stadium II:

Recidiverende abscessen met fistelvorming en verlittekening, op één of meerdere plaatsen, op afstand van elkaar gelegen.

Stadium III:

Betrokkenheid van een geheel gebied (bijvoorbeeld alle huid van de oksel of de gehele liesplooien), met meerdere onderling verbonden fistels en sinussen met abscesvorming in het onderliggende gebied.

Tabel 1. Classificatie hidradenitis suppurativa volgens Hurley.¹⁸

geven.¹⁷ De ziekte van Crohn kan ook geassocieerd zijn met hidradenitis suppurativa. Een van de oudste stadiëringsmethoden voor hidradenitis werd beschreven door Hurley (tabel 1). Hij maakt door middel van drie stadia onderscheid in uitgebreidheid, hetgeen gevolgen heeft voor de therapiekeuze.¹⁸ Meer recent is er door Sartorius een uitgebreidere classificatie ontwikkeld. Deze ‘Sartoriuscore’ heeft als uitkomst een getal, dat gebruikt kan worden voor monitoring van de ziekte-ernst maar ook voor het meten van het therapeutisch effect.¹⁹ Uit histologisch onderzoek is gebleken dat in de meeste gevallen de eerste histopathologische bevinding de keratinisatie van het folliculair infundibulum is. Aanvankelijk ontstaat rondom de haarfollikel een lymfohistiocytair en neutrofiel ontstekingsinfiltraat gevolgd door een meer granulomateus ontstekingsinfiltraat met bijmenging van reuscellen in de chronische fase van de ziekte. Inflammatie van de talg- en/of zweetklieren is een secundair fenomeen. Jemec et al. vonden bij histopathologisch onderzoek in 5% van de gevallen een primaire apocrititis. Bij een heftige acute inflammatie kan er abscesvorming plaatsvinden, reikend tot het subcutane vet. In een poging van het weefsel om de ontstekingsreactie te beperken en verdere verspreiding te voorkomen, kan het epitheel van de haarfollikel prolifereren en uitlopers vormen waaruit fistels ontstaan die verbinding maken met het huidoppervlak. Rondom deze fistels treedt fibrose op. Deze fistelvorming en fibrosing zijn tekenen van chroniciteit van de ziekte.²⁰⁻²⁵

LITERATUUR

1. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH (1996) *The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions.* J Am Acad Dermatol. 35(2 Pt 1):191-4.
2. Naldi L. *Epidemiology;* In: Jemec G, Revuz J, Leyden J, eds. *Hidradenitis suppurativa.* Vol 1, Springer, 2006, pp.58-64.
3. Canoui-Poitrine F, Revuz J, Wolkenstein P et al. *Clinical characteristics of a series of 302 French patients suffering from hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity.* J Am Acad Dermatol. 2009;61:51-7.
4. Attanoos RL, Appleton MAC, Douglas-Jones AG. *The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands.* Br J Dermatol. 1995;133:254-8.
5. Boer J, Weltevreden EF. *Hidradenitis suppurativa or acne inverse: a clinicopathological study of early lesions.* Br J Dermatol. 1996;135:721-5.
6. Yu CCW, Cook MG. *Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands.* Br J Dermatol. 1990;122:763-9.
7. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. *Bacterial infections of the skin.* In: *Dermatology.* Saunders, Philadelphia 1956, pp 482-484.
8. Plewig G, Kligman AM. *Acne, morphogenesis and treatment.* Springer, Berlin Heidelberg New York, 1975, pp 192-193.
9. Plewig G, Steger M (1989) *Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa)* In: Marks R, Plewig G (eds) *Acne and related disorders.* Martin Dunitz, London, pp 345-357.
10. Cesko E, Korber A, Dissemond J. *Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients.* Eur J Dermatol. 2009;19:490-3.
11. Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. *Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa.* Dermatology. 1999;198:261-4.
12. Hana A, Bookin D, Henrich C et al. *Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia.* Life Sci. 2007;80:2214-20.
13. Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. *High levels of dioxin-like potential in cigarette smoke evidenced by in vitro and in vivo biosensing.* Cancer Res. 2006;66:7143-50.
14. Revuz J. *Hidradenitis suppurativa.* J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:985-98.
15. Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtetsam L. *Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa.* Arch Dermatol. 2001;137:730-4.
16. *Hidradenitis suppurativa foundation 7895 via Belfiore #, San Diego, California 92129, www.hs.foundation.org*
17. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. *The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa en perianal Crohn's disease.* Int J Colorectal Dis. 1993;8:117-9.
18. Hurley HJ. *Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach.* In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. *Dermatologic surgery.* New York: Marcel Dekker. 1989:729-739.
19. Sarorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. *Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa.* Br. J. Dermatol. 2003;149:211-3.
20. Sellheyer K, Krahl D. *Hidradenitis is acne inversa! An appeal to finally abandon a misnomer.* Int J Dermatol. 2005;44:535.
21. Jemec GB, Hansen U. *Histology of hidradenitis suppurativa.* J Am Acad Dermatol. 1996.
22. Shelley WB, Cahn MM. *The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man.* Archives of Dermatology. 1955;71:562-5.
23. Kurzen H, et al. *What causes hidradenitis suppurativa? Experimental Dermatology.* 2008;17:455-72.
24. Weedon D. *Skin Pathology.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999:390.
25. Fitzpatrick JE. *Inflammatory reactions of the sweat unit.* In: Farmer ER, Hood EF (eds). *Pathology of the skin.* Norwalk: Appleton and Lange. 1990:461-462.

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa is een chronische, inflammatoire, folliculair gebonden huidontsteking. Pijnlijke noduli en abcesvorming en later fistelvorming en fibrosing in huidgebieden die rijk zijn aan apocriene klieren, zijn kenmerkend voor deze aandoening. Folliculaire plugging en dilatatie, gevolgd door ruptuur van de follikel met fistelvorming en bacteriële overgroei zijn de voornaamste gebeurtenissen bij het ontstaan van hidradenitis suppurativa.

Hoewel de etiologie nog niet geheel opgehelderd is, worden roken en obesitas als voornaamste risicofactoren gezien. Vanwege het polymorfe beeld door de verschillende fasen van hidradenitis, kan de differentiële diagnose uitgebreid zijn. Histopathologisch onderzoek geeft weinig aanvullende informatie tenzij er aan een plaveiselcelcarcinoom (als eventuele complicatie van hidradenitis) of aan de ziekte van Crohn wordt gedacht. Hidradenitis kan klinisch sterk lijken op de ziekte van Crohn, maar kan ook geassocieerd zijn met deze inflammatoire darmziekte. Met name het chronische, recidiverende beloop en de typische laesies en lokalisaties van de ziekte helpen bij het stellen van de diagnose hidradenitis suppurativa.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – acne inversa – acne ectopica – folliculaire plugging – apocriene klieren

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa is a chronic, inflammatory, follicular disease. Painful subcutaneous nodules and abscesses, deep sinus tracts and hypertrophic scarring of apocrine gland-bearing skin are characteristic. The first step in the disease process is thought to be follicular occlusion. The occluded follicles subsequently dilate, rupture and reepithelize resulting in sinus tracts often with bacterial overgrowth. Although the etiology of hidradenitis is still unknown, associated factors are smoking and overweight. Due to the heterogeneous presentation, differential diagnosis of the disease can be extensive. Histopathological examination will only prove helpful to exclude spinocellular carcinoma or Crohn's disease. Hidradenitis suppurativa can not only mimic Crohn's disease, but it also is associated with this inflammatory bowel disease. The chronic and recurrent characteristics combined with specific locations of typical lesions will help in differentiating hidradenitis suppurativa from other diseases.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – acne inversa – acne ectopica – follicular plugging – apocrine glands

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Klinische presentaties en histopathologische kenmerken van rosacea

M.M.D. van der Linden

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
M.M.D. van der Linden, MD
Dermatoloog
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Huidziekten
Postbus 22660
1100 DD AMSTERDAM
E-mail: m.m.vanderlinden@amc.uva.nl*

INLEIDING

Rosacea is een veelvoorkomende chronische huid-aandoening, die optreedt in remissies en exacerbaties en vooral, maar niet uitsluitend voorkomt bij mensen met een lichte huid. De meeste klachten treden op tussen het 30e en 50e levensjaar. In ongeveer de helft van de gevallen bestaan tevens klachten en verschijnselen van de ogen.¹⁻⁶

De exacte etiologie en pathogenese van rosacea zijn

Subtype 1: erythematoteleangiëctatische rosacea
Subtype 2: papulopustuleuze rosacea
Subtype 3: phymateuze rosacea
Subtype 4: oculaire rosacea
De variant: granulomateuze rosacea

Tabel 1. Standaardclassificatie van rosaceasubtypes.

Primaire kenmerken:	Secundaire kenmerken:
Flushing	Branderigheid of prikkend gevoel
Persisterend erytheem	Plaques
Papels en pustels	Droog aanzicht van de huid
Teleangiëctasieën	Oedeem
	Oculaire manifestaties
	Perifere locatie
	Phymateuze veranderingen

Tabel 2. Klinisch beeld.

onbekend. Er bestaan geen testen om de diagnose zeker te stellen. Evenmin bestaat er een specifiek histopathologisch beeld dat correleert met de diagnose rosacea.^{1,2,4,6-10} Histologisch onderzoek wordt soms ingezet om andere diagnoses uit te sluiten.^{2,4,7,10} De diagnose rosacea wordt meestal op het klinische beeld gesteld.

KLINISCH BEELD

In 2002 presenteerde het National Rosacea Society Expert Committee een standaardclassificatiesysteem, gebaseerd op morfologische kenmerken.¹¹ De huidige benadering is dat rosacea bestaat uit vier subtypes, die elk zowel afzonderlijk als tegelijkertijd kunnen voorkomen, en ook in elkaar kunnen overgaan. Naast deze subtypes bevat de indeling ook een variant: granulomateuze rosacea (zie tabel 1). Elk van de subtypes is gebaseerd op karakteristieke kenmerken, die kunnen wisselen in ernst (afwezig, mild, matig ernstig of ernstig). Sommige patiënten hebben kenmerken van meer dan één subtype.

Bij rosacea bevinden de symmetrisch gedistribueerde afwijkingen zich vooral centraal in het gelaat, met name op de convexe delen, zoals wangen, neus, kin en voorhoofd. Het klinisch beeld omvat in aanvallen optredend of persisterend erytheem, teleangiëctasieën, papels en pustels, alsook oedeem, plaques, droog aanzicht van de huid, oculaire manifestaties en phymateuze veranderingen. Zelden worden er afwijkingen gezien op andere delen van de huid, van bijvoorbeeld nek, behaarde hoofd, romp of extremiteiten.^{2,4,11-13}

Het classificatiesysteem gaat uit van *primaire* kenmerken, gelokaliseerd in het centrale gedeelte van het gelaat en *secundaire* klachten of verschijnselen (zie tabel 2). De diagnose kan worden gesteld indien één of meer primaire kenmerken aanwezig zijn, al dan niet samengaand met secundaire kenmerken. Zowel de primaire als de secundaire kenmerken kunnen zich tegelijk of wisselend in de tijd manifesteren.

Bij *subtype I*, de erythematoteleangiëctatische rosacea, staan *flushing* (voorbijgaand erytheem) en persisterend erytheem centraal in het gelaat op de voorgrond. Teleangiëctasieën kunnen zichtbaar zijn. Daarbij kunnen oedeem midden in het gelaat, ruwe huid en schilfering optreden, evenals klachten van branderigheid of prikkend gevoel.

Subtype II, papulopustuleuze rosacea, wordt gekenmerkt door afwijkingen centraal in het gelaat, bestaande uit persisterend erytheem met voorbijgaande papels en/of pustels. Deze laatste kunnen overigens ook perioraal, perinasaal of perioculair voorkomen. Hierbij worden geen comedonen gezien (in tegenstelling tot bij *acne vulgaris*). Echter: rosacea en *acne vulgaris* kunnen samen voorkomen en bij dergelijke patiënten kunnen dan zowel comedonen als papels en pustels worden gezien. Verschijnselen van subtype II worden vaak na of in combinatie met die van subtype I gezien. Teleangiëctasieën kunnen gemaskeerd worden door persisterend erytheem, papels of pustels en worden dan beter zichtbaar na succesvolle behandeling van voorgaande componenten.

Per definitie wordt *subtype III*, de phymateuze rosacea gekenmerkt door een persisterende, vaste, niet-pijnlijke, non-pitting zwelling van het weefsel van de neus (*rhinophyma*), kin (*gnatophyma*), oren (*otophyma*), voorhoofd (*mentophyma*), of oogleden (*blepharophyma*). Patiënten met deze vorm hebben behalve verdikking van de huid met onregelmatig oppervlak, vaak vergrote talgklieruitmondungen in het phymateuze gebied en ook teleangiëctasieën kunnen aanwezig zijn. Dit subtype kan voorafgegaan worden door of tegelijk voorkomen met subtype I of II.

Subtype IV, oculaire rosacea, moet worden overwogen wanneer een patiënt een van de volgende klachten of verschijnselen heeft: branderigheid of prikken, fotosensitiviteit, zandkorrelgevoel in het oog, droogheid, jeuk, waterig zien, verminderde visus, waterig of bloeddorlopen aspect (door interpalpebrale conjunctivale hyperemie). Bij verdenking op rosacea dient in de anamnese altijd gevraagd te worden naar klachten of verschijnselen van de ogen. Blepharitis, conjunctivitis en onregelmatigheden van de ooglidrand kunnen optreden, alsook recidiverende chalazia en hordeola, scleritis, keratitis en zeer zelden ulceratie en perforatie van de cornea.^{5,6,14-16}

Bij 53% van de patiënten begint rosacea met huidafwijkingen, bij 20% met klachten en afwijkingen van de ogen en bij 27% bestaan tegelijkertijd oculaire en cutane klachten.¹⁶⁻¹⁸ Vooral rosacea op de kinderleeftijd kan beginnen met klachten en verschijnselen van de ogen.¹⁹

In zijn algemeenheid is de mate van oculaire betrokkenheid bij rosacea niet gecorreleerd met de ernst van de huidafwijkingen.^{14,16-18,20}

Granulomateuze rosacea wordt gekenmerkt door harde, gele, bruine of rode papels en noduli, monomorf binnen één en dezelfde persoon. Deze laesies, die in grootte van patiënt tot patiënt kunnen wisselen, bevinden zich op relatief normaal uitzierende huid, met name van wangen en periorificiale gebieden, maar ook lateraal in het gelaat en in de nek. Er kan sprake zijn van littekenvorming.¹¹ Extrafaciale afwijkingen komen vaker voor dan bij de andere subtypes. De aanwezigheid van andere rosaceaverschijnselen is niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose van deze variant.^{11,21,22}

Samenvattend: rosacea is een polymorf ziektebeeld met verschillende verschijningsvormen die al dan niet in elkaar overgaan. Het volgen van het classificatiesysteem wordt sterk aanbevolen, met name om therapiekeuze te vereenvoudigen.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De differentiële diagnose van rosacea is afhankelijk van het subtype.

Zo is *subtype I* klinisch moeilijk te onderscheiden van chronisch actinisch beschadigde huid, die ook nog tegelijkertijd aanwezig kan zijn. Contactdermatitis, de *butterfly rash* van lupus erythematosus en fototoxische dermatitis passen eveneens in de differentiële diagnose van subtype I. Nader onderzoek (bloedonderzoek naar auto-antistoffen, histologisch onderzoek) kan geïndiceerd zijn.

De belangrijkste differentiële diagnoses van rosacea papulopustulosa, *subtype II*, zijn: *acne vulgaris*, periorale dermatitis en seborroïsch eczeem. Soms zal sarcoïdose, de ziekte van Jessner, chronisch cutane discoïde lupus erythematosus of demodexfolliculitis overwogen worden. De leeftijd van de patiënt, begin van de klachten en aan- of afwezigheid van comedonen kunnen mede de keus bepalen tussen *acne vulgaris* of rosacea. Anamnese en lokalisatie van de afwijkingen (perioraal) kunnen bijdragen aan het stellen van de juiste diagnose. Soms wordt histologisch onderzoek verricht dat nodig is om andere diagnoses dan rosacea te kunnen uitsluiten.

Subtype III wordt het meest gezien in de vorm van *rhinophyma*. De diagnose is doorgaans op het klinisch beeld goed te stellen. In een enkel geval dient andere pathologie, zoals sarcoïdose, lupus erythematosus, lupus vulgaris of een maligne proces zoals basaalcelcarcinoom of spinocellulair carcinoom histologisch uitgesloten te worden.

De uitingen van *subtype IV*, oculaire rosacea, zijn vaak weinig specifiek en kunnen zeer gevarieerd zijn. Er bestaat geen diagnostische test en oculaire rosacea wordt vaak ondergediagnosticeerd.

In de differentiële diagnose van *granulomateuze rosacea* dienen lupus miliaris disseminatus faciei, granulomateuze periorificiale dermatitis en sarcoïdose als inflammatoire aandoeningen te worden genoemd. Het histologisch beeld geeft niet in alle gevallen uitsluitsel.

ROSACEA BIJ KINDEREN

Rosacea op de kinderleeftijd komt zelden voor.^{23,24} Het is mogelijk dat er sprake is van onderrapportage, mede vanwege gebrek aan diagnostische criteria.³ De klinische kenmerken komen overeen met die bij volwassenen en bestaan uit flushing, persisterend erytheem, teleangiëctasieën, papels en pustels op wangen, kin en nasolabiaal gebied.^{4,23,25} Phymateuze rosacea komt bij kinderen niet voor.²³ De meest voorkomende vorm is de papulopustuleuze rosacea. Rosacea bij kinderen komt veelal in combinatie met oculaire verschijnselen voor, zoals recidiverende chalazia en hordeola, blepharitis, conjunctivitis, episcleritis, keratitis en zelden met ulceratie van de cornea.²⁶⁻²⁹ De oculaire verschijnselen gaan vaak vooraf aan de cutane manifestaties.²⁹ In elk geval dient de diagnose rosacea bij kinderen serieus te worden overwogen indien naast minimaal één primair kenmerk oculaire klachten of verschijnselen bestaan. Verwijzing naar de oogarts dient plaats te vinden.

In de differentiële diagnose van rosacea bij kinderen worden steroidrosacea, granulomateuze periorificiale dermatitis, sarcoïdose, acne vulgaris, systemische lupus erythematosus en demodicosis genoemd.

HISTOPATHOLOGIE VAN ROSACEA

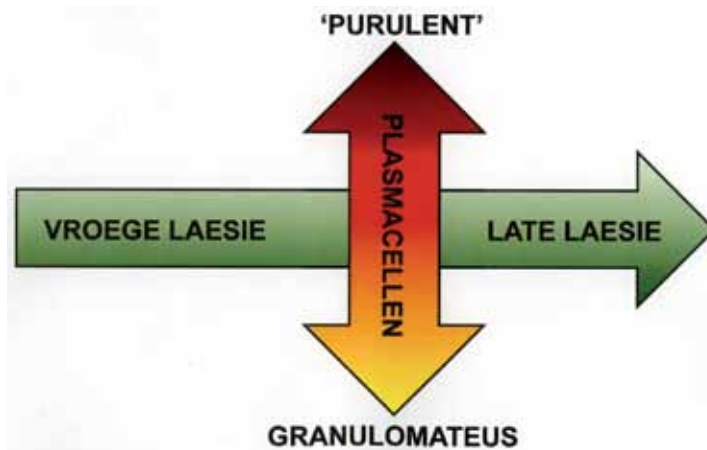
Rosacea wordt histologisch gekarakteriseerd door combinaties van meerdere kenmerken.^{1,7-9,21} Afgaande op de klinische subtypering kunnen verschillende beelden gezien worden.

Zo past oedeem in de dermis met verwijde capillairen en een gering lymfohistiocytair infiltraat bij subtype I, de erythematoteleangiëctatische rosacea. Subtype II, de papulopustuleuze vorm van rosacea, gaat vaak samen met perifolliculair gelegen neutrofiële granulocyten, lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en reuscellen. Bij subtype III, de phymateuze rosacea, zijn talgklierhyperplasie, folliculaire plugging en fibrose bepalend voor het histopathologisch beeld.

