

02 Volume 22 | nummer 02 | februari 2012

17 februari 2012

323^e Wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Engels Grandcafé Restaurant Zalen, Rotterdam

Gastredacteur

Dr. H.B. Thio

NVDV



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

DERMATOLOGIE & VENERELOGIE

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

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. W.P. Arnold, hoofdredacteur

ARTIKELEN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. A.Y. Goedkoop, dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

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 TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

Dr. W.P. Arnold, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@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

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.
Buitenland € 315,- 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

VOORWOORD

PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING 64

ROUPEBESCHRIJVING 66

ARTIKELEN

Bloedige veneuze drukmeting en compartimentdrukmeting	67
Summer ulceration	72
Evidence-based endoveneuze behandelingen	74
Een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van drie meest uitgevoerde varicesbehandelingen, resultaten na één jaar	78
Zes theedoeken – herhaalde bloedingen bij pulserende varices...	84
Behandeling van lentigo maligna	87
Field cancerization, een therapeutische uitdaging	90
Een vetbult?	92
Epidemiologie van het basaalcelcarcinoom in Nederland	96
Geen BCC toch Mohs: Bijzondere indicaties voor Mohs micrografische chirurgie	102
Psoriasis en atopisch eczeem	107
De voorsprong van atopie	109
De effectiviteit van fumaraten buiten psoriasis	114
Psoriasispatiënten die onvoldoende reageren op biologicals: switchen of combineren?	117
Paradoxe palmoplantaire pustulosis veroorzaakt door etanercept voor hidradenitis suppurativa	124

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Veronique Janssens
Dit olieverfschilderij op doek maakte ik naar een foto na een reis in 2010 in de Rocky Mountains.
Dit avondlijke beeld raakte mij, bij het buitenrijden van Boulder, de universiteitsstad van Denver.
Denver is een prachtige stad die op duizend meter hoogte ligt, waaraan mogelijk de bijzondere luchten die je daar kan zien te wijten zijn.

*Thema voor 2012: kunstwerken door dermatologen.
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?
Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl*

VOORWOORD

Met veel plezier heet ik u namens de gehele afdeling Dermatologie en Venereologie van het Erasmus MC van harte welkom op de 323^e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op vrijdag 17 februari 2012.

Wij hebben het programma gecomponeerd rond de drie door de afdeling gekozen speerpunten. Dit zijn speerpunten waar de afdeling in wil excelleren en dit ook vooral op translationele wijze. Zo besteden wij in het bijzonder aandacht aan de inflammatoire dermatologie en daarbinnen weer in het bijzonder aan psoriasis, de flebologie in het bijzonder de ernstig verstoorde veneuze hemodynamiek en in de oncologie in het bijzonder non-melanoma huidkanker. Dit translationele karakter willen wij ook weergeven in de presentaties die we voor u georganiseerd hebben.

Uiteraard is het een vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zodat wij ruim aandacht zullen besteden aan de huishoudelijke vergadering van onze vereniging. Verder zullen wij van de gelegenheid gebruikmaken

om de Nederlandse dermatoloog de kans te bieden om afscheid te nemen van Johan van der Stek die al enkele jaren geleden de pensioengerechtigde leeftijd bereikt heeft maar op 1 maart afscheid neemt als hoffotograaf van de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC.

Het organiseren van een dag als deze is een complexe gebeurtenis welke alleen mogelijk is met hulp van velen. Naast de medewerkers van de afdeling Dermatologie is het vooral ook de intensieve samenwerking met de afdeling Pathologie en in het bijzonder mevrouw Senada Koljenovic, de heer Vincent Noordhoek-Hegt en de heer Jan den Hollander die een structurele bijdrage leveren aan ons zorgproduct.

Ook de sponsors dank ik voor hun bijdrage om deze dag mogelijk te maken. Ik vertouw erop dat u een plezierige dermatologiedag in Rotterdam zult beleven.

Prof. dr. H.A.M. Neumann

SPONSORS

Abbott Immunology
Astellas Pharma BV
Doove Medical
Fagron BV
La Roche-Posay
Leo Pharma BV
Medi NL
Spruyt Hillen
Teva Nederland BV
Tobrix
Trango Medicals



De aios van de afdeling Dermatologie en Venereologie.

1. Mw. dr. R.R. v.d. Bos
2. Mw. drs. K. de Vries
3. Mw. drs. P. Dikrama
4. Mw. dr. E. Rácz
5. Mw. drs. S.W.I. Reeder
6. Drs. E.M. Baerveldt
7. Mw. drs. M. El Seady-Rol
8. Mw. drs. C. Demmendal
9. Mw. drs. K.G.M.E. Broekhof
10. Mw. drs. W. Bos
11. Mw. drs. W.J. Koeyers
12. Mw. drs. A. Biemans
13. Mw. dr. P. Smit
14. Drs. R. Waalboer
15. Drs. R.J.T. van der Leest
16. Mw. drs. S. Tellings

17. Mw. drs. S.C. Flohil
18. Mw. drs. H. Bouten
19. Drs. L.C.C. Wijne

Niet op de foto:

20. Mw. drs. L.K. Engels
21. Mw. drs. I.S. Ferket
22. Drs. E. Hajdarbegovic
23. Mw. drs. E. Lanjouw
24. Mw. drs. L. de Ruiten
25. Mw. drs. M. Sprockel
26. Mw. drs. M. v.d. Vegt
27. Mw. dr. M. Wakkee
28. Mw. drs. C.Y. Wong
29. Drs. H.H. v.d. Zee



PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE VRIJDAG 17 FEBRUARI 2012

LOCATIE

Engels Grandcafé Restaurant Zalen
Groothandelsgebouw
Stationsplein 45
3013 AK Rotterdam

VRIJDAG 17 FEBRUARI 2012

09.00 – 09.30 uur

Ontvangst en koffie

09.30 – 09.35 uur

Opening

09.35 – 11.05 uur

FLEBOLOGIE (VOORZITTER: DR. T.E.C. NIJSTEN)

Bloedige veneuze drukmeting en compartimentdrukmeting

mw. drs. S.W.I. Reeder

Summer ulceration

mw. drs. M.P. El Seady-Rol

Evidence-based endoveneuze behandelingen

mw. dr. R.R. van den Bos

Eerste resultaten MAGNA-trial

mw. drs. A.A.M. Biemans

Zes theedoeken – herhaalde bloedingen bij pulserende varices

mw. drs. L.K. Engels

Petje op, petje af, flebo-stellingen

mw. dr. R.R. van den Bos en mw. prof. dr. M.G.R. de Maeseneer

11.05 – 11.30 uur

Thee en koffiepauze

11.30 – 12.30 uur

NVDV algemene ledenvergadering

12.30 – 13.30 uur

Dejeuner

13.30 – 15.00 uur

**ONCOLOGIE 'EEN ROTTERDAMS ONCOLOGISCHE PALET' (VOORZITTER:
MW. MR. DR. E.R.M. DE HAAS)**

Behandeling van lentigo maligna

mw. drs. K. de Vries

Field cancerization, een therapeutische uitdaging

mw. drs. C. Demmendal.

Een vetbult?

mw. drs. W.J. Koeyers

Epidemiologie van het basaalcelcarcinoom in Nederland

mw. drs. S.C. Flohil

Geen BCC toch Mohs

mw. drs. P. Dikrama

Petje op, petje af, AK/PCC-stellingen

mw. W. Bos en mw. mr. dr. E.R.M. de Haas

14.59 – 15.00 uur
15.00 – 15.30 uur

Afsluiting oncologie
Thee en koffie

15.30 – 17.00 uur

DERMIMIDS (VOORZITTER: DR. H.B. THIO)

Psoriasis en atopisch eczeem
drs. R. Waalboer Spuij

De voorsprong van atopie
drs. E. Hajdarbegovic

De effectiviteit van fumaraten buiten psoriasis
mw. drs. M. van der Vegt

Psoriasispatiënten die onvoldoende reageren op biologicals: switchen of combineren?
mw. dr. E. Rácz

**Effecten van ustekinumab op niet-aangedane psoriasishuid:
reductie van psoriasisgerelateerde genexpressie zonder verstoring van de antimicrobiële respons**
drs. E.M. Baerveldt

**Paradoxe palmoplantaire pustulosis veroorzaakt door etanercept voor hidradenitis
suppurativa**
dr. H.H. v.d. Zee

Petje op, petje af, psoriasisstellingen
mw. drs. P. Dikrama en dr. H.B. Thio

16.55 – 17.05 uur
17.05 – 18.00 uur

Afsluiting met voorstellen en bedanken alle aios
Cocktailhour

ROUTEBESCHRIJVING

ROUTEBESCHRIJVING ENGELS ROTTERDAM PER AUTO**1. VANUIT RICHTING AMSTERDAM/ DEN HAAG A13**

- VANUIT AMSTERDAM SCHIPHOL/DEN HAAG
- A4/E19 VOLG AANWIJZINGEN LEIDEN/
- BIJ KLEINPOLDERPLEIN BORDEN CENTRUM VOLGEN
- BIJ 1^{STE} VERKEERSLICHTEN SLAAT U RECHTS AF (LANGS BLIJDDORP)
- NA HET VIADUCT 1^{STE} VERKEERSLICHT LINKSAF
- BIJ HET VOLGENDE VERKEERSLICHT RIJDT U RECHTDOOR
- VERVOLGENS NEEMT U DE EERSTE ZIJSTRAAT AAN UW LINKERHAND (DE CONRADSTRAAT).
- DE INGANG VAN DE PARKEERGARAGE P1 ENGELS ZIET U AAN UW RECHTERHAND.

2. VANUIT ZESTIENHOVEN (LUCHTHAVEN ROTTERDAM)

- KOMENDE VANAF DE LUCHTHAVEN SLAAT U RECHTSAF
- VERVOLGENS GAAT U BIJ DE VERKEERSLICHTEN LINKSAF
- HIERNA DRAAIT U HET 2^{DE} VERKEERSLICHT RECHTS IN DE RICHTING VAN ROTTERDAM/UTRECHT/HOEK V. HOLLAND
- U RIJDT NU OP HET KLEINPOLDERPLEIN AAN, VOOR VERVOLG ZIE 1

3. VANUIT RICHTING GOUDA/UTRECHT A20

- U NEEMT AFSLAG ROTTERDAM CENTRUM/ SCHIEBROEK
- U VOLGT DE BORDEN RICHTING CENTRUM VIA DE SCHIEKADE TOT AAN DE ROTONDE (HOFFPLEIN)
- HIER GAAT U RECHTSAF DE WEENA OP.
- VERVOLGENS GAAT U ONDER HET VIADUCT DOOR.
- HIERNA DE EERSTE ZIJSTRAAT RECHTS (DE CONRADSTRAAT).
- DE INGANG VAN DE PARKEERGARAGE P1 ENGELS ZIET U AAN UW RECHTERHAND.

4. VANUIT DE RICHTING HOEK VAN HOLLAND/SCHIEDAM A20

- VANAF KLEINPOLDERPLEIN VOLGT U DE BORDEN CENTRUM
- ZIE VERDER ROUTE 1

5. VANUIT DE RICHTING DORDRECHT/ BRED A16

- VOOR DE VAN BRIENENOORDBRUG VOLGT U DE BORDEN CENTRUM/ CAPELLE A/D IJSSEL
- NA DE VAN BRIENENOORDBRUG VOLGT U DE BORDEN CENTRUM
- BIJ DE HOPPLEIN-ROTONDE RIJDT U RICHTING WEENA/CENTRAAL STATION
- U GAAT ONDER HET VIADUCT DOOR
- DAN NEEMT U DE 1^{STE} STRAAT AAN UW RECHTERHAND (DE CONRADSTRAAT)
- DE INGANG VAN DE PARKEERGARAGE P1 ENGELS ZIET U AAN UW RECHTERHAND.

6. VANUIT RICHTING ROOSENDAAL/ZIEKRIKZEE A29

- EERST HOUDT U ZUIDPLEIN/AHOY AAN
- NA HET 2^{DE} VERKEERSLICHT VOLGT U BORDEN MAASTUNNEL/CENTRUM
- VANUIT DE TUNNEL ONDER EEN AANTAL VIADUCTEN DOOR
- HIERNA HET 2^{DE} VERKEERSLICHT RECHTS
- DAN DE 1^{STE} STRAAT LINKS (DE CONRADSTRAAT)
- DE INGANG VAN DE PARKEERGARAGE P1 ENGELS ZIET U AAN UW RECHTERHAND.

BEWAAKT PARKEREN BIJ ENGELS

P1: IN DE KELDER VAN HET GROOTHANDELSGEBOUW;

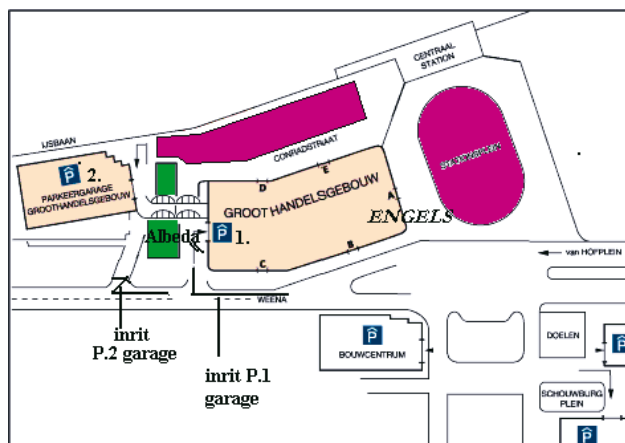
DE PARKEERGARAGE ENGELS/GROOTHANDELSGEBOUW VOOR CA. 175 AUTO'S À € 2,50 PER UUR/PER AUTO

BEWAAKT PARKEREN IN DE DIRECTE OMGEVING

P2: PARKEERGARAGE GROOTHANDELSGEBOUW, À € 2,00 PER UUR/PER AUTO

UITSTEKENDE BEREIKBAAR PER TREIN, TRAM, METRO EN BUS

ENGELS IS DOOR DE GUNSTIGE LIGGING (100 M. VAN CS ROTTERDAM) VANUIT ALLE DELEN VAN HET LAND UITSTEKENDE BEREIKBAAR PER TREIN. DOOR DE KORTE REISTIJDEN, ZEKER OP MIDDELLANGE EN LANGE AFSTANDEN IS DE TREIN EEN EFFICIËNT EN VEILIG ALTERNATIEF. ZONDER LAST VAN FILES KOMT U OP TIJD AAN. U STAPT HET CENTRAAL STATION VAN ROTTERDAM UIT, WAAR U AAN UW RECHTERHAND HET GROOTHANDELSGEBOUW ZIET. OP DE HOEK VAN HET STATIONSPLEIN EN HET WEENA ZIET U ENGELS.



ARTIKELLEN

Bloedige veneuze drukmeting en compartimentdrukmeting

S.W.I. Reeder¹, H.A.M. Neumann², M.G.R. de Maeseneer³

- ¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam
- ³ Vaatchirurg, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

S.W.I. Reeder

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Kamer: Gk-315

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: s.reeder@erasmusmc.nl

BLOEDIGE VENEUZE DRUKMETING

Inleiding

Het kenmerk van chronische veneuze insufficiëntie (CVI) is een verhoogde ambulante veneuze druk. Om CVI in maat en getal uit te drukken, is het bepalen van de exacte waarde van de ambulante veneuze druk zeer waardevol.¹ Ondanks dat het onderzoek nooit volledig gestandaardiseerd is, is de bloedige veneuze drukmeting hiervoor tot op heden de gouden standaard.²⁻⁶

Von Recklinghausen was aan het begin van de 20e eeuw al in staat om veneuze druk te meten. Hij werd gevolgd door Roulson (1911) en Beecher (1936).⁷⁻⁸ De laatstgenoemden introduceerden het comprimeren van het oppervlakkige veneuze systeem om te kunnen onderscheiden tussen oppervlakkige en diepe veneuze insufficiëntie. Barber en Shatara ontwikkelden in 1925 de techniek die tegenwoordig nog altijd wordt gebruikt.⁹ Zowel McPheeters en Rice als Pollack en Wood toonden aan dat veneuze druk daalt tijdens loopbewegingen.¹⁰⁻¹¹ Seiro ontdekte dat de veneuze drukdaling tijdens lopen geringer is bij patiënten met varices in vergelijking met gezonde individuen.¹² Arnoldi bewees de overeenkomst tussen de druk in het oppervlakkige en diepe veneuze systeem.¹³ In Nederland is veel onderzoek verricht door de Nijmeegse groep, waarbij relaties werden gevonden tussen de kuitspierpompfunctie en veneuze

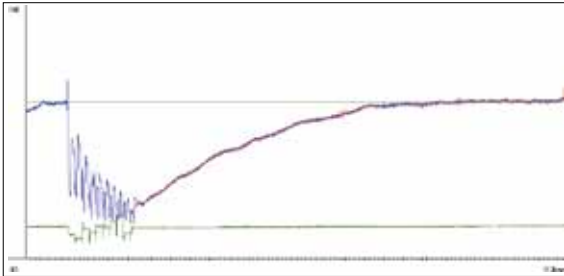
druk.⁵ Daar werden eveneens niet-invasieve, plethysmografische technieken ontwikkeld om de veneuze druk te meten.¹⁴

Techniek

Met een vlindernaald of infuusnaald (22G) wordt een dorsale voetvene aangeprikt. Als de naald goed gepositioneerd is, wordt deze gefixeerd als een infuusnaald. Vervolgens wordt een driewegkraan aangebracht en wordt het systeem aangesloten op gehepariniseerde infuusvloeistof (NaCl 0,9%). Dit voorkomt verstopping in de naald. Het andere deel van het driewegsysteem wordt verbonden met een elektronische druktransducer met behulp van een drukslang. Het is belangrijk voor de nulijking dat de elektronische druktransducer op dezelfde hoogte wordt gefixeerd als de vlinder- of infuusnaald. De elektronische druktransducer wordt verbonden met registratieapparatuur, die weer wordt aangesloten op een computer met onderzoeksspecifieke software. Vervolgens moet dit systeem worden geijkt voor druktoename. Als de driewegkraan wordt omgezet, heeft de druktransducer direct contact met het oppervlakkige veneuze systeem. Wanneer de patiënt gaat staan, kan in die positie de staande veneuze druk wordt afgelezen (figuur 1). De patiënt gaat nu op de tenen staan en laat zich dan weer op de hele voet zakken. Deze 'tiptoe'-oefening wordt tien keer uitgevoerd in vijftien seconden. Een stopwatch kan worden gebruikt om het tempo aan te geven. Tijdens deze bewegingen worden de spierpompen geactiveerd, waardoor de veneuze druk daalt. Deze drukdaling wordt geregistreerd en aan het einde van de oefening kan de ambulante veneuze druk worden afgelezen. Vervolgens staat de patiënt stil tot de uitgangswaarde weer is bereikt. De hiervoor benodigde tijd is gedefinieerd als de veneuze hervullingstijd (figuur 2). De 'tiptoe'-oefening wordt twee keer uitgevoerd, waarna de patiënt vanuit staande positie tien kniebuigingen maakt in vijftien seconden. Deze oefening wordt verder conform de 'tiptoe'-oefening uitgevoerd. De gehele procedure kan worden herhaald met occlusie van het oppervlakkige veneuze systeem door middel van een tourniquet. Eerst gebeurt dit aan het bovenbeen en vervolgens nog eens onder de knie. Zo worden de staande veneuze druk I (zonder occlusie), de ambulante veneuze druk II (met



Figuur 1. Een foto uit de oude doos van de opstelling van de bloedige veneuze drukmeting. In essentie ziet de huidige opstelling er hetzelfde uit, maar in plaats van een schrijver wordt tegenwoordig een laptop gebruikt.



Figuur 2. Normale veneuze drukmeting en compartimentdrukmeting.

SVP = staande veneuze druk, AVP = ambulante veneuze druk: de primaire uitkomstmaat van de bloedige veneuze drukmeting. ACP = compartimentdruk in het voorste compartiment van het onderbeen (m. tibialis anterior).

T_{90} = 90% van de veneuze hervullingstijd: de secundaire uitkomstmaat van de bloedige veneuze drukmeting.

T_{100} = 100% van de veneuze hervullingstijd.

occlusie van de v. saphena magna), de ambulante veneuze druk III (met occlusie distaal) en de veneuze hervullingstijd verkregen.

De veneuze drukmeting is in theorie temperatuurafhankelijk. De veneuze hervullingstijd wordt meer beïnvloed door de omgevingstemperatuur dan door de veneuze druk zelf. Kuiper vond geen significante invloed van de omgevingstemperatuur binnen de normale spreiding in de onderzoekruimte.¹⁵

Interpretatie

Wanneer de patiënt in liggende positie is, zal de veneuze druk tussen de 5 en 10 mmHg bedragen. Bij een patiënt in staande positie wordt de veneuze druk bepaald door de hydrostatische druk. Wanneer de patiënt rechtop staat, zullen de veneuze kleppen ondanks het autonome ritme de bloedkolom niet verdelen waardoor de hydrostatische staande druk wordt bepaald door de afstand van het rechteratrium tot aan het meetpunt (de voet). De staande druk is dus afhankelijk van de lichaamslengte van de patiënt. Deze waarde ligt tussen 80 en 100 mmHg voor de gemiddelde Europeaan. Tijdens bewegen zal door voornamelijk de activatie van de (kuit)spierpomp het veneuze volume naar proximaal

verplaatst worden met als logisch gevolg drukdaling. Tijdens de oefeningen moet de druk tot minstens 40 mmHg dalen – of, volgens sommige auteurs, minimaal 50% van de staande veneuze druk bereiken. Volledig gezonde personen zullen doorgaans een ambulante veneuze druk bereiken van ongeveer 20 mmHg. De veneuze hervullingstijd dient meer dan 25 seconden te bedragen. Een veneuze hervullingstijd van minder dan twintig seconden is altijd afwijkend. Over waarden tussen 20 en 25 seconden kunnen beter geen uitspraken worden gedaan. Hoewel de veneuze drukmeting de gouden standaard is, is deze techniek nooit volledig gestandaardiseerd. Aanbevolen wordt de interpretatie te hanteren welke in tabel 1 vermeld staat.

	Ambulante veneuze druk (mmHg)	Veneuze hervullingstijd (sec)*
Normaal	10-30	> 25
Licht gestoord	30-45	
Ernstig gestoord	> 45	< 20

Tabel 1 Interpretatie van ambulante veneuze druk en veneuze hervullingstijd.

* = Geen duidelijke uitspraken kunnen worden gedaan over waarden tussen 20 en 25 seconden. Men dient dan de ambulante veneuze druk te gebruiken om de ernst van de veneuze hypertensie te bepalen.

COMPARTIMENTDRUKMETING

Inleiding

Het chronisch veneus compartimentsyndroom is een ziektecomplex dat kan optreden bij patiënten met ernstige CVI of een posttrombotisch syndroom. Het compartimentsyndroom ontwikkelt zich bij deze patiënten secundair aan de veneuze insufficiëntie en zorgt ervoor dat een veneus ulcus cruris moeizamer geneest en sneller recidiveert. Het chronisch veneus compartimentsyndroom wordt gekenmerkt door pijn, een subjectief gevoel van zwelling en beperking van spierfunctie al dan niet met dysesthesie in het gebied van de laatste tak van de diepe n. peroneus (bovenzijde van de voorvoet, het gebied tussen de eerste en tweede straal).¹⁶

De intracompartimentale drukken kunnen met behulp van diverse technieken worden gemeten, waaronder de naaldmanometer, wick catheter, slit catheter, microcapillaire infusie en microtip-drukmethoden.¹⁷⁻¹⁹ Enige ervaring en expertise zijn nodig om deze methoden te kunnen toepassen. De slit catheter-methode is een betrouwbare techniek, die ook kan worden gebruikt om het effect van behandeling te evalueren. Hoewel de techniek eenvoudig is, bestaat er geen consensus over de drempelwaarde waarbij fasciëctomie of fasciotomie is geïndiceerd.²⁰ Onze ervaring is dat een patiënt met een enkelzijdig posttrombotisch syndroom een staande voorste compartimentdruk kan hebben van 35 mmHg in het posttrombotische been ten opzichte van een druk van 25 mmHg in het gezonde been, terwijl een andere

patiënt een staande voorste compartimentdruk van 40 mmHg heeft zonder klachten.

Techniek

De *slit catheter*-methode is een eenvoudige techniek die we in de dagelijkse praktijk gebruiken om de druk in het voorste compartiment te bepalen. Een anestheticum (circa 2 cc) wordt gebruikt om huid, subcutaan weefsel en fascie (van de m. tibialis anterior) te verdoven. De fascie wordt aangeprikt onder een hoek van 30° met de lange as van het been. De katheterhuls wordt teruggetrokken nadat de naald direct in de spierbuik van de m. tibialis anterior is ingebracht. De katheter wordt aangesloten op een druktransducer en gevuld met NaCl 0,9%, zodat geen luchtbellen in het systeem aanwezig zijn. Tape wordt gebruikt om de katheter in positie te houden en de transducer wordt ook geplaatst op het onderbeen van de patiënt.¹⁶ De transducer wordt indirect verbonden aan een laptop die geprogrammeerd is om de druk in het voorste compartiment te meten. Voor de meting start, wordt de katheter voor nul gekalibreerd. Druk wordt met de patiënt in liggende positie in rust gemeten, waarna de patiënt gaat staan en de staande rustdruk gemeten kan worden. Vervolgens wordt de druk gemeten vóór, tijdens en na 10 'tiptoe'-bewegingen (tweemaal) en tien kniebuigingen. Uiteindelijk gaat de patiënt weer liggen en wordt de meting van de compartimentdrukmeting met de patiënt in liggende positie herhaald. De staande druk is het gemiddelde van twee metingen. Beide benen worden gemeten om de resultaten te vergelijken en de klachten van de patiënt te relateren aan de drukken in het voorste compartiment.