Het histologisch beeld van rosacea kan echter ook benaderd worden vanuit de visie dat er sprake is van een tweedimensioneel spectrum.

Volgens de ene as worden de verschijnselen bepaald door een verschil in de vroege en latere fasen van de aandoening. Zo wordt bij langer bestaande rosacea het infiltraat meer lymfohistiocytair en neemt het aandeel van de neutrofiële granulocyten af. Bij nog langer bestaande rosacea ziet men vaker een granulomateuze component ontstaan.²¹ Een ander laat kenmerk van rosacea is dermale fibrose, die een onderdeel vormt van het histologisch beeld van phymateuze rosacea.

Tegelijkertijd spelen individuele verschillen in de reactiviteit van het immuunsysteem een rol bij de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat bij rosacea. Onafhankelijk van de bestaansduur van de rosacea zien we bij sommige patiënten meer pustuleuze afwijkingen, (waarbij histologisch neutrofiële



Figuur 1. De histopathologie van rosacea: een 'spectrum met twee dimensies'

granulocyten aanwezig zijn) en bij anderen (met name bij mensen met een huidtype V) een infiltraat dat gedomineerd wordt door histiocyten, die soms granulomen vormen.

In alle stadia van rosacea kan tevens in het infiltraat een milde tot matige bijdrage van plasmacellen gevonden worden. De aanwezigheid van plasmacellen rondom de follikels kan behulpzaam zijn in het differentiëren tussen granulomateuze rosacea en sarcoïdose. Toch kan niet in alle gevallen een onderscheid worden gemaakt. Evenmin kan op histopathologische gronden een onderscheid worden gemaakt tussen dermatitis peri-oralis/ocularis of steroidgeïnduceerde rosacea.

SLOTOPMERKING

Veel aspecten van rosacea vereisen nader onderzoek. Hopelijk zal door beter begrip van de etiologie en pathogenese van deze aandoening een indeling op basis van causaliteit mogelijk worden waardoor de verschillende klinische beelden wellicht beter verklaard kunnen worden.

LITERATUUR

1. Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F, et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med.* 2010;88:597-601.
2. Powell FC. *Clinical practice. Rosacea.* *N Engl J Med.* 2005;352:793-803.
3. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005;210:100-8.
4. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:327-41.
5. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, et al. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* 2003;22:230-3.
6. Starr PA, Macdonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med.* 1969;62:9-11.
7. Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, et al. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology.* 2004;209:177-82.
8. Marks R, Harcourt-Webster JN. *Histopathology of*

- rosacea. *Arch Dermatol.* 1969;100:683-91.
9. Ramelet AA, Perroulaz G. [Rosacea: histopathologic study of 75 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 1988;115:801-6.
 10. Powell FC. The histopathology of rosacea: 'where's the beef?'. *Dermatology.* 2004;209:173-4.
 11. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:584-7.
 12. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:8-12.
 13. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003262.
 14. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol.* 1953;65:458-63.
 15. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:499-502.
 16. Zug KA, Palay DA, Rock B. Dermatologic diagnosis and treatment of itchy red eyelids. *Surv Ophthalmol.* 1996;40:293-306.
 17. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol.* 1986;31:145-58.
 18. Knox CM, Smolin G. Rosacea. *Int Ophthalmol Clin.* 1997;37:29-40.
 19. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol.* 2008;144:167-71.
 20. Michel JL, Cabibel F. [Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:20-4.
 21. Helm KF, Menz J, Gibson LE et al. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:1038-43.
 22. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. *Arch Dermatol* 1970;101:206-11.
 23. Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol.* 1992;9:22-6.
 24. Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. *Cutis.* 2004;74:99-103.
 25. Howard R, Tsuchiya A. Adult skin disease in the pediatric patient. *Dermatol Clin.* 1998;16:593-608.
 26. Erzurum SA, Feder RS, Greenwald MJ. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:228-30.
 27. Goldsmith AJ. The ocular manifestations of rosacea. *Br J Dermatol.* 1953;65:448-57.
 28. Kligman AM. Ocular rosacea. Current concepts and therapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:89-90.
 29. Nazir SA, Murphy S, Siatkowski RM et al. Ocular rosacea in childhood. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:138-44.

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

New aspects of acne pathogenesis and innovative treatments

Ch.C. Zouboulis

Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Dessau Medical Center, Dessau, Germany

Correspondence:

Prof. Dr. Christos C. Zouboulis

Dessau Medical Center

Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology

Auenweg 38

06847 Dessau

Germany

Tel.: +49 340 5014000

Fax: +49 340 5014025

E-mail: christos.zouboulis@klinikum-dessau.de

OVERVIEW OF ACNE PATHOGENESIS

Acne, the most common skin disease, is a chronic obstructive and inflammatory disorder affecting the pilosebaceous follicles mainly in adolescents.¹ Its pathogenesis is currently attributed to multiple factors such as increased sebum production, alteration of the quality of sebum lipids, regulation of cutaneous steroidogenesis, androgen activity, interaction with neuropeptides, exhibition of pro- and anti-inflammatory properties, follicular hyperkeratinization and the proliferation of *P. acnes* within the follicle.² Indeed, in genetically predisposed adolescents the combined action of androgens and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligands on the pilosebaceous unit results in increased sebocyte proliferation and enhanced sebum excretion and quantitative and qualitative sebum alterations. The androgenic stimulation, potentiated by synergistic growth factors, neuropeptides and IL-1 α , leads to abnormal ductal and infundibular hyperkeratinization. Ecto-peptidases and *P. acnes* proliferation and the resulting increase of bacterial Toll-like receptor (TLR)₂ ligands in the follicular canal may increase IL-1 α production and IL-1 β secretion, which induces IL-6, IL-8 and IL-12 production in infundibular keratinocytes and macrophages, resulting

in inflammation and rupture of follicular walls and the induction of tissue matrix metalloproteinases that induce scar formation.

In detail, the increased sebum excretion is a major concurrent event associated with the development of acne. Neutral and polar lipids produced by sebaceous glands serve a variety of roles in signal transduction and are involved in biological pathways.² Additionally, fatty acids act as ligands of nuclear receptors such as the PPAR. Sebaceous gland lipids exhibit direct pro- and anti-inflammatory properties, whereas the induction of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 pathways in sebocytes leads to the production of proinflammatory lipids.³

Furthermore, hormones, such as androgens, control the sebaceous gland size and sebum secretion. In cell culture, androgens only promote sebocyte proliferation, whereas PPAR ligands are required for induction of differentiation and lipogenic activity.⁴ On the other hand, keratinocytes and sebocytes may be activated by *P. acnes* via TLR, CD14 and CD1 molecules.⁵ Pilosebaceous follicles in acne lesions are surrounded with macrophages expressing TLR₂ on their surface. TLR₂ activation leads to transcription factor nuclear factor (NF- κ B) triggering and thus production of cytokines/chemokines, phenomena observed in acne lesions. Furthermore, *P. acnes* induces IL-8 and IL-12 release from TLR₂ positive monocytes.⁶

Acne research continues to deliver new pieces to the puzzle, helps us to understand acne pathogenesis, and assists the development of new drugs against acne. New compounds which are able to inhibit LTB₄ synthesis, antagonize PPAR or inhibit ectopeptidases offer new ways to treat acne. PPAR regulation may be a pathway to modify sebaceous lipogenesis.

FUTURE PROSPECTIVE DRUGS BASED ON ACNE PATHOGENESIS

Prospective new acne treatments⁷ may – in the

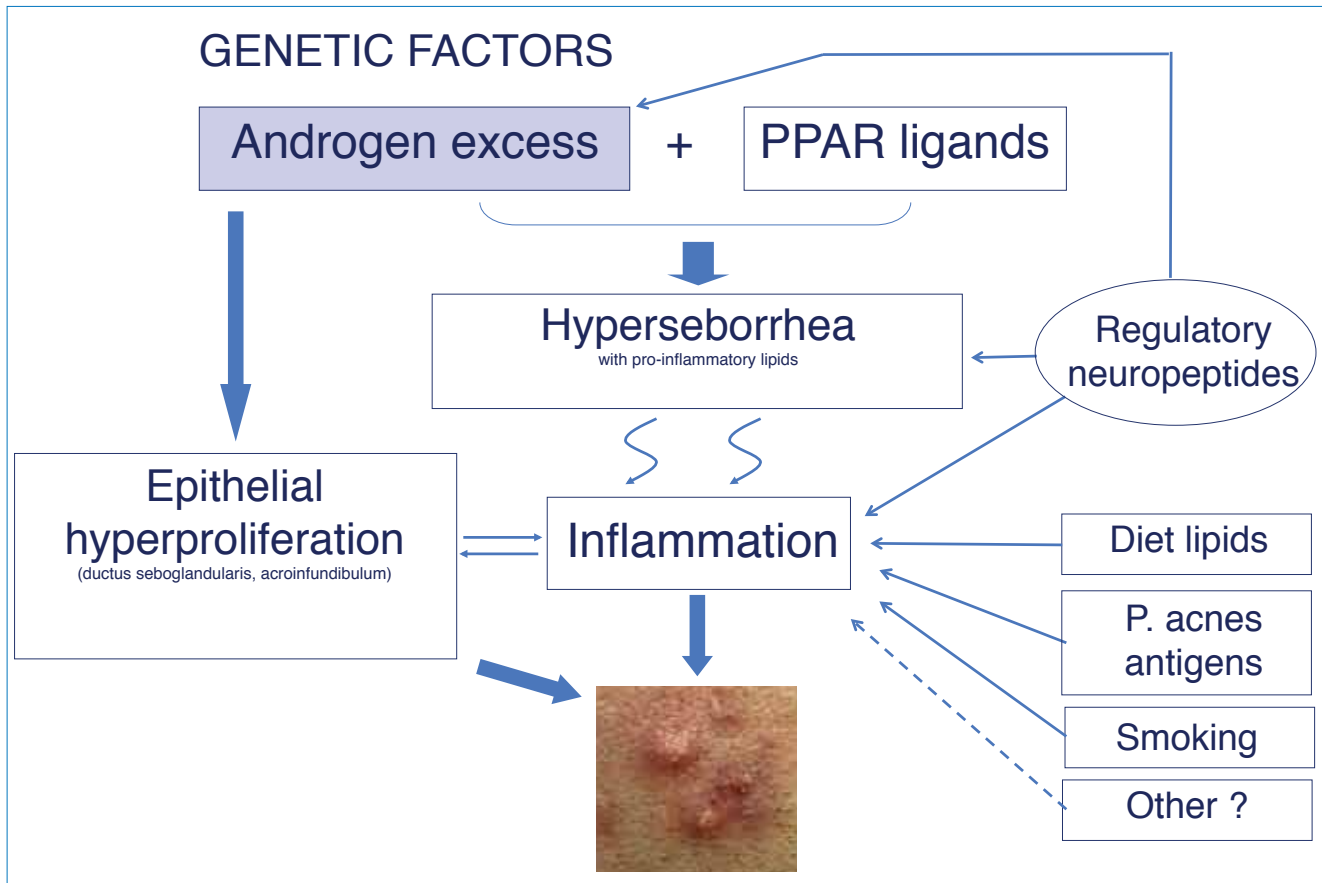


Figure 1. Pathogenesis of acne. Androgens, ligands of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), regulatory neuropeptides with hormonal and non-hormonal activity and environmental factors lead to hyperseborrhea, epithelial hyperproliferation in the ductus seboglandularis and the acroinfundibulum and to expression of pro-inflammatory chemokines/cytokines, which stimulate the development of comedones and inflammatory lesions [from (2)].

future - address the normalization of abnormal keratinization in the follicular infundibulum, the inhibition of IL-1 α , IL-1 α receptor antagonism, the inhibition of inflammatory mediators such as 5-lipoxygenase, the inhibition of leukocyte chemotaxis, the antagonism of pro-inflammatory cytokines, the inhibition of the production of reactive oxygen species, the improvement of anti-androgenic effectiveness, the enhanced production of endogenous antimicrobial peptides, and possibly the manipulation of Langerhans cell migration plus the expression and activity of TNF α , integrin and TLR2. Nanotechnology may facilitate follicular targeting of such treatments.

5-lipoxygenase inhibitors

5-lipoxygenase controls the synthesis of leukotriene B₄ (LTB₄), a natural PPAR α ligand.⁸ Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, was shown to improve inflammatory acne⁹ and to directly inhibit sebum synthesis in a transient manner with a potency similar to that of low-dose isotretinoin.¹⁰ At the cellular level, it prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis.¹¹

Ectopeptidase inhibitors

Inhibitors of dipeptidylpeptidase IV and aminopeptidase N stimulate the expression of IL-1

receptor antagonist, thus they could be expected to reduce primarily comedogenesis and, secondarily, inflammation.¹² In the SZ95 sebocyte cell line, the DP IV inhibitors Lys[Z(NO₂)]-thiazolidide and Lys[Z(NO₂)]-pyrrolidide and the APN inhibitors actinonin and bestatin suppressed proliferation, enhanced terminal differentiation and slightly decreased total neutral lipid production. The anti-inflammatory and differentiation-restoring cytokine IL-1 receptor antagonist was significantly upregulated in SZ95 sebocytes and the HaCaT keratinocyte cell line in the presence of inhibitors. Furthermore, the inhibitors suppressed proliferation and IL-2 production of *P. acnes*-stimulated T cells *ex vivo* and enhanced the expression of the immunosuppressive cytokine transforming growth factor-beta τ . Therefore, the inhibitors of dipeptidylpeptidase IV and aminopeptidase N may be able to reduce both comedogenesis and inflammation.¹³

Antibiotics / anti-inflammatory agents

Several antibiotics exhibit para-antibiotic anti-inflammatory properties, assisting the improvement of acne through decreased leukocyte chemotaxis and alteration of cytokine production.¹⁴ Ribosomally synthesized antimicrobial peptides have very wide bacteriotoxic spectra and bacterial resistance to these peptides seems to be a rare phenomenon. Among them, indolicidin served as

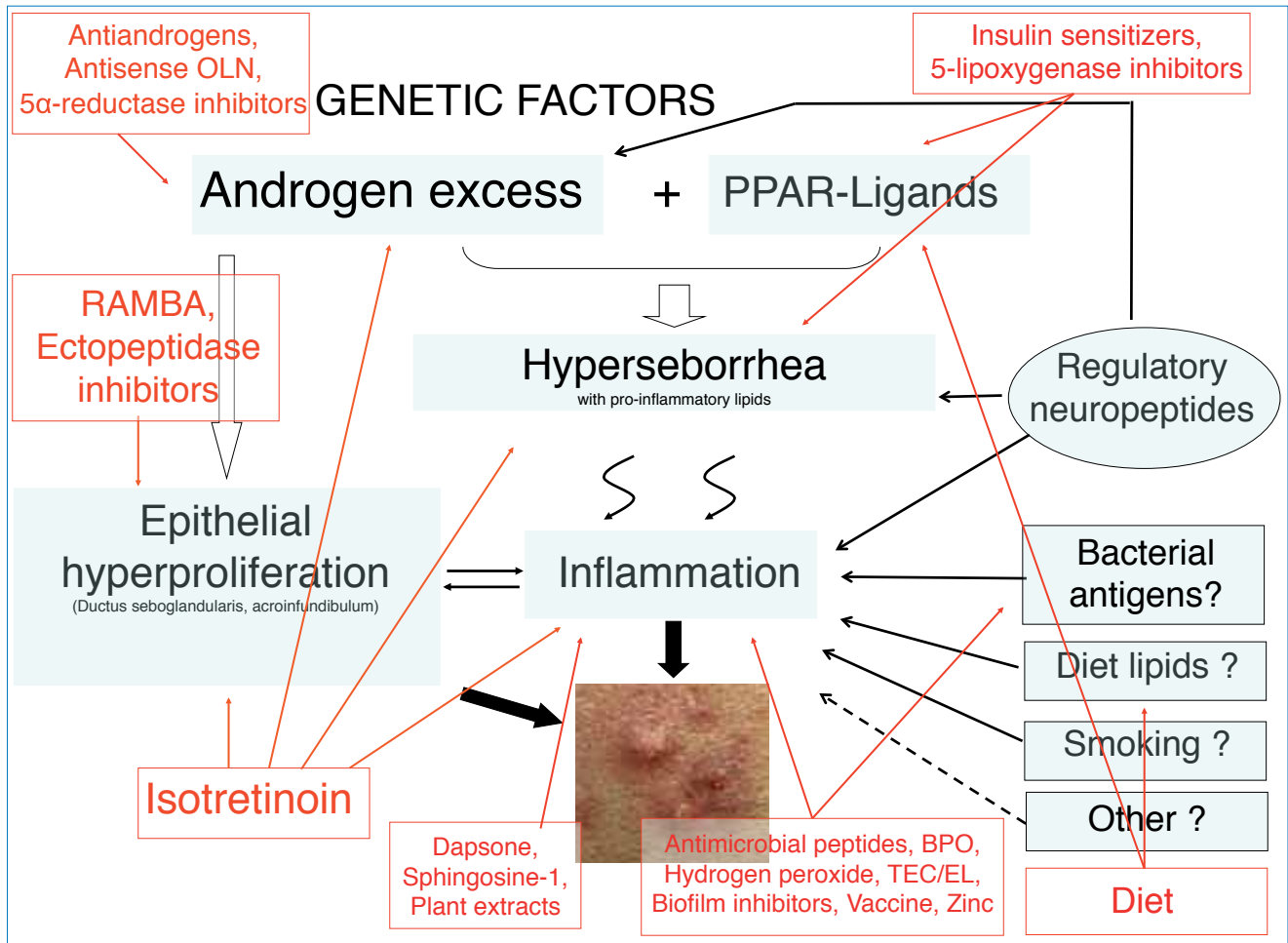


Figure 2. Future prospective drugs targeting elements of acne pathogenesis [from (7)].

a template to omiganan.¹⁵ Omiganan is the most advanced molecule in the front line of clinical applications of antimicrobial peptides. Its interaction with membranes has been shown to play a fundamental role.

Nanoparticulate sphingosine-1-phosphate inhibits Langerhans cell migration and the cellular release of pro-inflammatory cytokines, so is a candidate for anti-inflammatory treatment of mild acne.¹⁶

The plant extracts from *Azadirachta indica*, *Sphaeranthus indicus*, *Hemidesmus indicus*, *Rubia cordifolia* and *Curcuma longa* have shown anti-inflammatory activity *in vitro* by suppressing the activity of *P. acnes*-induced reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines.¹⁷

Treatments that target specific components of the *P. acnes* biofilm, e.g. recombinant human DNase I, which can inhibit biofilm formation¹⁸ may have a role as future anti-acne drugs.

The development of vaccines targeting microbial products of *P. acnes* could also represent an alternative strategy to conventional antibiotic therapy.¹⁹

Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBA)
RAMBA are compounds which block the catabolism of endogenous vitamin A. Oral talarozol, a potent retinoic acid 4-hydroxylase inhibitor, was effective on comedones and inflammatory lesions in a pilot study with 17 acne patients after 12 weeks of treat-

ment.²⁰ Topical RAMBA modulates keratinization in the mouse and can induce a dose-dependent reduction of IL-1 α mRNA in human skin.

Insulin-sensitizing agents

Insulin sensitizer treatment has been associated with a reduction in serum androgen levels and an improvement in serum lipids. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia may play a crucial role in the pathophysiology of peripheral hyperandrogenism, including the development of acne, since elevated serum insulin is thought to induce hyperandrogenism.²¹ Metformin and thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) can decrease both fasting and stimulated plasma insulin levels and reduce insulin resistance through interaction with PPAR γ . Troglitazone, another member of the thiazolidinedione family, has been withdrawn from use because of liver toxicity. Although pioglitazone and rosiglitazone have an improved safety profile in terms of liver toxicity, reports of increased cardiovascular morbidity should exclude these agents from anti-acne treatment. In addition, they may induce hypoglycemia in normoglycemic subjects.²² This leaves only metformin as an anti-acne drug with clinical potential²³, for improvement of both hirsutism and acne in females with polycystic ovary syndrome.²⁴

Antisense oligonucleotides

The selective inhibition of androgen receptor by antisense siRNA oligonucleotide molecules, in combination with formulations that may improve compound penetration²⁵, could be a novel strategy for the blockade of the androgen receptor, and could open innovative, specific therapeutic possibilities in androgen-associated acne with much reduced risk of systemic side effects. Inhibition of the expression of androgen receptor by antisense oligonucleotides reduces *in vitro* the enhanced proliferation of sebocytes challenged by testosterone and DHT.²⁶

Diet

Dairy intake is clearly associated with acne in several studies, and clinical improvement has been demonstrated in a small study using a low glycaemic load diet in young males. Further studies are needed to elucidate the role of dietary interventions in acne therapy²⁷, and are hampered by the lack of availability of blind dietary substitutes for dairy.

REFERENCES

- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22:360-6.
- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005;14:143-52.
- Alestars T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ are active in sebaceous glands. *J Mol Med.* 2006;84:75-87.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol.* 2007;156:428-32.
- Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006;8:2195-205.
- Kim J, Ochoa M T, Krutzik S R, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169:1535-41.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18:821-32.
- Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:188-92.
- Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Picardo M, Camera E, Orth M, Orfanos CE, Cunliffe WJ. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2003;139:668-70.
- Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology.* 2005;210:36-8.
- Zouboulis CC, Seltmann H, Alestars T. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol.* 2010;19:148-50.
- Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-beta1 production of human immune cells. *Z Naturforsch [C]* 2003;58:580-9.
- Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1042-51.
- Georgel P, Crozat K, Lauth X, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun.* 2005;73:4512-21.
- Melo MN, Dugourd D, Castanho MA. Omiganan pentahydrochloride in the front line of clinical applications of antimicrobial peptides. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* 2006;1:201-7.
- Herzinger T, Kleuser B, Schäfer-Korting M, Korting HC. Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:329-36.
- Jain A, Basal E. Inhibition of Propionibacterium acnes-induced mediators of inflammation by Indian herbs. *Phytomedicine.* 2003;10:34-8.
- Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2003;42:925-7.
- Nakatsuji T, Liu Y-T, Huang C-P, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang C-M. Antibodies elicited by inactivated propionibacterium acnes-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: Relevance to therapy for acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2451-2457 (Erratum: *J Invest Dermatol.* 2009;129:1590).
- Verfaillie CJ, Coel M, Boersma IH, Mertens J, Borgers M, Roseeuw D. Oral R115866 in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: an exploratory study. *Br J Dermatol.* 2007;157:122-6.
- Chen W, Yang CC, Sheu HM, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2003;121:441-7.
- Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Insulin-sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:364-73.
- Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Metformin versus rosiglitazone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:93-8.
- Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:763-75.

25. Balana ME, Alvarez Roger C, Dugour AV, Kerner NA. Antiandrogen oligonucleotides: active principles in hair- and skin-derived culture cells. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:287-94.
26. Fimmel S, Saborowski A, Terouanne B, Sultan C, Zouboulis CC. Inhibition of the androgen receptor by antisense oligonucleotides regulates the biological activity of androgens in SZ95 sebocytes. *Horm Metab Res.* 2007;39:149-56.
27. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:207-14.

SUMMARY

The pathogenesis of acne vulgaris is currently attributed to multiple factors leading to inflammation of the pilosebaceous unit, such as increased sebum production, alteration of the quality of sebum lipids, regulation of cutaneous steroidogenesis, androgen activity, interaction with neuropeptides, exhibition of pro- and anti-inflammatory properties, follicular hyperkeratinization and the proliferation of *P. acnes* within the follicle. Consequently, future acne treatments may address the normalization of abnormal keratinization in the follicu-

lar infundibulum, the inhibition of IL-1 α , IL-1 α receptor antagonism, the inhibition of inflammatory mediators such as 5-lipoxygenase, the inhibition of leukocyte chemotaxis, the antagonism of pro-inflammatory cytokines, the inhibition of the production of reactive oxygen species, the improvement of anti-androgenic effectiveness, the enhanced production of endogenous antimicrobial peptides, and possibly the manipulation of Langerhans cell migration plus the expression and activity of TNF α , integrin and TLR2. Nanotechnology may facilitate follicular targeting of such treatments.

Totstandkoming en gebruik van de richtlijn Acneïforme dermatosen: Acne, rosacea en hidradenitis suppurativa

R.J. Borgonjen, C.M.J.M. Bik

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

Correspondentieadres:

R.J. Borgonjen

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Postbus 8552

3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: r.borgonjen@nvdv.nl

INLEIDING

Richtlijnen vormen de brug tussen theorie en praktijk.¹ Een recente definitie van een klinische richtlijn luidt: 'Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals¹ en zorggebruikers², gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals³ en zorggebruikers⁴'.¹ Al vanaf het begin van de menselijke beschaving legden achtereenvolgens Sumeriërs, Egyptenaren, Grieken en Romeinen medische behandelingen vast.^{2,3} Voor systematische en gestructureerde richtlijnontwikkeling in de gezondheidszorg ontstond rond 1970 brede belangstelling. Het National Institutes of Health (NIH) nam in 1977 als eerste het initiatief om op basis van consensus richtlijnen te ontwikkelen. Op Europees niveau was Nederland rond 1990 een van de pioniers rond nationale richtlijnontwikkeling.^{4,5}

a Onder zorgprofessionals worden alle BIG-geregistreerde zorgverleners verstaan, onder wie artsen, apothekers, fysiotherapeuten, gezondheidszorgpsychologen, psychotherapeuten, tandartsen, verloskundigen en verpleegkundigen.

b Onder zorggebruikers worden patiënten, cliënten, familie van patiënten en cliënten, en mantelzorgers verstaan.



Figuur 1. Cyclus evidence-based richtlijnontwikkeling.

EVIDENCE-BASED RICHTLIJNONTWIKKELING

Sinds de laatste decennia van de vorige eeuw is de manier waarop richtlijnen gemaakt worden verschoven van zuiver consensus-based door experts in het betreffende vakgebied naar evidence-based.¹ Met evidence-based wordt niet het directe wetenschappelijke bewijs bedoeld, maar de manier waarop naar dat bewijs gezocht wordt.² Evidence-based richtlijnen worden ontwikkeld door middel van een systematisch en transparant proces.³

Dat proces is op te vatten als een cyclus (zie figuur 1). Het begint met het definiëren en verfijnen van het onderwerp door middel van een knelpuntenanalyse. Hierbij wordt een klinisch probleem vertaald in een goed geformuleerde vraag en het onderwerp opgesplitst in relevante deelonderwerpen. De volgende stap bestaat uit het gedocumenteerd en systematisch zoeken naar wetenschappelijke informatie (evidence) om de vragen te kunnen beantwoorden.



Figuur 2. Rosacea.

Tussentijds worden vergaderingen georganiseerd om de resultaten te bespreken en eerder ontwikkelde concepten te verfijnen. De resultaten worden systematisch samengevat en vertaald in een definitieve richtlijn voor het klinisch handelen. Het publiceren van de richtlijn is een eerste stap richting implementatie en het genereren van gegevens voor het opnieuw doorlopen van de cyclus.^{4,5}

RICHTLIJN ACNEÏFORME DERMATOSEN

De evidence-based richtlijn *Acneïforme dermatosen* bestaat uit drie onderdelen: acne, rosacea en hidradenitis suppurativa en geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten. Wanneer in de richtlijn gesproken wordt over acne, wordt daarmee acne vulgaris bedoeld. Andere vormen van acne (acne conglobata, acne neonatorum en acne cosmetica) zijn buiten beschouwing gelaten. Acne ectopica, ofwel acne inversa, wordt onder de term hidradenitis suppurativa besproken. Voor rosacea is er gekeken naar erythemato-teleangiëctatische rosacea, papulopustuleuze rosacea, rhinophyma en oculaire rosacea. Er wordt niet ingegaan op dermatitis perioralis, extrafaciale rosacea, lupus miliaris faciei, rosacea fulminans of door corticosteroiden geïnduceerde rosacea.

WERKWIJZE VAN DE WERKGROEP

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen, een huisarts, huidtherapeuten en patiënten.

De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar aan een conceptrichtlijntekst. In de voorbereidingsfase werd aan dermatologen een enquête voorgelegd, waarbij respondenten in de gelegenheid werden gesteld zelf onderwerpen aan te dragen. Tevens werd een focusgroepbijeenkomst georganiseerd.⁶ De resultaten van de enquête en de focusgroep werden in de uitgangsvragen meegenomen.

De literatuursearch begon met een zoekactie naar elders gepubliceerde richtlijnen. Deze werden beoordeeld met het AGREE-instrument. Het AGREE-instrument vormt een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te toetsen.⁷

Ook systematische reviews werden kritisch beoordeeld. Via systematische zoekopdrachten en *reference checking* is bruikbare literatuur verzameld, aanvullend op wat reeds uit buitenlandse richtlijnen was verkregen. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit en vervolgens gegradeerd naar mate van bewijs. Geschreven teksten werden tijdens vergaderingen besproken, voorzien van aanbevelingen en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die vanaf februari 2010 via de website becommentarieerd kon worden. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt. De gehele richtlijn is te vinden op www.huidarts.info. De complete zoekacties en evidencetabellen zijn op verzoek verkrijgbaar bij de auteurs.

DOEL RICHTLIJNONTWIKKELING

Klinische richtlijnen, zoals de richtlijn *Acneïforme dermatosen*, kunnen diverse doelen integreren. Ze kunnen een belangrijke rol vervullen in het bijbrengen en inzichtelijk maken van vakinhoudelijke kennis, budgettering, kostencalculatie en het opstellen van samenwerkingsafspraken.^{2,5}

Richtlijnen kunnen bijdragen aan het ondersteunen van de klinische besluitvorming en kunnen de variatie in het medisch handelen tussen specialisten verminderen. Aangezien richtlijnen niet bindend zijn, behoort het tot de medische professionele autonomie van de arts om in elk individueel geval een afweging te maken om al dan niet te handelen conform de betreffende richtlijn. Indien wordt afgeweken van de aanbevelingen in de richtlijn, moet dit beargumenteerd en goed gedocumenteerd worden. Richtlijnen hebben op zich geen wettelijke status, maar kunnen wel een juridische betekenis krijgen indien zij zijn geïncorporeerd in wetgeving, contracten of via de rechtspraak. In het geval van een rechterlijke toetsing kan een beroep gedaan worden op klinische richtlijnen door zowel de specialist als het Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg. Ook patiënten kunnen zich beroepen op richtlijnen ter ondersteuning van de klinische besluitvorming of om de specialist op zijn medisch handelen aan te spreken. Een potentieel spanningsveld is het richtlijngebruik door zorgverzekeraars om afspraken te maken in het kader van contracten of budgetten. Ook gebruik door de overheid om besluiten te nemen over de inhoud van het basiszorgpakket en welke zorg voor vergoeding in aanmerking komt, kan twistpunten opleveren.²

LITERATUUR

1. Field MJ, Lohr KN. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Institute of Medicine, Washington, DC: National Academy Press, 1990.
2. *Richtlijnen voor Richtlijnen*. Den Haag: Regieraad, 2010.
3. Spiegel AD, Springer CR. *History Babylonian*

- Medicine, *Managed care and codex Hamurabi, circa 1700 B.C. Journal of Community Health.* 1997;22:1.
4. Webb JL. *The Oldest Medical Document.* University of Southern California, Los Angeles.
 5. De kwaliteit van CBO-richtlijnen en NHG-Standaarden beoordeeld met het AGREE-instrument. *Huisarts Wet.* 2004;9:394-9.
 6. KCE Medico-legale aspecten van klinische praktijkrichtlijnen. Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006;26A.
 7. Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, Barneveld TA van, Klundert JLM van de. *Evidence-based richtlijnontwikkeling; een leidraad voor de praktijk.* Houten: Bohn Stafleu Van Loghem, 2004.
 8. Offringa M, Assendelft WJ, Scholten RJ. *Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal.* Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghem, 2000.
 9. Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, Barneveld TA van, Klundert JLM van de. *Evidence-based richtlijnontwikkeling; een leidraad voor de praktijk.* Houten: Bohn Stafleu Van Loghem, 2004.
 10. Rosenfeld RM, Shiffman RN. *Clinical practice guidelines: a manual for developing evidence-based guidelines to facilitate performance measurement and quality improvement.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:S1-28.
 11. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. *Evidence-based richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden.* Utrecht: CBO, 2007.
 12. Oost L van 't, Vijlder HC de, Everdingen JJE van. *Ontwikkeling van een richtlijn. Focusgroepdiscussie* 2009;19:378-9.
 13. Cluzeau FA, Burgers JS, Brouwers M, et al. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project.* *Qual Saf Health Care.* 2003;12:18-23.

TREFWOORDEN

evidence based – richtlijn – acne vulgaris – hidradenitis suppurativa – rosacea

Lokale en systemische therapie van acne

V. Sigurdsson

Huidarts, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. Vigfús Sigurdsson, huidarts

UMC Utrecht

Afdeling. Dermatologie

Postbus 85500

3508GA Utrecht

E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl

De eerste stap in de behandeling van acne is lokale therapie. Bij onvoldoende effect kan systemische behandeling worden toegevoegd. Bij alle geneesmiddelen die gebruikt worden om acne te onderdrukken is het goed te realiseren dat de therapie minimaal zes tot acht weken toegepast moet worden vooraleer het eerste effect zichtbaar wordt. Verder geldt, met uitzondering van de antibiotica, dat de lokale behandeling langdurig dient te worden toegepast, soms jarenlang. Het is van belang de patiënt hier goed over in te lichten. De belangrijkste algemene therapeutische aanbevelingen zijn:

- Bij patiënten met littekenvorming dient acne zo snel mogelijk behandeld te worden.
- Indien acne bij een vrouw cyclusafhankelijk lijkt te zijn, kan het zinvol zijn de acne te behandelen met anti-androgenen.
- Als comedonen op de voorgrond staan, is een therapie gericht op het keratinisatieproces aangewezen (vooral lokale retinoïden).
- Bij inflammatoire acne vormen antibiotica de hoeksteen van het therapeutisch beleid. Idealiter wordt dit gecombineerd met een lokaal retinoïd of benzoylperoxide ter behandeling van (micro) comedonen, teneinde progressie naar nieuwe klinische laesies te voorkomen.
- Bij therapieresistente acne is behandeling met systemische isotretinoïne geïndiceerd. Deze behandeling wordt niet gecombineerd met lokale therapie zoals gebruikelijk is bij behandeling met systemische antibiotica.

LOKALE THERAPIE

In onze richtlijn zijn aanbevelingen geformuleerd over de volgende lokale middelen: benzoylperoxide, retinoïden, antibiotica, lichttherapie en chemische peelings.

Aanbevelingen lokaal benzoylperoxide

- Lokaal benzoylperoxide wordt eenmaal daags op het gehele behandelingsgebied aangebracht en is een van de middelen die als eerste in aanmerking komen bij de behandeling van acne.
- Lokaal benzoylperoxide kan zonder gevaar voor resistentie langdurig worden gebruikt. Bij irritatie kan overgegaan worden op lagere dosering of applicatie om de dag.
- Voor zover bekend kan het zonder gevaar tijdens zwangerschap gebruikt worden.
- Lokaal benzoylperoxide kan in combinatie gebruikt worden met antibiotica; dit zou resistentie doen verminderen en werkzamer zijn dan elke component apart.
- Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de verblekende werking van benzoylperoxide.

Aanbevelingen lokale retinoïden

- Lokale retinoïden behoren tot de middelen die als eerste in aanmerking komen bij de behandeling van milde tot matig ernstige acne vulgaris.
- Lokale retinoïden worden bij voorkeur éénmaal daags, 's avonds opgebracht.
- Bij het starten van de behandeling met lokale retinoïden kan bij irritatie worden overgegaan op een applicatie om de dag.
- Lokale retinoïden dienen op het gehele behandelgebied aangebracht te worden.
- Lokale retinoïden kunnen worden ingezet als onderhoudsbehandeling.
- Tijdens de zwangerschap dient een behandeling met lokale retinoïden te worden vermeden.

Aanbevelingen lokale antibiotica

- Lokale antibiotica behoren tot de eerste middelen die in aanmerking komen bij de behandeling van acne vulgaris met een duidelijke inflammatoire component, altijd in combinatie met lokale retinoïden of benzoylperoxide.
- Lokale antibiotica worden bij voorkeur eenmaal daags opgebracht en dienen op het gehele behandelgebied aangebracht te worden.
- Bij het gebruik van lokale antibiotica moet rekening gehouden worden met mogelijke bacteriële resistentie. De klinische relevantie van de bacteriële resistentie is echter nog onduidelijk.
- Het gebruik van lokale erytromycine tijdens de zwangerschap is toegestaan.

- De behandeling met lokale antibiotica zou na zes tot acht weken geëvalueerd moeten worden om de effectiviteit, bijwerkingen en therapietrouw vast te stellen.
- Na een behandeling van vier tot zes maanden met lokale antibiotica moet overwogen worden de behandeling te stoppen.

Aanbeveling lichttherapie

- Behandeling van acne vulgaris met licht, laser en PDT kan een alternatieve behandeling zijn voor lichte tot matig ernstige acne vulgaris. Aangezien in de literatuur resultaten op de langere termijn en vergelijkende studies met andere therapieën ontbreken, is behandeling met licht, laser en PDT geen eerstekeuzealternatief.

Aanbevelingen chemische peeling

- Verwijzing naar een huidtherapeut voor de behandeling van de acnelaesies met behulp van chemische peeling of microdermabrasie is een alternatief. Vanwege het ontbreken van prospectieve gerandomiseerde studies van voldoende omvang is de toegevoegde therapeutische waarde nog niet duidelijk en is het geen eerstekeuzealternatief.
- Wanneer behandeld wordt met glycolzuurpeeling kan dit, voor zover bekend, zonder gevaar tijdens zwangerschap gebruikt worden.
- Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met huidtype > III vanwege de kans op postinflammatoire hyperpigmentatie.
- Microdermabrasie en glycolzuurpeeling kunnen in combinatie met antibioticakuren toegepast worden.
- De combinatietherapie met isotretinoïne wordt afgeraden.

SYSTEMISCHE THERAPIE

Patiënten met matig ernstige tot ernstige acne komen in aanmerking voor systemische therapie. In onze richtlijn zijn aanbevelingen geformuleerd over de volgende systemische middelen: antibiotica, isotretinoïne en antiandrogene hormonen.

Systemische antibiotica

Als plaatselijke behandeling niet voldoende is, kan een systemische behandeling met antibiotica per os (tetracycline, doxycycline, minocycline, erytromycine, trimethoprim-sulfamethoxazol, trimethoprim en azitromycine) overwogen worden.

Aanbevelingen systemische antibiotica

- Systemische antibiotica worden aanbevolen als behandeling bij matig ernstige tot ernstige vormen van acne vulgaris met een duidelijke inflammatoire component. De keuze tussen een lokaal en oraal antibioticum is arbitrair en hangt mede af van de voorkeur van patiënt, ernst, therapietrouw, falen van eerdere therapie, comorbiditeit.
- Een combinatiebehandeling van orale antibiotica met benzoylperoxide of retinoïden lokaal wordt

aanbevolen.

- De behandeling met orale antibiotica wordt bij voorkeur binnen de zes tot acht weken geëvalueerd op effectiviteit, bijwerkingen en therapietrouw. Als er sprake is van een waarneembare verbetering, kan de behandeling vier tot zes maanden gecontinueerd worden. Als sprake is van een beperkte verbetering of een recidief, is het wenselijk de behandel mogelijkheden met de patiënt te bespreken. Men zou namelijk over kunnen gaan op een andere antibioticum of isotretinoïne.
- Tijdens de zwangerschap dient de behandeling met tetracyclines niet te worden gegeven. Het gebruik van erytromycine is tijdens de zwangerschap wel toegestaan.
- Bij kinderen tot acht jaar dient de behandeling met tetracyclines niet te worden gegeven.
- Aangezien bewijs voor een mogelijke interactie tussen orale antibiotica en orale anticonceptiva ontbreekt, is er volgens de werkgroep geen reden om een patiënt te informeren over de vermeende verminderde betrouwbaarheid van orale anticonceptiva bij gebruik van orale antibiotica. Het is niet noodzakelijk dat deze patiënten extra anticonceptiemaatregelen nemen.