INDICATIES

Sinds de introductie van veneus duplexonderzoek is de bloedige veneuze drukmeting grotendeels verdwenen uit de dagelijkse flebologische praktijk. Hoewel reflux ermee kan worden vastgesteld, is veneus duplexonderzoek in tegenstelling tot de bloedige veneuze drukmeting geen functionele test, maar kan slechts de veneuze anatomie en afwijkingen hiervan in kaart brengen. Door gebruik te maken van de CEAP-classificatie zal het bij de meerderheid van de patiënten mogelijk zijn om een goede inschatting te maken van de mate van CVI. Er bestaat namelijk een zeer duidelijke relatie tussen de klinische kenmerken van CVI (zoals eczeem, oedeem, pigmentaties, *atrophie blanche*, corona phlebectatica paraplantaris) – ofwel de C in de CEAP-classificatie – en zowel de ambulante veneuze druk als de veneuze hervullingstijd.²¹ Desondanks zijn er indicaties voor bloedige veneuze drukmeting. Patiënten met een veneuze obstructie, bijvoorbeeld ten gevolge van een diepe veneuze trombose of het may-thurnersyndroom, worden steeds vaker door middel van veneuze desobstructie en stentplaatsing behandeld.²² Indien voor deze ingreep een bloedige veneuze drukmeting wordt verricht, kan het effect van deze behandeling worden geobjectiveerd met behulp van dit onderzoek.

Zoals eerder vermeld is het chronisch veneus compartmentsyndroom een invaliderend ziektebeeld wat kan ontstaan bij patiënten met ernstige CVI of een posttrombotisch syndroom. Om de diagnose te stellen wordt de compartimentdrukmeting al dan niet in combinatie met de veneuze drukmeting gebruikt. De therapie van het chronische voorste compartimentsyndroom bestaat uit een fasciëctomie of eventueel een fasciotomie. Door na de ingreep de druk in het voorste compartiment opnieuw te meten, kan het effect van de behandeling worden geobjectiveerd.

CONCLUSIES

Hoewel het geen functionele test is, geeft veneus duplexonderzoek dusdanig veel informatie dat de meeste patiënten met varices met behulp van dit onderzoek adequaat kunnen worden gediagnosticeerd. Om patiënten met complexe veneuze pathologie te diagnosticeren en evalueren is ook functioneel onderzoek noodzakelijk. Hierbij wordt de veneuze drukmeting gebruikt om de gevolgen van reflux en obstructie te bepalen. De compartimentdrukmeting wordt gebruikt om de secundaire veranderingen van de spiercompartimenten te bepalen.

LITERATUUR

1. Payne SP, London NJ, Newland CJ, Thrush AJ, Barrie WW, Bell PR. Ambulatory venous pressure: correlation with skin condition and role in identifying surgically correctible disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:195-200.
2. Becker F. Exploration de l'insuffisance veineuse. *Rev Prat* 1994;44:733-7.
3. Partsch H. Venendruckmessung in der Phlebologie. *Hautarzt* 1981;32:53-8.
4. Shull KC, Nicolaidis AN, Fernandes e Fernandes J, Miles C, Horner J, Needham T, et al. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. *Arch Surg* 1979;114:1304-6.
5. Kuiper JP. Venous pressure determination (direct method). *Dermatologica* 1996;132:206-17.
6. Audelan J-M, Hidouche D, Vin F. Mesure de la pression veineuse. *Phlébologie* 1999;52:401-6.
7. Recklinghausen H von. Unblutige Blutdruckmessung. *Arch Exper Pathol Pharm* 1906;13:423-5.
8. Beecher HK, Field ME, Krogh A. The effect of walking on the venous pressure at the ankle. *Skand Arch Physiol* 1936;73:133-41.
9. Barber RF, Shatara FI. The varicose disease. *N Y State J Med* 1925;31:574-80.
10. McPheeters NO, Rice CO. Varicose veins; the circulation of venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1929;49:29-32.
11. Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein in ankle of men during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol* 1949;1:649-53.
12. Seiro V. Über Blutdruck und Blutkreislauf in den Krampfaderen der unteren Extremitäten. *Acta Chir Scand* 1938;80:41-81.
13. Arnoldi CC. The function of the venous pump in chronic venous insufficiency. A phlebographic study.

- J Cardiovasc Surg (Torino)* 1961;2:116-27.
14. Gerwen D van. *The supine venous pump function test*. In: Gerwen D van. *Pressure gradient tolerance in compression hosiery (proefschrift)*. Haarlem: Varitex, 1994, pp. 39-53.
 15. Kuiper JP. *Bloedige veneuze drukmeting*. In: Kuiper JP. *Perifere veneuze drukmeting (proefschrift)*. Asten: Schriks, 1966, pp. 33-63.
 16. Rorabeck CH, Bourne RB, Fowler PJ, Finlay JB, Nott L. *The role of tissue pressure measurement in diagnosing chronic anterior compartment syndrome*. *Am J Sports Med* 1988;16:143-6.
 17. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, Harada H. *Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciectomy*. *Clin Orthop Relat Res* 1975;113:43-51.
 18. Mubarak SJ, Hargens AR, Owen CA, Garetto LP, Akeson WH. *The wick catheter technique for the measurement of intramuscular pressure. A new research and clinical tool*. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:1016-20.
 19. Rorabeck CH, Castle GS, Hardie R, Logan J. *Compartmental pressure measurements; an experimental investigation using the slit catheter*. *J Trauma* 1981;21:446-9.
 20. Bulstrode C. *Compartment syndrome*. In: Bulstrode C, et al. (eds.). *Oxford textbook of orthopedics and trauma*. New York: Oxford University Press, 2002, pp. 2412-5.
 21. Reeder SWI, Wolff O, Neumann HAM. *Comparison of ambulatory venous pressure measurement and anterior compartment pressure measurement in relation to the CEAP clinical classification of chronic venous disease*. Submitted.
 22. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. *Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result*. *J Vasc Surg* 2007;46:979-90.

SAMENVATTING

Het kenmerk van chronische veneuze insufficiëntie is veneuze hypertensie. Lang bestaande veneuze insufficiëntie leidt bij een gedeelte van deze patiënten tot een chronisch compartimentsyndroom. De gouden standaard om veneuze hypertensie te objectiveren en kwantificeren is de bloedige veneuze drukmeting. Ondanks dat het al een eeuw mogelijk is veneuze druk te meten, is dit onderzoek, evenals de compartimentdrukmeting, nooit volledig gestandaardiseerd. Staande veneuze druk wordt gedefinieerd als de hydrostatische druk en is dus afhankelijk van iemands lichaamslengte. Deze waarde ligt tussen de 80 en 100 mmHg voor de gemiddelde Europeaan. De veneuze druk daalt tot minstens 40 mmHg tijdens lopen. Bij gezonde individuen daalt de druk echter tot 20 mmHg en de veneuze hervullingstijd zal dan meer dan 25 seconden bedragen. Voor de compartimentdruk in het voorste compartiment van het onderbeen zijn geen normale waarden beschikbaar en wordt bij de interpretatie hiervan gekeken naar anamnese, gemeten drukken en eventuele verschillen tussen links en rechts. Wij toonden een significante relatie aan tussen de bloedige veneuze drukmeting en de huidveranderingen zoals ingedeeld volgens de internationale CEAP-classificatie voor veneuze insufficiëntie. Dit bevestigt het belang van het gebruik van deze classificatie bij iedere flebologische patiënt. In de dagelijkse praktijk heeft venus duplexonderzoek de bloedige veneuze drukmeting grotendeels vervangen. Toch zijn er nog steeds goede indicaties voor bloedige veneuze drukmeting. Aangezien patiënten met een posttrombotisch syndroom op basis van occlusie van de v. iliaca/ v. femoralis steeds vaker worden behandeld met desobstructie en veneuze stentplaatsing, kan het effect van deze interventie worden gekwantificeerd met behulp van dit onderzoek. Bij verdenking op een chronisch venus compartimentsyndroom is de compartimentdrukmeting van grote waarde, omdat de indicatie voor een eventuele decompressieoperatie op basis van dit onderzoek bepaald kan worden.

TREFWOORDEN

ambulante veneuze druk – bloedige veneuze drukmeting – CEAP-classificatie – chronische veneuze insufficiëntie – compartimentdrukmeting – veneuze hypertensie

SUMMARY

The hallmark of chronic venous insufficiency is venous hypertension. Long term venous insufficiency can result in a chronic compartment syndrome. The gold standard investigation to measure venous hypertension is an ambulatory venous pressure measurement. However, this investigation as well as the compartment pressure measurement (in patients with a suspect chronic venous compartment syndrome) has thus far never been fully standardized.

Standing venous pressure is defined by the hydrostatic pressure, and is therefore dependent on a persons' height. This value lies between 80 and 100 mmHg for the average European person. While walking, venous pressure drops to at least 40 mmHg. However, in completely healthy individuals venous pressure will drop to 20 mmHg, and consequently venous refill time will be over 25 seconds. No normal values exist for the pressures in the anterior compartment of the lower leg. History, measured pressures and possible differences between left and right are important in the work up of the patient.

We demonstrated a significant relation between ambulatory venous pressure measurement and skin changes listed in the international CEAP classification for venous insufficiency, which underlines the importance of the use of this classification. Duplex ultrasound of the veins has largely replaced ambulatory venous pressure measurement. However, there still are some good indications for ambulatory venous pressure measurement. For example, since patients with a post-thrombotic syndrome and an iliac-femoral vein occlusion are more frequently treated by desobstruction and stenting, ambulatory venous pressure measurement may be used to quantify the effect of this intervention. If one suspects a chronic venous compartment syndrome, the compartment pressure measurement is very helpful, because based on this investigation an eventual decompression operation may be indicated.

KEYWORDS

ambulatory venous pressure – ambulatory venous pressure measurement – CEAP classification – chronic venous insufficiency – compartment pressure measurement – venous hypertension

Summer ulceration

M.P. El Seady-Rol¹, T.E.C. Nijsten²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. M.P. El Seady-Rol

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Kamer: Gk-315

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: m.elseady@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 58-jarige man bezoekt onze polikliniek in verband met een zeer pijnlijk ulcus aan de laterale zijde van de linkerenkel sinds enkele weken. Het is ontstaan als een klein stipje zonder trauma vooraf. Zijn voorgeschiedenis vermeldt drie keer een periode van erysipelas aan het linkerbeen en hypertensie. Patiënt rookt niet.

Dermatologisch onderzoek

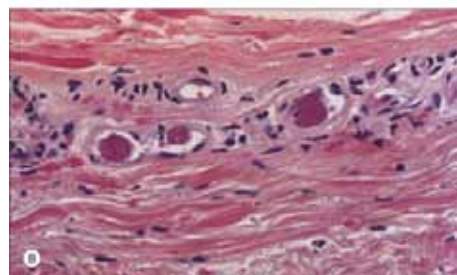
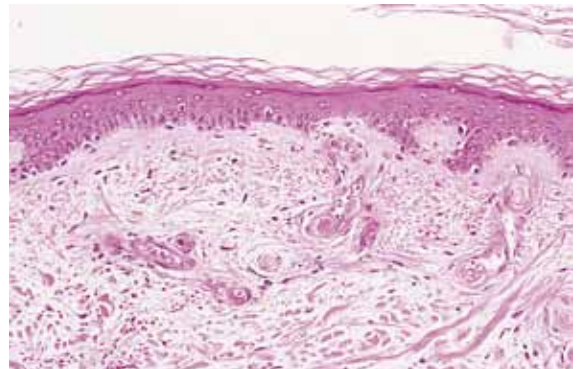
Caudaal van de laterale malleolus links is een 5 centimeter groot erythemateus/livide gebied te zien met centraal een scherp begrensd ulcus van 1 cm in doorsnee met necrose aan de rand. Er is sprake van een soepele kuit met een spoor pitting oedeem. De arteriële pulsaties van de arteria dorsalis pedis zijn goed palpabel.



Figuur 1. Summer ulceration.

Aanvullend onderzoek

Histopathologie van een huidbiopt. Irregulair verbrede epidermis met hyperkeratose met daaronder een parakeratotische laag. Beginnend in de papillaire dermis toename van dikwandige bloedvatjes gelegen in convoluten. Tevens verspreid ijzerpigment reikend tot in de diepere lagen. Er is een minimaal rondkernig ontstekingsinfiltraat maar er zijn geen bundels. Er is geen vasculitis. In de diepte is een groot veneus bloedvat met trombose zichtbaar. Er is geen aantoonbare embolie. Na histochemisch onderzoek met EVG lijkt er ook sprake van arteriële trombose. Dit alles past bij livedovasculopathie.



Figuur 2. Histopathologie: trombi in de bloedvaten met een mild perivascuair lymfocytair infiltraat.

Veneuze duplex. Geen insufficiëntie of (partiële) occlusie van het oppervlakkig en diep veneus systeem.

X-voet. Geen afwijkingen en geen tekenen van osteomyelitis

Diagnose

Summer ulceration (livedovasculopathie).

Therapie en beloop

Er is gestart met acenocoumarol (INR 2,5-3,5) gedurende zes maanden. Tevens is er ambulante compressietherapie gegeven. Hiermee was het ulcus binnen twee maanden geheeld.

BESPREKING

Klinisch

Summer ulceration is een klinische diagnose van een necrotisch ulcus op een inflammatoire bodem, meestal gelegen ter hoogte van de kuit en rondom de malleoli. Het wordt gekarakteriseerd door livedo reticularis, pijnlijke, chronische recidiverende ulcera en atrophie blanche. Het is een vorm van livedovasculopathie die meer in de zomer voorkomt door toenemend oedeem aan de benen en voeten. Vandaar deze mooie benaming welke door Feldaker et al. uitgebreid in het verleden beschreven is.³ Ook komt het vaker voor bij vrouwen van middelbare leeftijd.^{1,2} Hypertensie, het fenomeen van Raynaud, acrocyanose en trombose van de digitale arterietakjes komen voor bij patiënten met typische 'winter ulceration'.³

Pathofysiologie

De pathogenese is nog grotendeels onbekend; hoogstwaarschijnlijk wordt het veroorzaakt door microtrombose waardoor de capillairen occluderen en er anoxie van de huid ontstaat. Pijn is dan ook te verklaren door multifocale gebieden van ischemie door depositie van fibrine en trombine in de vasa nervorum. Dit kan primair of secundair voorkomen. Het is geassocieerd met hypercoagulatoire afwijkingen zoals factor V Leiden, hyperhomocysteinemie en auto-immuunziekten zoals SLE, sclerodermie en *mixed connective-tissue disease*. Er wordt ook gesproken over een verhoogde activiteit van weefselplasminogeenactivatorinhibitor type 1 (PAI-1) als verklaring van het ontstaan van summer ulceration. Hierdoor wordt het gehele fibri-

nolysesysteem geremd, doordat er afname van activatie is van weefselplasminogeenactivator (tPA).^{1,4}

Histopathologie

Histopathologisch wordt livedovasculopathie gekenmerkt door occlusie van dermale vaten door fibrinedeposities en intravasale trombose, segmentale hyalinisatie en endotheelproliferatie.^{2,4} Een perivascuair lymfocytair infiltraat is meestal minimaal aanwezig. Er is geen verschil tussen winter en summer ulceration en er is geen beeld van vasculitis aanwezig.^{3,4}

Diagnose en DD

Om tot een goede diagnose te komen moet er onderzoek verricht worden naar onderliggend lijden, zoals diverse auto-immuunziekten, trombofilie, paraproteïnemie, hepatitis B en C en hiv, die alle aanleiding kunnen geven tot trombose van de venule. De differentiaaldiagnose bevat onder andere (leukocytoclastische) vasculitis, antifosfolipidensyndroom, chronische veneuze insufficiëntie met ulcus cruris, arteriosclerotisch ulcus van Martorell en pyoderma gangrenosum.^{1,4}

BEHANDELING

De behandeling van summer ulceration is variabel. Coumarinederivaten, trombocytenuitremmers of laagmoleculaire heparine zijn geïndiceerd. Daarnaast zijn behandelingen met vasodilatoren, PUVA en pentoxifylline beschreven, maar bleken minder effectief te zijn.² Momenteel is het gebruik van een recombinant weefselplasminogeenactivator (rt-PA) in opkomst (Alteplase-Actilyse®).¹ De behandeling duurt gemiddeld drie maanden totdat de summer ulcerations zijn geheeld.

LITERATUUR

1. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF. Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev* 2011;10:353-60.
2. Bologna JL. *Dermatology. St Louis (Mo): Mosby Elsevier, 2008.*
3. Feldaker M, Hines EA, Jr., Kierland RR. Livedo reticularis with ulcerations. *Circulation* 1956;13:196-216.
4. Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol* 2010;35:693-8.

SAMENVATTING

Summer ulceration is een vorm van livedovasculopathie waarbij capillairen occluderen door microtrombose. Hoogstwaarschijnlijk is het gebaseerd op enerzijds een idiopathische oorzaak en anderzijds een opeenstapeling van meerdere factoren zoals endotheelschade, veranderde bloedstroom en hypercoagulatiestoornis. Behandeling met trombocytenuitremmer is geïndiceerd.

TREFWOORDEN

summer ulceration – livedoïde vasculopathie

SUMMARY

Summer ulceration is a livedoid vasculopathy, caused by occlusion of the cutaneous microcirculation. It can be classified as either as primary or secondary to several conditions like endothelial injury, changes in blood flow, states related to thrombophilia and a mixed etiology. A variety of treatments, including anticoagulants, are used to treat this vascular disorder.

KEYWORDS

summer ulceration – livedoid vasculopathy

Evidence-based endoveneuze behandelingen

R.R. van den Bos¹, T.E.C. Nijsten²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. R.R. van den Bos

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3015 CA Rotterdam

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

INLEIDING

Evidence-based medicine ('geneeskunde op basis van bewijs') is het expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruikmaken van het beste beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt. Dit alles gegeven de stand van de (medische) wetenschap van dat moment. In het ideale model voor *evidence-based clinical decisions* spelen behalve bewijs dat verkregen is uit wetenschappelijk onderzoek ook de voorkeur van de patiënt en de klinische expertise een belangrijke rol. Idealiter worden deze drie onderdelen samen genomen en nemen arts en patiënt samen de beslissing tot een behandeltraject.

Het is ons opgevallen dat het in het vakgebied flebologie en in de chirurgie in het algemeen regelmatig gebeurt dat nieuwe technieken direct na het verkrijgen van een CE-markering op mensen worden toegepast. De implementatie van chirurgische technieken of hulpmiddelen verloopt duidelijk anders dan de implementatie van medicijnen. De introductie van een medicament gaat normaliter volgens een streng gereguleerd traject met een preklinische en vier verschillende klinische fasen van onderzoek (resultierend in ten minste twee grote gerandomiseerde studies) teneinde informatie over werkzaamheid, werkingsmechanisme, veiligheid en dergelijke te verkrijgen. Denk hierbij aan het strikte protocol dat bijvoorbeeld wordt gevolgd voor de introductie van een biological in de dermatologie. Deze fasen van onderzoek zijn weerspiegeld in de verschillende publicatievormen die te vinden zijn op PubMed. Het hoogste niveau van bewijsvorming

hebben de meta-analyses en de gerandomiseerde vergelijkende studies (figuur 1). De introductie van een flebologische techniek gaat over het algemeen niet volgens deze vier fasen. Zodra een CE-markering is verkregen, kunnen patiënten worden behandeld. Pas wanneer de behandeling wordt vergoed, wordt hij veelvuldig toegepast. De vereisten voor de CE-markering zijn vrij minimaal. Eigenlijk zijn alle nu gangbare behandelingen in de flebologie op deze, niet strikt gereguleerde wijze geïntroduceerd. Denk hierbij aan sclerocompressietherapie (SCT), endoveneuze laserablatie (EVLA) en endoveneuze radiofrequente ablatie (RFA).

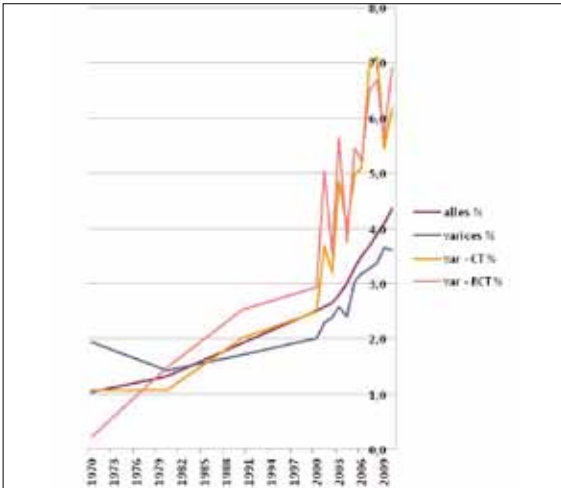


Figuur 1. Piramide van wetenschappelijk bewijs.

De hoeveelheid flebologische publicaties die te vinden zijn op PubMed loopt volgens dezelfde trend als medische publicaties in het algemeen. In figuur 2 is te zien dat in 2009 ruim 4% van alle publicaties zijn verschenen en dat geldt ook voor de publicaties in de flebologie (circa 3,5%). Echter, het aantal gerandomiseerde klinische studies in de flebologie is de laatste tien jaar flink toegenomen. Dit is uiteraard een goede ontwikkeling.

IDEAL-FRAMEWORK

In een themanummer van de *Lancet* over onderzoek in de chirurgie, dat hierin *scientific desert* werd genoemd, werd het IDEAL-framework¹ voorgesteld ter verbetering van chirurgisch onderzoek en chirurgische kennis. IDEAL staat voor *Idea, Development, Exploration, Assessment, Long term study* en houdt in dat verschillende stadia van onderzoek doorlopen zouden moeten worden om als goede wetenschappelijke basis voor nieuwe ontwikkelingen te dienen.

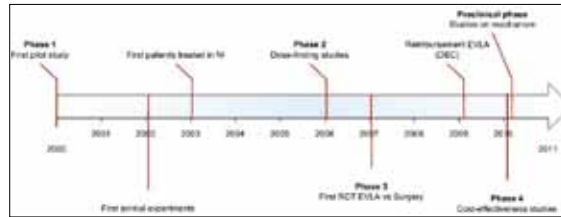


Figuur 2. Percentage van gepubliceerde artikelen in PubMed per publicatiejaar. Var, varices. CT, clinical trials. RCT, randomized controlled trials.

Wanneer we dit IDEAL-framework betrekken op nieuwe flebologische technieken zoals de endoveneuze laser- en radiofrequente ablatie, is meteen duidelijk dat deze niet volgens de aanbevolen weg geïntroduceerd zijn; zeker de *exploration*- en *assessment*-fasen zijn onderbelicht. De eerste resultaten van EVLA werden gepubliceerd in 2000, terwijl de eerste dierexperimenten pas werden gepubliceerd in 2002 en de eerste grote goede RCT waarin EVLA met de toen nog gouden standaard (het strippen) werd vergeleken verscheen pas in 2007 (figuur 3). Op dit moment, terwijl EVLA wereldwijd de meest frequent gebruikte therapie voor primaire stamvarices is, is het nog steeds niet mogelijk een meta-analyse uit te voeren op louter gerandomiseerde vergelijkende studies. Het lijkt wel of de ontwikkelingen in de behandeling van spataderen te snel gaan voor de relatief kleine groep onderzoekers die deze behandelingen (pre)klinisch evalueren. De wetenschappelijke onderbouwing van dergelijke nieuwe behandelingen is zeker op het moment van introductie in de routinapatiëntenzorg uiterst beperkt. De meest recente nieuwe behandeling voor spataderen, de mechano-chemische endoveneuze behandeling, is een uitstekend voorbeeld van hoe het niet zou moeten. Er zijn twee publicaties op PubMed verschenen die beide een kleine pilotstudie van de behandeling bij mensen beschrijven.^{2,3} In geen van deze twee studies wordt gerefereerd aan basaal onderzoek zoals dierexperimenten, dosisbepaling of veiligheidsonderzoek. Hoogstwaarschijnlijk zal deze nieuwe methode toegepast gaan worden als nieuwe behandeling voor spataderen. Het heeft immers een CE-markering. In de toekomst zullen vergelijkende studies mogelijk volgen nadat de behandeling al geïmplementeerd is.

WAT MAAKT DE FLEBOLOGIE ANDERS?

Het introduceren van een nieuwe chirurgische behandelingsmethode of een nieuw instrument in de flebologie verschilt dus van de introductie van een nieuw medicijn. Er zijn verschillende oorzaken



Figuur 3. Tijdslijn met de verschillende typen (en onderzoeksfasen) van studies over endoveneuze laserablatie.

hiervoor te noemen. Het eerste verschil is dat een nieuw medicijn farmacologische effecten kan hebben die niet te voorspellen zijn, terwijl een nieuwe chirurgische techniek vaak minder complex van aard is en makkelijker te voorspellen. Door dit intrinsieke verschil in behandelvorm is het logisch dat voor medicatie striktere regels gelden. Voor de introductie van nieuw materiaal is zoals eerder gezegd alleen CE-markering vereist, een FDA/EMEA-goedkeuring voor een nieuw medicijn is veel moeilijker te verkrijgen. Ten tweede hebben de producenten van nieuwe flebologische materialen weinig interesse in het opzetten of sponsoren van basaal onderzoek, werkingsmechanisme, *dose-finding* of gerandomiseerde studies. Hierdoor zijn vroege (dier)experimenten die door artsen zijn gedaan uit wetenschappelijke interesse wellicht niet altijd beschikbaar voor de klinici en zeker niet altijd gepubliceerd. Farmaceutische bedrijven daarentegen besteden zeer veel geld aan onderzoek naar medicijnen. De chirurgie/flebologie bestaat bovendien uit complexe interventies waarvan de resultaten bij uitstek afhankelijk zijn van de kunde van de operateur, de omstandigheden en van een leercurve. Dit is nauwelijks het geval bij medicijnen. De producenten van medische hulpmiddelen, zoals laserapparatuur, bepalen het ritme van nieuwe ontwikkelingen. De ervaring die opgedaan wordt met een specifiek hulpmiddel is niet altijd bruikbaar voor de volgende nieuwe ontwikkeling. De resultaten en data die zijn verkregen met een specifiek materiaal zijn dus niet per se extrapolieerbaar naar een meer geavanceerd materiaal. Langdurig veiligheidsonderzoek en optimale dosisonderzoek komen in het nauw doordat materialen snel ‘verjaren’. Doordat er dus relatief korte perioden met een specifiek materiaal gewerkt wordt, wordt er geen lange ervaring mee opgebouwd. Deze factoren maken dat het enerzijds logisch is dat nieuwe flebologische procedures makkelijker worden geïntroduceerd, maar anderzijds zijn er randverschijnselen die beter zouden kunnen zodat ook de flebologische technieken volgens een beter kader kunnen worden geïmplementeerd.