Aanbevelingen systemische retinoïden

- Systemische retinoïden zijn zinvol in de behandeling van hevige acne vulgaris.
- Bij de behandeling met systemische retinoïden is de startdoserings 0,5 mg/kg/dag. Na een maand kan de dosering, afhankelijk van therapeutisch effect en bijwerkingen aangepast worden, variërend tussen 0,5 milligram tot 1 mg/kg per dag. De behandelingsduur is afhankelijk van de dagelijkse dosis. Een optimale remissieduur wordt bereikt bij een cumulatieve dosis van 120-150 mg/kg/dag. Het is soms wenselijk langer door te gaan.
- In verband met mogelijke psychiatrische bijwerkingen wordt aanbevolen patiënten hiervan op de hoogte te stellen bij aanvang van de therapie en hieraan anamnestic aandacht te besteden tijdens elk poliklinisch consult. Patiënten (en/of familieleden) dienen verzocht te worden depressieve symptomen direct te melden. Ook dient de huisarts op de hoogte gesteld te worden van behandeling met orale isotretinoïne. Patiënten met depressieve klachten dienen door de dermatoloog in overleg met een psychiater behandeld te worden.
- In het geval van een recidief kan men kiezen voor maximaal één nieuwe kuur met systemische retinoïden, na een periode van acht weken.
- Isotretinoïne is gecontraïndiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan. Tijdens de zwangerschap of lactatieperiode is een behandeling met systemische retinoïden sowieso gecontraïndiceerd. Bij het optreden van een zwangerschap onder behandeling met systemische retinoïden moet worden verwezen naar een gynaecoloog.
- Onderzoek van labwaarden wordt aanbevolen

evensals het monitoren van een mogelijke zwangerschap. Leverenzymen en (nuchtere) serumlipiden worden voor behandeling, na een maand en daarna om de drie maanden gecontroleerd, tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen. Ook een zwangerschapstest dient voorafgaand, (op indicatie) tijdens en vijf weken na behandeling uitgevoerd te worden.

- In het *Farmacotherapeutisch Kompas* wordt aangegeven dat systemische retinoiden geïndiceerd zijn bij ernstige therapieresistente vormen van acne. Er is inmiddels echter voldoende ervaring om te kunnen stellen dat systemische retinoiden ook bij matig ernstige acne werkzaam zijn en dat het daarbij verantwoord kan worden gegeven. De werkgroep is dan ook van mening dat systemische retinoiden verantwoord en zinvol voorgeschreven kunnen worden voor matig ernstige acne.
- Bij matig ernstige acne vulgaris kan naast de klassieke dosering ook een intermitterende therapie of een lagere cumulatieve dosering overwogen worden.

Aanbevelingen orale anticonceptiva

- Orale anticonceptiva worden aanbevolen als behandeling bij matig ernstige tot ernstige vor-

men van acne vulgaris bij vrouwen die tevens een oraal anticonceptivum willen.

- Orale anticonceptiva met cyproteron of chlormadinon lijken acne meer te verbeteren dan preparaten met levonorgestrel. Gezien de ruime ervaring met ethinylestradiol 0,035 milligram /cyproteron 2 milligram is dit preparaat de eerste keuze wanneer behandeling van acne met een oraal anticonceptivum wenselijk is.
- De keuze tussen een oraal anticonceptivum en een oraal antibioticum is arbitrair en geschiedt op individuele basis. De keuze hangt mede af van de voorkeur van de patiënt, ervaringen met eerdere therapie, comedicaatie en comorbiditeit. Argumenten voor een anticonceptivum zijn een premenstruele verergering van acne en een meerwaarde van de anticonceptieve werking.
- De werkzaamheid van orale anticonceptiva wordt bereikt na drie tot zes maanden. Dit moet met de patiënt worden besproken.

LITERATUUR

Richtlijn Acneïforma dermatosen. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2010.

SAMENVATTING

Lokale en systemische therapie is veruit de belangrijkste behandeling van acne. Daarom is in de richtlijn *Acneïforme dermatosen* van de NVDV uitgebreid aandacht aan deze behandeling besteed. Er zijn aanbevelingen geformuleerd over de volgende lokale middelen: benzoylperoxide, retinoiden, antibiotica, lichttherapie en chemische peelings. En over de volgende systemische middelen: antibiotica, isotretinoïne en antiandrogene hormonen.

TREFWOORDEN

acne – lokale therapie – systemische therapie

SUMMARY

Topical and systemic therapies are by far the most important treatment of acne. The NVDV guideline “Acneïforme dermatosen” therefore pays elaborate attention to these treatments. It contains recommendations on the following topical therapies: benzoylperoxide, retinoids antibiotics, light therapy and chemical peeling. It also contains recommendations on the following systemic therapies: antibiotics, isotretinoine and antiandrogen hormones.

KEYWORDS

acne – topical treatment – systemic treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

De behandeling van rosacea

E. J. van Zuuren

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
E.J. van Zuuren, MD
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Huidziekten, B1-Q
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mail: e.j.van_zuuren@lumc.nl*

Rosacea is een chronische aandoening die weliswaar te behandelen is, maar niet te genezen. De behandeling van rosacea is dan ook gericht op het onderdrukken van klachten en symptomen.

Hoewel goede studies en daarmee ook bewijs van effectiviteit ontbreken, worden er regelmatig adviezen ten aanzien van zelfzorg gegeven.¹⁻¹⁰ Deze adviezen betreffen vooral het vermijden van triggers zoals zonlicht, alcohol en irriterende cosmetica, maar ook het gebruik van weinig irriterende dan wel camouflerende cosmetica. Een overzicht van de zelfzorgadviezen is in de richtlijn *Acneiforme dermatosen* terug te vinden.¹¹

In de richtlijn *Acneiforme dermatosen* wordt aanbevolen eerst het subtype rosacea vast te stellen (dan wel de verschillende subtypen) en dit als uitgangspunt voor therapie te gebruiken.¹¹ Er zijn vier subtypes en er is één variant. Het ene subtype kan, maar hoeft niet naar het andere te evolueren. Onafhankelijk van welk subtype kan ieder kenmerk van afwezig tot mild naar ernstig verlopen.^{12,13}

De vier subtypes zijn:

- subtype 1: erythematoteleangiëctatische rosacea;
- subtype 2: papulopustuleuze rosacea;
- subtype 3: phymateuze rosacea;
- subtype 4: oculaire rosacea.

De variant is granulomateuze rosacea.

BEHANDELING VAN SUBTYPE 1, ERYTHEMATOTELEANGIECTATISCHE ROSACEA

De meeste studies hanteren reductie van papels en pustels als belangrijkste uitkomstmaat en niet het effect op erytheem en teleangiëctasieën. Toch beschrijven meerdere studies een gunstig effect van diverse therapieën op het erytheem (maar zelden op de teleangiëctasieën). Van lokale metronidazol, azelaïnezuur en sulfacetamide/zwavelcombinaties en lokaal permethrine zijn gunstige effecten beschreven op het erytheem.¹⁴⁻²¹ Meer bewijs is ech-

ter nodig, vooral omdat de opzet van de beschikbare studies vaak inadequaat is, maar ook omdat erytheem meestal een secundaire, slecht gedocumenteerde uitkomstmaat is. Ook doxycycline en oraal zinksulfaat lijken effect te hebben op erytheem, maar ook hier is meer bewijs nodig.²²⁻²⁴

De afgelopen jaren worden in toenemende mate studies gepubliceerd over de behandeling van teleangiëctasieën en erythematoteleangiëctatische rosacea met *intensed pulsed light*, laser of fotodynamische therapie. Helaas zijn er weinig goed opgezette vergelijkende gerandomiseerde studies die het resultaat van deze therapeutische opties onderzocht hebben.¹¹ Zowel *intense pulsed light*-systemen als *pulsed dye laser* (al dan niet in combinatie met Neodymium-YAG-laser) lijken een gunstig effect te hebben op de teleangiëctasieën. Aangezien de roodheid in het gelaat vaak tot schaamtegevoelens leidt en aanleiding is tot een laag gevoel van eigenwaarde zijn goed opgezette studies naar deze behandelingsmodaliteiten zeer gewenst.^{11,25-27}

BEHANDELING VAN SUBTYPE 2: PAPULOPUSTULEUZE ROSACEA

Verreweg de meeste studies zijn in de populatie met dit subtype verricht. Metronidazol is het meest onderzochte lokale therapeuticum in de behandeling van papulopustuleuze rosacea. Negen trials onderzochten de werkzaamheid van metronidazol versus placebo.^{18,28-35} In verband met heterogeniteit konden slechts drie studies gepoold worden.^{18,30,32} Lokaal metronidazol bleek twee keer zo effectief te zijn als placebo en de overige studies ondersteunden dit effect. Verschil in concentratie (0,75% of 1%) of vehiculum (gel, crème of lotion) bleek geen verschil te maken wat betreft effectiviteit.^{14,36,37} Ook azelaïnezuur bleek ongeveer 1,5 keer zo effectief te zijn als placebo.^{38,39} Een- of tweemaal daagse applicatie maakt geen verschil en is wel zo aantrekkelijk ten aanzien van de therapietrouw.³⁸ Drie studies vergeleken de effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur met metronidazol.^{15,41,42} In de studie van Elewski¹⁵ vonden de behandelaars azelaïnezuur effectiever (in tegenstelling tot patiënten die beide behandelingen even effectief vonden), maar er werden wel 3,5 keer zo veel bijwerkingen in de azelaïnezuurgroep gerapporteerd. In het onderzoek van Maddin⁴¹ vonden zowel behandelaar als patiënt azelaïnezuur effectiever, en in dat van Wolf⁴² werden beide behandelingen even effectief gevonden. Meer onderzoek is dus nodig.

Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van

behandeling met benzoylperoxide, al dan niet in combinatie met een lokaal antibioticum.^{43,44} De studieduur was te kort, rapportage van data incompleet en de studieopzet was inadequaat. Hetzelfde geldt voor de combinatie sulfacetamide 10% met sulfur 5%, waar vooral de studieopzet te wensen overliet.^{19,21,45,46}

Er is eveneens onvoldoende bewijs ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid van lokale calcineurineremmers, permethrine, lokale retinoïden, medicijnen op plantaardige basis en dergelijke.^{11,46}

De studies met orale tetracyclines zijn oud, niet langer dan zes weken en voldoen daarmee niet aan de criteria die we nu van studies mogen verwachten.⁴⁶⁻⁴⁸ Tetracyclines worden al heel lang gebruikt voor zowel acne als rosacea en de effectiviteit wordt door de meeste artsen niet betwist, maar wordt niet onderbouwd door goed opgezet onderzoek. In de laatste jaren zijn er wel goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studies opgezet naar de werkzaamheid van subantimicrobiële dosis doxycycline 40 mg versus placebo.^{22,23,49,50} Het voordeel zou zijn dat er geen resistentie in de hand gewerkt wordt maar wel een anti-inflammatoir effect bereikt wordt.⁵¹⁻⁵³ Veertig milligram doxycycline is meer dan 1,5 keer zo effectief als placebo. Daarnaast lijkt 40 mg doxycycline even effectief als 100 mg doxycycline met vier keer minder bijwerkingen (van met name gastro-intestinale aard).^{46,54} Hopelijk volgen er meer studies met subantimicrobiële, maar wel anti-inflammatoire werking met bijvoorbeeld andere tetracyclines of azitromycine.

Goed opgezette gerandomiseerde studies met orale metronidazol, minocycline, azithromycine en isotretinoïne ontbreken, terwijl zeker de laatste drie regelmatig worden voorgeschreven voor rosacea.^{11,46,55}

BEHANDELING VAN SUBTYPE 3: PHYMATEUZE ROSACEA

Goed opgezette gerandomiseerde studies naar de behandeling van dit subtype ontbreken. Met zowel chirurgische technieken als ablatieve lasertherapie worden cosmetisch wenselijke resultaten regelmatig beschreven.^{11,46}

BEHANDELING VAN SUBTYPE 4: OCULAIRE ROSACEA

Tot bijna 60% van de patiënten met rosacea van de huid heeft ook last van oculaire rosacea. De symptomen van deze aandoening zijn vaak weinig specifiek en zeer wisselend. De klachten variëren van branderigheid en prikken, fotosensitiviteit, zandkorrelgevoel in het oog, droogheid en waterig zien tot verminderde visus. De meest voorkomende manifestaties zijn blepharitis en meiboomklierdisfunctie. Net als cutane rosacea is het beloop chronisch recidiverend met exacerbaties. De therapie moet gericht zijn op preventie en beheersing van symptomen alsook tijdige en adequate behandeling van exacerbaties. Veelal worden ooglidhygiëne, kunsttranen en oculaire lubricantia geadviseerd.¹¹ Bij persistentere

oculaire klachten, ondanks lidhygiëne en kunsttranen, bij vermoeden op corneabetrokkenheid, bij plotselinge pijn en/of visusdaling dient verwezen te worden naar een oogspecialist. Een spoedafpraak is geïndiceerd indien er sprake is van plotselinge pijn en/of visusdaling.^{11,46}

Er zijn nauwelijks gerandomiseerde studies naar de behandeling van oculaire rosacea gedaan. Mogelijk heeft lokaal metronidazol op het gelaat en rond de ogen een gunstig effect. Er is wel bewijs dat cyclosporineoogdruppels 0,05% 2 dd zinvol zijn.^{28,56}

Goede gerandomiseerde gecontroleerde studies met orale antibiotica zijn mede door de impact van de klachten op de kwaliteit van leven ook voor oculaire rosacea hard nodig.^{11,46}

LITERATUUR

1. Mc Aleer MA, Powell FC. Rosacea: relieving a chronic inflammatory facial disorder. *Geriatrics and Aging*. 2006;9:324-33.
2. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology*. 2005;210:100-8.
3. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea; cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis*. 2005;75:17-21.
4. Del Rosso JQ. The role of skin care and maintaining proper barrier function in the management of rosacea. *Cosmet Dermatol*. 2007;20:485-90.
5. Draelos ZD. Facial hygiene and comprehensive management of rosacea. *Cutis*. 2004;73:183-7.
6. Gupta AK, Chaudry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Venereol*. 2005;19:273-85.
7. Landow K. Rosacea, the battle goes on. *Comp Ther*. 2005;31:145-58.
8. Miller P. CPhA 2007 Home study program; Acne Rosacea, more than a red nose. Beschikbaar via: cpha.learning.mediresource.com.
9. Wu J. Treatment of rosacea with herbal ingredients. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:29-32.
10. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:499-12.
11. Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn acneïforme dermatosen. Beschikbaar via: <http://www.huidarts.info/documents/?v=2&id=170>.
12. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:548-7.
13. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:907-12.
14. Dahl MV, Jarratt MJ, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:723-30.
15. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronida-

- zole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. *Arch Dermatol.* 2003;139:1444-50.
16. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002;205:265-70.
 17. Monk BE, Logan RA, Cook J, White JE, Mason RBS. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *J Dermatolog Treat.* 1991;2:91-3.
 18. Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol.* 1983;108:327-32.
 19. Torok HM, Webster G, Dunlap FE, Egan N, Jarratt M, Stewart D. Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. *Cutis.* 2005;75:357-63.
 20. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from 2 vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:836-45.
 21. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W, Griffiths C, Philips SB. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatolog Treat.* 1997;8:79-85.
 22. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:791-802.
 23. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:641-5.
 24. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol.* 2006;45:857-61.
 25. Karsai S, Roos S, Raulin Ch. Treatment of facial telangiectasia using a dual-wavelength laser system (595 and 1,064 nm): a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Dermatol Surg.* 2008;34:702-8.
 26. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009;35:920-8.
 27. Menezes N, Moreira A, Mota G, Baptista A. Quality of life and rosacea: Pulsed dye laser impact. *J Cosmet Laser Ther.* 2009;11:139-41.
 28. Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology.* 1996;103:1880-3.
 29. Bitar A, Bourgouin J, Doré N et al. A double-blind randomised study of metronidazole (Flagyl) 1% cream in the treatment of acne rosacea, a placebo controlled study. *Drug Invest.* 1990;2:242-8.
 30. Bjerke J, Nyfors A, Austad J, Rajka G. Metronidazole (Elyzol) 1% cream vs. placebo cream in the treatment of rosacea. *Clinic Trials J.* 1989;26:187-94.
 31. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol.* 1987;123:609-14.
 32. Breneman DL, Stewart D, Hevia O, Hino PD, Drake LA. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. *Cutis.* 1998;61:44-7.
 33. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* 1998;134:679-83.
 34. Jorizzo JL, Lebwohl M, Tobey RE. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:502-4.
 35. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology.* 2002;205:265-70.
 36. Dreno B, Dubertret L, Naeyaert JM, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of metronidazole 0.75% cream with metronidazole 0.75% gel in the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;11:S272-3.
 37. Guillet B, Rostain E, Powell F, et al. Metronidazole 0.75% gel and lotion are both effective in the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:S145.
 38. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:836-45.
 39. Bjerke R, Fyrand O, Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1999;79: 456-9.
 40. Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, Graupe K. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:541-6.
 41. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:961-5.
 42. Wolf JE Jr, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis.* 2006;77(supplement 4):3-11.
 43. Montes LF, Cordero AA, Kriner J, Loder J, Flanagan AD. Topical treatment of acne rosacea with benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis.* 1983;32:185-90.
 44. Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. Double-blind, randomized,

- vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoylperoxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43:381-7.
45. Lebwohl MG, Medansky RS, Russo CL, Plott RT. The comparative efficacy of sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5% (Sulfacet-R) lotion and metronidazole 0.75% (Metrogel) in the treatment of rosacea. *J Geriatr Dermatol*. 1995;3:183-5.
 46. Zuuren EJ van, Kramer S, Carter B, Graber MA, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, in druk.
 47. Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea: a controlled trial. *Lancet*. 1971;2:1049-52.
 48. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol*. 1966;78:649-52.
 49. Thiboutot D. Efficacy and safety of subantimicrobial-dose doxycycline for the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(S1):17.
 50. Sanchez J, Somolinos AL, Almodóva PI, Webster G, Bradshaw M, Powala Ch. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20 mg tablets and metronidazole 0,75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:791-7.
 51. Walker C, Webster GF. A Multicenter, double-blind, randomized trial to evaluate the longterm safety of anti-inflammatory dose doxycycline. Poster presented at: the Foundation of Research and Education in Dermatology's Fall Clinical Dermatology Conference. Las Vegas; NV. October 6-9th 2006.
 52. Skidmore R, Kovack R, Walker C, et al. Effects of sub-antimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol*. 2003;139:459-64.
 53. Del Rosso JQ. A status report on the use of subantimicrobial-dose doxycycline: a review of the biologic and antimicrobial effects of tetracyclines. *Cutis*. 2004;74:118-22.
 54. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler Ph. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:573-6.
 55. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol*. 2008;47:284-8.
 56. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*. 2009;26:651-9.

TREFWOORDEN

rosacea – behandeling – azelaïnezuur – metronidazol – doxycycline

KEYWORDS

rosacea – treatment – azelaic acid – metronidazole – doxycycline

GEMELDE (FINANCIËLE)

BELANGENVERSTRENGELING

geen

Behandeling van hidradenitis suppurativa

J.R. Mekkes

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

J.R. Mekkes

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Huidziekten

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mail: j.r.mekkes@amc.uva.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is een moeilijk te behandelen aandoening. De laatste jaren zijn de behandelmogelijkheden verbeterd door de introductie van TNF- α -remmers, nieuwe antibioticacombinaties, en door het toegenomen besef dat chirurgisch ingrijpen in een vroeg stadium nodig is.