ENDOVEUZE LASERABLATIE

Aangezien er, met name de eerste tien jaar na introductie, weinig basaal onderzoek gedaan was naar endoveneuze laserablatie, is er lange tijd onzekerheid geweest over het precieze werkingsmechanisme van EVLA. Het gevolg was dat artsen zich eenvoudig lieten overtuigen door de ideeën van producenten van nieuwe laserapparatuur. De trend om steeds een hogere golfengte te gebruiken werd gestimuleerd

door producenten en leveranciers van lasers. Als basaal onderzoek in een eerdere fase had plaatsgevonden, was deze kostbare ontwikkeling overbodig geweest. Recente onderzoeken hebben namelijk aangetoond dat de lasergolflengte geen effect heeft op de temperatuur die ontstaat tijdens EVLA in een met bloed gevulde vene. De klinische onderzoeken die verschillende golflengtes vergeleken, blijken bij nader inzien niet zuiver vergelijkend. Er zijn enkele studies beschreven waarin patiënten met verschillende EVLA-golflengte werden behandeld. De patiënten rapporteerden soms lagere pijnscores na behandeling met hogere golflengte. Echter, deze studies verschilden niet alleen in lasergolflengte, maar varieerden ook het vermogen, de terugtreknelheid of zelfs het design van de fibertip. Door deze slecht opgezette studies die geen eerlijke vergelijking maakten, is de aanname dat golflengte invloed heeft op pijnscores ten onrechte bevestigd. Als er in een eerdere fase gedegen basaal en experimenteel onderzoek was verricht, had deze trend afgewend kunnen worden. Producenten van lasermaterialen spelen handig in op dit kennisgebrek bij artsen. De meest recente ontwikkeling is het aanpassen van de vorm van de laserfiber. Ook hiernaar is nog veel te weinig gedegen onderzoek verricht om de positieve effecten te ondersteunen die producenten en verkopers hierover melden.

INTRODUCTIE STOOMABLATIE

Toen de endoveneuze stoomablatie op de markt kwam en er een CE-markering was verkregen, hebben wij geprobeerd de introductie van deze nieuwe techniek zo veel mogelijk volgens de gewenste paden van het IDEAL-framework te laten verlopen. In onze eerste studie⁴ behandelden we schapen en analyseerden de veiligheid; we keken naar hemodynamische parameters, we maten periveneuze temperatuur en we keken naar effectiviteit met duplexonderzoek, maar verrichtten ook histopathologisch onderzoek van de behandelde vaten. Daarna hebben we een eerste pilotstudie gedaan met mensen. Toen bleek dat de dosis toegevoerde stoom nog niet afdoende was voor volledige obliteratie van de behandelde venen, hebben we in een experimentele setting temperatuurmetingen verricht.⁵ Direct na de eerste pilotstudie hebben we een gran-

domiseerde studie opgestart die stoomablatie met laserablatie vergelijkt. Deze studie telt 240 patiënten en heeft als uitkomstmaten onder andere effectiviteit, postoperatieve pijnscores en patiënttevredenheid.

CONCLUSIE

Innovaties in de chirurgie en de flebologie zijn en verlopen wezenlijk anders dan die bij nieuwe medicijnen. Dit is inherent aan het vakgebied en is merendeels logisch te verklaren en acceptabel. Wij willen met ons betoog op geen enkele manier innovaties in de flebologie afremmen en we zijn van mening dat het zeer wenselijk is dat informatie snel beschikbaar komt over nieuwe technieken en dat eerste resultaten bij patiënten zo snel mogelijk toegankelijk zijn. Echter, wij zijn wel van mening dat bij nieuwe behandelmethoden het zeer wenselijk is dat gekeken wordt of het IDEAL-framework zo veel mogelijk gevolgd kan worden om degelijk bewijs over werkingsmechanisme, dosis, veiligheid, en dergelijke te vinden. Innovaties zouden in een logisch beloop moeten worden onderzocht en de resultaten zouden idealiter publiek toegankelijk moeten zijn in de vorm van peer-reviewed publicaties.

LITERATUUR

1. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105-12.
2. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescenceless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* 2011 Jul 29. [Epub ahead of print].
3. Eekeren RR van, Boersma D, Elias S, et al. Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study. *J Endovasc Ther* 2011;18:328-34.
4. Bos RR van den, Milleret R, Neumann M, Nijsten T. Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2010;53:181-6.
5. Ruijven PW van, Bos RR van den, Alazard LM, Geld CW van der, Nijsten T. Temperature measurements for dose-finding in steam ablation. *J Vasc Surg* 2011;53:1454-6.

SAMENVATTING

In het vakgebied flebologie gebeurt het regelmatig dat nieuwe technieken direct na het verkrijgen van een CE-markering op mensen worden toegepast. De implementatie van chirurgische technieken of hulpmiddelen verloopt duidelijk anders dan de implementatie van medicijnen, die volgens een streng gereguleerd traject gaat. Aan de ene kant is het logisch dat het in de flebologie anders gaat, bijvoorbeeld omdat de werking van een nieuwe techniek gemakkelijker te voorspellen is dan de werking van een nieuw medicament. Ook is het vaak juist wenselijk dat innovaties en verbeteringen snel kunnen worden toegepast. Maar aan de andere kant zijn er randverschijnselen die beter zouden kunnen, zodat ook de flebologische technieken volgens een beter kader kunnen worden geïmplementeerd. Het is aan te bevelen ook flebologische innovaties zo veel mogelijk volgens het IDEAL-framework te bereiken.

TREFWOORDEN

evidence-based medicine – flebologie – IDEAL-framework

SUMMARY

Compared to the introduction of new pharmaceutical drugs, surgical and phlebological treatments are not studied extensively or in an orderly fashion before being used in clinical practice. This is partly due to the nature of surgical innovations, i.e. a surgical outcome is usually easier to predict than a pharmacological effect. Also, it is usually desirable that innovations are swiftly implemented. However, as for phlebological innovations, it is recommended where possible to follow the IDEAL-framework.

KEYWORDS

evidence-based medicine – phlebology – IDEAL-framework

Een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van drie meest uitgevoerde varicesbehandelingen, resultaten na één jaar

A.A.M. Biemans¹, M. Kockaert², R.R. van den Bos¹, P. Cuypers,³ H.A.M. Neumann², T.E.C. Nijsten²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Vaatchirurg, afdeling Vaatchirurgie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Tamar Nijsten, MD, PhD.

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

INLEIDING

Varices van de onderste extremiteiten zijn een groot gezondheidsprobleem. Varices komen veel voor (in 25% van de populatie); ze kunnen leiden tot chronische veneuze insufficiëntie (CVI) dat veel geassocieerde complicaties kent en een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënt kan hebben.^{1,2}

Chirurgische ligatie ter plaatse van de safenofemorale junctie met strippen van de VSM en ligatie van de safenopopliteale junctie waren de standaardbehandelingen van safenevarices gedurende meer dan honderd jaar. In de laatste twee decennia zijn minimaal invasieve technieken, zoals thermische en chemische ablatieve therapieën steeds populairder geworden. Deze nieuwe technieken zijn zeer effectief (> 90%) en veilig gebleken.^{3,5} In tegenstelling tot crossectomie met korte strip (CS) lijken minimaal invasieve technieken nauwelijks tot neovascularisatie te leiden, waardoor de kans op recidieven lager zal zijn. Bovendien kunnen de endoveneuze behandelingen poliklinisch verricht worden, hoeven ze geen littekens te veroorzaken en worden ze zeer gewaardeerd door de patiënt.

De meest gebruikte minimaal invasieve behandelingen zijn echogeleide sclerocompressietherapie (ESCT), endoveneuze laserablatie (EVLA) en radiofrequente ablatie (RFA). De laatste twee behoren samen met de nieuwe stoomablatie tot de categorie thermische ablatieve behandelingen: toediening van warmte leidt tot schade en krimp van de vaatwand. De indicaties, procedure en effectiviteit van deze behandelingen zijn zeer vergelijkbaar. Een verschil is dat RFA en stoomablatie mogelijk minder postoperatieve pijn geven; een ander verschil is dat EVLA de goedkoopste optie is. Anders dan de thermische behandelingen, induceert ESCT chemische endotheelschade en vaatocclusie door schuim gemaakt van polidocanol en lucht in de vene te injecteren. Deze behandeling is zeer geschikt voor kronkelige (recidief)varices en varices met intraluminale trabekels. ESCT is een snelle procedure, is goedkoop en gemakkelijk te herhalen.⁶ Uit een zeer recente gerandomiseerde studie blijkt echter dat ESCT minder effectief is dan EVLA, RFA en CS.⁷ Er zijn enkele studies gepubliceerd die aantonen dat endoveneuze thermische methoden even effectief zijn als CS, maar beter scoren op secundaire uitkomsten.⁸⁻¹¹

Het doel van onze studie was om de resultaten van EVLA, ESCT en CS te vergelijken na één jaar en vijf jaar. In dit artikel beschrijven wij de voorlopige resultaten na één jaar.

METHODEN

Patiëntenpopulatie

De studie is opgezet in het Erasmus Medisch Centrum en patiënten zijn vanaf januari 2007 geïncludeerd. Doordat het aantal inclusies achterbleef, werd in mei 2009 het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven toegevoegd als behandelcentrum. De laatste behandeling vond plaats in mei 2010. Alle volwassenen met primaire symptomatische VSM-insufficiëntie werd gevraagd deel te nemen

aan de studie. VSM-insufficiëntie werd gedefinieerd als reflux van ten minste 0,5 sec bij venus duplex-onderzoek en een diameter van minstens 0,5 cm. Exclusiecriteria waren: eerdere behandeling aan ipsilaterale VSM, diepe veneuze insufficiëntie of obstructie, agenesie van het diepe systeem, vaatmalformaties, gebruik van anticoagulantia, zwangerschap, hartfalen, contra-indicaties voor een van de behandelingen (zoals allergie voor aethoxysclerol), immobiliteit, arteriële insufficiëntie (EAI > 0,6) en onvermogen tot geven van informed consent.

BEHANDELINGEN

Crossectomie met korte stripping (CS)

Crossectomie met korte strip werd onder algehele of spinale anesthesie verricht. Na het opsporen van de safeno-femorale junctie werden zijtakken tot aan de tweede aftakking geligeerd en volgde inversiestripping van de VSM tot de knie. De fascia cribriformis, de superfiële fascia en de huid werden gesloten na infiltratie van levobupivacaïne in het wondbed. Flebectomieën van zijtakvarices werden toegestaan. Patiënten kregen een antitrombosekous gedurende twee weken na de operatie.

Echogeleide sclerotherapie (ESCT)

De tessarimethode¹² werd gebruikt om schuim te produceren. In deze methode worden twee spuit-ten met behulp van een tussenstuk verbonden en wordt de vloeibare sclerosans (1 cc aethoxysclerol 3%) met 3 cc kamerlucht vermengd en opgepompt tot schuim. Het schuim werd direct echogeleid in de insufficiënte VSM geïnjecteerd met de patiënt in horizontale positie. Met de duplex werd gecontroleerd of het schuim goed in het vat aanwezig was. Afhankelijk van de lengte en de diameter van het vat werd een maximum van 10 ml schuim per sessie gebruikt (zoals aanbevolen in 2nd European Consensus).¹³ Na de behandeling bleef de patiënt minimaal vijf minuten in horizontale positie en werd een schuimverband ter plaatse van het behandelde vat aangebracht. De patiënt werd geadviseerd het compressief verband gedurende 48 uur te dragen, en daarna gedurende twee weken een therapeutisch elastische kous klasse 2. De ESCT-behandeling mocht gedurende de studie herhaald worden totdat het resultaat bevredigend was voor de patiënt en de behandelaar.

Endovasculaire laserablatie (EVLA)

EVLA werd verricht met een 940 nm-diodelaser. Ter plaatse van de knie werd met een 16 of 18 french-naald echogeleid de VSM aangeprikt. Via de holle naald werd een voerdraad in het vat opgevoerd tot net onder de crosse. De naald werd verwijderd en een kleine incisie van 3 mm werd gemaakt om de katheter over de voerdraad te laten passeren. De katheter werd enkele centimeters onder de femoro-safenejunctie geplaatst en de voerdraad werd verwijderd. Vervolgens werd de laserfiber geïntroduceerd. Tumescentanesthesie werd periveneus aangebracht onder duplexgeleide. Getracht werd om de VSM te

behandelen met minimaal 60 joule/cm.¹⁴ Indien nodig werden flebectomieën van zijtakken verricht. Ambulante compressietherapie werd verricht voor 48 uur, gevolgd door klasse-2-kous overdag gedurende twee weken postoperatief.

FOLLOW-UP

Patiënten werden na drie en twaalf maanden onderzocht met behulp van klinisch en duplexonderzoek. Tijdens het duplexonderzoek werd gekeken naar occlusie van de VSM, naar eventuele reflux, naar neovascularisatie ter plaatse van de crosse en de diameter van de VSM werd gemeten. Complicaties en eventuele aanvullende behandelingen werden bij ieder bezoek genoteerd. Patiënten werd verzocht om kwaliteit van leven (KvL)-vragenlijsten in te vullen, namelijk de CIVIQ (*Chronic venous insufficiency quality of life questionnaire*)¹⁵ als ziektespecifieke vragenlijst en de EQ-5D (EuroQol 5D)¹⁶ als generiek instrument. De patiënten blijven tot vijf jaar na de behandeling in follow-up.

UITKOMST

De primaire uitkomstmaat was anatomisch succes bij duplexonderzoek. Voor EVLA en ESCT werd anatomisch succes gedefinieerd als volledige occlusie zonder aanwezige flow of reflux van de VSM in het bovenbeenstraject. Voor CS betekende dit een afwezigheid van de intrafasciale VSM in het bovenbeen. Bij flow of reflux na behandeling werd dit gezien als rekanalisatie. Wanneer er nieuw gevormde vaten waren rondom de crosse, werd dit genoteerd als neovascularisatie.

De eerste secundaire uitkomst was het aantal complicaties. Complicaties werden bij iedere visite nagevraagd en gerapporteerd. Complicaties die gerapporteerd konden worden, waren flebitis, hyperpigmentatie, paresthesie, scotomen, migraine, huidverbranding, necrose, anafylactische shock, longembolie, diepe veneuze trombose (DVT) en wondinfecties die antibioticagebruik vereisten.

De tweede secundaire uitkomst was het effect van de behandeling op KvL van de patiënt aan de hand van de CIVIQ- en EQ-5D-vragenlijsten.

STATISTISCHE EVALUATIE

Voor aanvang van de studie werd de sample size berekend; hieruit bleek dat 240 patiënten nodig waren om een significant verschil van 0,05 te kunnen aantonen bij een bèta van 0,80. Per groep werden met behulp van de computer tachtig benen per behandeling gerandomiseerd.

Continue data werden getest op normale verdeling. Bij normale distributie worden de data gepresenteerd met gemiddelde en standaarddeviatie; analyses werden verricht met one way ANOVA-testen. Bij niet normaal verdeelde data wordt de mediaan met interkwartaal range gepresenteerd; aanvullende ana-

lyses vonden plaats met kruskall-wallistesten. Categorische data werden geanalyseerd met behulp van de chikwadrotoets of, wanneer nodig, de fisher-exacttest.

Patiënten met een bilaterale behandeling werden geëxcludeerd voor de analyse naar kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven kon alleen geanalyseerd worden wanneer slechts één been behandeld was of wanneer beide benen tegelijkertijd met dezelfde behandeling behandeld waren. Statistische analyses werden verricht met SPSS® versie 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, VS).

RESULTATEN

Tussen januari 2007 en december 2009 werden 240 benen (van 214 patiënten) gerandomiseerd voor de drie verschillende behandelingen. De groepen waren op basis van demografie, CEAP-classificatie, VSM-diameter en kwaliteit van leven vergelijkbaar. De patiënten in de EVLA-groep waren significant

jonger (tabel 1). De patiënten die EVLA ondergingen, kregen gemiddeld 68 joule/cm toegediend. De patiënten in de groep van ESCT kregen gemiddeld 4,2 cc schuim per sessie toegediend.

Exclusies

Zeventien patiënten werden geëxcludeerd voor analyses in verband met inclusiebias of *lost of follow-up*. In verband met bilaterale inclusies werden veertien patiënten uit de analyses voor KvL geëxcludeerd. Patiënten bij wie de behandeling faalde, kregen een behandeling met ESCT; zij werden niet geëxcludeerd.

Effectiviteit

Na één jaar heeft de EVLA-groep het hoogste occlusiepercentage van 88,5% (tabel2). CS is vergelijkbaar effectief (85,6%); echter na één jaar werd bij 5,9% van deze groep neovascularisatie gezien. Bij 30% van de patiënten die werden behandeld met ESCT blijft reflux aanwezig na eenmalige behandeling. Twintig patiënten werden een tweede maal behan-

	EVLA n = 78	UGFS n = 77	Stripping n = 68	P-waarde
Leeftijd	49 (SD 15,03)	56 (SD 13,30)	52 (15,59)	0,005
Geslacht				
Vrouw	54 (69,2%)	52 (67,5%)	46 (67,6%)	0,979
Man	24	25	22	
Zijde VSM				
Links	48 (61,5%)	45 (58,4%)	34 (50%)	0,362
Rechts	30	32	34	
Enkelzijdig	62	58	51	
Dubbelzijdig (zelfde therapie)	6	11	8	0,746
Dubbelzijdig (andere therapie)	10	8	9	
VSM-diameter cm				
Links	0,64 (SD 0,15)	0,58 (SD 0,13)	0,62 (SD 0,14)	0,089
Rechts	0,59 (SD 0,11)	0,62 (SD 0,14)	0,59 (SD 0,16)	0,658
CEAP				
C1	0	0	0	
C2	37	33	28	
C3	29	30	21	
C4	8	8	14	0,667
C5	0	1	1	
C6	0	0	0	
onbekend	4	5	4	
CIVIQ-1				
Mediaanscore (IQR)	20,00 (8,75-38,75)	19,37 (11,25-36,25)	21,87 (10,00-36,25)	0,907
EQ-SD-1				
(IQR)	0,843 (0,77-1,00)	0,843 (0,78-1,00)	0,843 (0,80-1,00)	0,649
Algemene score	80%	80%	80%	

Tabel 1. Baselinedata.

deld waardoor het aantal stijgt in de loop van het eerste jaar.

In alle groepen daalde de C van de CEAP-classificatie significant na behandeling (tabel 3). Bij subgroepanalyse bleek er geen verschil te zijn tussen de patiënten behandeld in het Erasmus MC (n = 160) en het Catharina Ziekenhuis (n = 80).

Complicaties

Het aantal complicaties was niet significant verschillend tussen de drie groepen. Ernstige complicaties, zoals diepe veneuze trombose en longembolie werden niet gevonden. De meeste bijwerkingen waren tijdelijk van aard en waren bij twaalf maanden controle weer verdwenen. In tabel 4 worden de waargenomen complicaties vermeld.

Hyperpigmentatie werd gezien bij twee patiënten na EVLA en bij één patiënt na ESCT. Paresthesieën werden bij twee (EVLA), één (ESCT) en vier (CS) patiënten gerapporteerd. Flebitis kwam het meest voor: bij drie patiënten in de EVLA- en ESCT-groep en bij vier patiënten in de CS-groep. Drie patiënten kregen antibiotica in verband met een wondinfectie na CS (p = 0,02). In totaal kwamen de meeste complicaties voor bij patiënten in de CS-groep.

KWALITEIT VAN LEVEN

Eén jaar na EVLA daalde de CIVIQ-score van 20 naar 6,25 (mediaan) terwijl bij ESCT en CS de sco-

res halveerden (tabel 5). Tussen de verschillende groepen werden geen significante verschillen gevonden in CIVIQ-score. Opmerkelijk is dat de KvL bij elf patiënten in de ESCT-groep stijgt ondanks dat er nog reflux in de VSM zichtbaar is bij duplexonderzoek. Deze elf patiënten hadden geen klachten meer en werden daarom niet opnieuw behandeld. In alle drie de groepen bleef de generieke test (EQ-5D) hetzelfde.

Bij subgroepanalyses werden geen significante verschillen in CIVIQ-scores gevonden tussen patiënten met enkelzijdige versus beiderzijdse klachten noch tussen het wél of niet ondergaan van meerdere aanvullende behandelingen.

DISCUSSIE

De laatste decennia zijn verschillende minimaal invasieve procedures ontwikkeld als alternatief voor de conventionele chirurgie; de meest gebruikte hiervan zijn endoveneuze thermoablatie (zoals EVLA en RFA) en ESCT.^{5,6} Uit onze resultaten na één jaar blijkt dat EVLA en CS vergelijkbaar effectief zijn (circa 90%) en beide duidelijk effectiever dan ESCT (circa 70%). De recent gepubliceerde RCT van Rasmussen, die vier behandelingen vergelijkt, heeft vergelijkbare resultaten als onze resultaten van de MAGNA-trial en bevestigt eveneens de hoge effectiviteit van de thermoablatieve behandelingen.⁷ Hoewel de introductie van de minimaal invasieve

Behandeling	EVLA n = 78	ESCT n = 77	CS n = 68	P-waarde
Totale occlusie				
3 mnd	70 (89,7%)	52 (67,5%)	59 (88,2%)	0,000
12 mnd	69 (88,5%)	56 (72,7%)	58 (85,3%)	0,002

Tabel 2. Effectiviteit.

Therapie	Totaal	Initieel mediaan (IQR)	Na drie maanden	Na twaalf maanden
EVLA	74	C3 (2-3)	C1 (1-2)	C1 (0-2)
ESCT	72	C3 (2-3)	C2 (1-2)	C1 (1-2)
CS	64	C3 (2-3)	C1 (1-2)	C1 (1-2)

Tabel 3. C van CEAP-classificatie.

		EVLA n = 78	ESCT n = 77	CS n = 68	P-waarde fisher-exact
Drie maanden	Hyperpigmentatie	2	1	0	0,776
	Paresthesie	2	1	4	0,301
	Flebitis	3	3	4	0,848
	Wondinfectie	0	0	3	0,027
	Totaal aantal met een complicatie	7	5	11	
Twaalf maanden	Hyperpigmentatie	1	1	0	1,000
	Paresthesie	0	1	1	1,000

Tabel 4. Complicaties.

	EVLA	ESCT	CS	P-waarde
CIVIQ-scores				
Baseline Mediaan (IQR)	20 (7,50-41,56)	20 (9,00-37,50)	25,00 (10,00-37,18)	0,953
Drie maanden:				
Mediaan (IQR)	10 (1,25-26,87)	13,75 (5-23,43)	12 (5,00-27,18)	0,784
Gemiddelde verandering van baseline	-9,86 (SD 14,34)	-7,77 (SD 13,92)	-9,12 (SD 16,33)	0,772
Twaalf maanden:				
Mediaan (IQR)	6,25 (0,00-26,25)	11,87 (3,75-31,25)	13,75 (5,00-24,37)	0,304
Gemiddelde veran- dering van baseline	-10,65 (SD 18,41)	-6,30 (SD 15,58)	-7,86 (SD 17,64)	0,346
P-waarde	0,000	0,000	0,000	

Tabel 5. Kwaliteit van leven.

technieken ervoor heeft gezorgd dat CS nu ook hoe langer hoe meer onder lokale verdoving wordt uitgevoerd, zijn de kortetermijnvoordelen van EVLA evident (onder andere geen littekens en risico op wondinfecties). Op de langere termijn is de kans reëel dat het recidiefpercentage na EVLA lager zal zijn omdat er nauwelijks sprake is van endotheelceldisruptie en daardoor minder neovascularisatie plaatsvindt.

De ziektespecifieke kwaliteit-van-levenscore met behulp van de CIVIQ verbeterde na drie en twaalf maanden in alle groepen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende groepen, maar de groep die EVLA onderging, verbeterde meer. Interessant is dat de generieke kwaliteit van leven (gemeten met EQ-5D) niet veranderde; dit suggereert dat dit instrument ongevoelig is voor de impact van varices op de KvL van de patiënt in een groep van voornamelijk C2- en C3-varices. Barrett beschreef reeds eerder dat de KvL bij patiënten die behandeld worden met ESCT verbeterd, ondanks dat er reflux blijft bestaan.¹⁷ In onze onderzoeksgroep bleken elf patiënten uit de ESCT-groep ondanks reflux in de VSM bij duplexonderzoek geen klachten meer te hebben. De KvL was verbeterd ten opzichte van vóór de behandeling en de veneuze klachten waren afgenomen. Daarom werd bij deze patiënten de behandeling niet herhaald. Door deze uitkomst kan men zich afvragen of reflux de enige maat voor succes zou moeten zijn, of dat ook andere (patiëntgebonden) uitkomstmaten zoals patiënttevredenheid gekozen zouden kunnen worden als primaire uitkomstmaat.

Beperkingen van de studie

Voor het significante verschil in leeftijd tussen de verschillende behandelgroepen hebben wij geen

oorzaak kunnen vinden. Ondanks het verschil in leeftijd, bleek er geen significant verschil in initiële CIVIQ-score of CEAP-classificatie.

Stansby en Nesbitt gaven eerder aan dat kwaliteit-van-levenonderzoek niet mogelijk is wanneer bij randomisatie beide benen van een patiënt in verschillende groepen worden gerandomiseerd.¹⁸ Tijdens de studieopzet en inclusie werd hier helaas geen rekening mee gehouden. Negenentwintig patiënten hadden bilateraal klachten van een insufficiënte VSM. Bij veertien patiënten werden beide benen in verschillende groepen gerandomiseerd. Bij analyse van kwaliteit van leven werden deze laatstgenoemde patiënten daarom geëxcludeerd.

Negen patiënten werden ondanks randomisatie niet behandeld, meestal aangezien er bij nader inzien toch minder klachten waren. Opmerkelijk is dat voornamelijk de patiënten in de chirurgische groep niet behandeld werden of een andere behandeling ondergingen dan waarvoor zij gerandomiseerd waren. Vaak gebeurde dit op verzoek van patiënt. Blijkbaar worden patiënten bij voorkeur niet chirurgisch behandeld wanneer er hiervoor alternatieven beschikbaar zijn.

CONCLUSIE

De effectiviteit na één jaar, gedefinieerd door occlusie van de VSM op duplexonderzoek, was het hoogst in de EVLA-groep en het laagst in de ESCT-groep. De behandelingen bleken alle drie veilig. De kwaliteit van leven verbeterde in alle groepen significant na de behandeling met minstens 50%. Over vier jaar zullen wij de langetermijnresultaten van de effectiviteit van de verschillende behandelingen in de MAGNA-trial beschrijven.

LITERATUUR

1. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003;32:1-14.
2. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59.
3. Darwood RJ, Gough MJ. Endovenous laser treatment for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009;24(suppl 1):50-61.
4. Coleridge Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009;24(suppl 1):62-72.
5. Bos RR van den, Kockaert MA, Neumann HAM, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9.
6. Biemans AA, Bos RR van den, Nijsten T. Endovenous therapies of varicose veins: indications, procedures, efficacy and safety. *G Ital Derm Ven* 2010;145:161-74.
7. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:1079-87.
8. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Blemings A, Lawaetz B, Eklof B. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins; short term results. *J Vasc Surg* 2007;46:308-15.
9. Darwood RJ, Theivacumar N, Dellagrammaticas D, Mavor AI, Gough MJ. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short term results. *J Vasc Surg* 2007;46:308-15.
10. Kalteis M, Berger I, Messie-Werndl S, Pistrick R, Schimetta EW, Polz W, et al. High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: early results of a randomized controlled study. *J Vasc Surg* 2008;47:822-9.
11. Carradice D, Mekako AI, Mazari FA, Samuel N, Hatfield J, Chetter IC. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:501-10.
12. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001;27:58-60.
13. Breu FX, Guggenbichler, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, 28 – 30 April 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa* 2008;37 Supplement 71:1-32.
14. Proebstle TM, Moehler T, Herdemann S. Reduced recanalization rates treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent. *J Vasc Surg* 2006;44:834-9.
15. Biemans AA, Velden SK van der, Bruijninx CA, Buth J, Nijsten T. Validation of the chronic venous insufficiency quality of life questionnaire in Dutch patients treated for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:246-53.
16. EQ5D The EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
17. Barrett JM, Allen B, Ockelford A, Goldman MP. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs. *Dermatol Surg* 2004;30:6-12.
18. Nesbitt CI, Stansby G. Regarding 'Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-years follow-up.' *J Vasc Surg* 2011;53:145.

SAMENVATTING

Doel: Klinisch gerandomiseerd vergelijkend onderzoek ter evaluatie van anatomisch succes, complicaties en kwaliteit van leven na endoveneuze laserablatie (EVLA), echogeleide sclerocompressietherapie (ESCT) en conventionele chirurgie (CS: crossectomie en stripping) van de insufficiënte vena saphena magna (VSM).

Methode: Prospectieve multicentrumstudie van 240 patiënten die in drie gelijke groepen werden gerandomiseerd. Deelnemers hadden primaire, symptomatische insufficiëntie van de VSM. De primaire uitkomst was effectiviteit na één jaar. Het risico op complicaties en het effect op kwaliteit van leven waren secundaire uitkomsten. Intention-to-treatanalyses werden verricht bij patiënten die de aan hen toegekende behandeling hebben ondergaan.

Resultaten: Na één jaar follow-up bleek EVLA het meest effectief (88,5%), gevolgd door conventionele chirurgie (85,3%) en echogeleide sclerocompressie (72,2%) ($p = 0,002$). Complicaties werden zelden en in gelijke mate onder de drie groepen gezien. De 'C' van de CEAP-classificatie verbeterde bij de patiënten in alle drie de groepen evenveel. Ook de kwaliteit van leven verbeterde significant na drie en twaalf maanden in alle groepen ($p = 0,001$). Conclusie: Na één jaar follow-up is EVLA het meest effectief maar bij EVLA, CS en ESCT verbeterden de kwaliteit van leven en CEAP-classificatie in vergelijkbare mate.

TREFWOORDEN

varices – endovasculaire laserbehandeling – sclerocompressietherapie – crossectomie met korte strip

SUMMARY

Objective: This study aims to compare the anatomical success, complications and quality of life after three different treatments for saphenous varicose veins after one year follow-up.

Methods: 240 consecutive patients with primary symptomatic great saphenous vein reflux were randomized to endovenous laser ablation (EVLA), ultrasound-guided foam sclerotherapy (UGFS) or crossectomy with short stripping (CS). Patients were examined with duplex ultrasound before treatment, after three months and one year. Primary outcome was anatomical success. Complications, number of additional treatments and quality of life were assessed for secondary outcome.

Results: After one year the anatomic success rates were highest after EVLA (88.5%), followed by CS (85.3%) and UGFS (72.2%) ($p < 0,001$). The frequency of adverse events was low and not significantly different between the groups. All groups had significant improvements ($p < 0,001$) of CEAP classification and disease-specific Quality of Life (CIVIQ).

Conclusion: EVLA was superior in anatomical effectiveness. Quality of life and CEAP-classification improved in all group comparable.

KEYWORDS

crossectomy and short stripping – endovenous laser treatment – sclerotherapy – varicose veins

Zes theedoeken – herhaalde bloedingen bij pulserende varices...

L.K. Engels¹, M. De Maeseneer²

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Vaatchirurg, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

L.K. Engels

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: l.k.engels@erasmusmc.nl

ANAMNESE

Een 83-jarige dame bezoekt in 2009 voor het eerst onze polikliniek dermatologie in verband met een second opinion over pijn in de benen beiderzijds met een moe gevoel en claudicatioklachten. Daarnaast heeft zij af en toe dikke benen en varices waarbij terugkerende spontane bloedingen sinds dertig jaar. Patiënte heeft beiderzijds een lange strip van de vena saphena magna (VSM) ondergaan in 1968. Daarnaast onderging zij een supragenuale arteriële bypass aan beide bovenbenen, is zij bekend met hartklachten en heeft een CABG gehad in 1992. Patiënte heeft onlangs de vaatchirurg bezocht welke milde claudicatio intermittens Fontaine Ila in beide kuiten diagnosticeerde op basis van chronisch geocludeerde bypasses. Hierop werden gestructureerde loopoefeningen gestart.

DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

We zien bij het lichamelijk onderzoek op beide dijen forse varicositas anteromediaal, links meer uitgesproken dan rechts. Dit is passend bij een recidief na crossectomie en lange strip van de VSM, waarbij typisch het gebied van de vena saphena accessoria anterior (VSAA) is aangedaan (figuur 1).



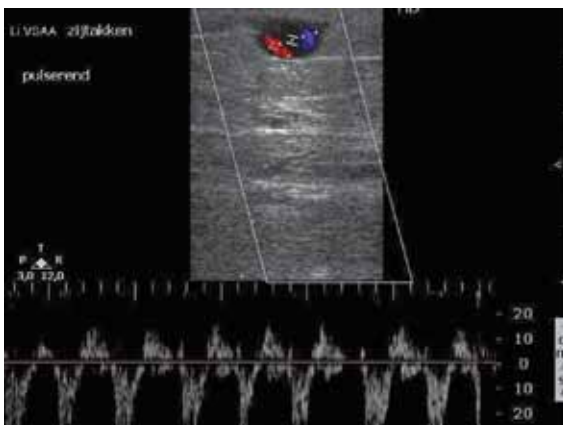
Figuur 1. Bilaterale varicositas, links meer uitgesproken dan rechts.

DUPLEXONDERZOEK

Veneus duplexonderzoek laat een normaal doorgankelijk diep systeem zien. De vena saphena magna is beiderzijds afwezig. Er is beiderzijds nog een insufficiënte crosse met insufficiëntie van de VSAA. Links verlopen op de dij twee belangrijke refluerende zijtakken, die in verbinding staan met de VSAA en insufficiënte crosse.

THERAPIE EN BELOOP

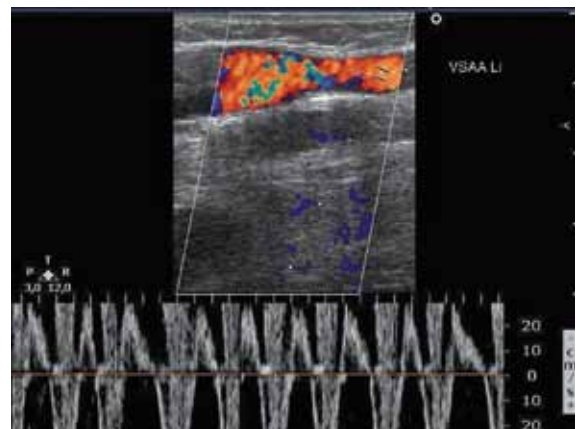
Er wordt besloten om een ambulante flebectomie volgens Muller uit te voeren. Tijdens deze ingreep zien we na de eerste incisie een pulserende bloeding. Hierop wordt de procedure gestopt en wordt er opnieuw een duplex uitgevoerd. Hierbij bemerken we pulserende varices met een systolische pulserende flow in de VSAA van beide benen en in de



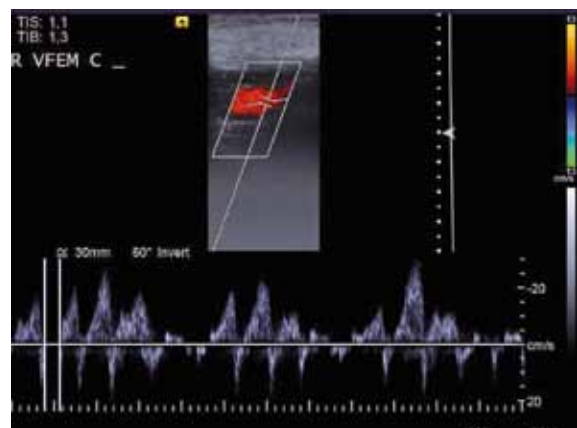
Figuur 2. Pulsatieve flow in oppervlakkige zijtak van de vena saphena accessoria anterior (VSAA) van de linker dij (transversaal).

hierop aansluitende zijtakken (figuur 2). We denken hierbij aan een eventuele arterioveneuze fistel, maar er kunnen bij deze patiënte nergens arterioveneuze fistels worden gedetecteerd. Aanvullend wordt ook een CT-angio uitgevoerd, waarbij evenmin een arterioveneuze fistel wordt gezien. Vervolgens worden in verband met persisterende klachten nog enkele pogingen tot mullerbehandeling ondernomen, helaas telkens weinig succesvol. De varices blijken erg fragiel te zijn en breken vrijwel onmiddellijk bij het ophaken. Dit levert niet alleen weinig opbrengst op, maar geeft vooral aanleiding tot bloeding. Daarnaast levert een poging tot echosclerocompressietherapie met schuim van aethoxysclerol ook weinig resultaat op. De varices lijken erg therapiere-sistent.

Bij een controleafspraak in maart 2011 wordt bij patiënte opnieuw een uitgebreid duplexonderzoek uitgevoerd van zowel het diepe als het oppervlakkige veneuze systeem in verband met persisterende klachten. Er is een pulsatiel flowpatroon in zowel alle oppervlakkige (figuur 3) als diepe venen (figuur 4). Hierop wordt de cardioloog in consult gevraagd omdat pulserende varices gezien kunnen worden bij een tricuspidalisinsufficiëntie. Bij een echocardiogram wordt inderdaad een ernstige tricuspidalisinsufficiëntie gezien en tevens een matige mitralisinsufficiëntie met een fors gedilateerd rechteratrium en ventrikel. Patiënte vertoont een matige tot slechte



Figuur 3. Pulsatieve flow in de VSAA links (longitudinaal).



Figuur 4. Pulsatieve flow in de rechter vena femoralis communis tijdens atriumfibrilleren.

systolische linkerventrikelfunctie. De pulsaties in het veneuze systeem blijken dus inderdaad vanuit het rechterhart retrograad voorgeleid te worden in de veneuze circulatie. Door een safenofemorale klepinsufficiëntie wordt dit fenomeen waarneembaar in de varices van de onderste ledematen. Naast een tricuspidalisinsufficiëntie wordt ook atriumfibrilleren van onbekende duur met een ecg gediagnosticeerd. Patiënte was reeds eerder ingesteld op acenocoumarol. Gezien de onbekende duur wordt besloten tot rate control door middel van digoxine. Ter ondersteuning van haar linkerventrikelfunctie wordt gestart met een bètablokker in lage dosering. We besluiten de varices voorlopig verder onbehandeld te laten.

COMPLICATIE

Enkele weken na de diagnose zien we patiënte urgent verschijnen op onze polikliniek dermatologie in verband met een bloedende varix aan het linkerbovenbeen welke zij – naar haar zeggen – gestelpt heeft met zes theedoeken! De bloeding wordt proximaal afgedrukt en vervolgens wordt in het bloedende *venous lake* 6 ml schuim van 1%-aethoxysclerol geïnjecteerd waarna compressie plaatsvindt. In het kader van deze acute complicatie besluiten we toch om patiënte vooralsnog chirurgisch te behandelen door middel van een ligatuur van de vena saphena accessoria anterior links. Onmiddellijk na deze ligatuur neemt de druk af ter hoogte van de varices verderop in de dij en zijn er geen pulsaties meer voelbaar. Postoperatief wordt nog aanvullende schuimsclerotherapie verricht (figuur 5).



Figuur 5. Schuimsclerocompressietherapie één week na chirurgische ligatie van de VSAA links. De zwarte crusta lateraal op de dij toont de locatie van de meest recente spontane bloeding.

BESPREKING

Wanneer men in zowel staande als liggende houding een pulsatiele flow ziet in het veneus systeem, denkt men vaak meestal eerst aan de aanwezigheid van een arterioveneuze fistel in het kader van een congenitale vasculaire malformatie of posttraumatisch. Deze casus leert ons hoe belangrijk het is ons te beseffen dat het veneus systeem deel uitmaakt

van de bloedsomloop en rechtstreeks in verbinding staat met het rechterhart.¹ Zodoende kan een cardiale aandoening dus invloed hebben, niet alleen op het diepe, maar ook zelfs op het oppervlakkige veneuze systeem.

Pulserende varicositas veroorzaakt door een tricuspidalisinsufficiëntie is een zeldzame pathologische conditie, die in de literatuur alleen terug te vinden is in casereports.^{1,7} De golf van verhoogde veneuze druk van het rechteratrium wordt voortgeleid door de vena cava superior en inferior, en vandaar in de richting van de diepe venen van de extremiteiten. Als er dan klepinsufficiëntie bestaat, bijvoorbeeld ter plaatse van de safenofemorale junctie, kan deze veneuze pulsatie zich voortzetten in de insufficiënte VSM of VSAA en de hierop aansluitende zijtakken. In extreme gevallen kan de veneuze hypertensie in de varices zo hoog worden, dat er spontane bloedingen kunnen optreden vanuit de onmiddellijk subcutaan gelegen zijtakken, zelfs ter plaatse van de dij.^{2,3} De pulserende en in dit geval spontaan bloedende varices verraden dus als het ware de aanwezigheid van een tricuspidalisinsufficiëntie.

Eerdere studies beschrijven het bestaan van pulserende varices en associëren dit met ernstige tricuspidalisinsufficiëntie.¹⁻⁶ Daarbij blijft het de vraag of pulserende varices bij tricuspidalisinsufficiëntie alleen kunnen ontstaan als er ook een vooraf bestaande crosse-insufficiëntie is, of de pulsatiele flow in het diepe veneuze systeem het ontstaan van crosse-insufficiëntie kan veroorzaken.^{1,2,7} In elk geval zal de klinische toestand van een patiënt met varices, of met recidiverende varices (zoals bij onze patiënte), verergeren als gevolg van de cardiale klepinsufficiëntie en eventueel aanleiding geven tot complicaties, zoals spontane bloedingen.

De optimale behandeling van pulserende varices blijft controversieel. Sommige auteurs adviseren conservatieve behandeling met compressietherapie en hoogleggen van de aangedane extremiteit.^{1,2} Echter in bepaalde gevallen is dit niet voldoende, vooral wanneer pulserende varices gecompliceerd worden door veneuze ulcera of terugkerende bloedingen. Dan is een meer ingrijpende aanpak nodig in de vorm van schuimsclerocompressietherapie, of een chirurgische ligatie, al dan niet in combinatie met schuimsclerotherapie.^{1,3}

Wat wij geleerd hebben van deze casus is dat in het zeldzame geval van pulserende varices er eerst een oorzaak moet worden gevonden. Als het veneuze duplexonderzoek ook pulsatiele flow in meerdere diepe venen toont, moet de diagnose eerder gezocht worden bij het hart. Pas daarna kan men overwegen of behandeling een optie is bij deze varices.

LITERATUUR

1. Abbas M, Hamilton M, Yahya M, Mwipatayi P, Sieunarine K. Pulsating varicose veins. The diagnosis lies in the heart. *ANZ J Surg* 2006;76:264-6.
2. Casian D, Gutsu E, Culiuc V. Surgical treatment of

- severe chronic venous insufficiency caused by pulsatile varicose veins in a patient with tricuspid regurgitation. *Phlebology* 2009;24:79-81.
3. Hamahata A, Yamaki T, Osada A, Fujisawa D, Sakurai H. Foam sclerotherapy for spouting haemorrhage in patients with varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:856-8.
 4. Papavassiliou VG, Argitis VP, Xanthopoulos DK, Loupou CE, Dervisis CI, Arvanitis DP. Pulsatile varicose veins caused by tricuspid valve regurgitation. *Phlebology* 2005;20:132-3.
 5. Moawad MR, Blair SD. Pulsating varicose veins. *Lancet* 1998;352:1030.
 6. Barnett N, Collyer TC, Weston M, Spark JI, Scott DJ. Pulsatile varicose veins. *J R Soc Med* 2000;93:29-30.
 7. Cheng O. Pulsating veins [letter]. *J R Soc Med* 2000;93:213.

SAMENVATTING

We beschrijven een casus van chronische veneuze insufficiënte en herhaalde bloedingen veroorzaakt door pulserende varices bij een 83-jarige dame met tricuspidalisinsufficiëntie. Patiënte had pijn in de benen bij forse varicositas, die werd gecompliceerd door herhaalde bloedingen. Conservatieve behandeling en herhaalde pogingen tot ambulante flebectomie volgens Muller faalden. Nadat bij een nieuw duplexonderzoek pulserende varices werden vastgesteld en het verband met een tricuspidalisinsufficiëntie werd gelegd, kon patiënte alsnog succesvol behandeld worden door de cardioloog en fleboloog.

TREFWOORDEN

pulserende varices – bloedingen – tricuspidalisinsufficiëntie

SUMMARY

We report a case of an 83-year old woman with chronic venous insufficiency and repeated bleeding caused by pulsatile varicose veins related to severe tricuspid insufficiency. She was suffering from pain in the legs with extensive varicose veins and had several episodes of varicose bleeding. Conservative treatment and attempts to perform ambulatory phlebectomy failed. Duplex ultrasound revealed the presence of pulsatile varicose veins and the relationship with underlying tricuspid insufficiency became obvious. The patient was eventually treated successfully by a cardiologist and a dermatologist.

KEYWORDS

pulsatile varicose veins – bleeding – tricuspid insufficiency

Behandeling van lentigo maligna

K. de Vries¹, E.R.M. de Haas², E.P. Prens³

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, hoogleraar Experimentele Immunodermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Mw. drs. K. de Vries

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: k.devries@erasmusmc.nl

Lentigo maligna, ook wel bekend als melanosis precancerosa van Dubreuilh, is een wisselend gepigmenteerde maculaire lesie, die zeer langzaam groeit. Het is een in-situmelanoom en komt vooral voor op zon beschonen huid bij oudere mensen.¹

Omdat excisie met een marge van 5 mm, zoals aanbevolen bij een in-situmelanoom, in 24% tot 70% van de gevallen niet radicaal blijkt,¹ wordt in het Erasmus MC bij patiënten met een lentigo maligna standaard gekozen voor micrografisch gecontroleerde chirurgie, volgens een gemodificeerde breuningertechniek. Bij deze techniek is de kans op een recidief ongeveer 5%.² Hierbij willen wij graag een casus presenteren, waarbij voor een alternatieve, en in onze opinie ook een rationele behandeling is gekozen.

CASUS

Een 73-jarige patiënte werd eind 2010 verwezen naar onze polikliniek in verband met een acht keer irradicaal verwijderd, sprieterig groeiend basaalcelcarcinoom rechts temporaal, met de vraag of zij in aanmerking kon komen voor Mohs micrografische chirurgie. In januari 2011 vond Mohs micrografische chirurgie plaats voor het basaalcelcarcinoom rechts temporaal, waarbij het uiteindelijke defect 60 x 70 mm was, en gesloten werd met een *full thickness*-

transplantaat afkomstig van de linkerclavicula. In eerste instantie werd bij lichamelijk onderzoek al een onscherp begrensde, wisselend licht- tot donkerbruin gepigmenteerde macula op de rechterwang gezien (figuur 1). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een lentigo solaris of een lentigo maligna, en er werd op de dag van de operatie voor het basaalcelcarcinoom ook een biopst genomen van de bruine macula op de rechterwang. Histopathologisch onderzoek toonde een orthokeratotische, deels wat atrofische epidermis met afvlakking van retelijsen. In de basale cellagen van de epidermis werd een toename gezien aan deels lentigineus prolifererende, deels in kleine groepjes bijeen gelegen melanocyten, die wisselend polymorf en focaal sterk polymorf waren. Er werd geen opvallende ascensie gezien en er waren ook geen mitosen zichtbaar. Er was geen invasieve groei in de dermis. In de dermis werd perivascuair verspreid een gering rondkernig ontstekingsinfiltraat gezien. Deze bevindingen leidden tot de diagnose lentigo maligna.

Patiënte had grote bezwaren tegen opnieuw een grote operatie in het gelaat en drong aan op een alternatieve therapie. Het grote defect rechts temporaal was haar sterk tegengevallen en om de plek



Figuur 1. Lentigo maligna vóór behandeling.



Figuur 2. Direct na de laserbehandeling.

op de wang volledig te verwijderen, zou een groot deel van de huid van de wang verwijderd moeten worden. Daarom werd besloten de laesie te verwijderen met behulp van een combinatie van ablatieve lasertherapie en aansluitend behandeling met imiquimod (Aldara®). De gehele laesie werd verwijderd met de erbium-YAG-laser, 2940 nm, met een ruime marge van 2 centimeter (figuur 2). Bij deze behandeling werd de huid tot in de superficiële dermis verdampt en in het centrum van de oorspronkelijke laesie nog enkele passes dieper.

Na de behandeling kreeg patiënte de instructie om vanaf 24 uur na lasertherapie gedurende zes weken op vijf aaneengesloten dagen per week imiquimod te smeren op het behandelde gebied. Dit leverde de gewenste inflammatoire reactie op (figuur 3). Tien weken na de behandeling was de huid hersteld en was er alleen nog enig erytheem zichtbaar in het behandelde gebied. Er waren geen aanwijzingen voor een recidief. Nu, ongeveer negen maanden na de behandeling zijn er nog altijd geen aanwijzingen voor recidief (figuur 4).



Figuur 3. Na drie weken imiquimodgebruik.



Figuur 4. Resultaat acht maanden na laserbehandeling plus imiquimod.

BESPREKING

In de huidige richtlijn *Melanoom van de huid* wordt voor een in-situmelanoom excisie met een marge van 5 mm aanbevolen. Wij gebruiken een gemodificeerde breuningertechniek waarbij een markering bij de patiënt en op het preparaat gebruikt wordt. De snijrand wordt zodanig bewerkt dat de patholoog deze in zijn geheel kan beoordelen. Indien ergens nog atypische melanocyten worden aangetroffen, is door de gebruikte markering terug te vinden waar aanvullend moet worden geëxcideerd. Indien de snijranden vrij blijken, wordt het defect gesloten. Dit kan grote defecten opleveren, waarbij soms grote en/of ingewikkelde reconstructies nodig zijn.

In de Engelstalige literatuur zijn bijna tweehonderd patiënten beschreven die, zonder voorafgaande laserablatie, behandeld zijn met imiquimod 5%-creme.³⁻⁸ Imiquimod is een topicale immunomodulator, die specifiek aan toll-like-receptor (TLR) 7 en 8 bindt. Deze toll-like-receptoren zijn aanwezig op antigeenpresenterende cellen. Na binding van imiquimod aan TLR 7/8 worden antigeenpresenterende cellen aanzet tot het produceren van mediators en effectormoleculen, onder andere interferon alfa en IL-23 die het innate en adaptieve immuunsysteem activeren. Hierdoor ontstaat een toename van T-helper 1- en Th 17-cytokinen, die CD4, CD8, (NK) T en zelfs dendritische cellen activeren, die vervolgens tumorcellen doden.⁹

Van de bijna tweehonderd patiënten die beschreven zijn, vertoonde 87% na behandeling met imiquimod geen tekenen meer van lentigo maligna. Bij 82% van de behandelde patiënten werd histologisch onderzoek gedaan om afwezigheid van atypische melanocyten te bevestigen. Dertien procent van de patiënten reageerde niet op imiquimod, dat wil zeggen: er ontstond geen ontstekingsreactie en de lentigo maligna verdween dan ook niet. Aangenomen wordt dat circa 5% van de bevolking TLR7/8-deficiënt is en niet zal reageren op imiquimod. Van de patiënten die wel gereageerd hebben op behandeling met imiquimod en die na de behandeling geen tekenen meer toonden van lentigo maligna, kreeg 4,7% een recidief na een follow-up van negen tot 30 maanden.³⁻⁸

Behandeling van het lentigo maligna met behulp van de CO₂-laser werd in 1995 voor het eerst beschreven door Kopera et al.¹⁰ Zij beschreven vier patiënten, bij wie na een follow-up van vijftien maanden geen recidief optrad. Na genezing van de wond die ontstaat na ablatieve lasertherapie is het cosmetisch resultaat fraai, omdat er geen litteken zichtbaar is. Echter, doordat bij behandeling van lentigo maligna met ablatieve laser alleen de epidermis en superficiële dermis behandeld worden, en de atypische melanocyten die dieper langs de huidadnexen genesteld zijn niet meebehandeld worden, zou uit deze melanocyten een recidief kunnen ontstaan. Door aanvullend te behandelen met imiquimod, kan de eerder beschreven immunre-

actie ontstaan waardoor eventuele achtergebleven melanocyten worden opgeruimd. De gecombineerde behandeling heeft dan de volgende voordelen:

- Lentigo maligna is per definitie een epidermale aandoening en de meeste recidieven zitten in de rand.
- Door laserablatie wordt de overgrote meerderheid van atypische melanocyten verdampt tot ver buiten de oorspronkelijke macula. Hierdoor is het mogelijk een grote marge (2 à 3 cm) rond de zichtbare laesie te behandelen.
- Door ablatie van stratum corneum en epidermis is er een goede en diepe penetratie mogelijk van imiquimod, waardoor de dieper gelegen melanocyten rond de adnexen kunnen worden opgeruimd door het geactiveerde immuunsysteem.
- Er ontstaat geen litteken, waardoor een zeer goed cosmetisch eindresultaat verwacht mag worden.