TNF- α -REMMERS

Dat TNF- α -remmers een gunstig effect hebben op HS is bij toeval ontdekt rond 2001 toen crohn-patiënten die ook HS hadden, werden behandeld met infliximab. In de jaren daarna is infliximab ook succesvol toegepast bij patiënten die alleen HS hadden (zie figuur 1). Later zijn ook etanercept en adalimumab geprobeerd. De huidige status rond de

biologicals bij HS is dat infliximab het meest effectief is, daarna adalimumab, maar wel in een hogere dosering (40 mg per week), en dat er tegenstrijdige berichten zijn over de effectiviteit van etanercept. Dit patroon komt, niet toevallig, precies overeen met de werkzaamheid van deze middelen bij de ziekte van Crohn.

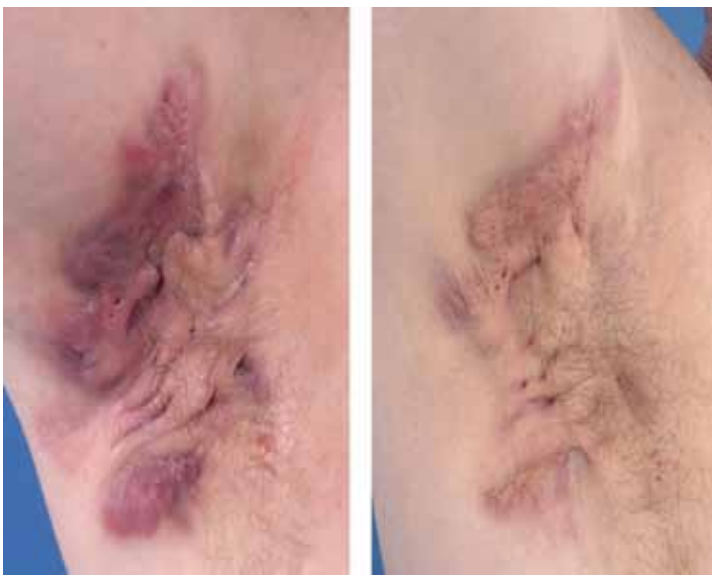
De vergoeding van de TNF-remmers is een probleem. De Commissie Farmacotherapeutische Hulp (CFH) heeft in 2008 geoordeeld dat infliximab en etanercept een rationele therapie zijn bij HS en daarom vergoed moeten worden. Over adalimumab waren er toen nog geen gegevens. Nu zijn die er wel, en de CFH is gevraagd om die te beoordelen. Intussen hebben sommige zorgverzekeraars, vooruitlopend op de ontwikkeling dat vanaf juli 2011 alle TNF-remmers uit de ziekenhuisbudgetten moeten worden betaald, de vergoeding van infliximab via infusieklinieken stopgezet en wijzen vergoeding van adalimumab meestal af. Daarom is er nu een impasse: patiënten hebben recht op vergoeding maar krijgen die niet.

ANTIBIOTICA

Sommige patiënten reageren goed op de combinatie van clindamycine 2 dd 300 mg + rifampicine 2 dd 300 mg). Clindamycine kan ook als monotherapie worden voorgeschreven in een dosering van 3-4 dd 300 mg. Bij milde vormen kan een tetracycline (tetracycline, minocycline, doxycycline) als onderhoudsbehandeling worden voorgeschreven, maar eenmaal gevormde abscessen en fistels zullen daar niet mee verdwijnen.

CHIRURGISCH INGRIJPEN

Ondanks de opties om de ontstekingscomponent beter onder controle te krijgen met antibiotica en TNF-remmers, zullen de meeste patiënten uiteindelijk ook geopereerd moeten worden. HS-patiënten hebben regelmatig pijnlijke abscessen die geopend moeten worden. Hiervoor hoeft een patiënt niet naar een specialist, dit kan ook bij de huisarts of een spoedeisendehulppost. Het openen van abscessen geeft tijdelijke verlichting maar geen genezing. Genezing kan worden bereikt door *deroofing* en door radicale excisie tot in gezond weefsel. *Deroofing* en kleine tot middelgrote excisies van abscessholtes en



Figuur 1. Rechter oksel voor en na één infusie met infliximab.



Figuur 2. Excisie van een fistelcomplex in de oksel onder lokale verdoving.

fistels kunnen door de dermatoloog worden gedaan onder lokale verdoving (zie figuur 2). Totale excisie van de oksel­huid of inguinale/perianale huid gebeurt meestal onder algehele narcose, en door de (plastisch) chirurg. Het uiteindelijke doel is om alle met epitheel beklede abcesholten en fistels te verwijderen.

LEEFREGELS

Hidradenitis kan familiaal voorkomen, maar is ook geassocieerd met overgewicht en roken. Het percentage rokers loopt op tot boven de 95% bij patiënten met ernstige HS. Roken veroorzaakt pluggen in de haarfollikel, en deze comedonen zijn bij de meeste rokers ook duidelijk te zien. Stoppen met roken heeft geen effect op eenmaal gevormde fistels, maar kan wel problemen in de toekomst voorkomen en wordt daarom aan alle patiënten geadviseerd. Adviezen zoals niet scheren, niet wassen met zeep en geen deodorant gebruiken, zijn niet gebaseerd op feiten en kunnen beter achterwege blijven.

OVERIGE BEHANDELOPTIES

Isotretinoïne is niet effectief bij HS. Er zijn aanwijzingen dat acitretine wel wat doet. Bij vrouwen kan een hormonale aanpak (cyproteronacetaat/ethinylestradiol) worden overwogen, vooral als er een invloed van de cyclus lijkt te zijn. Lokale keratolytica (benzoylperoxide, adapalene, resorcinol) hebben een preventief effect. Prednison is een optie bij een ernstige inflammatoire component, maar gezien de bijwerkingen is langdurig gebruik of gebruik in hoge dosis niet aan te bevelen. Dapson kan worden geprobeerd, maar is ook niet zonder bijwerkingen. Studies naar laserontharing zijn gaande.

AANPAK AFSTEMMEN OP DE PATIËNT

Niet elke HS-patiënt is hetzelfde. Er zijn patiënten met vele verspreide abcessen en pustels, vooral in de plooien, of onder de borsten. Vaak ziet men dit

bij patiënten met overgewicht. Dit patroon leent zich niet voor chirurgische ingrepen maar voor een systemische therapie. Hierbij valt in eerste instantie te denken aan antibiotica, zoals een tetracycline of 2-4 maanden clindamycine eventueel plus rifampicine. Daarnaast moeten te dikke patiënten proberen af te vallen.

En er zijn patiënten met één of enkele gebieden, bij wie steeds op dezelfde plek een abces of fistel ontsteekt en zich ledigt. Deze patiënten zijn meer gebaat bij een goede radicale chirurgische ingreep dan met maandenlange antibioticakuren. Patiënten met vele fistels en abcessen en een uitgesproken ontstekingscomponent hebben soms alle maatregelen tegelijk nodig, inclusief TNF-remmers. De TNF-remmers mogen niet lichtvaardig worden ingezet. Niet alleen vanwege de hoge kosten, maar ook vanwege de mogelijke bijwerkingen. Het inzetten van een afweeronderdrukkend middel bij patiënten met chronische huidinfecties is niet zonder risico. Naast de in de bijsluiter genoemde bijwerkingen komen er enkele bij die specifiek zijn voor HS-patiënten, zoals huidinfecties, koorts, sepsis, endocarditis en artritis.

De nieuwe aanpak die zich aftekent, is dat aan alle patiënten wordt uitgelegd dat ze moeten stoppen met roken als ze serieus iets willen doen aan hun ziekte. Afhankelijk van het beeld worden antibiotica gestart, wordt begonnen met chirurgische ingrepen, of allebei. Bij patiënten met een zeer ernstige therapieresistente HS waarbij ook een duidelijke inflammatoire component aanwezig is, wordt een TNF-remmer toegevoegd. Ook bij deze patiënten wordt na enkele maanden begonnen met het uitruimen van de resterende fistels en abcessen. Gemiddeld duurt de periode waarin TNF wordt gegeven nu 1 tot 1,5 jaar. Daarna, mits het chirurgisch traject is afgerond, kan de behandeling worden gestopt. Dit is een groot verschil met psoriasis, waarbij de anti-TNF-behandeling in principe jarenlang doorgaat zolang het goed gaat.

LITERATUUR

1. NVDV Richtlijn acneïforme dermatosen. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2010.
2. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infiximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:205-17.
3. Adams DR, Yankura BS, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2010;146:501-4.

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa (HS) is een moeilijk te behandelen aandoening. De laatste jaren zijn de behandel mogelijkheden verbeterd door de introductie van de TNF- α -remmers infliximab, adalimumab en etanercept, nieuwe antibioticacombinaties zoals clindamycine plus rifampicine, en door het toegenomen besef dat chirurgisch ingrijpen in een vroeg stadium nodig is. De chirurgische mogelijkheden zijn het ontlasten van abscessen, *deroo-fing*, excisies van kleine of grote gebieden, en de totale wijde excisie van een oksel of lies. Sommige patiënten hebben al deze maatregelen tegelijk nodig.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – acne ectopica – TNF- α -remmers – chirurgie

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) can be difficult to treat. The treatment possibilities have been improved by the introduction of TNF-alpha inhibiting biologicals (infliximab, adalimumab and etanercept), new antibiotic combination therapy (clindamycine combined with rifampicin), and an increased awareness that radical surgical intervention at an early stage is necessary. Surgical treatment can be incision of abscesses, *deroo-fing* procedures, excision of small to moderate size lesions, and total wide excision of axillary or inguinal skin. In some patients, all these measures are necessary.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – acne ectopica – TNF- α -inhibitors – surgery

Verkorte productinformatie Enbrel Samenstelling: Enbrel is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** **Reumatoïde artritis:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. **Arthritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere 'disease modifying antirheumatic drug' – therapie onvoldoende is gebleken. **Spondylitis ankylopoëtica:** Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Plaque psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaque psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een ernstige infectie, inclusief sepsis of patiënten met een risico op sepsis. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen medeert en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen). Non-melanoma huidkanker is gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Vorming van auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloed dyscrasieën. Centraal zenuwstelsel: er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Congestief hartfalen: Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegener-granulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes: Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkelen van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, anafylactische reacties, auto-antilichamenvorming, macrofaagactivatiesyndroom, antineutrofile cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, sub-acute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupsachtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocard infarct, myocard ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, parese, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken, sepsische shock, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R.** Onder voorwaarden vergoed. **Datum:** november 2009

Voor de volledige IB-tekst zie www.enbrel.nl. Wyeth is nu onderdeel van Pfizer Inc. Conform de gedragscode van de CGR is deze informatie alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Referenties: 1. Data on File, Pfizer Pharmaceuticals, IMS MIDAS Q1/2010. 2. Data on file, Pfizer/Amgen, Verispan, SDI, IMS, Q2/2010.

Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel, www.enbrel.nl, www.pfizer.nl



Quiz

Uw behandeling van enkele patiënten met acneïforme dermatosen

P.C.M. van de Kerkhof

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Enkele ziektegeschiedenissen zullen worden gepresenteerd met betrekking tot de behandeling van

acneïforme dermatosen, waarbij het beloop van de behandeling complex bleek.

Het gaat om een patiënt met therapieresistente acne conglobata, een problematisch beloop van rosacea en een ernstige hidradenitis chronica suppurativa.

Chirurgisch behandelingen van acneïforme dermatose

H.A.M. Neumann

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie,
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Correspondentieadres:

Prof. dr. H.A.M. Neumann

Erasmus Medisch Centrum

Locatie Rochussenstraat

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: b.vantienhoven@erasmusmc.nl

INLEIDING

Acne is een multifactoriële inflammatoire huidziekte van de talgklierhaarfollikelunit. Hierbij spelen folliculaire hyperkeratinisatie, verhoogde talgproductie, kolonialisatie met *Propionibacterium acne* en zowel de *innate* als verworven immuunrespons geïnitieerd door de *toll-like* receptors twee en vier, een cumulerende rol waarbij inflammatoire mediators zoals interleukin-1-A, *comedonecrosis factor alpha*, interleukine-8, interleukine-12 en granulocytmacropaag-koloniestimulerende factor een belangrijke rol spelen. Ernst van de ziekte is geassocieerd met immunologische veranderingen, een positieve familiegeschiedenis en de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert.¹ Klinisch wordt acne gekenmerkt door niet-inflammatoire afwijkingen waaronder open en gesloten comedonen, superficiële afwijkingen bestaande uit papels en papulopustels en diepe afwijkingen bestaande uit noduli en cyste, alsmede inflammatoire laesies en littekens. De ziekte manifesteert zich voornamelijk in het gelaat, de borst en de bovenrug. Het risico van het optreden van zowel atrofische als hypertrofische littekens is geassocieerd met de mate van de immunologische en inflammatoire respons.² Acne komt zeer wijdver-

breid voor in de puberteit en bij jongadolescenten en verloopt doorgaans mild hoewel het een negatief effect kan hebben op de kwaliteit van leven.

De behandeling van acne is gericht op het beïnvloeden van de pathogenetische factoren. De behandeling dient zo snel mogelijk te beginnen om permanente littekens te voorkomen. Van alle geneesmiddelen welke zowel topicaal als systemische ter beschikking staan, vormt het orale middel isotretinoïde de meest effectieve behandeling om langdurige remissies en genezing te bewerkstelligen. Dit middel kent vele bijwerkingen waaronder het optreden van keloïdale of hypertrofische littekens met name na chirurgische interventies zoals dermabrasie en het gebruik van lasers.^{3,4} Atypische verlittekening in het gezicht en de daarbij optredende keloïd zijn ook beschreven na het gebruik van isotretinoïde bij patiënten welke in het verleden dermabrasie hebben ondergaan⁵ maar bij wie het ook zelfs spontaan is ontstaan.⁶ Het mechanisme van deze abnormale verlittekening bij het gebruik van isotretinoïde is zeker nog niet geheel ontrafeld. Dientengevolge wordt algemeen geadviseerd dat chirurgische interventie voor acne slechts na zes tot twaalf maanden na het beëindigen van de behandeling van isotretinoïde zal plaatsvinden.⁷

De chirurgische behandeling van acne heeft zowel haar plaats bij de behandeling van de comedonen als in de eindfase om de verlittekening te verminderen. Onderstaand zullen de belangrijkste technieken kort besproken worden.

CHEMICAL PEELINGS

Het toepassen van oppervlakkige chemische peelings zoals glycolzuur- en trichloorazijnzuurpeelings heeft zowel een rol bij de behandeling van acne in de fase van comedonen als bij de verlittekening. In tegenstelling tot het standaardgebruik van oppervlakkige chemische peelings zal de applicatieduur van de chemische substantie korter zijn. Voor een 50%-glycolzuurpeeling is de applicatietijd één tot twee minuten waarbij de patiënt drie tot vijf peels met een interval van drie weken krijgt en nabehandeld wordt met glycolzuurpeelings van 10%. In het geval van trichloorazijnzuur wordt de concentratie van 15-20% gebruikt bij een applicatieduur van 30



Acne littekens

tot 45 seconden. De effectiviteit van beide oppervlakkige chemische peelings is groter dan die van vitamine-A-zuur. Een recente studie van Dréno laat zien dat er in de literatuur weinig evidence-based onderzoek verricht is naar de plaats van gebruik van oppervlakkige chemische peelings.⁸ Er zijn echter genoeg aanwijzingen in de literatuur dat het gebruik van oppervlakkige chemische peelings een goede bijdrage kan leveren aan de behandeling van milde tot middelmatig ernstige acne in de actieve fase. De mogelijkheden van deze behandeling worden door dermatologen waarschijnlijk onderschat.

SUBDERMALE MINIMALE CHIRURGIE

Minimale chirurgische ingrepen betreffen de *punchcraft*-techniek, de *punchexcision* en *subcision*-techniek. De subdermale minimalechirurgietechniek lijkt het meest veelbelovend van deze. Deze kan mechanisch uitgevoerd worden, de zogeheten incisieloze chirurgie met naalden,⁹ maar ook kan er gebruik worden gemaakt van een speciaal apparaat dat een hyaluronzuuroplossing in de huid spuit. Dit apparaat wordt pneumatisch aangedreven waardoor het hyaluronzuur gemakkelijk in het littekenweefsel kan penetreren.¹⁰ Door de hoge snelheid waarmee de hyaluronzuurpartikels in de huid dringen, werken zij (als *nano bullets*) en verstoren tijdens dit proces van passage het bindweefsel en initiëren een nieuw wondgenezingsproces dat uiteindelijk ertoe leidt dat de littekens minder zichtbaar zijn.

DERMABRASIE

Dermabrasie is de klassieke behandeling voor atrofische acnelittekens. Dermabrasie wordt klassiek uitgevoerd met een diamantfrees, maar de resultaten met schuurpapier zijn goed vergelijkbaar. Daarnaast wordt voor acne nogal eens de zogenaamde spotdermabrasie toegepast waarbij alleen lokaal over de littekens behandeld wordt en niet een *full-face*-behandeling gegeven wordt.^{11,12} Dermabrasie wordt tegenwoordig veelal vervangen door de verschillende lasertechnieken.

LASERS

Met de introductie van CO₂-laser resurfacing werden ook de mogelijkheden voor behandeling van atrofische acnelittekens vergroot. Het gebruik van de klassieke ablatieve CO₂-laser is eigenlijk geheel verlaten voor de behandeling met een erbium-yttrium-aluminium-Garnet-laser dan wel voor één van de gefractioneerde lasers. Gefractioneerde lasers kunnen zowel op basis van CO₂ als op Erbium plaatsvinden. De lasers worden vooral voor lichtbeschadigde huid ingezet, maar zijn ook effectief bij de behandeling van acnelittekens.¹³ Sherling beschrijft recent consensusaanbevelingen voor het gebruik van een *Erbium doped* 1550 nanometer gefractioneerde laser, die een goede richtlijn zijn voor het gebruik van deze laser of bij acnelittekens.¹⁴ Het gebruik van deze Erbium-

gefractioneerde laser is ook effectief bij huidtype IV-VI.¹⁵

DISCUSSIE

Chirurgische behandeling voor acne zal in de acute fase uitsluitend plaatsvinden door gebruik te maken van milde chemische peelings, waarbij er dan rekening mee moet worden gehouden dat de applicatietijd significant korter is dan bij de klassieke toepassing van deze peelings. Met name wanneer gebruik wordt gemaakt van glycolzuur is het verstandig om een langdurige onderhoudspeeling te verstrekken. Deze behandeling is waarschijnlijk onderschat. Van de subdermale minimale chirurgie is vooral de nieuwe techniek waarbij onder hoge druk hyaluronzuur wordt geïnjecteerd veelbelovend. Fractionele lasers en vooral de fractionele Erbium-laser lijken buitengewoon effectief te zijn. Hiernaast gebruiken wij ook de combinatie van een oppervlakkige chemische peeling en een ablatieve Erbium-Yag-laser. Cryochirurgie wordt eigenlijk nog alleen maar toegepast bij de behandeling van keloidale laesies waarbij direct na de cryochirurgische ingreep intralaesionaal corticosteroiden worden geïnjecteerd. Botulinetoxine blijkt het panacee van de 21e eeuw in de dermatologie te zijn. Ook botoxen worden ingezet voor de behandeling van acnelittekens.¹⁶ Het ontbreekt ons aan persoonlijke ervaring met deze techniek en de literatuur is nog erg spaarzaam. Uiteraard geldt ook voor de behandeling van acne: 'voorkomen is beter dan genezen'. Een adequate vroegtijdige behandeling van acne, waarbij veelal zal blijken dat topicale middelen onvoldoende werkzaam zijn en snel wordt overgegaan op systemische behandeling, kan in vele gevallen littekenvorming voorkomen. Mochten er desalniettemin littekens optreden, lijkt naast een adequate acnebehandeling, de eerste keuze een combinatie van oppervlakkige chemische peeling en een ablatieve laserbehandeling met de Erbium-YAG-laser, dan wel het toepassen van de gefractioneerde laser.