Het grootste nadeel van ablatieve laser plus imiquimodbehandeling is het ontbreken van histopathologische controle. Of deze behandeling van lentigo maligna daadwerkelijk leidt tot een vergelijkbare genezingskans of recidiefkans als bij micrografisch gecontroleerde chirurgie, zal een prospectief vergelijkend onderzoek van micrografische chirurgie versus ablatieve laser plus imiquimod moeten uitwijzen. Wij zijn voornemens dit onderzoek te gaan doen.

LITERATUUR

1. McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical treatments for lentigo maligna: a review. *Dermatol Surg* 2011;37:1-19.
2. Bub J, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision. *Arch Dermatol* 2004;140:552-8.
3. Rajpar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2006;155:653-6.
4. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, Beltrani V, Brennick JB, Storm CA, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis* 2007;79:149-52.
5. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008;144:943-5.
6. Mahoney MH, Joseph MG, Temple C. Topical imiquimod therapy for lentigo maligna. *Ann Plast Surg* 2008;61:419-24.
7. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009;160:994-8.
8. Stary G, Bangert C, Tauber M, Strohal R, Kopp T, Stingl G. Tumoricidal activity of TLR 7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 2007;204:1441-51.
9. Meurs T van, Doorn R van, Kirtschig G. Treatment of lentigo maligna with imiquimod cream: a long term follow-up study of 10 patients. *Dermatol Surg* 2010;36:853-8.
10. Kopera D. Treatment of lentigo maligna with the carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 1995;131:735-6.

SAMENVATTING

Wij presenteren een 73-jarige patiënte met een lentigo maligna op haar wang. Omdat zij grote bezwaren had tegen een chirurgische behandeling, werd besloten haar te behandelen met ablatieve lasertherapie, met aansluitend imiquimod 5%-crème dagelijks op vijf aaneengesloten dagen per week voor een totale periode van zes weken. Tot acht maanden na de behandeling is er geen teken van recidief.

TREFWOORDEN

lentigo maligna – imiquimod – lasertherapie

SUMMARY

We present a 73 year old female patient with lentigo maligna on her cheek. After she objected to surgical treatment for this lesion, we treated her with ablative lasertherapy and subsequent treatment with imiquimod once daily, five days a week, for a period of 6 weeks. She remains free of recurrence 8 months after treatment.

KEYWORDS

lentigo maligna – imiquimod – lasertherapy

Field cancerization, een therapeutische uitdaging

C. Demmendaal¹, D.J. Robinson², E.R.M. de Haas³

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.R.M. de Haas

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

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

INLEIDING

De incidentie van huidkanker is de laatste jaren explosief gestegen. De non-melanomavorm van huidkanker (NMSC), zoals het basaalcelcarcinoom (BCC), plaveiselcelcarcinoom (PCC) en de ziekte van Bowen (MB) is momenteel de meest voorkomende vorm van huidkanker in de populatie van het Kaukasische ras.¹

Voor Nederland wordt geschat dat in de periode van 2000 tot 2015 het totale aantal huidkankerpatiënten met 80% zal zijn toegenomen van 20.654 in 2000 tot 37.342 patiënten in 2015.²

Veelvuldige blootstelling aan zonlicht, de vergrijzing en de leefstijlveranderingen gedurende de afgelopen vijftig jaar zijn de belangrijkste oorzaken van deze

toename in incidentie.

Bepaalde bevolkingsgroepen hebben een hoger risico op het krijgen van huidkanker dan andere, zoals mensen met een lichter huidtype en patiënten die immunosuppressiva gebruiken, als de transplantatiepatiënt. Daarnaast zijn er beroepen waarbij het risico op het krijgen van huidkanker hoger ligt, zoals lagers, piloten en stratenmakers en topsporters als golfers, alpinisten en wielrenners.³

Van actinische keratosen (AK) is bekend dat ze kunnen evolueren tot een plaveiselcelcarcinoom.⁴ Tot op heden weten we niet welke AK wel en welke zich niet zal ontwikkelen tot een PCC. In de literatuur worden getallen genoemd variërend van 0,025 tot wel 16% per laesie per jaar.⁵

Er zijn wel enkele risicofactoren bekend voor maligne progressie, maar omdat het er zo veel zijn, moeten alle veranderende AK's als *high risk* beschouwd worden.⁵

Actinische keratosen presenteren zich meestal als een huidkleurige verhevenheid met een keratotisch oppervlak, vooral aanwezig op de chronisch aan zon blootgestelde huid. De actinische keratose ontwikkelt zich zelden als solitaire laesie. Veel patiënten hebben multipole laesies in één gebied met ertussen ogenschijnlijk gezonde huid. Deze vorm van *field cancerization* vereist een zorgvuldige aanpak van behandeling, wetende dat we niet kunnen voorspellen welke van de AK's zich tot een PCC zal ontwikkelen.

Momenteel zijn er verschillende therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van een AK, ieder met zijn eigen voor- en nadelen. Voorbeelden zijn: cryotherapie, 5-fluorouracil, imiquimod, der-



Figuur 1. Field cancerization voor behandeling.



Figuur 2. Resultaat na low fluence PDT.

mobrasie, lasertherapie en fotodynamische therapie (PDT).⁶ De keuze is onder meer afhankelijk van de grootte van het te behandelen gebied, algehele en specifieke conditie van de patiënt, therapietrouw en de ervaring van de behandelend arts en patiënt met een van de behandelopties. Gezien het concept van field cancerization dient men er ook rekening mee te houden dat de behandeling mogelijk herhaald dient te worden.

Concluderend kunnen we dus zeggen dat de behandeling van field cancerization een therapeutische uitdaging is.

CASUS

Wij beschrijven een 68-jarige patiënt met een zeer uitgebreide zonbeschadigde huid. Zijn voorgeschiedenis vermeldt psoriasis sinds 1957, histologisch bevestigd. Het behandeladvies luidde toen om veelvuldig de zon in te gaan, hetgeen hij met genoegen gedaan heeft. Resultaat hiervan was echter de ontwikkeling van verscheidene vormen van huidkanker in de afgelopen tien jaar, die regelmatig histologisch zijn bevestigd.

Voor de behandeling van de actinische keratosen is cryotherapie, 5-fluorouracil en imiquimod toegepast, echter gezien de grootte van de te behandelen gebieden werd besloten te starten met behandelingen met aminolevulinezuur PDT (ALA-PDT). Omdat deze behandelingen gepaard gaan met veel pijn, werd in overleg met patiënt besloten grotere gebieden met een ablatieve laser te behandelen. Ook deze behandeling deed hem veel pijn.

Helaas werden er tussentijds ook zeven PCC's geëxicideerd waarover patiënt zich zorgen maakte en ook ontevreden was. Eind 2009 onttrok patiënt zich aan alle aangeboden zorg, hij zag het niet meer zitten. In 2011 neemt hij opnieuw contact op omdat er weer verschillende vormen van NMSC zijn ontstaan, voornamelijk gelokaliseerd op de romp. Vraag is nu welke therapeutische opties er zijn. Gefractioneerd ALA-PDT lijkt de meest aangewezen weg, echter de belangrijkste reden voor de patiënt om dit niet te willen is pijn.

Zijn er mogelijkheden de pijn te verminderen? Ja, er wordt besloten hem te behandelen met *low fluence* ALA-PDT in de wetenschap dat het verlagen van de fluence de pijn doet verminderen.

DISCUSSIE

PDT is een effectieve behandeling voor actinische keratose. Het grootste nadeel is echter de pijnsensatie die de patiënt ervaart, zeker wanneer het grotere gebieden betreft en bij AK meer dan bij BCC's. Deze field cancerization blijft dan ook een therapeutische uitdaging. Een methode om de pijn te verminderen, is verlaging van de fluence. Eerdere onderzoeken hebben laten zien een lagere fluence de pijnsensatie vermindert en dat de effectiviteit gehandhaafd blijft.⁷ Tevens is gebleken dat PDT met lage fluence even effectief en meer efficiënt is dan PDT met hoge fluence bij de normale huid van muisen.⁸ Deze combinatie van bevindingen heeft geleid tot ons onderzoeksprotocol waarbij gefractioneerde ALA-PDT met lage en hoge fluence vergeleken zullen worden. De primaire uitkomst bij deze studie is de pijnsensatie tijdens de behandeling en de effectiviteit (afname AK).

BELOOP

Patiënt is behandeld met gefractioneerd ALA-PDT met lage fluence. De behandeling heeft hij goed doorstaan. Hij heeft duidelijk minder pijn ervaren. Het goede resultaat is te zien op figuur 2. Patiënt is tevreden en wil de overige aangedane huid ook op deze manier behandeld zien.

Wetende dat non-melanomahuidkanker steeds vaker voorkomt en dat een AK kan evolueren tot een PCC, zijn goede behandelopties noodzakelijk. Helaas is het alleen niet altijd even gemakkelijk de juiste behandeling te vinden, zo schetste ook onze casus. Wellicht is *low fluence* PDT een optie voor de toekomst voor die patiënten die grote gebieden met afwijkingen hebben.

LITERATUUR

1. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:54-7.
2. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijl FR de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.

3. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: An occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:606-15.
4. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Brit J Dermatol* 2006;155:9-22.
5. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16:335-9.
6. Jorizzo JL, Carney PS, Ko WT, Robins P, Weinkle SH, Werschler WP. Treatment options in the management of actinic keratosis. *Cutis* 2004;74(S 6):9-17.
7. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol* 2008;158:727-33.
8. Middelburg TA, Zaane F van, Bruijn HS de, Ploeg-van den Heuvel A van der, Sterenborg HJ, Neumann HA, et al. Fractionated illumination at low fluence rate photodynamic therapy in mice. *Photochem Photobiol* 2010;86:1140-6.

SAMENVATTING

Behandeling van actinische keratosen is wenselijk, wanneer we in ogenschouw nemen dat AK kan evolueren tot een plaveiselcelcarcinoom. Het zoeken naar de juiste behandeling lijkt niet altijd even gemakkelijk. Er is vaak sprake van field cancerization. Behandeling van AK-fields is een therapeutische uitdaging. Fotodynamische therapie (PDT) is een succesvolle behandeling met een groot nadeel: de pijn. Vermindering van fluence is een mogelijkheid om de pijn te doen verminderen, zonder verlies aan effectiviteit.

TREFWOORDEN

actinische keratose – field cancerization – lage fluence – non-melanomahuidkanker – PDT – pijn

SUMMARY

Early treatment of actinic keratoses is preferable especially given the knowledge that an actinic keratosis could be considered as a precursor of a squamous cell carcinoma. Many patients have multiple lesions. This so called field cancerization requires extensive therapy. Unfortunately it is not always easy to determine the best therapy for the patient.

Photodynamic therapy has proven to be an effective treatment to treat larger areas with field cancerization. The main side effect however is that it is often painful, especially for larger treatment areas. Using low fluence rate light fractionated PDT is an option to decrease the pain.

KEYWORDS

actinic keratosis – field cancerization – non-melanoma skin cancer – pain – PDT – low fluence

Een vetbult?

W.J. Koeyers¹, K.H. Lam², P.M. Jansen³, A.W. Rijneveld⁴, E.R.M. de Haas⁵

¹ Dermatoloog in opleiding, Erasmus MC, Rotterdam

² Klinisch patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Klinisch patholoog, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.R.M. de Haas

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

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

CASUS

Een 43-jarige man ging begin 2010 naar de huisarts met in eerste instantie één vetbult op de rug. Patiënt had hier geen last van. Er was geen trauma of insectenbeet aan voorafgegaan. Patiënt voelde zich goed en gebruikte naast inhalatiemedicatie geen andere medicatie. Met de verdenking vetbult is patiënt verwezen naar de afdeling Chirurgie in het Lievensberg Ziekenhuis, waar een excisie plaatsvond. Bij aanvullende histopathologie werd een goedaardige tumor gezien bestaande uit adipocyten. Later ontwikkelde patiënt nog meerdere nieuwe vetbulten die vervolgens werden geëxcideerd. Bij histopathologisch onderzoek van de geëxcideerde laesies werd naast een tumor bestaande uit adipocyten, ook een atypisch lymfocytair infiltraat gezien. Patiënt is in de tussentijd ook naar een collega-dermatoloog verwezen in het Lievensberg Ziekenhuis in ver-



Figuur 1. Subcutane nodi.



Figuur 2. Ulcerende tumor ter plaatse van rechterknieholte.

band met een geïndureerde laesie ter plaatse van zijn rechterkuit. Een biopt hiervan toonde onder andere een densus lymfocytair infiltraat rond de adnexen en tot in het subcutaan vet. In verband met het gevonden atypisch lymfocytair infiltraat en het progressief beeld werden de histopathologische preparaten ter consultatie gestuurd naar de afdeling Pathologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) met verdenking van een lymfocytair maligniteit, in het bijzonder een T-cellymfoom. De patholoog in het LUMC constateerde inderdaad een huidlokalisatie van een T-cellymfoom waarna patiënt werd verwezen naar de afdeling Interne geneeskunde in het Lievevrouwe Ziekenhuis voor verdere stadiëring en therapie. Via de afdeling Interne geneeskunde in het Lievevrouwe Ziekenhuis werd patiënt vervolgens verwezen naar de afdeling Hematologie en dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum (EMC) voor een second opinion, verdere stadiëring en therapie.

Lichamelijk onderzoek toonde op romp, rug en extremiteiten multipole subcutane tumoren (figuur 1) die met name goed palpabel waren, waarbij ter plaatse van de rechterknieholte een ulcerende tumor (figuur 2). Er waren geen regionale lymfeklieren palpabel. Er was geen sprake van hepatosplenomegalie. Aanvullend histopathologisch onderzoek toonde pleksgewijs gelegen infiltraten met macrofagen en licht atypische lymfoïde cellen.

Aanvullend immunohistochemische kleuringen lieten het volgende zien: de T-cellen kleuren aan met CD 2, CD 3, CD 5 en CD 43. De CD 4 en CD 8 kleuren minder cellen aan. Er worden TIA-1 en granzyme B-positieve cellen gevonden die hetzelfde

verdelingspatroon als de CD 8-positieve cellen lijken te hebben. CD 56 is deels positief. Met CD 68 zijn talrijke macrofagen zichtbaar. CD 20 kleurt enkele kleine B-cellen aan. CD 30 is negatief.

T-celgenherschikkingsonderzoek laat een monoklonale genherschikking zien van de T-celreceptor gamma-delta. Immunofenotypering van het beenmerg laat geen monoklonale T-cel populatie zien. Morfologie van het beenmerg laat een reactief beeld zien zonder toename van lymfocyten. Histopathologie van het botbiopt laat geen afwijkende cellen zien. CT-hals/thorax/abdomen laat geen maligniteit zien.

Deze histopathologie past bij een primair cutaan gamma-delta-T-cellymfoom.

Diagnose

Primair cutaan gamma-delta-T-cellymfoom.

Therapie en beloop

Patiënt werd systemisch behandeld met 6 CHOP-kuren (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) iedere twee weken in combinatie met een groeifactor Neulasta®. Daarna is patiënt behandeld met stamceloogsting en een opname van 4-6 weken voor intensieve therapie (BEAM) en autologe stamceltransplantatie. Na de eerste CHOP-kuur ontwikkelde patiënt neutropene koorts op basis van een bacteriële wondinfectie en chemotherapie waarvoor hij werd opgenomen op de afdeling hematologie en intraveneus antibiotica kreeg toegediend. Het klinisch beloop bij deze man lijkt tot nu toe niet aggressief.

BESPREKING

Normale gamma-delta-T-lymfocyten vormen een immunologisch aparte populatie van lymfocyten. Ze bedragen 1-5% van de lymfocyten in het perifere bloed en tot 50% van de T-lymfocyten in mucosa vooral in de darmen en huid. Gamma-delta-T-lymfocyten zijn samen met *natural killer cells* onderdeel van ons aangeboren immuunsysteem. Hiervoor is gespecialiseerde antigeenverwerking of antigeenpresentatie niet nodig. Verder spelen de gamma-delta-T-lymfocyten een rol bij de regulatie van bepaalde immuunresponsen. Het primair cutane gamma-delta-T-cellymfoom is een zeldzame, niet verder gespecificeerd subtype van perifere T-cellymfomen, bestaande uit proliferatie van gamma-delta-T-cellen die bepaalde cytotoxische moleculen tot expressie brengen zoals granzyme B, TIA-1 en perforine bij stimulatie. De meeste gamma-delta-T-cellen missen CD4- en CD8-oppervlaktemarkers. De 2008 World Health Organization beschrijft twee vormen van gamma-delta-lymfomen: de hepatosplene vorm en de primair cutane vorm. Dit beeld manifesteert zich vaak op de extremiteiten met plaques, oppervlakkige noduli en subcutane nodi die soms ulcereren. De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinisch beeld gecombineerd met histopathologie, flowcytometrie met genherschikking en immuno-

fenotypering. Om systemische betrokkenheid aan te tonen dan wel uit te sluiten moeten een botbiopt, onderzoek van perifere bloed en CT-hals/thorax/abdomen worden verricht. Er is geen standaardbehandeling voor het gamma-delta-T-cellymfoom. CHOP-chemotherapie, methotrexate en UVB/UVA-lichttherapie worden in de literatuur genoemd. Het beloop van deze aandoening is vaak agressief met een slechtere prognose vergeleken met de andere primair cutane T-cellymfomen ondanks therapie.

LITERATUUR

1. Garcia-Herrera A, Song JY, Chuang SS, Villamor N, Colomo L, Pittaluga S, et al. Nonhepatosplenic

gamma-delta T-cell lymphomas represent a spectrum of aggressive cytotoxic T-cell lymphomas with a mainly extranodal presentation. Am J Surg Pathol 2011;35:1214-25.

2. Fujii M, Uehara J, Honma M, Ito Y, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement. *J Dermatol 2011;38:368-72.*
3. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, Jaffe ES. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood 2003;101:3407-12.*

SAMENVATTING

Een zeldzame vorm van primair cutane T-cellymfomen is het gamma-delta-T-cellymfoom. De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinisch beeld gecombineerd met histopathologie, flowcytometrie met genherschikking en immunofenotypering. Er is geen standaardbehandeling voor het gamma-delta-T-cellymfoom. CHOP-chemotherapie, methotrexate en UVB/UVA-lichttherapie worden in de literatuur genoemd. Het beloop van deze aandoening is vaak agressief met een slechtere prognose vergeleken met de andere primair cutane T-cellymfomen, ondanks therapie.

TREFWOORDEN

gamma-delta-T-cellymfoom – cutaan lymfoom – atypisch lymfocytaire infiltraat

SUMMARY

The cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma is a rare lymphocytic tumor. The diagnosis is made based on the clinical signs, pathologic and immunohistochemical characteristics. There is no standard treatment for the gamma-delta T-cell lymphoma, but CHOP-chemotherapy, methotrexate, UVB/UVA light therapy are mentioned in the literature. This tumor is aggressive and often resistant to therapy.

KEYWORDS

gamma-delta T-cell lymphoma – cutaneous lymphoma – atypical lymphocytic infiltrates

Epidemiologie van het basaalcelcarcinoom in Nederland

S.C. Flohil¹, E. de Vries² en T. Nijsten³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Epidemioloog en wetenschappelijk universitair docent, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg en afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Tamar Nijsten

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

INLEIDING

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende huidkanker onder de bevolking van het Kaukasische ras. In Nederland, maar ook wereldwijd, blijft de BCC-incidentie stijgen.^{1,4} Tussen 1973 en 2000 observeerde een Nederlandse populatiegebonden studie een stijging in het voor leeftijd en geslacht aangepaste incidentiecijfer van 40 tot 92 voor mannen en van 34 tot 79 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen.⁵

De ziektelast van BCC's is een groeiend gezondheidszorgprobleem aan het worden door het toenemende aantal patiënten met een BCC in de voorgeschiedenis, het groeiende aantal BCC-patiënten, en door de kosten geassocieerd met behandeling en follow-up van deze ziekte.¹

De hoofdoorzaken van deze continue groei in BCC-incidentie is te wijten aan veranderingen in zongedrag, de vergrijzing en het groeiende aantal patiënten dat een BCC heeft gehad; deze laatste groep heeft een verhoogd risico op het krijgen van meerdere huidkankers.⁶ Eerdere Amerikaanse en Australische studies met beperkte en kleine studiepopulaties observeerden dat 40 tot 50% van de personen met een BCC binnen vijf jaar een tweede BCC of meerdere BCC's zal krijgen.⁶⁻⁸

Een andere oorzaak is het toegenomen bewustzijn onder patiënten en artsen door de grote hoeveelheid

aandacht voor huidkanker via verschillende gezondheidscampagnes in de Nederlandse media. Dit hogere bewustzijn heeft waarschijnlijk geleid tot het frequenter vaststellen van BCC's dan voorheen (dit is een vorm van informatiebias waarbij patiënten waarschijnlijk gemakkelijker en sneller naar de arts gaan voor controle van huidtumoren en artsen eerder de (gehele) huid inspecteren).

Hoewel bekend is dat (overmatige) blootstelling aan ultraviolette straling, genetische predispositie en bepaalde individuele karakteristieken (zoals huid- en haarkleur) invloed hebben op het krijgen van een BCC, is er weinig bekend over risicofactoren geassocieerd met multipole BCC's.⁹⁻¹⁰ De meeste observationele studies naar BCC's werden namelijk uitgevoerd met data van lokale en zelden nationale kankerregistraties die vaak alleen de eerste, histologisch bevestigde BCC registreren zonder gedetailleerde informatie over risicofactoren.¹¹⁻¹²

Om voor Nederland een juiste inschatting te maken van de (toekomstige) werklust én kosten geassocieerd met BCC, moet worden nagegaan wat de incidentie, prevalentie en het toekomstbeeld hiervan zijn. Daarnaast zal moeten worden nagegaan welk percentage multipole (twee of meer) BCC's krijgt, en wat de hiermee geassocieerde risicofactoren zijn. De klinische relevantie daarvan is ook direct duidelijk omdat het controleren op een nieuwe BCC één van de drie redenen is om BCC-patiënten op te volgen – naast het opsporen van een recidief en ter psychologische geruststelling van de patiënt.¹³ Het inzichtelijk krijgen van de ware ziektelast van BCC's is relevant voor de maatschappelijke gezondheidszorg, maar het bestuderen van hoogrisicopopulaties op het ontwikkelen van BCC's is ook belangrijk omdat het aanvullende informatie kan opleveren die bijdraagt aan het begrijpen van de carcinogenese. In het kort wordt hierop ingegaan aan de hand van drie recentelijk gepubliceerde studies op het gebied van de epidemiologie van (multipole) BCC's door de afdeling Dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam.^{1,14,15}

HET EERSTE, PRIMAIRE BASAALCELCARCINOOM

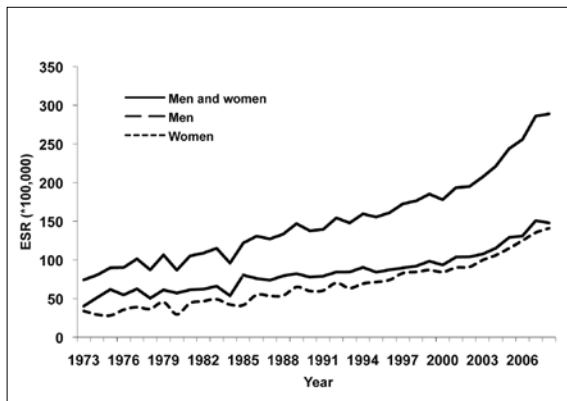
In deze studie werd gekeken naar het vóórkomen van BCC's in Nederland door middel van data van het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ).¹ Alle per-

sonen met een eerste, histologisch bevestigd BCC gedurende de periode 1973-2008 in het registratiegebied van het IKZ werden geselecteerd. Op basis van deze gegevens werden de prevalentie en de voor leeftijd en geslacht gestandaardiseerde (Europese standaardpopulatie-)incidentie berekend en geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking. Aan de hand van een eerder beschreven statistisch model werden vervolgens voorspellingen gedaan voor de incidentie en het absolute aantal patiënten met een BCC voor de jaren 2010, 2015 en 2020.

Incidentiecijfer

In de periode 1973-2008 werden er in de IKZ-regio 48.221 patiënten gediagnosticeerd met een eerste, histologisch bevestigde BCC. Extrapolatie van deze data toont aan dat er gedurende dit tijdvak in heel Nederland 444.131 mensen voor het eerst met deze ziekte werden gediagnosticeerd, onder wie bijna 221.000 mannen en ruim 223.000 vrouwen. Tijdens de 25-jarige studieperiode verdriedubbelde het voor leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van 40 naar 148 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en van 34 naar 141 per 100.000 voor vrouwen (figuur 1). Het cumulatieve risico nam toe van 5,0 naar 19,3% bij mannen en van 5,2 naar 16,3% bij vrouwen. Dit betekende dat in 2008 naar verwachting één op vijf mannen en één op zes vrouwen een basaalcelcarcinoom had ontwikkeld voor het 85e levensjaar.

Van alle Nederlanders kreeg 1,4% gedurende 1990-2008 de diagnose basaalcelcarcinoom te horen. Deze prevalentie was met 5,4% het hoogst bij mensen van 65 jaar en ouder (dit was 0,06% bij de leeftijdsgroep 15-34 jaar en 1,3% bij de leeftijdsgroep 35-64 jaar). Verder werd er een continue stijging gezien voor alle leeftijdsgroepen en geslacht voor de jaren 2010, 2015 en 2020. In 2020 werd een incidentiecijfer voorspeld van 233,5 (95% predictie-interval (PI) 217,7 - 249,2) per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 225,6 (95% PI 211,5-239,8) per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen.



Figuur 1. De voor leeftijd en geslacht gestandaardiseerde (Europese standaardpopulatie (ESR)) incidentie van het eerste, histologisch bevestigde basaalcelcarcinoom in Nederland, gedurende 1973-2008.

Concluderend

Het absolute aantal patiënten met een eerste, histologisch bevestigde BCC in Nederland is de afgelopen 25 jaar met ongeveer een zevenvoud toegenomen bij zowel mannen als vrouwen. De toekomstvoorspellingen suggereren dat hierin nog geen plateau fase is bereikt.

MULTIPELE BASAALCEL CARCINOMEN

Na het berekenen van de incidentie van het eerste, histologisch bevestigde BCC in Nederland werd er met dit vervolgonderzoek ingegaan op het cumulatief risico en het incidentiecijfer geassocieerd met het krijgen van meerdere BCC's in Nederland.¹⁴ Nooit eerder werd dit in Nederland onderzocht binnen een grote groep ongeselecteerde patiënten met een eerste BCC. Dit onderzoek werd uitgevoerd met gegevens van PALGA, het pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerd archief. Met behulp van pathologierapporten werden 2.483 patiënten met een eerst histologisch bevestigd BCC in het begin van het jaar 2004 voor vijf jaar gevolgd.

Cumulatief risico en incidentiecijfer

De gemiddelde leeftijd bij eerste BCC-diagnose was in deze studie 65,1 jaar (standaarddeviatie 13,9). In totaal werden er 3.793 basaalcelcarcinomen bij 2.483 patiënten vastgesteld. Een halfjaar na de eerste BCC (indexdatum) was het cumulatief risico op het krijgen van meerdere BCC's 11,2%. Na één, drie en vijf jaar na de indexdatum was dit cumulatief risico respectievelijk 13,9%, 22,1% en 29,2%. Het incidentiecijfer voor het krijgen van twee of meer BCC's was 25,318 per 100.000 persoonsjaren in de eerste zes maanden na indexdatum; na drie jaar was dit nog 8.752, en na vijf jaar van follow-up was dit gedaald tot 6.953 per 100.000 persoonsjaren.

Concluderend

Bijna 30% van de patiënten met een BCC ontwikkelt meerdere BCC's, voornamelijk in de periode direct volgend op de eerste huidtumor. Hoewel het incidentiecijfer snel daalde, bleef het hoog, vooral in de eerste drie jaren na het eerste BCC. Op basis van deze resultaten werd er geadviseerd ten aanzien van het opsporen van nieuwe BCC's om alle patiënten na hun BCC-diagnose voor minstens drie jaar te volgen. Verder bevestigt deze studie dat bij iedere BCC-diagnose een volledige huidinspectie moet gebeuren en dit zou jaarlijks tijdens de controleafspraken herhaald moeten worden. Men dient wel in het achterhoofd te houden dat hoewel PALGA-data uitermate geschikt zijn voor wetenschappelijk onderzoek, de incidenties en risico's berekend in deze studie waarschijnlijk een onderschatting zijn. Sommige patiënten zijn gediagnosticeerd of behandeld op basis van alleen een klinische diagnose zonder dat pathologisch onderzoek is verricht. Bovendien zal waarschijnlijk een klein aantal patiënten gediagnosticeerd of behandeld zijn in het buitenland. Daardoor zullen

deze patiënten niet in de PALGA-database opgenomen zijn.

RISICOFACTOREN VOOR MULTIPELE BASAALCEL CARCINOMEN

In deze laatste studie werd er in meer detail gekeken naar risicofactoren geassocieerd met het ontwikkelen van multipale BCC's.¹⁵ Het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op het krijgen van multipale BCC's kan artsen helpen in het selecteren van BCC-patiënten die (extra) follow-up nodig hebben. Dit onderzoek werd uitgevoerd met data van ERGO (Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek). ERGO is een prospectieve populatiegebonden cohortstudie waarbij sinds 1990 alle inwoners van 55 jaar of ouder van de wijk Ommoord, Rotterdam, worden gevolgd.¹⁶ Twee cohorten van 10.994 Nederlanders van 55 jaar en ouder werden onderzocht in 1990 (eerste cohort) en in 1999 (tweede cohort). Patiënten met één of meer histologisch bevestigde BCC's werden gedurende 1 januari 1990 tot en met 31 december 2007 geïdentificeerd en gevolgd met behulp van gegevens uit PALGA, het ziekenhuis of via de huisarts. Het (uni- en multivariabele) logistische regressiemodel werd gebruikt om de risicofactoren geassocieerd met het krijgen van een eerste BCC te onderzoeken; dit werd uitgedrukt in oddsratio's (OR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI). De associatie tussen mogelijke risicofactoren en het ontwikkelen van één versus multipale BCC's werd onderzocht met het andersen-gilloverlevingsmodel (*multifailure survival model*) en uitgedrukt in hazardratio's (HR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen.^{15,17}

Multipale BCC's

Bij de 10.820 gevolgde deelnemers werden 854 BCC's vastgesteld behorende bij 524 deelnemers. Van de 524 deelnemers hadden er 351 (68,9%) één en 163 (31,1%) multipale BCC's. In totaal werden de deelnemers 102.171 persoonsjaren gevolgd. De gemiddelde follow-upduur was 9,5 jaar (standaarddeviatie 4,8). De gemiddelde leeftijd bij studiëstart was 69,1 jaar.

Risicofactoren

De leeftijdsklasse 65-74,9 jaar (aangepaste OR 1,39 (95%-BI 1,11-1,75)) ten opzichte van < 65 jaar en ≥ 75 jaar) en het hebben van rood haar (aangepaste OR 1,98 (1,24-3,14)) ten opzichte van blond en bruin/zwart haar) waren significante risicofactoren voor het ontwikkelen van een eerste BCC. Uit de andersen-gillanalyse bleek dat personen die een BCC kregen op een leeftijd ouder dan of gelijk aan 75 jaar, een significant lager risico hadden op het ontwikkelen van multipale BCC's (aangepaste HR 0,58 (95%-BI 0,47-0,71)). Personen met rood haar (aangepaste HR 1,43 (95%-BI 1,05-1,94)), personen die hoogopgeleid waren (aangepaste HR 1,42 (95%-BI 1,12-1,81)) ten opzichte van laagopgeleiden), of bij wie het eerste BCC gelokaliseerd was op de bovenste extremiteiten (aangepaste HR 1,49 (95%-BI 1,02-

2,15)) ten opzichte van eerste BCC in hoofd-halsgebied, op torso of op onderste extremiteiten) hadden een significant verhoogd risico op het krijgen van multipale BCC's.

Concluderend

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen patiënten die risico hebben op het ontwikkelen van een eerste BCC en die patiënten die al een BCC in de voorgeschiedenis hebben. Van deze laatste groep zouden degenen die relatief jong waren bij diagnose van het eerste BCC, degenen met rood haar, degenen die hoogopgeleid zijn, en degenen die hun eerste BCC op hun bovenste extremiteiten hadden, strikter gevolgd moeten worden in de tijd dan andere patiënten met een BCC omdat de kans op nog een BCC groter is.

CONCLUSIE

Er mag onderstreept worden dat BCC's in Nederland een groot volksgezondheidsprobleem vormen.¹ Bijna een derde van de BCC-patiënten krijgt binnen vijf jaar na eerste diagnose een tweede BCC of meerdere BCC's.¹⁴ In de huidige BCC-richtlijn wordt geadviseerd om alleen patiënten met een hoogrisico-BCC en/of multipale BCC's te volgen. In het belang van vroege detectie van nieuwe BCC's wordt er echter, op basis van de hoge incidentiecijfers van het krijgen van multipale BCC's, geadviseerd om alle BCC-patiënten voor minstens drie jaar jaarlijks voor follow-up te laten komen. Dit zal, naast de stijgende incidentie en hoge prevalentie, bijdragen aan het groeien van de patiëntenstroom en de daarmee gepaard gaande zorgconsumptie. Beleidmakers binnen de gezondheidszorg zullen in samenwerking met de Nederlandse dermatologen hiervoor gestructureerde oplossingen moeten gaan bedenken aangezien de ziektelast van BCC's ook in de toekomst alleen maar zal blijven toenemen. Om deze grote groep patiënten in juiste banen te leiden, zal er tijdig moeten worden ingegrepen. Het onderscheid maken tussen patiënten die 'slechts' één BCC ontwikkelen en die patiënten die er meerdere krijgen, is mogelijk een stap in de goede richting. Risicofactoren geassocieerd met het krijgen van multipale BCC's zouden een leidraad kunnen vormen voor artsen om alleen de patiënten met deze risicofactoren in de tijd te vervolgen. Naast de risicofactoren gericht op fenotype en levenswijze zouden mogelijk ook andere (genetische) factoren een belangrijke rol kunnen spelen in de predispositie voor het ontwikkelen van multipale BCC's.¹⁵ Recentelijk detecteerden genomwijde analysestudies (GWAS) meerdere polymorfismen geassocieerd met het ontwikkelen van een eerste BCC. Er werd echter geen onderzoek gedaan naar genetische variaties geassocieerd met multipale BCC's.¹⁸⁻²⁰ Huidig en toekomstig onderzoek op dit gebied door de afdeling Dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum zou tot een adequaat predictiemodel (dat ook genetische informatie meeneemt) kunnen leiden om zo te voorspellen welke patiënten risico

lopen om multipele BCC's te ontwikkelen. Dit zou vervolgens ook weer meer inzicht kunnen verschaffen in het ontstaan van BCC's, en de mogelijkheid om nieuwe therapieën te ontwikkelen in de hand kunnen werken.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries de E, Neumann HAM, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, Prevalence, and Future Trends of Primary Basal Cell Carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm-Venerol* 2011;91:24-30.
2. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer* 2007;121:2105-8.
3. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1999;81:555-9.
4. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer* 1998;78:587-93.
5. Vries E de, Louwman M, Bastiaens M, Gruijl F de, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol* 2004;123:634-8.
6. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136:1524-30.
7. Karagas MR, Greenberg ER, Mott LA, Baron JA, Ernster VL. Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:157-61.
8. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM, Neale RE, Pols JC van der, Green AC. Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: a 16-year longitudinal study. *Int J Cancer* 2010;127:2622-9.
9. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:570-9.
10. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1440-6.
11. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of non-melanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol* 2007;156:1295-300.
12. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010;127:2190-8.
13. Holterhues C, Cornish D, Poll-Franse LV van de, Krekels G, Koedijk F, Kuijpers D, et al. Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatol* 2011;147:177-85.
14. Flohil SC, Koljenovic S, Haas ER de, Overbeek LI, Vries E de, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011Oct;165(4):874-81.
15. Kiiski V, Vries E de, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for single and multiple Basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010;146:848-55.
16. Hofman A, Duijn CM van, Franco OH, Ikram MA, Janssen HL, Klaver CC, et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2011;26:657-86.
17. Pandeya N, Purdie DM, Green A, Williams G. Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2005;161:748-54.
18. Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P, Bergthorsson JT, Kumar R, Thorleifsson G, et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet* 2008;40:1313-8.
19. Stacey SN, Sulem P, Masson G, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Jakobsdottir M, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2009;41:909-14.
20. Nan H, Xu M, Kraft P, Qureshi AA, Chen C, Guo Q, et al. Genome-wide association study identifies novel alleles associated with risk of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 2011;20:3718-24.

SAMENVATTING

In dit artikel worden drie recent gepubliceerde artikelen van de afdeling dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam over de epidemiologie van het basaalcelcarcinoom (BCC) in Nederland besproken. Hieruit blijkt dat het absolute aantal patiënten met een eerste, histologisch bevestigde BCC in Nederland de afgelopen 25 jaar (1973-2008) met ongeveer een zevenvoud is toegenomen bij zowel mannen als vrouwen. Eén op de vijf tot zes Nederlanders zal tijdens zijn leven een BCC krijgen. Daarnaast ontwikkelt bijna een derde van de patiënten met een eerste BCC binnen vijf jaar een tweede of meerdere BCC('s); dit gebeurt voornamelijk in de periode direct volgend op het eerste BCC. Met behulp van PALGA, het pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerd archief, werd aangetoond dat het incidentiecijfer voor het ontwikkelen van multipale BCC's in de eerste zes maanden na diagnose van het eerste BCC 25,318 per 100.000 persoonsjaren was. Ondanks dat het incidentiecijfer hoog bleef, daalde het tot 6,953 per 100.000 persoonsjaren na vijf jaar follow-up. Hierdoor werd geadviseerd altijd volledige huidinspecties te verrichten bij BCC-patiënten en dit jaarlijks te herhalen voor minstens drie jaar. Een Nederlandse populatiegebonden cohortstudie toonde aan dat het hebben van rood haar, hoog opleidingsniveau of lokalisatie van het eerste BCC op de bovenste extremiteiten risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van multipale BCC's.

In Nederland is er sprake van een zogeheten 'BCC-epidemie'. Eerder genoemde gegevens zouden een aansporing moeten zijn voor de Nederlandse beleidmakers in de gezondheidszorg om deze groeiende BCC-patiëntenstroom in samenwerking met de dermatologen in juiste banen te leiden. Bovendien is dit ook een uitgelezen kans om het ontstaan van BCC's beter te begrijpen.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – cumulatief risico – incidentie – incidentiecijfer – multipale – prevalentie – risicofactoren

SUMMARY

This article discusses three recently published papers from the department of dermatology Erasmus Medical Centre Rotterdam on the epidemiology of basal cell carcinoma (BCC) in the Netherlands. The absolute numbers of patients in the Netherlands with first, histologically confirmed BCC increased with about a sevenfold in both men and women in the last 25 years (1973 – 2008). The lifetime risk for a BCC was 1 in 5-6 for Dutch citizens. Furthermore, almost one third of the patients with a first BCC will develop a second or more BCC(s) within five years, most often in the period directly following the first BCC. Based on data from PALGA, the Dutch nationwide network and registry of histo- and cytopathology, it was found that the incidence rate in the first six months following the first BCC diagnosis was 25,318 per 100,000 person-years. Although this figure remained high, it decreased to 6,953 per

100,000 person-years after five years of follow-up.

Therefore, it was advised that BCC patients should always undergo full body skin examinations at first presentation and this should be repeated annually for at least three years. Results from a Dutch prospective population based cohort study showed that having red hair, being highly educated or when having a first BCC localized on the upper extremities were risk factors for developing multiple BCCs.

Currently, in the Netherlands there is an ongoing so-called 'BCC epidemic'. The discussed results should urge Dutch healthcare policymakers to provide, in cooperation with dermatologists, solutions for the increasing number of patients with BCC(s).

KEYWORDS

basal cell carcinoma – cumulative risk – incidence – incidence rate – multiple – prevalence – risk factors

Oproep tot inzending

Uw kunst op de voorkant van het NTvDV



Wij weten dat veel dermatologen iets kunstzinnigs doen en hun vrije tijd besteden aan het creëren van kunst, bijvoorbeeld beelden of schilderijen.

De redactie nodigt u uit, een foto en een korte beschrijving, max. 200 woorden, te mailen naar: hans.groen@dchg.nl

Wie weet staat

**Uw kunst de volgende keer voorop
het NTvDV**

Geen BCC toch Mohs

Bijzondere indicaties voor Mohs micrografische chirurgie

P. K. Dikrama¹, K. Munte², S. Koljenovic³, V. Noordhoek Hegt³, H.A.M. Neumann²,
E.R.M. de Haas²,

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Klinisch patholoog, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

INLEIDING

Mohs micrografische chirurgie (MMC) is sinds de ontwikkeling door dr. Frederic Mohs in 1930 sterk geëvolueerd en een effectieve behandeling voor huidkanker gebleken. Het is de beste behandeling voor (recidief)basaalcelcarcinomen met een agressief histologisch subtype in de H-zone van het gelaat.¹ Principeel is micrografische controle van de snijranden voor iedere vorm van huidkanker gewenst, maar niet alle huidtumoren zijn goed met vriescoupes te beoordelen en bij sommige tumoren is lokale controle door hun metastaserend potentieel minder belangrijk. Natuurlijk bestaat voor tumoren die zich niet goed met vriescoupes laten beoordelen ook micrografische chirurgie met formalinecoupes; toch is deze om logistieke reden minder gebruikelijk in Nederland. Bij alle vormen van microscopisch gecontroleerde chirurgie stijgt het aandeel van de perifeer beoordeelde resectiemarge van 0,01% naar idealiter 100%.^{2,3}

Om de zorg voor patiënten met huidkanker te verbeteren, worden grenzen verlegd en indicaties voor micrografisch gecontroleerde chirurgie uitgebreid. MMC wordt onder meer toegepast voor de behandeling van de volgende tumoren: basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom (PCC), dermatofibrosarcoma

protuberans (DFSP), merkelcelcarcinoom, atypisch fibroxanthoom, extramammaire ziekte van Paget, myo-epitheliaal carcinoom en (microcysteus) adnexcarcinoom.⁴ Micrografisch gecontroleerde chirurgie met formalinecoupes wordt vooral gebruikt bij melanocytaire afwijkingen zoals lentigo maligna.⁵ In dit artikel beschrijven wij twee minder gebruikelijke indicaties voor MMC, waarvan de histologie in het algemeen goed beoordeelbaar is met hematoxyline- en eosine-(H&E)gekleurde vriescoupes.

PLAVEISELCEL CARCINOOM MET PERINEURALE GROEI

De incidentie van het PCC van de huid in Nederland wordt geschat op 15.000 per jaar en stijgt nog steeds.⁶ Van deze PCC's is circa 80% gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied. De kans op metastasering voor laagrisicotumoren is kleiner dan 5%. Dit risico neemt toe tot ongeveer 20% bij patiënten met een PCC op de oren, lippen, niet aan zonlicht beschreven delen van de huid, in littekens/ulcera, eerder bestraalde huid, met een diameter groter dan 20 mm, immunosuppressie, een residu, recidief of positieve lymfeklieren. Histologisch gezien hebben PCC's met een tumordikte van meer dan 4 mm, slechte differentiatie, perineurale en/of angio-invasie en desmoplastische of acantholytische eigenschappen, een slechtere prognose.⁷⁻¹¹ Een tumor wordt gegradeerd naar zijn slechtst gedifferentieerde component. Goed gedifferentieerde PCC's worden histologisch gekenmerkt door epitheel met neiging tot vorming van keratine, minimaal nucleair pleomorfisme en voornamelijk basaal gelegen mitotische figuren. Slecht gedifferentieerde PCC's zijn veel moeilijker herkenbaar en kunnen soms geheel anaplastisch zijn, waarbij de clue tot de juiste diagnose soms de overliggende dysplastische epidermis is. In dit soort gevallen kan de diagnose PCC pas na immunohistochemische kleuringen met zekerheid worden gesteld. De aanwezigheid van desmosomen en kleine foci van keratinisatie wijzen in de richting van een PCC. Het nucleair pleomor-

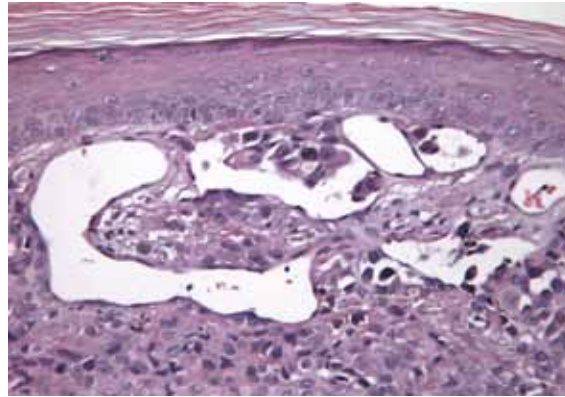
fisme is uitgesproken en er worden vaker (abnormale) mitotische figuren gezien.¹² Excisie met ruime marges of MMC is de aangewezen therapie voor primaire cutane PCC's. De rol van adjuvante radiotherapie bij PCC's met perineurale groei is controversieel, aangezien er geen prospectieve gerandomiseerde studies zijn. Retrospectieve studies tonen een betere lokale tumorcontrole bij PCC's met histologisch vastgestelde microscopische perineurale tumorinvasie dan bij uitgebreide klinische en radiologisch vastgestelde perineurale invasie.¹³ Er zijn geen studies in de literatuur beschreven over adjuvante therapie in geval van angio-invasieve groei bij PCC's. In het Erasmus Medisch Centrum neemt het aantal MMC-operaties voor PCC's jaarlijks toe. In 2010 werden 800 MMC-operaties verricht, waarvan 100 voor de indicatie PCC. In 2011 was dit aantal toegenomen tot 140 van de 900 MMC-operaties. MMC leent zich goed voor het beoordelen van de snijvlakken en eventuele perineurale invasie bij PCC's.

CASUS 1

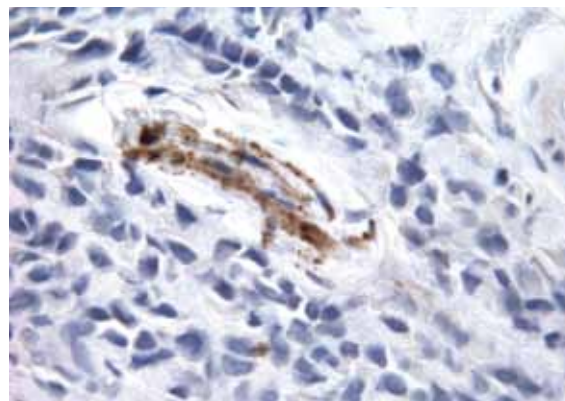
Een 71-jarige patiënt werd verwezen in verband met een slecht gedifferentieerd PCC op de neusrug met perineurale en angio-invasieve groei. Na één mohsronde werden in de eerste vriescoupe in de diepte atypische cellen, verdacht voor PCC. Zowel de operateurs als de dermatopathologen konden een PCC niet uitsluiten en daarom werd een tweede mohsronde verricht (figuur 1). Na twee mohsrondes en drie vriescoupes was het operatiegebied tumorvrij en werd het defect gesloten met een *dorsalnasal flap*. Aanvullend onderzoek waaronder een thoraxfoto toonde uitgebreide pleurale verkalkingen als gevolg van asbestose, waar patiënt reeds bekend mee was. De echo van de hals inclusief de parotis toonde een tweetal vergrote cervicale klieren. Een echogeleide punctie hierin toonde geen maligniteit.



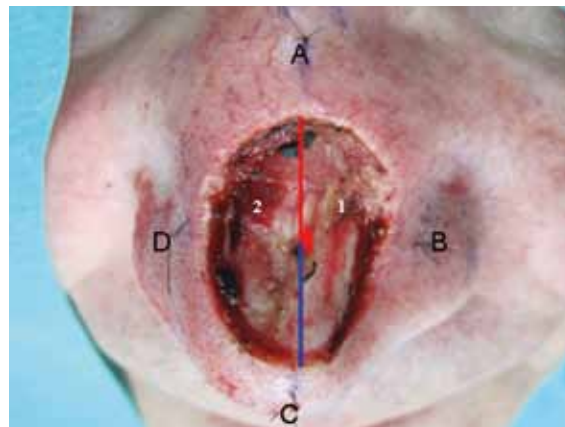
Figuur 1A. Klinisch beeld van het PCC op de neusrug.



Figuur 1B. Histologisch beeld H&E-gekleurde paraffinecoupe van het slecht gedifferentieerde PCC met angio-invasieve groei.



Figuur 1C. S-100-positieve perineuraal gelegen tumorcellen.

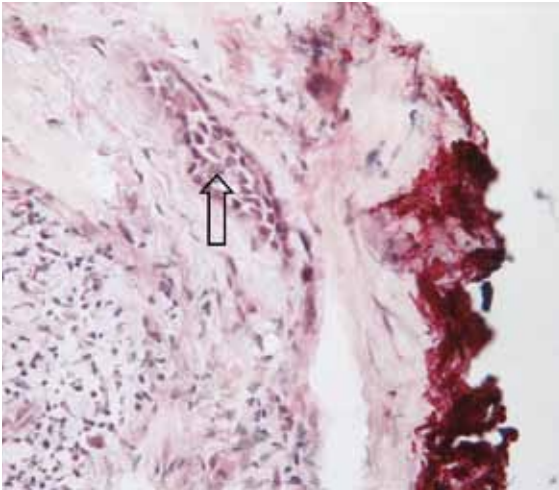


Figuur 1D. Klinisch beeld defect neusrug na één mohsronde.

Patiënt werd naar de verwijzer terugverwezen en follow-up zal plaatsvinden volgens het schema hoogrisico-PCC. De meerwaarde van MMC boven conventionele excisie is bij deze casus discutabel, aangezien angio-invasie wijst op metastasering, en lokale tumorcontrole en radicaliteit wellicht minder belangrijk zijn.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Het DFSP is een relatief zeldzaam spoelcelig sarcoom met fibroblastaire differentiatie. Het is het meest voorkomende sarcoom van de huid. Het



Figuur 1E. Histologisch beeld H&E-gekleurde vriescoupe met intravasculair enkele losgelegen grote polygonale cellen met eosinofiel cytoplasma en grote ronde tot ovale kern, verdacht voor plaveiselcelcarcinoom (zie pijl vriescoupe 2 rood gekleurde snijrand).