LITERATUUR

1. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 1999;141:297-300.
2. Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003;206:96-105.
3. Rubenstein R, Roenigk HH Jr, Stegman SJ, et al. Atypical keloids after dermabrasion of patients taking isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:280-5.
4. Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol.* 1988;118:703-6.
5. Katz BE, MacFarlane DF. Atypical facial scarring after isotretinoin therapy in a patient with previous dermabrasion. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:852-3.

6. Ginarte M, Peteiro C, Toribio J. Keloid formation induced by isotretinoin therapy. *Int J Dermatol.* 1999;38:228-9.
7. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:659-76.
8. Dréno B, Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Rendon MI, et al. Expert Opinion: Efficacy of superficial chemical peels in active acne management –what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Oct 3. [Epub ahead of print]
9. Chandrashekar BS, Nandini AS. Acne Scar Subcision. *J Cutan Aesthet Surg.* 2010;3:125-6.
10. Jin Woong Lee, Beom Joon Kim, PhD, Myeung Nam Kim, Chang Kyun Lee. Treatment of Acne Scars Using Subdermal Minimal Surgery Technology. *Dermatol Surg.* 2010;36:1281-7.
11. Gillard M, Wang TS, Boyd CM, Dunn RL, Fader DJ, Johnson TM. Conventional diamond fraise vs manual spot dermabrasion with drywall sanding screen for scars from skin cancer surgery. *Arch Dermatol.* 2002;138:1035-9.
12. Poulos E, Taylor C, Solish N. Effectiveness of dermasanding (manual dermabrasion) on the appearance of surgical scars: a prospective, randomized, blinded study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:897-900.
13. Katz B. Efficacy of a new fractional CO₂ laser in the treatment of photodamage and acne scarring. *Dermatol Ther.* 2010;23:403-63.
14. Sherling M, Friedman PM, Adran R, Burns AJ, Conn H, Fitzpatrick R, et al. Consensus Recommendations on the Use of an Erbium-Doped 1,550-nm Fractionated Laser and Its Applications in Dermatologic Laser Surgery. *Dermatol Surg.* 2010;36:461-9.
15. Mahmoud BH, Srivastava D, Janiga JJ, Yang JJ, Lim HW, Ozog DM. Safety and efficacy of Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Fractionated Laser for Treatment of Acne Scars in Type IV to VI Skin. *Dermatol Surg.* 2010;36:602-9.
16. Goodman GJ. The Use of Botulinum Toxin as Primary or Adjunctive Treatment for Post Acne and Traumatic Scarring. *J Cutan Aesthet Surg.* 2010;3:90-2.

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Kwaliteit van leven bij Nederlandse patiënten met hidradenitis suppurativa (acne inversa)

M. Benjamins¹, V.B. van der Wal², J. de Korte³, J.P.W. van der Veen⁴

¹ Afdeling Dermatologie, Martini Ziekenhuis, Groningen. (thans huisarts, Stadskanaal)

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Martini Ziekenhuis, Groningen

³ Psycholoog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Amsterdam

⁴ Dermatoloog afdeling Dermatologie, Martini Ziekenhuis, Groningen (thans Academisch Medisch Centrum, afdeling Huidziekten en Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam)

Correspondentieadres:

Dr. J. de Korte

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Huidziekten

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam Zuidoost

E-mail: j.dekorte@amc.uva.nl

SAMENVATTING

Doel Het beschrijven van de kwaliteit van leven van patiënten met hidradenitis suppurativa en het onderzoeken van factoren die deze kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

Opzet Descriptief vragenlijstonderzoek.

Methode Een dermatologiespecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijst (Skindex-29) en een studiespecifieke lijst met sociaaldemografische en klinische vragen werden verstuurd naar alle leden van de Hidradenitis Patiënten Vereniging. De Skindex-29 omvat drie domeinen: symptomen, emoties en functioneren. Domeinscores en een totaalscore voor de kwaliteit van leven worden berekend op een schaal van 0 tot 100, waarbij lagere scores een hogere kwaliteit van leven aangeven. Bij een totaalscore van ≥ 40 is er sprake van een grote negatieve invloed op de kwaliteit van leven.

Resultaten Vierhonderdzeven vragenlijsten werden verzonden, waarvan 264 (65%) werden terugontvangen. Tweehonderdachtentwintig vragenlijsten konden

in de studie worden betrokken. De Skindex-score voor de algehele kwaliteit van leven bedroeg 50,6. De scores voor de domeinen symptomen, emoties en functioneren bedroegen respectievelijk 55,6, 52,6 en 45,9. Bij patiënten met een groter aantal ontstekingen per maand en met een langere ziekteduur werd een lagere kwaliteit van leven gevonden. Patiënten die rookten, rapporteerden een lagere kwaliteit van leven ($p < 0,05$) bij een gelijke mate van ziekte-ernst.

Conclusie Patiënten ervaren een grote negatieve invloed van hidradenitis suppurativa op hun kwaliteit van leven. Bovendien blijkt er een negatief verband te bestaan tussen roken, ziekteduur en het aantal ontstekingen per maand enerzijds en de kwaliteit van leven anderzijds. Roken was echter niet geassocieerd met de klinische ernst van de ziekte.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – kwaliteit van leven

SUMMARY

Quality of life in Dutch patients with hidradenitis suppurativa

Objective To describe the quality of life of patients with hidradenitis suppurativa and to examine factors which have a negative impact on quality of life.

Design Descriptive questionnaire survey.

Methods A dermatology-specific quality-of-life questionnaire (Skindex-29) and a study-specific questionnaire to collect clinical and socio-demographic data were sent to all members of the Dutch Hidradenitis Suppurativa Patients Association. The Skindex-29 consists of three domains: Symptoms, Emotions and Functioning. Overall and domain scores are calculated on a scale from 0 to 100, with lower scores indicating better life quality. An overall score higher than 40 indicates a substantial loss of quality of life.

Results 407 questionnaires were sent and 264 (65%) were returned, of which 258 could be included in the

study. The overall Skindex-score was 50.6. The scores for the Symptoms-scale, the Emotions-scale and the Functioning-scale were 55.6, 52.6 and 45.9 respectively. Higher scores were found in patients with a larger amount of inflammatory lesions per month and in patients with a longer duration of the skin disease. Smokers reported a lower quality of life ($p < 0.05$) compared to non-smokers independent of the severity of their clinical symptoms. **Conclusion** Patients with hidradenitis suppurativa appear to have a substantial loss of quality of life. A negative association was found between the duration and the severity of the skin disease and the quality of life. Smoking also appeared to be associated with a lower quality of life but it did not correlate with the clinical severity of the disease.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – quality of life

Het volledige artikel is gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, nummer 8, september 2009.

INTERVIEW

Zo moeder, zo dochter...

A. Houmes

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

A. Houmes, MSc

E-mail: Antje.houmes@dchg.nl

Op een zonnige ochtend ontmoet ik Bea van Dorp en Karijn Koopmans, moeder en dochter en beide dermatoloog. Waarom werden zij dermatoloog en hoe is het om een moeder of juist dochter als dermatoloog te hebben?

Bea van Dorp heeft vorige maand haar doktersjas dan echt aan de kapstok gehangen. Na ruim 35 jaar het vak beoefend te hebben, is ze met pensioen. Al was afscheid nemen van het vak niet zo makkelijk. Sinds haar officiële pensioen vulde ze regelmatig een ziekte- of zwangerschapsverlof op. Zo ook voor haar dochter Karijn Koopmans die dermatoloog is in het Meander Medisch Centrum in Amersfoort.

ZO MOEDER, ZO DOCHTER

Beide dermatologen volgden hun opleiding aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. “Heel grappig”, vertelt Koopmans, “onze foto’s hangen allebei op de gang van de afdeling. Maar dan wel een heel stuk onder elkaar”. De foto van Van Dorp is een van de eerste uit het rijtje, zij was één van de eersten die de opleiding aan de VU volgde en Koopmans rondde eind 2005 haar opleiding af. In eerste instantie wilde Van Dorp plastisch chirurg worden, uiteindelijk koos ze voor de dermatologie. “Omdat het een zo ontzettend breed vak is. Dermatologie heeft zoveel raakvlakken met de interne en de heekunde. Bovendien kun je zoveel betekenen voor mensen op psycho-sociaal gebied.” Van Dorp had bijna twintig jaar lang een eigen praktijk in Amstelveen. De eerste jaren aan huis, maar toen de praktijk alsmaar groter werd verhuisde ze naar een groter pand. “Ik had toen drie spreek/behandelkamers en zelfs een lichtbak en laser. Maar toen kwam eind jaren negentig minister Borst (voormalig minister van VWS) die eiste dat alle specialisten aan een ziekenhuis verbonden moesten zijn...” Van Dorp maakte toen de overstap naar het ziekenhuis Amstelland en dat was wel even wennen, herinnert ze: “In mijn eigen praktijk was ik de baas en besloot ik zelf wat ik wel of niet deed. Maar als er in het ziekenhuis een lampje stuk was, moest ik dat doorgeven aan een monteur en duurde het dagen eerdert dat het gemaakt was.”

HET HELE GEZIN DEED MEE

De dermatologen halen herinneringen op uit de



Karijn Koopmans en Bea van Dorp.

tijd dat Van Dorp praktijk aan huis had. Koopmans vertelt dat ze het altijd wel meekreeg als kind, maar nooit vervelend vond. “Soms namen patiënten de verkeerde deur en stonden ze ineens in de tuin waar wij speelden. En na het spreekuur van mijn moeder mochten we weleens in de praktijk spelen en maakten we poppetjes van pleisters en spatels. Mijn moeder was wel veel aan het werk, maar altijd in de buurt en dat is echt een verschil. Het hele gezin deed mee, in de weekenden bezorgden we de brieven aan huisartsen en gingen we stikstof halen bij de VU.” “Ja, vult Van Dorp aan: “dat deed ik dan in een klein Dewarvat, omwikkeld met handdoeken in een mandje. En dat mandje klemde ik tussen de autostoelen. Kun je je nu echt niks meer bij voorstellen, de veiligheidsregels zijn behoorlijk aangescherpt.”

COSCHAP DERMATOLOGIE WAS TOCH HET LEUKST

Hoewel Koopmans al vroeg bekend werd met het beroep van dermatoloog, koos ze niet blindelings voor het beroep van haar moeder. Integendeel. “Neurologie, immunologie en de interne geneeskunde vond ik erg leuk, en de Dermatologie vond ik een te voor de hand liggende keuze. Maar die andere specialismen waren het telkens net niet. En toen was het coschap dermatologie heel leuk... eerst dacht ik: nee, dit kan ik echt niet maken.”

Maar de dermatologie sprak toch het meest aan en was wat ze wilde. Het is de breedheid van het vak,

	Drs. Karijn Koopmans	Drs. Bea van Dorp
Geboren	20 oktober 1971 (Amsterdam)	25 november 1942 (Nieuwer Amstel)
Studeerde geneeskunde aan	Vrije Universiteit Amsterdam	Vrije Universiteit Amsterdam
Opleiding tot dermatoloog	Eveneens aan de VU	Eveneens aan de VU
Startte vervolgens	Als waarnemer in een praktijk in Oss	In 1973 een eigen praktijk in Amstelveen
Ging daarna	Al snel aan de slag als dermatoloog in het Meander Medisch Centrum	In 2003 aan de slag in het ziekenhuis Amstelland te Amstelveen waar ze tot 2008 werkte
Is nu	Dermatoloog in het Meander Medisch Centrum met speciale aandacht voor dermatochirurgie en allergologie	Gepensioneerd, en viel de laatste twee jaar nog veel in voor collega-dermatologen
Woont in	Amersfoort, is getrouwd en heeft drie kinderen	Amstelveen, is getrouwd en heeft twee kinderen

en de mogelijkheid om te praten met patiënten en te vernemen hoe het nu echt met hen gaat dat haar erg aanspreekt. “De dermatologie heeft veel raakvlakken met andere specialismen zoals de interne geneeskunde.” Na haar artsexamen ging Koopmans aan de slag als agnio dermatologie in Haarlem, in combinatie met een onderzoek binnen de allergologie en het opzetten van een begeleidend spreekuur voor mensen met chronisch handeczeem in het VUmc. “Een kans die ik niet kon laten liggen. Vervolgens ben ik op zoek gegaan naar een opleidingsplek en dat was niet perse makkelijker omdat mijn moeder ook dermatoloog was. Het werkte nog meer tegen denk ik, in elk geval voor mijn gevoel wel. Ik had het gevoel dat ik het op eigen kracht moest doen, en wilde niet dat men mij aannam omdat ze mijn moeder kenden of dat anderen dachten dacht dat zij gelobbyd had.” Sommige opleiders die al eerder ‘kinderen-van’ in opleiding hadden gehad, stelden om die reden voor het eens elders te proberen. Uiteindelijk werd het de opleiding aan de VU, met professor Starink als opleider.

WIJ MOCHTEN NIET SNIJDEN

Waar haar moeder aan de VU één van de eerste (vrouwelijke) dermatologen in opleiding was, was in Koopmans tijd het merendeel van de aios vrouw. Als een ander verschil noemt Van Dorp dat er in haar tijd geen chirurgie in de opleiding zat. “We mochten niet snijden, de opleiding was wars van alles wat met snijden te maken had.” Dat was spijtig voor Van Dorp die het juist erg leuk vond. “Zodra er cursussen beschikbaar kwamen, heb ik die gevolgd. Zo ben ik ook samen met Karijn naar San Diego geweest om een dermatochirurgie cursus te volgen. We gingen weleens vaker samen naar een congres of kwamen elkaar tegen op een cursus. Niet klef of geforceerd, we doen het leuk.” In Koopmans tijd was de opleiding gestructureerder, werd het portfolio geïntroduceerd en was immunologie heel belangrijk. “In mijn tijd was de kennis over immunologie nog heel beperkt, dat leert men nu al op de middelbare school”, aldus Van Dorp. “Het vak heeft zo’n enorme vlucht genomen.”

ZEILKAMP

Van Dorp vond het “natuurlijk hartstikke leuk” dat haar dochter ook dermatoloog werd. En ze is ook

“erg trots”, maar van sturing was écht geen sprake. “Ik vond het belangrijk dat mijn dochters een studie en carrière kozen die ze leuk vonden. Mijn andere dochter is econometrie gaan studeren, die heeft echt helemaal niks met de geneeskunde. Ik vond maar één ding belangrijk: dat ze lid werd van een studentenvereniging, omdat je daar op een speelse manier heel belangrijke dingen leert.” “En op zeilkamp, vult Koopmans aan “ik móest op zeilkamp”.

PUZZELEN

Moeder en dochter vinden beiden de dermatochirurgie heel uitdagend, evenals de allergologie en de oncologie.. “We houden van puzzelen, en uitzoeken wat de oorzaak is en welke behandeling het best aansluit..” Maar er zijn ook verschillen, een solopraktijk had Koopmans echt niks gevonden. “Ik vind het werken met andere dermatologen heel plezierig. Je kunt zo ook eens wat advies vragen bij de ander. Toen ik net klaar was, heb ik een tijdje alleen in een praktijk waargenomen en dat was wel erg spannend, ik belde mijn moeder weleens om tips. Later gebeurde dat veel minder, we praten vooral over andere dingen samen.” Ja, beaamt Van Dorp, “al vertellen we wel aan elkaar als we bijzondere casuïstiek zien.” Een andere plezierige bijkomstigheid van een moeder als dermatoloog is dat Van Dorp haar dochter verving tijdens haar zwangerschap. Daarnaast viel ze regelmatig elders in tijdens haar eerste pensioenjaren, zowel in het Amsterdamse Sint Lucas Andreas Ziekenhuis als het Slotervaartziekenhuis, maar ook in Ede, Haarlem en Leiderdorp. Op die manier kon Van Dorp, die officieel met pensioen was, nog in het vakgebied actief blijven. Maar de waarneming in Leiderdorp eind vorig jaar was toch voorlopig echt de laatste, al blijven de aanvragen binnenkomen.

AFZWAAIEN

En dat is niet altijd makkelijk, want Van Dorp deed het maar al te graag. “Natuurlijk mis ik het dermatoloog zijn, nu ik niet meer waarneem. Maar toch is het ook goed zo, denk ik. Om je vak goed uit te oefenen, moet je bijblijven en dat is echt topsport. Daarbij is vervangen ook minder leuk dan een eigen praktijk. Je bent in andermans toko, en je bent in feite gewoon gast. Als ik dingen anders zou willen, kan ik dat niet veranderen. Het is nu tijd voor de jonge generatie.”

Zo vader, zo zoon...

E.G. van Laar

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

E.G. van Laar, MSc

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Theo en Markus Starink, vader en zoon, hebben beiden een passie voor de dermatologie. In dit interview vertellen ze over hun opleiding en hun onderlinge verschillen en overeenkomsten. Na afloop bekeken ze samen een aantal coupes onder de microscoop.

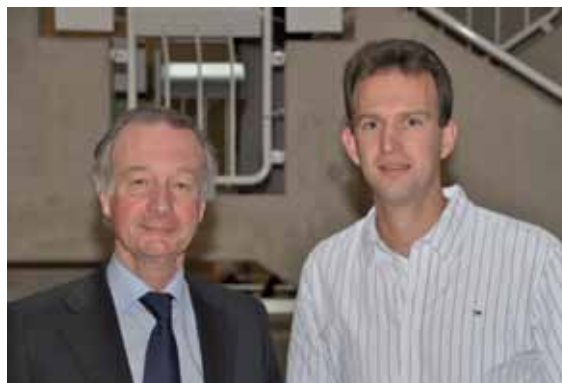
Zowel professor Theo Starink als zijn zoon Markus Starink hebben voor de dermatologie gekozen. De dermatologieafdeling van het VUmc heeft daar een rol in gespeeld. "Er is hier een traditie van generaties dermatologen", vertelt Theo Starink. Toch was het niet vanzelfsprekend dat beide dokters de dermatologie ingingen. "Mijn vader koos pas net voor het behalen van zijn artsdiploma voor de dermatologie. En voor mij was het zeker niet vanzelfsprekend om de dermatologie in te gaan", aldus Markus Starink.

KEUZE VOOR DERMATOLOGIE

De eerste kennismaking met de dermatologie was voor Theo Starink gek genoeg niet gunstig. "In mijn tijd was het onderwijs nog niet opgebouwd in blokken. Wij hadden op vrijdagmiddag twee uur dermatologiecollege van een privaattoespreker. Hij liet allerlei 'vieze' plaatjes zien. En ik dacht, dit is niets voor mij. Maar toen wijlen professor van Dijk benoemd werd tot hoogleraar werd het blokonderwijs ingevoerd en werd ook mijn interesse voor de dermatologie gewekt. Toen ik voor het coschaptentamen de stof indook, merkte ik dat het me aansprak. Ook het coschap bij het echtpaar Woerdeman was stimulerend en doorslaggevend. Zes maanden voor mijn artsexamen is het gelukt om een afspraak met van Dijk te maken. Ik heb geluk gehad want hoewel de opleiding voorlopig vol zat kwam ik toch meteen in opleiding omdat iemand anders afviel."

GEDEELD LEIDERSCHAP

Meteen na het afronden van de opleiding binnen het VU medisch centrum werd Theo Starink chef de policlinique. "Toen ik nog met de opleiding bezig was werd ik gevraagd om te blijven. Ik vond het erg leuk en was al op mijn 29^{ste} chef de policlinique. In 1988 werd Theo Starink met Rein Willemze aangesteld als hoogleraar Dermatologie van hetzelfde ziekenhuis. "We waren beiden met nog geen 40 jaar vrij jong. Misschien een ongewone constructie dit gedeeld leiderschap, maar we



Theo Starink en Markus Starink.

hadden een goede taakverdeling. Willemze richtte zich meer op het onderzoek en ik was verantwoordelijk voor het klinische deel." Nog steeds is Starink senior werkzaam als hoogleraar van de afdeling Dermatologie, nu alleen. "Ik vind het nog steeds een fantastisch vak!"

AAN DE EETKAMERTAFEL

Markus Starink kreeg als kind wel mee dat zijn vader dokter was. "Ik herinner me dat als we van het zwemmen terugkwamen we mijn vader aan de eetkamertafel achter de microscoop aantreffen. Daarnaast ging ik regelmatig mee naar het ziekenhuis op zondag. Dan ging ik daar huiswerk maken. Ik was als kind al een beetje gewend aan de plaatjes die bij de dermatologie komen kijken. Toen kinderen van de plaatselijke basisschool oud papier kwamen ophalen en door de oude tijdschriften van mijn vader gingen, zorgde dit voor commotie en hilariteit. Ze hadden zoiets nog nooit gezien, op mij maakte het minder indruk."

OVER DE STREEP

Markus Starink had als kind een brede interesse en koos niet direct voor de studie geneeskunde. "Geneeskunde was een van de opties. Het was daarnaast zeker niet zo dat ik gedurende de studie al wist dat ik voor dermatologie zou kiezen. Tijdens het doctoraal sprak de dermatologie me aan, wat enkele jaren later tijdens de coschappen alleen maar meer werd. Toch leek het me toen een minder goed plan om mijn vader in zijn beroepskeuze achterna te gaan. Ik besloot om eerst een jaar binnen de chirurgie ervaring op te doen als agnio in ziekenhuis Amstelland. Ze hebben daar in dr. Marc Nahuys een enorm stimulerende dermatoloog. Het zal dan ook geen toeval zijn geweest dat maar liefst drie van de vier agnio's van mijn lichte voor de dermatologie hebben gekozen.

	Prof. dr. Theo Starink	Drs. Markus Starink
Geboren	31 januari 1948 (Amsterdam)	31 maart 1976 (Amsterdam)
Studeerde geneeskunde aan	Vrije Universiteit Amsterdam	Vrije Universiteit Amsterdam
Opleiding tot dermatoloog	VUmc	AMC
Startte (vervolgens)	Als chef de policlinique in het VUmc (1977-1988)	(Vóór zijn opleiding) in het Amstelland ziekenhuis als agnio chirurgie
Ging daarna	Samen met Rein Willemze aan de slag als hoogleraar Dermatologie in het VUmc (1988)	Van start met zijn opleiding tot dermatoloog (2005)
Is nu	Als afdelingshoofd ondermeer betrokken bij het onderwijs en de opleiding	Tevens coschapcoördinator
Woont in	Amstelveen, is getrouwd en heeft drie kinderen	Amstelveen, samenwonend

Uiteindelijk heeft hij mij over de streep getrokken.” Zo vader zo zoon had Markus Starink ook geluk met het vinden van een opleidingsplaats. “Eigenlijk was er de komende twee jaar geen plaats. Maar in het AMC werd de opleiding door professor Jan Bos uitgebreid waardoor ik een plaats kon krijgen. En het is een goede keuze geweest, het bevalt nog steeds prima.”

VEEL MEER HANDVAARDIGHEDEN

Volgens vader en zoon is de dermatologieopleiding over de jaren veranderd. Theo Starink: “Er zijn veel meer handvaardigheden bijgekomen. Ook stelde tijdens mijn opleiding de flebologie nog weinig voor. Daarnaast werd er maar mondjesmaat geopenereerd en stond het gebruik van de laser nog in de kinderschoenen. Ook zijn er veel meer medicijnen op de markt gekomen en zijn de behandelingen anders. Zo werden patiënten met ernstige psoriasis en eczeem vroeger vaak opgenomen. Tegenwoordig wordt veel meer poliklinisch gewerkt.”

ONDERWIJS-MINDED

Vader Starink vond het leuk dat zijn zoon ook de dermatologie in wilde gaan. “Ik heb er wel bewust tijdens zijn studie geen nadruk opgelegd. Het is grappig, er zijn meerdere voorbeelden van kinderen die hun ouders of grootouders achterna zijn gegaan in het dermatologievak. Het is nou eenmaal een veelzijdig en boeiend specialisme.” Markus Starink heeft zijn coschap dermatologie op de VU willen lopen. “De VU staat goed bekend als het gaat om het coschap dermatologie.” “De afdeling is altijd onderwijs-minded geweest”, voegt zijn vader toe. “Iedereen krijgt persoonlijk aandacht tijdens zijn of haar coschap.”

ERFELIJK

De twee dermatologen Starink weten niet goed of ze als dokter verschillend zijn. “Ik weet natuurlijk

niet precies hoe mijn vader als dokter is. Ik zie niet hoe mijn vader in de spreekkamer te werk gaat. Wel denk ik dat mijn vader minder van praten houdt dan ik. Maar een overeenkomst is dat we beiden geïnteresseerd zijn in het onderwijs”, stelt Markus Starink. “Dat is blijkbaar ook erfelijk. Allebei mijn ouders zaten namelijk in het onderwijs”, vertelt Theo Starink. Waar zijn vader al jaren betrokken is bij de opleiding in het VUmc heeft Markus Starink de taak van coschapcoördinator in het AMC op zich genomen. “Het is een leuke taak. Je krijgt er iets voor terug. Dermatologie is nu het eerste coschap voor studenten en de meeste zien er van tevoren niet speciaal naar uit. Het is leuk om te zien dat ze tijdens het coschap steeds enthousiaster worden.” Theo Starink: “Het op het gemak stellen van studenten en ze onder je handen te zien groeien is iets waar ook ik veel voldoening uit haal.”

COUPES

Er zijn meer overeenkomsten tussen de twee dermatologen. “Zo vinden we beiden allergologie niet het leukste onderdeel van het vak”, lacht Markus Starink. “Zowel Markus als ik vinden diagnostiek en het werken met de microscoop leuk. Het gaat om patronen herkennen. Als je aan de huid niet goed ziet wat het is dan is de microscoop een goed middel om in te zetten. In dit geval is één en één echt meer dan twee.” Het is dan ook niet toevallig dat vader en zoon na het gesprek, dat toevallig op de verjaardag van vader Starink viel, samen wat coupes gaan bekijken. “Ik ben door mijn vader en dr. Rick Hoekzema (dermatoloog AMC/OLVG) aangestoken met het virus en geïnteresseerd geraakt in het gebruik van de microscoop. Ik zou wel vaker samen naar coupes willen kijken, maar we hebben er nauwelijks tijd voor. Bij de coupes die ik heb meegenomen gaat het om een adnextumor. We komen er in het AMC niet helemaal uit en mijn vader is daarin expert, vandaar.”

VERENIGING

BESTUUR

Wie neemt de leiding in het kwaliteitsdebat?

Tamar Nijsten

Transparantie en kwaliteit zijn twee van de kernbegrippen uit het beleid van het vorige kabinet toen minister Klink de scepter zwaaide op VWS. Dit vertaalde zich onder andere in de kwaliteitsindicatoren van Zichtbare Zorg (onder andere psoriasis, varices en constitutioneel eczeem), maar dit lijkt niet helemaal aan de verwachtingen te hebben voldaan van de beleidsmakers. In ieder geval hebben de zorgverzekeraars hier te weinig aan voor de inkoop van zorg. De zorgverzekeraars voelen zich, ondersteund door het vorige kabinet, de beschermheren van de kwaliteit van zorg. Zij hebben hoge verwachtingen hieromtrent en hebben behoefte aan instrumenten om dat te monitoren. De laatste tijd richten de zorgverzekeraars hun pijlen op de dermato-oncologische zorg (grote volumes, B-segment, potentieel dodelijk en grote belangstelling van lekenpers) en dan met name het melanoom.

Het bestuur van de NVDV is al geruime tijd in gesprek met zorgverzekeraars, eerst met Menzis, maar thans ook met Multizorg en Uvit over de inkoop van dermato-oncologische zorg. De discussie spitst zich vooral toe op de behandeling van patiënten met een melanoom in zelfstandige behandelcentra (ZBC's). De vrees die leeft is een versnippering van het zorgproces (wie is de verantwoordelijke hoofdbehandelaar?) en onvoldoende kwaliteit van geleverde zorg. Omdat wij als bestuur graag zien dat de verzekeraars uniforme kwaliteitscriteria hanteren, die gebaseerd zijn op de richtlijn melanoom, hebben wij bij Zorgverzekeraars Nederland (ZN) aangedrongen op een overleg met het kenniscentrum van ZN. Daarin zitten de medische adviseurs van de grote zorgverzekeraars. Hun adviserende taak houdt in dat met hen geen afspraken gemaakt kunnen worden over het beleid van ZN en aangesloten verzekeraars. Dat moet lokaal gebeuren in het overleg tussen de verzekeraar en de dermatoloog ter plaatse. Maar een uniforme visie kan hierbij wel richtinggevend zijn.

Het gesprek dat wij met het kenniscentrum van ZN hadden, vond plaats op 7 januari 2010. Dit overleg resulteerde in een aantal voorstellen die het bestuur

vervolgens heeft voorgelegd aan de domeingroep Oncologie. De uitkomst daarvan willen wij hieronder kort presenteren. De voorstellen zullen ook nog aan ZN worden voorgelegd:

Natuurlijk zijn wij er als bestuur voorstander van dat de verzekeraars beschikken over goede kwaliteitscriteria voor de inkoop van zorg, gebaseerd op de richtlijnen van de beroepsgroepen. Dit impliceert dat er bij het opstellen van richtlijnen in het algemeen meer aandacht moet worden besteed aan voorkeursbehandelingen, kwaliteitsindicatoren en het beschrijven van zorgprocessen en zorgpaden. De voorzitter van de werkgroep indicatoren melanoom (Wilma Bergman) heeft aangegeven dat deze zaken in de nieuwe richtlijn besproken zullen worden. Het is belangrijk dat wij hier zelf uitspraken over doen, omdat ze anders voor ons gedaan worden door artsen met minder kennis van zaken (zijnde de medisch adviseur van de zorgverzekeraars).

In het algemeen, en dus ook voor de dermato-oncologie, kunnen we ook stellen dat er geen onderscheid gemaakt mag en kan worden in het zorgprofiel en de verwachte kwaliteit van de geleverde zorg tussen dermatologische ZBC's en ziekenhuiszorg.

We hebben als bestuur in samenspraak met de domeingroep Oncologie meerdere kwaliteitsindicatoren voorgesteld. Deze kwamen alle voort uit de richtlijn melanoom (2005) en gingen over de verslaglegging van patiënten met melanoom in de status en de brief naar de huisarts en ook op de aanvraag voor histologisch onderzoek (deze zijn in detail na te lezen op de website en zullen door de nieuwe richtlijn werkgroep mogelijks nog (in detail) aangevuld en/of gewijzigd worden).

De grootste bezorgdheid van de zorgverzekeraars gaat over de kwaliteit en monitoring van de geleverde zorg van kleine groep patiënten die systemische ziekte hebben of een sterk verhoogde kans daarop hebben. Vertrekkende vanuit de klassieke oncologische denkpijpe leeft de veronderstelling dat er gespecialiseerde melanoomcentra zouden moeten

zijn. Deze centra zouden optimale zorgprocessen en zorgpaden moeten kunnen bieden op basis van een specifieke melanoominfrastructuur voor hoog-risicopatiënten. Wij hebben betoogd dat dat eigenlijk al gebeurt binnen de zinvolle mogelijkheden. Patiënten met een melanoom met een Breslow >1 mm (stadia gelijk of hoger dan IB) worden door de dermatoloog geïnformeerd over de sentinel node-procedure. Volgens de richtlijn melanoom 2005 en de laatste wetenschappelijke inzichten (Morton et al. NEJM 2006+ reacties daarop) ziet het er niet naar uit dat dit een standaardbehandeling wordt in de nieuwste melanoomrichtlijn. De keuze voor een dergelijke procedure is aan de patiënt die de mogelijke voordelen voor zich zelf moet afwegen tegen de mogelijke complicaties. Patiënten in stadium III en IV worden per definitie verwezen naar een oncoloog en/of chirurg. De hamvraag is dan wat moet er meer gebeuren met stadium-II-patiënten dan een excisie (plus re-excisie) en follow up die niet meer inhoudt dan gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek. Het heeft volgens de richtlijn geen zin om aanvullend onderzoek te doen (laboratoriumon-

derzoek, of PET-scan, of echografie van lymfeklieren) te doen, noch in de diagnostische fase, noch in de follow-upfase. Er is geen winst in overleving. Patiënten zonder tekenen van metastasering (stadium I en II) lijken dan ook geen baat te hebben bij multidisciplinair oncologieoverleg (bijvoorbeeld; dermatoloog, oncoloog, chirurg en radiotherapeut) zoals de verzekeraars wensten, omdat er geen therapeutische implicaties zijn. Mogelijk verandert dit in de toekomst door de intrede van nieuwe behandelingen van systemische ziekten.

Deze discussies over kwaliteit leren ons dat we moeten zorgen dat we zelf *in the lead* blijven. Als we ons op de vlakte houden over de verwachte kwaliteit van zorg en voorkeuren van behandelingen dan zullen anderen voor ons de lat neerleggen. Als we geen oog hebben voor de wensen van de tijd gaat dat gegarandeerd ten koste van doelmatigheid en kwaliteit van onze dermatologische zorg. Vaak weten we in hoge mate van overeenstemming wel wat het beste is voor patiënten, die ons hierin ook steunen, maar nu moeten we het ook nog durven zeggen en schrijven.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Calmurid® HC, crème. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Calmurid HC crème bevat per gram crème 10 mg hydrocortison en 100 mg ureum. **Hulpstoffen:** o.a. 50 mg/g melkzuur. **Therapeutische indicaties:** Oppervlakkige, niet door micro-organismen veroorzaakte huidaandoeningen (ten einde maskeren hiervan te voorkomen), welke gevoelig zijn voor corticosteroiden, in het bijzonder droge of hyperkeratotische vormen van eczeem van verschillende oorsprong, gelokaliseerde vormen van pruritus, gelokaliseerde vormen van prurigo. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvankelijk tweemaal per dag een niet te dunne laag crème op het aangedane huidgedeelte aanbrengen, na enkele dagen éénmaal per dag. Na verbetering is twee- tot driemaal per week meestal voldoende. Het is niet gewenst de crème in de huid te wrijven. De crème wordt bij het wassen van de behandelde huid of tijdens het baden verwijderd en moet dan opnieuw worden aangebracht. **Contra-indicaties:** Huidaandoeningen veroorzaakt door bacteriële infecties, virusinfecties, schimmel- en gistinfecties, parasitaire infecties, Ulcereuze huidaandoeningen, wonden, bijwerkingen ten gevolge van corticosteroiden, Ichthyosis, juveniele dermatosis plantaris, acne vulgaris, acne rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidatrofie, overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor (één van) de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Niet toepassen op de oogleden wegens de mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva met het risico van het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair cataract en wegens het gevaar voor keratitis herpetica. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor corticosteroiden; het is daarom gewenst aandoeningen van deze gebieden in principe alleen met zwak werkende corticosteroiden, waartoe Calmurid HC behoort, te behandelen. Bij toepassing van corticosteroiden op grote oppervlakken en vooral onder (plastic) occlusie of in huidplooiën dient men bedacht te zijn op een sterk verhoogde absorptie, waardoor de functie van de bijnierschors kan worden geremd. Bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. Bovendien kan bij hen de afscheiding van groeihormonen worden onderdrukt. Het verdient daarom aanbeveling om, wanneer langdurige toepassing noodzakelijk is, regelmatig lengte en gewicht te controleren, alsmede de plasmacortisolspiegel te bepalen. **Zwangerschap en borstvoeding:** **Zwangerschap:** Corticosteroiden passeren de placenta. Bij de mens zijn er tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor teratogene effecten, zoals waargenomen in dierstudies. Bij systemisch gebruik van corticosteroiden zijn, bij hogere doseringen, effecten op de ongeborene/neonaat beschreven. Hoewel de gegevens over cutane toepassing tijdens de zwangerschap bij de mens beperkt zijn, kunnen, gezien de geringe systemische absorptie, zwak en vrij sterk werkende (klasse 1 en 2) corticosteroiden, zoals hydrocortison, kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden toegepast. Het ureum in de crème zorgt er echter voor dat de resorptie van hydrocortison wordt verhoogd. Bij langdurig gebruik, of bij toepassing op grotere of beschadigde huidoppervlakken, kunnen de hierboven beschreven effecten niet worden uitgesloten. Dit dient dan ook slechts op strikte indicatie te gebeuren. **Borstvoeding:** Calmurid HC kan tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt, mits de therapie kortdurend en het middel op kleinere huidoppervlakken wordt toegepast. **Bijwerkingen:** **Huid- en onderhuidaandoeningen** De zuurgraad en de hypertonie van de crème kunnen bij applicatie wat pijn veroorzaken die echter meestal binnen enkele minuten verdwijnt. Het meest frequent komen voor: dunner worden van de epidermis en dermis, periorale dermatitis, striae atrophicae, teleangiëctasieën, neiging tot bloeden. Minder frequent komen voor: depigmentatie, overgaan van psoriasis in psoriasis pustularis, maskeren van parasitaire, fungus- en bacteriële infecties, Zelden komen voor: hypertrichosis, colloïd-milia, erythrosis interfollicularis colli, contactallergie, granuloma gluteale. De kans op lokale bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het product. Gezien de aanwezigheid van ureum, waardoor de resorptie van hydrocortison wordt bevordert, kan vooral bij applicatie onder occlusie (plastic, huidplooiën) en/of langdurig gebruik de kans op lokale bijwerkingen toenemen. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor lokale effecten. **Endocriene aandoeningen** Systemische bijwerkingen ten gevolge van lokale toepassing van corticosteroidpreparaten komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn. Remming van de bijnierschors kan vooral van betekenis zijn bij langdurig gebruik van een product. De kans op systemische effecten is het grootst bij: toepassing onder occlusie, toepassing op grote huidoppervlakken en toepassing bij kinderen (de dunne huid en het relatief grote huidoppervlak maken kinderen zeer gevoelig). **Oogaandoeningen** Zelden komt voor: verhoogde oculaire druk. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** n.v. Galderma Belgilux s.a., B-2870 Puurs – België. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** RVG 06996; UR. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING:** 2 april 2010. **Vergoeding:** volledig vergoed.

Herman Musaph Literatuurprijs

Dames en heren,

Als voorzitter van de jury, die mede bestond uit Guido Nabarro en Tamar Nijsten heb ik de eer om namens de Herman Musaph Stichting, te melden dat dit jaar Sanna Prinsen de Herman Musaph Literatuurprijs heeft gewonnen.

Zij is de eerste auteur van het winnende artikel *Health-Related Quality of Life Assessment in Dermatology: Interpretation of Skindex-29 Scores Using Patient-Based Anchors* dat dit jaar gepubliceerd is in het meest prestigieuze dermatologie tijdschrift *The Journal of Investigative Dermatology*.

Het belangrijkste argument voor Sanna Prinsen is het feit dat ze methodologisch onderzoek heeft verricht wat het hele veld van 'kwaliteit van leven' verder kan helpen. Met behulp van haar onderzoek kunnen de Skindex-29-scores nu beter geïnterpreteerd worden doordat de scores in duidelijke categorieën zijn onder te verdelen. Er is naar de mening van de jury nog steeds een groot tekort aan methodologische studies in het *Quality of life*-veld.

Het artikel maakt deel uit van haar promotieonderzoek *Methodology of health-related quality of life assessment in dermatology*. Een onderzoek dat zij doet onder begeleiding van haar promotors Jan Bos en Mirjam Sprangers (hoogleraar medische psychologie) en haar co-promotors Phyllis Spuls en John de Korte.

Herman Musaph was de eerste die in Nederland systematisch aandacht vroeg voor het raakvlak van dermatologie, psychologie en psychiatrie. Hij noemde het psychodermatologie. Herman Musaph wees in zijn boek *Itching en scratching, psychodynamics in dermatology* uit 1964 al op de psychosociale gevolgen van huidziekten. In die jaren waren de studies vooral gericht op casuïstiek. De huidige generatie heeft door de intrede van de statistiek en de klinische epidemiologie de scope op de relatie tussen een huidziekte en psychische klachten verder verbreed. Een van hen die dat gedaan heeft is Sanne Prinsen.