DFSP wordt veelal vastgesteld bij personen tussen de 20 en 40 jaar, maar er zijn ook congenitale en pediatrie casus beschreven. De romp is de voorkersplaats (42-72%), maar locaties op de proximale extremiteiten (16-30%) en het hoofd-halsgebied (10-16%) komen ook vaak voor. Het DFSP heeft een infiltratief groeipatroon en groeit vaak verder en dieper dan met het blote oog en palpatie is waar te nemen.¹⁴

Er zijn verschillende soorten DFSP, maar alleen het onderscheid met het fibrosarcomateuze subtype (DFSP-FS) is van prognostische waarde. Het DFSP-FS heeft een grotere kans op lokaal recidief (58%) en metastasering (15%) in tegenstelling tot het laaggradige DFSP (recidiefkans tot 30%, metastasering 0,5%). Fibrosarcomateuze transformatie kan de novo ontstaan of uit een recidief laaggradig DFSP.^{14,15} Histologisch worden de laaggradige tumoren gekenmerkt door uniforme spoelvormige cellen met langwerpige nuclei, gering bleek cytoplasma, weinig pleomorfisme, weinig tot geen mitotische activiteit en een storiform groeipatroon. Afhankelijk van bijkomende histologische kenmerken worden verschillende subtypen onderscheiden (sclerotisch DFSP, *giant cell* fibroblastoom, gepigmenteerd DFSP, myxoïd DFSP, atrofisch DFSP). Het hooggradige DFSP-FS onderscheidt zich van de andere subtypen door een hogere cellulariteit, toegenomen mitotische activiteit en visgraatconfiguratie van de cellen. De tumorcellen in DFSP zijn immunohistochemisch sterk positief voor CD34. Bij het DFSP-FS-subtype kan er focaal of zelfs compleet verlies zijn van CD34-expressie.^{12,14} Cytogenetisch heeft 90% van de DFSP's, waaronder het DFSP-FS-subtype, ringchromosomen of een unieke translocatie van chromosomen 17 en 22 $t(17;22)(22;q13)$. Hierdoor ontstaat er een fusie van het COL1A1-gen op chromosoom 17 en het PDGF op chromosoom 22, resulterend in overexpressie van PDGF en ongelimiteerde groei. Met de reversetranscriptase-polymerasekettingreactie kan het COL1A1-PDGF-

fusieproduct in vriescoupes en paraffinecoupes worden aangetoond.¹⁵

Chirurgische excisie is de behandeling van keuze voor het DFSP. Na standaard chirurgische excisie worden recidiefpercentages tot 60% gerapporteerd, met een gemiddeld recidiefpercentage na samenvoegen van de verschillende onderzoeken van 39,7% (n = 116). Na ruime excisie met een marge tussen de 2 en 5 cm is dit percentage 8,8% (n = 327) en na MMC is dit 1,5% (n = 327).¹⁶ Het DFSP is radiosensitief en dit kan in geselecteerde gevallen als adjuvante therapie ingezet worden. De proteïne-tyrosinekinaseremmer imatinib (Glivec) is een krachtige remmer van receptorkinasen gericht op PDGF en daarom geschikt voor de behandeling van DFSP's met de 17;22 translocatie. In 2006 is Imatinib door de United States Food and Drug Administration geregistreerd voor de behandeling van inoperabele, recidiverende en/of gemetastaseerde DFSP's.¹⁴

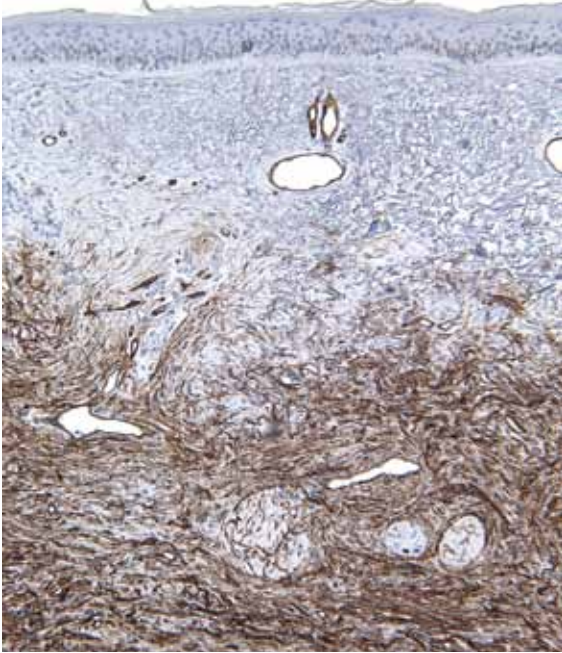
In 2010 werden in het Erasmus Medisch Centrum voor de indicatie DFSP tien MMC-operaties verricht en in 2011 elf operaties. In de meeste gevallen werd na het bereiken van radicaliteit (beoordeeld op vriescoupes), nog een extra mohsronde verricht waarvan het weefsel in formaline opgestuurd werd voor CD34-immunohistochemie. Er is geen enkele patiënt geweest die na de beoordeling van de paraffinecoupes door de patholoog opnieuw geopereerd moest worden.

CASUS 2

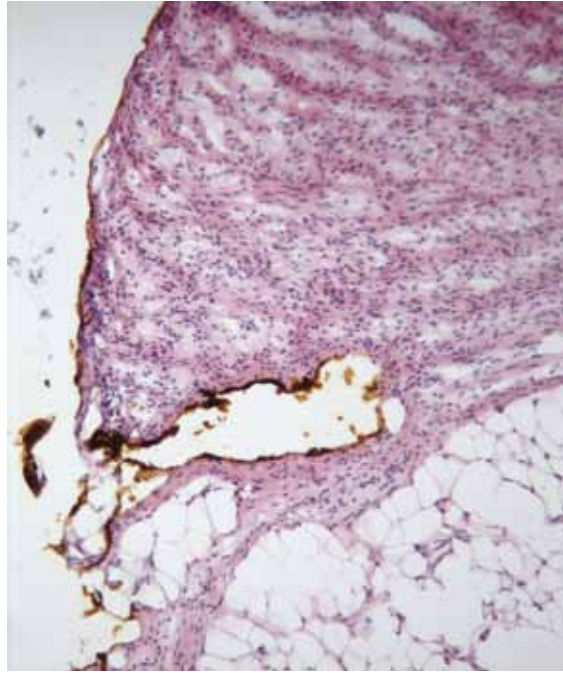
Een 54-jarige patiënt werd naar ons verwezen in verband met een vijf keer irradicaal geëxideerd DFSP op de scalp, waarbij de eerste excisie in 1980 plaatsvond. Bij dermatologisch onderzoek werd frontaal een gebied met meerdere littekens en enkele palpabele subcutane nodi gevonden, zonder duidelijke begrenzing. Histopathologisch onderzoek van de excisiepreparaten en biopten liet in de dermis, subcutis en het skeletspierweefsel een monomorfe proliferatie met storiform groeipatroon zien van spoelvormige cellen met ovale kernen en fibrillair eosinofiel cytoplasma. Een MRI hoofd-halsgebied toonde medi-



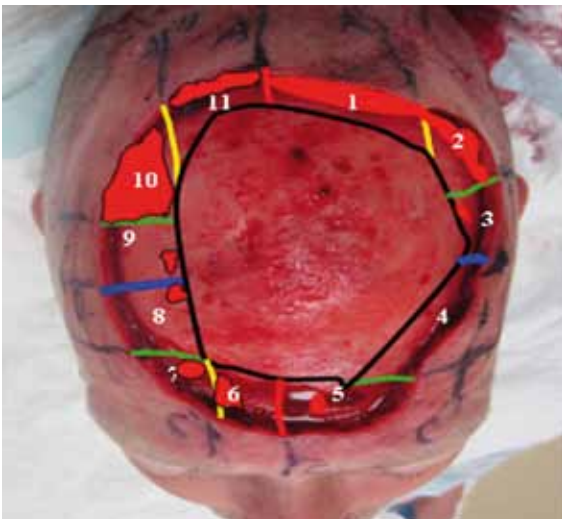
Figuur 2A. Klinisch beeld van het vijf keer irradicaal geëxideerd DFSP frontaal.



Figuur 2B. Histologisch beeld paraffinecoupe met CD34-positieve tumorcellen in de dermis.



Figuur 2D. Histologisch beeld H&E-gekleurde vriescoupe met in bundels gelegen spoelvormige cellen reikend tot in de resectierand van het mohspreparaat (vriescoupe 2 geel gekleurde snijrand).



Figuur 2C. Klinisch beeld defect scalp na één mohsronde.

aan en paramediaan frontaal een cutane en subcutane laesie met als ondergrens de sinus frontalis, zonder botaantasting of intracranieële afwijkingen. Patiënt werd naar de oncoloog verwezen voor neoadjuvante behandeling met imatinib. Gedurende zes maanden werd patiënt behandeld met imatinib, aanvankelijk in een dosering van 400 mg 2 dd; later werd dit teruggebracht naar 400 mg 1 dd in verband met leverfunctiestoornissen. Een controle-MRI toonde geringe regressie van de tumor. Patiënt werd ingepland voor behandeling met MMC. Na drie mohsrondes en 32 vriescoupes waarbij de huid en subcutis tot en met het periost werden verwijderd, waren de snijranden tumorvrij. Het centrum toonde wel tumorgroei tot in de bodem (figuur 2). Een extra mohsronde werd verricht en materiaal opgestuurd voor CD34-immunohistochemie toonde geen rest-tumor. De schedel werd gefreesd en door de plas-

tisch chirurg gesloten met een vrij gevasculariseerde spierlap uitgaande van de m. latissimus dorsi waarover huidtransplantaten.

CONCLUSIE

Mohs micrografische chirurgie is mogelijk voor iedere tumor die per continuatum groeit. In Nederland wordt deze techniek semi-exclusief toegepast voor de behandeling van basaalcelcarinomen in het gelaat. Met de beschreven casus illustreren wij dat MMC zich ook leent voor andere vormen van huidkanker, ook die met een complexere groeiwijze zoals perineurale groei.

LITERATUUR

1. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for the treatment of basal cell carcinoma of the face—results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004;151:141-7.
2. Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A. Long-term experiences with histologic control of the incision margin (3-D histology). *Hautarzt* 1989;40:14-8.
3. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(2 Pt 1):288-94.
4. Perkins W. Who should have Mohs micrographic surgery? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:283-9.
5. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006;154:453-9.

6. Holterhues C, Vries E de, Louwman M, Koljenovic S, Nijsten T. The incidence and trends of common and uncommon skin cancers in The Netherlands 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
7. Quaadvlieg PJF, Creytens DHKV, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FHM, Thissen MRTM, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopath* 2006;49:256-64.
8. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
9. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
10. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996;61:124-30.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in 20 squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
12. McKee PH, Brenn T, Calonie EJ, Granter SR, Lazar AJ. *Mc Kee's pathology of the skin*. 4th ed., 2005, pp. 729-1735.
13. Levy RM, Hanke CW. *Mohs micrographic surgery: Facts and controversies*. *Clin Dermatol* 2010;28:269-74.
14. Kim GK. Status report on the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:17-26.
15. Llobart B, Monteagudo C, Sanmartín O, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistological, genetic (COL1A1-PDGFB) and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:564-75. Epub 2011 May 12.
16. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:653-65. Epub 2009 Feb 10.

SAMENVATTING

Mohs micrografische chirurgie is de beste behandeling voor (recidief)basaalcelcarcinomen met een agressief histologisch subtype in de H-zone van het gelaat. Er zijn meerdere (potentieel) agressieve typen huidkanker waarbij radicale excisie met micrografische controle van alle snijvlakken wenselijk is. Om de zorg voor patiënten met huidkanker te verbeteren, worden grenzen verlegd en indicaties voor Mohs micrografische chirurgie uitgebreid. In dit artikel beschrijven wij twee casus van Mohs micrografische chirurgie voor de behandeling van een primair slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom met perineurale en angio-invasieve groei op de neus en een vijf keer irradicaal geëxideerd dermatofibrosarcoma protuberans op de scalp. Het gaat om een tweetal indicaties waarvan de histologie in het algemeen goed beoordeelbaar is met hematoxyline- en eosinegekleurde vriescoupes.

TREFWOORDEN

dermatofibroxanthoma protuberans – indicaties – Mohs – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Mohs' micrographic surgery is the best treatment for (recurrent) basal cell carcinoma with an aggressive histological subtype in the H-zone of the face. There are more (potentially) aggressive cutaneous tumors where micrographic control of all margins is preferred. To improve care for skin cancer patients, boundaries are pushed and indications for Mohs' micrographic surgery are extended. We describe two cases of Mohs' micrographic surgery for the treatment of a primary poorly differentiated cutaneous squamous cell carcinoma with perineural- and angioinvasion of the nose and a multiple incomplete resected dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp.

KEYWORDS

dermatofibroxanthoma protuberans – indications – Mohs' – squamous cell carcinoma

Psoriasis en atopisch eczeem

R. Waalboer Spuij¹, D. Balak², H.B. Thio³

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Research-arts, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. R. Waalboer

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Burg. s'Jacobplein 51

3015 CA ROTTERDAM

E-mail: r.waalboer@erasmusmc.nl

CASUS

Een 34-jarige man van Hindoestaanse afkomst is sinds de babyleeftijd bij ons bekend op de afdeling dermatologie. Hij presenteerde zich als baby met een klassiek atopisch eczeem op de voorkeurslokalisaties met hierbij een positieve familieanamnese voor atopie (astma en eczeem) bij broers en psoriasis bij de vader. Gedurende zijn kindertijd ontwikkelde hij een allergische rinitis en was het atopisch eczeem moeilijk te behandelen. De allergoloog vond een allergie voor huisstofmijt, boompollen en diverse harige dieren door middel van intracutaan onderzoek en specifieke IgE-serologie. Het totaal-IgE was bij herhaling altijd groter dan 1800 E/ml. Hij werd diverse malen in de kliniek opgenomen met een exacerbatie van het eczeem wat zich uitte in een gegeneraliseerd erythematopapuleus huidbeeld dat op veel plaatsen lichenificatie en diepe krabefecten vertoonde. Dit knapte elke keer goed op met lokale therapeutica.

Na circa tien jaar niet op onze polikliniek te zijn geweest werd hij op 29-jarige leeftijd naar onze polikliniek verwezen door een dermatoloog elders. Hij had toen sinds enkele maanden bestaande, snel uitbreidende huidafwijkingen die klinisch typisch waren voor psoriasis vulgaris. Behandeling met diverse lokale middelen gaf onvoldoende verbetering van de klachten waarna in eerste instantie gestart is met acitretine per os en later ciclosporine per os. Hierop is het huidbeeld goed verbeterd. Bij afbouwen van de ciclosporine recidiveerde de psoriasis snel. Behandeling werd toen gestart met etanercept en in latere instantie efalizumab, wat beide een partiële verbetering bewerkstelligde. Eind 2008 werd patiënt opgenomen in verband met toenemende eczeem- en psoriasislaesies.

Dermatologisch onderzoek

Er werd een adipeuze, Hindoestaanse man gezien met aan de strekzijde van armen en benen en op de romp uitgebreide, scherp begrensde erythematosquameuze, deels keratotische plaques (figuur 1). Het kaarsvetfenomeen was positief. Daarnaast waren er aan beide elleboogsplooiën onscherp begrensde erythematosquameuze laesies met enige lichenificatie (figuur 2).



Figuur 1 en 2. Beeld bij dermatologisch onderzoek.

Diagnose

Atopisch eczeem en psoriasis vulgaris

Histologisch onderzoek van een psoriasislaesie (figuur 3)

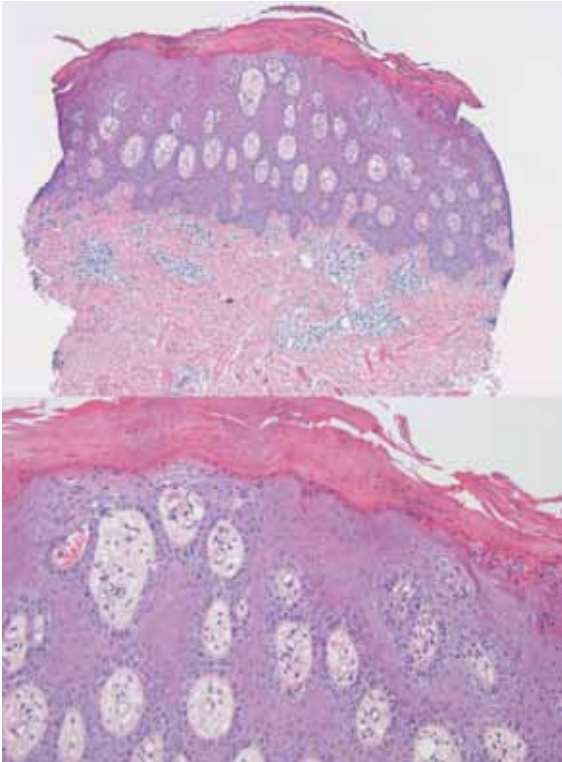
De twee huidstansen, beide deels tangentieel aangesneden hebben een hyper- en parakeratotisch verhoornende epidermis met in de hoorlaag wisselend uitgebreid neutrofielen. De epidermis toont een sterke, vrij regelmatige verbreding met verlenging van retelijsten. Suprapapillair is enige versmalling van de epidermis zichtbaar. In de papillen wordt juist subepidermaal ook een gering segmentkernig infiltraat gezien. De papillen zijn relatief vaatrijk.

Histologisch onderzoek van een eczeemlaesie (figuur 4)

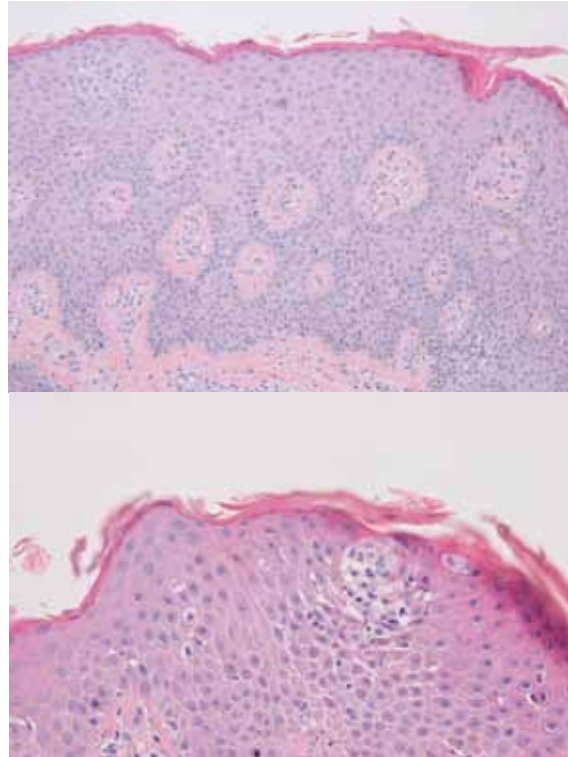
Tangentieel aangesneden parakeratotisch verhoornende epidermis. Er is licht onregelmatige verbreding door verlenging van retelijsten. Verspreid is enige spongiose van de epidermis zichtbaar met aantasting door enkele lymfocyten. In de oppervlakkige dermis perivasculair is een gering lymfocytair infiltraat zichtbaar waartussen verspreid enkele eosinofiele granulocyten zitten.

Beleid en beloop

Tijdens de klinische opname werd patiënt behan-



Figuur 3. Histologisch beeld psoriasisforme laesie.



Figuur 4. Histologisch beeld eczemateuze laesie.

deld met lokale therapie in combinatie met prednison per os, waarop de klachten verminderden. Hierna is de huid gedurende langere tijd rustig gebleven met alleen lokale therapie. Bij verergering van de klachten is gestart met ustekinumab waarmee patiënt momenteel een acceptabel huidbeeld heeft.

BESPREKING

Gedurende vele jaren is de Th1-Th2-balans als wet beschouwd, waarbij bij atopisch eczeem het evenwicht naar Th2 verschuift, vaak gepaard gaand met stijging van het totaal- en allergeenspecifieke IgE, terwijl bij psoriasis Th1- en Th17-cellen de leiding in de immunrespons nemen, resulterend in een verhoogd interleukine (IL)-17A, IL-17F, IL-22 en interferon- γ . Een patiënt had óf psoriasis óf eczeem.¹ Onze patiënt past echter niet in deze ouderwetse Th1-Th2-balansgedachtegang. Een recente publicatie toonde drie patiënten met eveneens psoriasis en eczeem. Hierbij lijken ze aan te tonen dat de pathofysiologie berust op het migreren van specifieke T-cellen in de huid ten gevolge van

een bepaalde antigeentrigger die hierdoor een specifieke inflammatoire huidreactie veroorzaakt.² Tevens werd in deze zelfde studie een mogelijke verklaring gevonden voor het gelijktijdig hebben van eczeem en psoriasis. Ze vonden namelijk een kolonisatie van *Staphylococcus aureus* bij alle atopische eczeemlaesies en geen enkele aanwijzingen hiervoor bij psoriasisvulgarislaesies. Bij psoriasis is een specifiek antigeen niet bekend. Hieruit concluderen ze dat het door Th1 en Th17 geactiveerde innate immuunsysteem bij psoriasislaesies beschermt tegen kolonisatie met *S. aureus*. Deze intrinsieke bescherming wordt tenietgedaan door lokale overheersing door Th2-cellen, wat het geval is bij atopisch eczeem.²

LITERATUUR

1. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-6.
2. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 2011;365:231-8.

SAMENVATTING

Een 34-jarige man met op de baby- en kinderleeftijd atopisch eczeem en op jongvolwassen leeftijd psoriasis vulgaris werd vanaf de babyleeftijd in onze polikliniek behandeld voor beide aandoeningen welke meestal afwisselend en soms gelijktijdig aanwezig waren, maar altijd moeilijk te behandelen. Hieruit blijkt dat immunologisch gezien de Th1/Th17-as en Th2/Th17-as gelijktijdig aanwezig kunnen zijn.

TREFWOORDEN

atopisch eczeem – psoriasis vulgaris

SUMMARY

A 34 year old man with atopic eczema since early childhood and adult onset psoriasis has been treated for both conditions in our outpatient clinic since he was a baby. His psoriasis and eczema were mostly not active at the same time but sometimes flared simultaneously. Both conditions were always difficult to treat. This shows that the immunological Th1/Th17 axis and Th2/Th17 axis can be present simultaneous.

KEYWORDS

atopic eczema – psoriasis

De voorsprong van atopie

E. Hajdarbegovic¹, D.M.W. Balak², H.B. Thio³

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

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

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

H.B. Thio

Afdeling Dermatologie en Venereologie
Erasmus MC

Kamer: Gk-315

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

INLEIDING

De huid is een tweevoudige barrière. Er is een fysieke scheiding van het milieu interieur van de buitenwereld. Deze zorgt ervoor dat elektrolyten, eiwitten en water binnengehouden worden en voorkomt dat lichaamsvreemde substanties het lichaam binnendringen. Ook is het milieu van de huid door enzymen, eiwitten en peptiden ongunstig voor micro-organismen. Naast deze fysieke barrière, de aangeboren afweer, is er een tweede verdediging-slinie. Deze bestaat uit immunocyten, oftewel de verworven immuunrespons. Door het grote belang van een goed functionerende barrière zijn de barrièremechanismen door de evolutie in alle organismen goed ontwikkeld. De belangrijkste pathologie die veroorzaakt wordt door een tekortschietende barrière in de huid zijn atopische aandoeningen.¹ Atopie is een hereditaire predispositie om allergische sensibilisatie te ontwikkelen. Er is een sterke associatie met het ontwikkelen van serum-IgE-antilichamen tegen veelvoorkomende non-pathogene antigenen. Het hebben van deze predispositie is ook een risicofactor voor atopisch eczeem, atopisch astma, allergische rinoconjunctivitis en urticaria. De inflammatie bij deze aandoeningen is hoofdzakelijk T-helpertype 2 (Th-2) aangedreven.² De belangrijkste risicofactoren voor deze aandoeningen zijn filaggrinmutaties; dit zijn defecten in fysieke barrière.¹ Er zijn echter ook atopiepatiënten zonder bekende filaggrinmutatie en er zijn ook filaggrinmutanten zonder atopie. Ongeveer 10% van de Europeanen is drager van bekende filaggrinmutaties.¹ Met deze ontdekking is de discussie over monogenetische mechanismen bij deze tot nu toe als 'multifactoriële

aandoening' bestempelde aandoeningen geopend. Waarom komt deze mutatie zo veel voor? Levert een defecte barrière een voordeel op voor het individu? Dat er situaties zijn waarin bij de mens een slechter functionerende fysieke barrière van voordeel zou kunnen zijn, is moeilijk voor te stellen.

DE 'PATHOGENESE' VAN DE VOORSPRONG

Relatief hoge prevalenties van rond de 10% worden ook bij andere monogenetische aandoeningen gezien waarbij selectiedruk, door verbeterde overleving van gendragers, voor verspreiding in de genenpool heeft gezorgd. In het verleden zijn waarschijnlijk trauma, infectie en omvang van het nageslacht de grootste bron van selectiedruk geweest. In recentere jaren (laatste tweeduizend jaar) kan het ontstaan van mutaties alleen verklaard worden door heel grote selectiedrukken. Het gaat hier om epidemische/endemische selectie van gunstige mutaties door pathogenen.³ Sikkelcelanemie die bij heterozygotie voor hemoglobine S (prevalentie van 10% onder Oost-Afrikanen) voor bescherming zorgt tegen *Plasmodium malariae* is een goed voorbeeld van een ziekte ontstaan door selectiedruk.⁴ G6PD-deficiëntie, met prevalenties tot 80%, biedt eveneens bescherming tegen malaria-infecties in endemische gebieden.^{5,6}

Dichterbij, in Noord-Europa, vinden we de ijzerstapelingsziekte, hemochromatose. In meeste gevallen van hereditaire hemochromatose bevindt de mutatie zich op het HFE-gen. Deze mutatie komt eveneens in een hoge prevalentie van 12,5% voor. Doordat de macrofagen van deze mutanten relatief ijzerarm zijn, hebben de in macrofagen levende micro-organismen zoals *S. typhi* en *M. tuberculosis* na een infectie lagere overlevingskansen.^{7,8}

Welke infectieziekten kunnen er voor de stijging in atopische aandoeningen hebben gezorgd?

Er zijn clues; het selectiemechanisme is waarschijnlijk sinds de laatste vijfhonderd jaar actief. De eerste keer dat atopie als zodanig beschreven werd, was in 1922 door Coca en Cooke.⁹

Astma werd voor het eerst in 1100 door Maimonides beschreven maar de door hem beschreven patiënten passen niet in wat wij tegenwoordig atopisch astma zouden noemen.¹⁰ De eerste beschrijving van hooikoorts komt van Al-Razi uit 9e eeuw en de eerste westerse beschrijving van hooikoorts dateert van 1565 en is van Leonardo Botallo. Het is verrassend dat zulke prevalentie aandoeningen niet eerder zijn beschreven, zeker omdat ze vaak in combinatie voor-

komen. De stijgende incidentie van atopische aandoeningen suggereert ook een recente ontwikkeling. Er is een duidelijke associatie tussen de urbanisatie, een recente ontwikkeling, en de stijgende incidentie van atopische aandoeningen.^{11,12} De grote epidemieën hebben ook de meeste slachtoffers geëist in drukbevolkte, geurbaniseerde gebieden. De stedelijke populaties hebben zich ook meer aangepast aan deze infectiedruk.¹³ Er is bewijs dat de geografische tbc-prevalentiepatronen overlappen met gebieden met een lage prevalentie van astma en hooikoorts.¹⁴ Tijdens de influenzapandemie van 1918 waren er meer slachtoffers onder de boeren.¹⁵ Een verslag uit 1919 in de *Lancet* beschrijft zes gevallen van influenza onder astmatici in een ziekenhuis die, tot grote verbazing van de behandelend artsen, allen herstelden zonder complicaties.¹⁵ Direct bewijs dat de grote tbc- en griepepidemieën tot stijging van de incidentie van atopische aandoeningen hebben geleid, is er niet.