Sanna heeft in 2001 de HBO-V-opleiding in Utrecht afgerond. Na een korte periode gewerkt te hebben als verpleegkundige op een afdeling kindergeneeskunde kwam zij eerst in dienst van Aventis Pharma BV en later van Pharmanet BV. Bij deze bedrijven



was zij betrokken bij het opzetten en begeleiden van het klinisch onderzoek. In 2006 begon zij met de studie klinische epidemiologie aan de Universiteit van Amsterdam en zij behaalde in 2009 haar Masters.

Vanaf die tijd is Sanna een waardevol lid van het team van de Stichting Aquamarijn die zorginnovatie en wetenschappelijk onderzoek op het gebied van kwaliteit van leven en het patiëntenperspectief in de dermatologie tracht te bevorderen.

De jury heeft grote verwachtingen van Sanna. Het is goed dat wij als dermatologen worden bijgestaan door experts in het vangen en meten van wat er omgaat in de hoofden van onze patiënten

De jury heeft het volste vertrouwen in je creativiteit die nog wat geprikkeld gaat worden met een nieuwe 'deadline'. We hebben namelijk begrepen dat in vervolg op je 'bekroonde publicatie in de JID' inmiddels een tweede manuscript over *cut-off values* bij de Skindex-29 op stapel staat.

We zijn allemaal heel erg verheugd dat Ted Musaph aanwezig is en ik zou daarom graag Ted Musaph willen uitnodigen om de prijs met oorkonde te overhandigen.

Peter Steijlen

PROMOTIE

De behandeling van psoriasis met biologicals. Unieke relevante informatie uit de dagelijkse praktijk.

R.J.B. Driessen

Op 25 oktober j.l. promoveerde Rieke Driessen aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het proefschrift *Effects and side effects of biological treatment for severe psoriasis in daily practice*. Haar promotor was prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en haar co-promotor dr. E.M.G.J. de Jong.

In dit proefschrift worden de uitkomsten van observationele onderzoeken naar de behandeling van patiënten met ernstige psoriasis met biologicals in de dagelijkse praktijk beschreven. De meeste onderzoeksgegevens kwamen voort uit een patiëntenregistratie waarin effectiviteits- en veiligheidsdata ten aanzien van behandeling van psoriasispatiënten met biologicals sinds begin 2005 prospectief verzameld werden. Daarnaast werden er studies verricht naar de economische impact van psoriasis en behandelingen van psoriasis, naar procedures rondom het voorschrijven en aanvragen van biologicals in de dagelijkse praktijk, en naar comorbiditeit bij patiënten met (ernstige) psoriasis.

EFFECTIVITEIT VAN BIOLOGICALS IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Het proefschrift bevat de uitkomsten van onderzoeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van biologicals in de dagelijkse praktijk na respectievelijk één, twee en drie jaar follow-up van patiënten met ernstige psoriasis. De meeste onderzoeksgegevens betreffen etanercept, gevolgd door efalizumab en adalimumab.^{1,3}

Over het algemeen waren biologicals aantoonbaar effectief en ogenschijnlijk veilig bij de behandeling van patiënten met ernstige psoriasis in de dagelijkse praktijk. Van alle patiënten die behandeld werden met etanercept en waarvan effectiviteitsdata tot en met 24 weken behandeling beschikbaar waren bereikte 69% een 50% verbetering van de *Psoriasis Area and*



Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en Rieke Driessen.

Severity Index (PASI 50) na 24 weken. Het percentage patiënten dat een PASI 75 en PASI 90 bereikte was respectievelijk 39% en 18%.³ In tegenstelling tot etanercept was efalizumab slechts effectief bij een klein percentage van alle patiënten. Het percentage uitvalers in de met efalizumab behandelde groep was substantieel, dat wil zeggen 29% na 12 weken, 47% na 24 weken, 62% na ongeveer twee jaar en 71% na ongeveer drie jaar behandeling. Daarnaast waren antilichamen tegen adalimumab geassocieerd met lagere concentraties van adalimumab in het serum, en verminderde effectiviteit of verlies van effectiviteit van het middel.⁴

In eerste instantie leken de effectiviteitsdata ten aanzien van etanercept en efalizumab grofweg vergelijkbaar met de resultaten van *randomized controlled trials*, hoewel er geen directe vergelijking gemaakt kon worden. Echter, naarmate de studiepopulatie in omvang toenam werd duidelijk dat de effectiviteit van biologicals in de dagelijkse praktijk feitelijk lager uitviel dan de effectiviteit van deze middelen in *randomized controlled trials*.

GERAPPORTEERDE BIJWERKINGEN

In alle onderzoeken die verricht werden in het kader van dit proefschrift toonde de behandeling met biologicals een gunstig veiligheidsprofiel gedurende de periode van follow-up. Ernstige bijwerkingen (*adverse events*) kwamen weinig voor. Na twee jaar behandeling rapporteerde 93% van alle patiënten ten minste één bijwerking, die meestal mild van aard was.² Na drie jaar behandeling werden er enkele ernstige bijwerkingen gemeld, namelijk exacerbaties van psoriasis leidend tot ziekenhuisopname, spier- en gewrichtspijnen, basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen, een cerebrovasculair accident, een pneumonie, een infusiereactie, een mammacarcinoom en een oesofaguscarcinoom. Tevens overleden er twee vrouwelijke patiënten aan een acute hartstilstand tijdens behandeling met etanercept.³ Of bijwerkingen gerelateerd waren aan het gebruik van biologicals was over het algemeen moeilijk vast te stellen. Daarnaast is de vergelijking van bijwerkingenfrequenties met andere studies problematisch vanwege verschillen in interpretatie en classificatie van dergelijke events.⁵ In de verrichte studies waren bijwerkingen van dezelfde aard als de bijwerkingen die gezien werden in *randomized controlled trials*.

KOSTEN IN VERGELIJKING MET REGULIERE BEHANDELING

Een onderdeel van het proefschrift betreft een onderzoek naar de economische gevolgen van ernstige psoriasis in de dagelijkse praktijk, voor en na de introductie van biologicals. In dit onderzoek bleken de directe kosten, gerelateerd aan de behandeling van ernstige psoriasis in de dagelijkse praktijk, significant hoger in de periode waarin behandeld werd met biologicals dan in de periode daarvoor. In de periode waarin behandeld werd met biologicals stegen de directe kosten met € 7.566,- per patiënt per jaar ten opzichte van de periode ervoor. Voor zes patiënten uit het cohort resulteerde de behandeling met biologicals in een afname van de directe kosten, aangezien langdurige ziekenhuisopnames hiermee werden voorkomen. De behandeling van psoriasis met biologicals kan dus in bepaalde gevallen een kostenneutraal of kostenbesparend effect hebben, in het bijzonder voor patiënten bij wie langdurige ziekenhuisopnames anders noodzakelijk zijn. Daarnaast ging de behandeling met biologicals gepaard met een grote tevredenheid van patiënten, wat blijkt uit een gemiddelde *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) score van 77,8.⁶

LANDELIJKE AANVRAGEN BIOLOGICALS

Een ander deel van het proefschrift geeft een overzicht van de analyses van data van nationale vergoedingsaanvragen voor biologicals, respectievelijk met als indicatie psoriasis en arthritis psoriatica, zoals deze van 2005 tot 2008 werden ingediend

bij de stichting LABAG (Landelijke Beoordeling Aanvragen Geneesmiddelen). De uitkomsten van beide analyses laten zien dat dermatologen en reumatologen bekend zijn met de vereiste criteria voor vergoeding van biologicals. Van alle eerste behandelingsaanvragen voor psoriasis en arthritis psoriatica werd respectievelijk 94,5% en 94,6% goedgekeurd door het LABAG. Ondertussen werden biologicals slechts voor een klein percentage van alle patiënten voorgeschreven. In januari van 2008 werd slechts 0,4% van de Nederlandse patiënten met psoriasis behandeld met etanercept of efalizumab.^{7,8}

DISCUSSIE

Uit het proefschrift is gebleken dat biologicals een effectieve en ogenschijnlijk veilige behandeling zijn voor psoriasispatiënten. Deze effectiviteitscijfers uit de dagelijkse praktijk zijn echter lager dan de cijfers uit gecontroleerde onderzoeken.

De reden voor de lagere effectiviteit van biologicals in de dagelijkse praktijk vergeleken met *randomized controlled trials* kon in de studies die gedaan werden in het kader van dit onderzoeksproject niet exact worden vastgesteld. Multipelen factoren, gerelateerd aan de patiënt, de arts (of onderzoeker) en het geneesmiddel, spelen mogelijk een rol hierbij. Uit de driejaarsanalyse bleek de invloed van patiëntkarakteristieken (zoals baseline PASI, body mass index, het aantal systemische behandelingen in het verleden en de duur van de psoriasis) op de respons op behandeling met biologicals beperkt, hoewel de onderzoeksgroep te klein was om subtiele trends vast te kunnen stellen.³ Daarnaast beïnvloedden frequent toegepaste klinische strategieën, zoals onderbreking van de behandeling, dosisaanpassingen en combinatiebehandelingen de uitkomsten van behandeling van psoriasispatiënten met biologicals in de dagelijkse praktijk.²

In de verrichte studies waren bijwerkingen van dezelfde aard als de bijwerkingen die gezien werden in *randomized controlled trials*. Het zou desondanks zinvol zijn om een controlegroep te hebben, samengesteld uit gezonde individuen, psoriasispatiënten met systemische therapieën anders dan biologicals, of patiënten met ziektes anders dan psoriasis die behandeld worden met een biological. Confounders beïnvloeden mogelijk niet alleen de effectiviteitscijfers, maar ook de uitkomsten ten aanzien van de veiligheid van de behandeling.

Hoewel de behandeling met biologicals van patiënten met ernstige psoriasis veilig leek te zijn op de korte termijn zijn langetermijnveiligheidsgegevens over biologicals schaars, en zijn langetermijnveiligheidsgegevens over deze behandelingen voor psoriasis in de dagelijkse praktijk überhaupt niet beschikbaar. In het kader van de geneesmiddelenbewaking is het derhalve van groot belang om alle door patiënten gerapporteerde bijwerkingen te documenteren, en liefst te melden bij instanties zoals het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Patiëntenregistries zijn in dit kader onmisbaar.

LITERATUUR

1. Berends MA, Driessen RJ, Langewouters AM, et al. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J.Dermatol.Treat.* 2007;18:76-83.
2. Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, et al. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br.J.Dermatol.* 2008;158:1098-106.
3. Driessen RJ, Boezeman JB, Kerkhof PC van de, et al. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br.J.Dermatol.* 2009;160:670-5.
4. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2010;146:127-32.

5. Richesson RL, Fung KW, Krischer JP. Heterogeneous but "standard" coding systems for adverse events: Issues in achieving interoperability between apples and oranges. *Contemp.Clin.Trials.* 2008;29:635-45.
6. Driessen RJ, Bisschops LA, Adang EM, et al. The economic impact of high-need psoriasis in daily clinical practice before and after the introduction of biologics. *Br.J.Dermatol.* 2010.
7. Driessen RJ, Jong EM de, Rie MA de, et al. Analysis of 3-year national reimbursement application data on etanercept and efalizumab for psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 2008;159:760-1.
8. Driessen RJ, Jong EM de, Salemink GW, et al. Analysis of 4-year Dutch reimbursement application data of biological therapies for psoriatic arthritis. *Rheumatology. (Oxford)* 2010;49:588-91.

Verkort productinformatie Humira® (16 september 2008). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. Indicaties: Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. Artritis psoriatica Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangestaan dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijke functioneren verbetert. Spondylitis ankylopoetica Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of een immunosuppressivum, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor indicatiebehandeling zou Humira® in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden. Humira® kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Psoriasis Humira is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Waarschuwingen: Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet tot de infectie onder controle is. Er blijkt een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties, waaronder pneumonie, nierbekkenontsteking, sepsische artritis en sepsis, bij patiënten die Humira® gebruiken. In geval van vermoede latente tuberculose dient antituberculose therapie te worden gestart voor de start van de Humira®-behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculose therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Bij tekenen van aanhoudende/atypische symptomen van infecties of algemene zwakte, moet rekening gehouden worden met opportunistische condities. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwezigheid voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alz patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedstasis. Stopzetten van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse III) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupsachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira met anakinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (z. 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijwerkingen: Zeer vaak (>1/10) komen voor: injectieplaatsreacties. Vaak (>1/100, <1/10): duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen, hoest, nasofaryngeale pijn, diarree, buikpijn, stomatitis en monculcure, misselijkheid, uitslag, pruritus, skeletpijn, lage lichtegevoeligheid, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfectie, pyrexie, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen. Soms (>1/1000, <1/100) komen voor: verhoogd bloedcreatininefosfatasen, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen, artrose, tachycardie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose, lymfopenie, syncope, migraine, tremor, slaapstoornissen, visusstoornis, stoornissen in het gevoel van het oog, infectie, irritatie of ontsteking van het oog, oorproblemen, astma, dyspneu, dystonie, neusverstopping, rectale bloeding, braken, dyspepsie, opgezette buik, verstopping, hematurie, nierfunctiestoornissen, blaas- en urinewegsymptomen, urticaria, psoriasis, ecchymose en toegenomen blauwe plekken, purpura, dermatitis en eczeem, haaruitval, hypokaliëmie, toegenomen lipiden, verstoorde eetlust, hyperurikemie, opportunistische infecties, sepsis, abces, gewrichtsontsteking, huidinfectie, oppervlakkige schimmelinfecties, toevallige wondontsteking, verslechterde genezing, benigne hudepitheliom, hypertensie, blozen, hematoom, pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening, systemische lupus erythematosus, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, stoornissen in de menstruatiecyclus en uterine bloedsstroomissen, stemmingswisselingen, angst. Zelden (<1/10.000, <1/1000) komen voor: hartstilstand, kransslagaderinsufficiëntie, angina pectoris, pericardieffusie, congestief hartfalen, palpaties, pancytopenie, purpura die verband houdt met idiopathische trombocytopenie, multiple sclerose, gelatinsparalyse, panofthalme, iritis, glaucoom, gehoerverlies, tinnitus, longoedeem, faryngeaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis, pancreatitis, darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis, gastritis, proteinurie, nierpijn, erythema multiforme, panniculitis, rhabdomyolyse, schildklier-aandoening, hypercalcämie, fasciitis necroticans, virale meningitis, diverticulitis, wondinfectie, lymfom, orgaanmorfie, maligne melanoom, plaveiselcecarcinoom van de huid, bloedvatafsluiting, aortastenose, tromboflebitis, aneurysma aortae, seruziekte, hoekroos, levermerose, hepatitis, leververvetting, cholelithiasis, verhoogd bilirubine in het bloed. Verder zijn gemeld: darmperforatie, reschivatie van hepatitis B, demyelinitis (waaronder optische zenuwontsteking en syndroom van Guillain-Barré), interstitiële longziekte, inclusief longfibrose, cutaneuze vasculitis, anafylaxie, hepatosplenisch T-cellymfom. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. Farmacotherapeutische groep: selectieve immunosuppressiva. Afleverstatus: U.R. Registratienummers: EU/1/03/256/001-10 Vergoeding: Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis. Registratiehouder: Abbott Laboratories Ltd. Queenborough, Kent ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Sinusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.



Nieuwe samenvattingskaart Diagnostiek en Behandeling van Seksueel Overdraagbare Aandoeningen 2011 van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie

Dhr. prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog (namens de domeingroep SOA van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie)

Infectieziekten GGD Amsterdam, SOA Polikliniek, Postbus 2200, 1000 CE Amsterdam tevens Academisch Medisch Centrum, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, E-mailadres: h.j.devries@amc.nl.

Dhr. prof. dr. G.J.J. van Doornum (namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie), Erasmus MC, Rotterdam.

Dhr. dr. J.E.A.M. van Bergen, huisarts-epidemioloog, Soa Aids Nederland / CIB-RIVM.

Dit nieuwe overzicht is samengesteld door de domeingroep SOA van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie (NVDV) en in nauwe samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM) en Soa Aids Nederland. De belangrijkste wijzigingen in de 2011-versie ten opzichte van voorgaande versie zijn:

1. Ceftriaxon intramusculair (IM) wordt bij infecties met *Neisseria gonorrhoeae* (NG) nadrukkelijk als eerstekeustherapie geadviseerd. De standaarddosering ceftriaxon is verhoogd naar 500 mg om dreigende derdegeneratiecefalosporineresistentie het hoofd te bieden.¹ Cefotaxim als tweedekeusantibioticum komt te vervallen in verband met het ongunstiger farmacokinetisch profiel. Voor ciprofloxacine is alleen nog plaats in de behandeling van gonorrhoe bij bewezen gevoeligheid door middel van een antibiogram op geleide van een kweek. Het percentage ciprofloxacineresistentie is in 2008 gestegen tot 42%.²
2. Azitromycine is bij infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT) de voorkeursbehandeling, tenzij er sprake is van een CT-proctitis. Bij CT-proctitis heeft doxycycline de voorkeur gedurende één week of gedurende drie weken indien sprake is van LGV-proctitis. Bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) met een bewezen anale CT-infectie wordt geadviseerd het CT-serovar te typeren om een LGV-infectie (Serovar L) uit te sluiten.
3. Na de behandeling van een bewezen urogenitale CT-infectie is geen controletest (test of cure) nodig tenzij niet behandeld is met een van de voorkeursmiddelen (azitromycine of doxycycline). Onder personen met een bewezen urogenitale CT-infectie worden frequent re-infecties vastgesteld binnen één jaar na de behandeling.^{3,5} Daarom wordt geadviseerd opnieuw een CT-test aan te bieden indien een patiënt met een eerdere positieve CT-test retour komt binnen twaalf maanden.

4. Niet-specifieke urethritis (NSU, i.e. klinisch verdachte, of licht-microscopisch aangetoonde urethritis waarbij CT en/of NG (nog) niet zijn vastgesteld), is geschaard onder de sectie syndroomdiagnose en valt niet meer onder de pathogeenspecifieke diagnoses.
5. Onderzoek van de liquor cerebrospinalis dient te worden overwogen bij syfilis en hiv-infectie.⁶ Omdat er gebrek is aan evidence-based studies, onderzoeken elkaar deels tegenspreken en het debat hieromtrent voortgaat, wordt geadviseerd contact op te nemen met een ter zake deskundig dermatoveneeroloog /soa-polikliniek. Naar verwachting zal in de loop van 2011-2012 een nieuwe multidisciplinaire tweedelijns richtlijn Soa dit punt opnieuw adresseren.

Meer informatie kunt u vinden op : http://www.soaaidspersonals.nl/medische_richtlijnen/nvdv

LITERATUUR

1. Vries HJ de, Helm JJ van der, Schim van der Loeff MF, Dam AP van. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, the Netherlands. *Euro Surveill* 2009;14(37). pii: 19330.
2. Koedijk FD, Veen MG van, Neeling AJ de, Linde GB, Sande MA van der. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. *Sex Transm Infect* 2010;86(1):41-5. Epub 2009 Aug 24.
3. Kjaer HO, Dimcevski G, Hoff G, Olesen F, Ostergaard L. Recurrence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection evaluated by mailed samples obtained at home: 24 weeks' prospective follow up study. *Sex Transm Infect* 2000;76(3):169-72.
4. Veldhuijzen IK, Bergen JE van, Götz HM, Hoebe CJ, Morré SA, Richardus JH; PILOT CT Study Group. Reinfections, persistent infections, and new infections after general population screening for *Chlamydia trachomatis* infection in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2005;32(10):599-604.
5. Whittington WL, Kent C, Kissinger P, Oh MK, Fortenberry JD, Hillis SE, et al. Determinants of persistent and recurrent *Chlamydia trachomatis* infection in young women: results of a multicenter cohort study. *Sex Transm Dis* 2001;28(2):117-23.
6. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurological symptoms. *Clin Infect Dis* 2009;48(6):816-21. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1491.