Atopie is verder te linken aan een ander type infectie. De humorale afweer, en met name het aanmaken van IgE-antistoffen is van belang bij het bestrijden van parasitaire infecties. Personen die gemakkelijk IgE aanmaken, zijn beter beschermd tegen deze infecties. Daarnaast kan de toegenomen pariteit door een Th-2 'geskewed' immuunsysteem bij zwangeren met barriëredisfunctie ook hebben bijgedragen.¹⁵ Hiermee staat de verklaring van de evolutionaire geneeskunde lijnrecht tegenover de hygiënehypothese. Deze hypothese neemt verminderde blootstelling aan infecties als verklaring voor het ontstaan van atopie. De studies die de hygiënehypothese onderschrijven, hebben echter infectieblootstelling, dus besmetting, gelijkgetrokken aan het hebben van een infectieziekte. Hierdoor zijn bij retrospectieve studies onder atopici minder ziekenhuisopnames voor infectieziekten, minder voorschriften voor antibiotica en minder infectieuze diagnoses gevonden.^{16,17} Daarom kunnen de gevonden resultaten eveneens door verminderde gevoeligheid voor infectieziekten worden verklaard.

Hoe levert het atopisch complex een overlevingsvoordeel in de strijd tegen tuberculose of griep? Door de barriëredisfunctie zullen antigenen door de huid veel sneller bij de immunocyten belanden en een immuunrespons teweegbrengen. Individuen met een verminderde fysieke barrière zullen een overgestimuleerde immunologische barrière hebben. Dit is een staat van voortdurende natuurlijke actieve immunisatie. Ook kan het een voordeel zijn besmetting via de huid als 'voorkeurslokalisatie' te laten plaatsvinden zodat bij besmetting van longen er al een immuunrespons teweeg is gebracht. Bij sikkelcelanemie en G6PD-deficiëntie heeft de selectiedruk van slechts één micro-organisme voor de nieuwe verdeling gezorgd. Bij atopie zou het mogelijk om een algemeen beschermingsmechanisme tegen infecties of infestaties kunnen gaan. Dat barriëredisfunctie voor een betere overleving heeft gezorgd in Europa, is niet onomstotelijk bewezen. Wat wel goed is onderzocht zijn de epifenomenen van een atopisch immuunsysteem. Dit

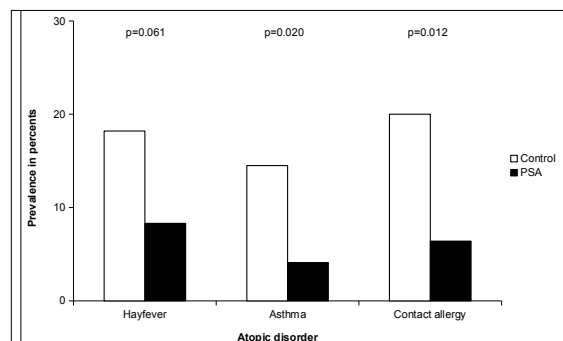
zijn geen rechtstreekse overlevingsvoordelen maar begeleidende verschijnselen met soms verrassende uitkomsten.

EPIFENOMENEN VAN ATOPIE

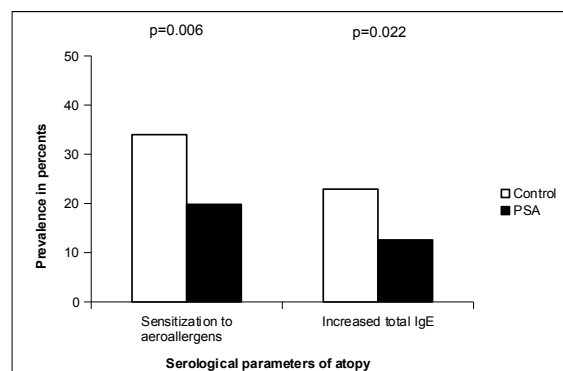
Inflammatoire aandoeningen

Over het algemeen wordt aangenomen dat de afweer, en met name de T-helpercellen, gepolariseerd zijn richting een Th2-respons bij atopiepatiënten. Dit betekent dat in het targetorgaan, bijvoorbeeld de huid van patiënten met atopisch eczeem, de T-helpercellen van het type 2 zullen overheersen. Er is hierdoor minder 'ruimte' voor andere typen Th-cellen.

Op het niveau van cytokinen is dit antagonisme tussen Th-1-, Th-2- en Th-17-gemedieerde inflammatie-typen goed gedocumenteerd.^{18,19} Tegelijkertijd laten epidemiologische studies zien dat er een verlaagde prevalentie van atopische aandoeningen is onder patiënten met Th-1-gemedieerde inflammatoire aandoeningen.²⁰ Dit is consistent teruggevonden bij diabetes mellitus type 1²¹⁻²⁵ en reumatoïde artritis.²⁶⁻²⁸ In onze eigen studie naar prevalentie van atopische aandoeningen onder patiënten met arthrit psoriatica vonden we eveneens vergelijkbare resultaten (figuur 1 en 2).



Figuur 1. De prevalenties van atopische aandoeningen bij gezonde Nederlanders en bij patiënten met arthrit psoriatica.



Figuur 2. Patiënten met arthrit psoriatica zijn minder vaak gesensibiliseerd voor aeroallergenen en hebben minder vaak een verhoogd IgE (>100 kU/l).

INFECTIEUZE AANDOENINGEN

Het onderzoek naar associaties tussen infectieziekten en atopie is vertroebeld door de vele publicaties

over luchtweginfecties bij astmatici. Maar er zijn ook andere studies verricht. Een meta-analyse uit 2011 laat in ieder geval zien dat parasitaire infecties negatief geassocieerd zijn met cutane sensibilisatie (odds ratio (OR) 0,68; 95%-BI 0,60-0,79). Dit gold voor infecties veroorzaakt door *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, hoekworm en schistosomiasis. Een systematische review naar associaties tussen atopie en tuberculose-infecties liet eveneens een negatief verband zien met OR 0,63 (95%-BI 0,51-0,79). De vraag die zich dan aandient, is of patiënten die een atopische constitutie hebben beter beschermd zijn tegen deze infecties of is het zo dat het oplopen van deze infecties beschermt tegen ontwikkelen van atopie? Evolutionaire geneeskunde versus hygiënehypothese.

MALIGNE AANDOENINGEN

Atopie is in enkele studies het onderwerp geweest van onderzoek naar beschermende factoren voor kanker. Een eenduidige conclusie is echter niet te trekken. Een recente studie liet zien dat een nieuwe diagnose met een plaveiselcelcarcinoom geassocieerd was met een stijging van IgE gericht tegen aeroallergenen.²⁹ Twee studies rapporteerden een negatieve associatie tussen atopie en melanomen.^{30,31} Een andere studie liet juist een verhoogde incidentie van melanomen zien bij mannen met hooikoorts.³² Een meta-analyse naar de associatie tussen atopie en acute lymfatische leukemie bij kinderen en jongvolwassenen liet een beschermend effect zien hoewel de tien geïncludeerde case-controlstudies heteroog waren.³³ In een review naar non-hodgkinlymfomen werd dezelfde conclusie getrokken.³⁴ Een review naar de associatie tussen atopisch eczeem en verschillende vormen van kanker vond aanwijzingen voor een verlaagde kans op pancreas- en hersentumoren.³⁵ Voor longkanker werd een verhoogde kans gezien onder patiënten met astma met een relatief risico van 1,8 (95%-BI 1,3-2,3). De resultaten voor borstkanker zijn zeer inconsistent.³⁶ Er bleek een positieve associatie tussen positieve *skin prick tests* en IgE-sensibilisatie en het hebben van prostaat- en colorectale kanker terwijl dit voor borst- en colorectale kanker niet gevonden werd.³⁷ In alle eerder genoemde artikelen maakten de oorspronkelijke studies gebruik van gebrekkige case-definitie van atopiepatiënten.

NIEUW ONDERZOEK

Het belangrijkste epifenomeen en de keerzijde van de medaille van filaggrinmutaties is voor de meeste klinici goed bekend. Dit zijn atopisch eczeem, atopisch astma en allergische rinoconjunctivitis. Net zoals bij homozygoten voor het HbS-gen (hemoglobine-S), de sikkelaars, malaria veel fulminanter en vaak dodelijk verloopt, zijn de virale en bacteriële luchtweginfecties vaak juist ernstiger bij astmatische patiënten. Dit is het nadeel van een tekortschietende barrière. Het verlies van kwaliteit van leven bij atopisch eczeem behoeft geen betoog in dit tijdschrift. Het is niet duidelijk wat de voordelen van een ver-

klaring vanuit de evolutionaire geneeskunde zijn voor de alledaagse praktijk. Wel helpt het in ons conceptueel denken en formuleren van nieuwe hypothesen. Het zou nuttig zijn om bij toekomstige onderzoeken niet alleen naar atopiepatiënten (homozygoten), maar ook naar de dragers te kijken. Met de gegevens die we nu hebben, lijkt het voor de hand liggend case-controlstudies op te zetten onder patiënten met bijvoorbeeld tbc, parasitaire infestaties en griep. De vraagstelling zou dan moeten zijn: Beschermt het hebben van een atopische aandoening/tekortschietende huidbarrière tegen het krijgen van ziekte X? Andere studies die meer inzicht in de mechanismen achter de bescherming zouden kunnen geven, zijn studies naar de eigenschappen van de humorale afweer van atopiepatiënten. Hierbij kan men denken aan titerrespons na vaccinatie of spontane infecties. Wij vragen de lezers met ideeën en tips voor nieuw onderzoek de corresponderende auteur te e-mailen.

LITERATUUR

- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
- Robinson DS. T-cell cytokines: what we have learned from human studies. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S53-58.
- Centers for Disease C, Prevention. Control of infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:621-9.
- Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, et al. Sick hemoglobin confers tolerance to *Plasmodium* infection. *Cell* 2011;145:398-409.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.
- Tung J, Primus A, Bouley AJ, Severson TF, Alberts SC, et al. Evolution of a malaria resistance gene in wild primates. *Nature* 2009;460:388-91.
- Weinberg ED. Survival advantage of the hemochromatosis C282Y mutation. *Perspect Biol Med* 2008;51:98-102.
- Nairz M, Theurl I, Schroll A, Theurl M, Fritsche G, et al. Absence of functional Hfe protects mice from invasive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection via induction of lipocalin-2. *Blood* 2009;114:3642-51.
- Coca. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *The Journal of Immunology* 1923;8:163-82.
- Sakula A. Moses Maimonides' Treatise on Asthma. *Thorax* 1981;36:560.
- Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1829-38.
- Mutius E von. Asthma and allergies in rural areas of Europe. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:212-6.
- Barnes I, Duda A, Pybus OG, Thomas MG. Ancient urbanization predicts genetic resistance to tuberculosis. *Evolution* 2011;65:842-8.
- Mutius E von, Pearce N, Beasley R, Cheng S,

- Ehrenstein O von, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
15. Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest* 2002;121:1308-16.
 16. Randi G, Altieri A, Chatenoud L, Chiaffarino F, La Vecchia C. Infections and atopy: an exploratory study for a meta-analysis of the 'hygiene hypothesis'. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;52:565-74.
 17. Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, Kimpen JL. Mycobacterial infection and atopy in childhood: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:551-9.
 18. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-45.
 19. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 2011;365:231-8.
 20. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol* 2008;153:19-30.
 21. Hermansson B, Holmgren G, Samuelson G. Juvenile diabetes mellitus and atopy. *Hum Hered* 1971;21:504-8.
 22. Stromberg LG, Ludvigsson GJ, Bjorksten B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:188-92.
 23. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr* 2000;137:470-4.
 24. Douek IF, Leech NJ, Bingley PJ, Gale EA. Eczema and Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:174-5.
 25. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003;26:2568-74.
 26. Verhoef CM, Roon JA van, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, et al. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998;57:275-80.
 27. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, et al. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1020-6.
 28. Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Sorensen H, Listing J, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:968-74.
 29. Wiemels JL, Wiencke JK, Li Z, Ramos C, Nelson HH, et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to IgE: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2377-83.
 30. Kolmel KF, Compagnone D. [Melanoma and atopy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113:169-71.
 31. Synnerstad I, Fredrikson M, Ternesten-Bratel A, Rosdahl I. Low risk of melanoma in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1423-8.
 32. Talbot-Smith A, Fritschi L, Divitini ML, Mallon DF, Knuijman MW. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:606-12.
 33. Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:749-64.
 34. Grulich AE, Vajdic CM, Cozen W. Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:405-8.
 35. Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol* 2006;154:205-10.
 36. Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005;60:1098-111.
 37. Vojtechova P, Martin RM. The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009;20:1091-105.

SAMENVATTING

In dit artikel postuleren we enkele hypothesen vanuit de evolutionaire geneeskunde als verklaring voor de stijgende incidentie van atopische aandoeningen. Parallellen met andere veel voorkomende ziekten met een evolutionair voordeel als sikkelcelanemie en hemochromatose worden getrokken. Een verminderde huidbarrière heeft immunologische voordelen bij infecties. Selectiedruk door micro-organismen als *Mycobacterium tuberculosis* en het influenzavirus kunnen de grote selectoren van filaggrinmutanten zijn geweest. Daarnaast is er een aantal epifenomenen waarmee het atopisch immuunsysteem geassocieerd is.

TREFWOORDEN

atopie – epifenomeen – evolutionary medicine – filaggrine mutatie – selectie

SUMMARY

In this manuscript we postulate as to what may have caused the rising incidence of atopic disorders. Atopic disorders are compared to other prevalent diseases with an evolutionary advantage such as sickle cell anemia and hemochromatosis. A defective skin barrier has immunological advantages in the survival from infectious diseases. Selection pressure of filaggrin mutants from tuberculosis and influenza could explain the rise of atopic disorders. We also discuss a few epiphenomena seen in the atopic immune system.

KEYWORDS

atopy – epiphenomena – evolutionary medicine – filaggrin mutation – selection

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGING

Geen

De effectiviteit van fumaraten buiten psoriasis

M. van der Vegt¹, D.M.W. Balak², H.B. Thio³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

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

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. M. van der Vegt

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: m.vandervegt@erasmusmc.nl

INLEIDING

Fumaraten worden toegepast voor de systemische behandeling van matige tot ernstige vormen van psoriasis vulgaris.¹ Het werkingsmechanisme van fumaraten berust op immunomodulatie met zowel remming van type-I-cytokinenproductie als inhibitie van de celproliferatie.² Daarnaast zijn sinds 2002 diverse dermatologische casus gepubliceerd over de effectiviteit van fumaraten bij non-infectieuze granulomateuze aandoeningen, alopecia areata, pityriasis rubra pilaris en discoïde lupus erythematoses.^{3,5} In dit schrijven worden twee patiënten van de polikliniek Dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum gepresenteerd waarbij fumaraten off-label zijn voorgeschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 33-jarige vrouw presenteerde zich in mei 2010 in verband met een therapieresistente, langzaam progressieve, jeukende zwelling op de neus. Zonlicht gaf geen duidelijke toename van klachten. Zij was niet bekend met systemische klachten. Elders werd zij onder de werkdiagnose ziekte van Jessner gedurende enkele maanden behandeld met hydroxychloroquine per os, lokale corticosteroiden en zonlichtprotectie. Het is onbekend of patiënte rookte.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de linkerneuswal een solitaire, matig



Figuur 1. Lupus tumidus. Voor start van behandeling met fumaraten.



Figuur 2. Lupus tumidus. Zeven maanden na start behandeling met fumaraten.

scherp begrensde, geïndureerde erythemateuze plaque zonder epidermale afwijkingen. Er is een lichte scheefstand van de neus. Er zijn geen lymfeklieren palpabel in de hals.

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopt neusrug bekleed met hyperkeratotisch plaveiselepitheel zonder afwijkingen. In het gehele biopt uitgebreid perivascularair rondkernig infiltraat met plaatselijk enkele eosinofiele granulocyten, geïnterpreteerd als mogelijk gevolg van de behandeling.

Immunoserologisch onderzoek

Negatief voor antinucleaire stoffen.

Diagnose

Lupus tumidus.

Therapie en beloop

Er werd gestart met intralaesionale behandeling met Kenacort. Aangezien er weinig verbetering optrad, werd in augustus 2010 gestart met loco Fumaraten

215 mg samengesteld enteric coated tabletten in een voorzichtig ophogend schema. In december 2010 was het huidbeeld bij gebruik van zes tabletten per dag grotendeels in remissie. Momenteel gebruikt patiënte nog vier loco Fumaraat 215 mg samengesteld enteric coated tabletten per dag als onderhoudstherapie. Gedurende de behandeling traden misselijkheid, diarree, leukopenie en proteïnurie op, maar deze bijwerkingen waren mild en voorbijgaand.

Conclusie

Lupus timidus goed reagerend op systemische fumarattherapie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 44-jarige vrouw is bekend met systemische lupus erythematoses (SLE) en discoïde lupus erythematoses in het gelaat. In het verleden werd patiënte uitgebreid behandeld met verscheidende immunosuppressiva waaronder mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur en azathioprine. Ciclosporine heeft zij slechts kortdurend gebruikt in verband met bijwerkingen van algehele malaise. Zij gebruikt sinds 1997 hydroxychloroquine in een dosering van 200 mg tot 400 mg per dag.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat een vlindervormig erytheem. Ter plaatse van de linkerwang en neuswal een matig scherp



Figuur 3. SLE en discoïde lupus erythematoses.



Figuur 4. SLE en discoïde lupus erythematoses. Na toevoeging van systemische fumarattherapie aan hydroxychloroquine.

begrensde erythemateus geïndureerde plaque met enkele teleangiëctasieën. Daarnaast pre-auriculaire een tweetal atrofische huidafwijkingen.

Histopathologisch onderzoek

In de dermis elastose en verspreide lymfocytair infiltraten met een voorkeurslokalisatie voor de omgeving van huidadnexen. Tevens grensvlakdermatitis met aantasting van de basale laag door de lymfocyten met verspreid discrete vacuolaire degeneratie van de basale laag en aanduiding tot verdikking van de basaalmembraan wat met PAS-kleuring wordt bevestigd. *Cytoïde bodies* worden niet aangetroffen, doch plaatselijk wel folliculaire plugging. De epidermis is plaatselijk wat atrofisch. Het histopathologisch beeld kan goed passen bij lupus erythematoses, discoïde dan wel subacuut cutane type.

Immunoserologisch onderzoek

Positief voor antinucleaire antistoffen (titer 1:130) en anti-SS-A/Ro. Anti-dsDNA licht verhoogd.

Diagnose

Discoïde lupus erythematoses.

Behandeling en beloop

In november 2010 werd in een opbouwschema loco Fumaraat 215 mg samengesteld enteric coated tabletten toegevoegd aan de behandeling met hydroxychloroquine 400 mg per dag. Sinds de toevoeging van fumarat is er sprake van een reductie van de huidafwijkingen met afname van omvang van de laesies, vermindering van het erytheem en induratie. Momenteel gebruikt patiënte als onderhoudstherapie drie loco Fumaraat 215 mg samengesteld enteric coated tabletten per dag. Bijwerkingen waren mild en betroffen flushing, vermoeidheidsklachten en licht verhoogde leverenzymen.

Conclusie

SLE en discoïde lupus erythematoses met een langdurige remissie van de huidafwijkingen na toevoeging van systemische fumarat aan hydroxychloroquine.

BESPREKING

De behandeling met fumaraten bij patiënten met psoriasis wordt als veilig en effectief beschouwd.¹ In 2005 is door Breurer et al. retrospectief gekeken naar de therapeutische effectiviteit van fumaraten bij de behandeling van een grotere groep patiënten met verschillende granulomateuze huidaandoeningen als granuloma annulare (n = 13), *elastolytic giant cell granuloma* (n = 3), sarcoïdose (n = 11), necrobiosis lipoidica (n = 4) en granulomateuze cheilitis (n = 1). Binnen deze groep werd bij achttien van de 29 patiënten een respons gezien. Bij zeven patiënten werd een duidelijke verbetering tot complete remissie aangetoond. Gemiddeld werd het maximale effect na 8,5 maanden bereikt. De bijwerkingen waren vaak mild of voorbijgaand bij dosisreductie of stoppen van de therapie.³ Behoudens granulomateuze aandoeningen zijn ook enkele casereports beschreven over behandeling

met fumaraten bij afteuze stomatitis en alopecia areata.^{6,7} Daarnaast beschrijft een retrospectieve studie van Klein et al. in 2011 het off label-gebruik van fumaraten bij granulomateuze en inflammatoire huidaandoeningen. Bij drie van de vier patiënten met granuloma annulare, twee van de drie patiënten met lichen planus en bij één patiënt met pityriasis rubra pilaris was sprake van een volledige remissie. Bij de patiënt met cutane sarcoïdose (n = 1) en een patiënt met granuloma annulare was er een gedeeltelijke respons. Het huidbeeld van een patiënt met chronische discoïde lupus erythematoses (n = 1) stabiliseerde na toevoeging van fumaraten aan hydroxychloroquine. Ook in deze studie waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand na dosisaanpassing of beëindiging van de therapie.⁵

Het werkingsmechanisme van fumaraten is meervoudig. Fumaraten induceren een shift van de Th1-cytokinerespons naar een Th2-cytokinerespons. Dit verklaart het gunstige effect op granulomateuze aandoeningen aangezien een Th1-like cytokineprofiel belangrijk is voor de pathogenese van granulomen. De anti-inflammatoire effecten van fumaraten berusten onder meer op apoptose van geactiveerde T-cellen, interactie van dimethylfumaaraat met het glutathionmetabolisme, inhibitie van transcriptie en proteïne-expressie van inflammatoire cytokines en extravasatie van leukocyten. Bovengenoemde anti-inflammatoire effecten lijken een rol te spelen bij de behandeling van ziektebeelden als pityriasis rubra pilaris, chronische discoïde lupus erythematoses en lichen planus.⁵

Cutane lupus erythematoses (CLE) is een chronische auto-immuunaandoening. Lupus tumidus wordt binnen de classificatie van acute (ACLE), subacute (SCLE) en chronische (CCLE) beschouwd als een aparte entiteit. Diverse studies suggereren dat lupus een T-celgedeelteerde aandoening is, geïnitieerd door epidermale T-lymfocyten.⁸

De behandeling van cutane lupus berust op preventie van huidbeschadiging als hyper- en hypopigmentatie, alopecia en verlittekening op de lange termijn. Bij fotosensitieve patiënten wordt zonprotectie geadviseerd. Daarnaast bestaat de behandeling uit lokale corticosteroïdbehandeling, eventueel aangevuld met systemische antimalariamiddelen (hydroxychloroquine 200-400 mg per dag). Roken is geassocieerd met afname van de effectiviteit van antimalariamiddelen.

Bij onvoldoende respons wordt vaak overgegaan op systemische immunosuppressiva.

Recent is in de literatuur een casus beschreven van chronische discoïde lupus erythematoses met stabilisatie van het huidbeeld na toevoeging van fumaraten aan hydroxychloroquine.⁵

De door ons beschreven patiënten illustreren een vergelijkbaar effect. Bij therapieresistentie van lupus erythematoses (LE) kan het gebruik van loco Fumaaraat 215 mg samengesteld enteric coated tabletten klinisch uitkomst bieden. De behandeling met loco Fumaaraat 215 mg samengesteld enteric coated tabletten bij LE is steroïdsparend. Fumaraten zouden een aanvulling kunnen zijn bij therapieresistente granulomateuze en inflammatoire huidaandoeningen. Toekomstige goed opgezette klinische studies zijn noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Concept richtlijn psoriasis 2011.
2. Fallah-Arani S, Hagen PM van, Vilder HC de, Thio HB. Systemische lupus erythematoses; succesvolle behandeling met fumaraten? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:293-4.
3. Breuer K, Gutzmer R, Völker B, Kapp A, Werfel T. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol* 2005;152:1290-5.
4. Coras B, Vogt TH, Ulrich H, Landthaler M, Hohenleutner U. Fumaric acid esters therapy; a new treatment modality in pityriasis rubra pilaris? *Br J Dermatol* 2005;152:388-9.
5. Klein A, Coras B, Landthaler M, Babilas P. Off-label use of fumarate therapy for granulomatous and inflammatory skin diseases other than psoriasis vulgaris: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* oct 2011 [Epub ahead of print]
6. Guenova E, Hoetzenecker W. Treatment of aphthous stomatitis with fumaric acid esters. *Arch Dermol* 2011;147:282-4.
7. Venten I, Hess N, Hirschmüller A, Altmeyer P, Brockmeyer N. Treatment of therapy-resistant Alopecia areata with fumaric acid esters. *Eur J Med Res.* 2006 Jul 31;11(7):300-5.
8. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messner G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010;162:64-73.

SAMENVATTING

Fumaraten worden toegepast voor de systemische behandeling van matige tot ernstige vormen van psoriasis vulgaris. Diverse case-reports en studies beschrijven goede effectiviteit en veiligheid van fumaraten bij de behandeling van granulomateuze en inflammatoire huidaandoeningen. Wij beschrijven een tweetal casus van goede verbetering van de huidaandoening bij behandeling van discoïde lupus erythematoses en lupus tumidus met fumaraten.

TREFWOORDEN

discoïde lupus erythematoses – fumaraten – granulomateuze en inflammatoire huidaandoening – lupus tumidus

SUMMARY

Fumarates are approved for the systemic treatment of moderate and severe psoriasis vulgaris. Several case reports and studies point out the efficacy and safety of treatment with fumarates in granulomatous and inflammatory skin disorders. We describe two patients, one with discoid lupus erythematosus and one with lupus erythematosus tumidus. The skin diseases were effectively controlled with the use of fumarate therapy.

KEYWORDS

discoid lupus erythematosus – fumarate therapy – granulomatous and inflammatory skin diseases – lupus erythematosus tumidus

Psoriasispatiënten die onvoldoende reageren op biologicals: switchen of combineren?

E. Rácz¹, R.J.E.M. Dolhain², H.B. Thio³, E.P. Prens⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venerologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venerologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Dermatoloog, hoogleraar Experimentele Immunodermatologie, afdeling Dermatologie en Venerologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Emoke Rácz

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Erasmus MC

Burgermeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: e.racz@erasmusmc.nl

INLEIDING

Behandeling van psoriasis met biologicals heeft vaak niet het gewenste effect. Uit de literatuur blijkt dat circa 25 tot 30% van de patiënten onvoldoende respons laat zien of moet stoppen vanwege intolerantie.^{1,2} Omdat biologicals meestal pas na falen van traditionele systemische behandelingen worden ingezet, staat men na falen van deze therapieën voor een therapeutisch probleem.

Wij presenteren de casus van twee patiënten met therapieresistente psoriasis en artritis psoriatica die onvoldoende reageerden op meerdere biologicals, en stellen op basis van de literatuur een theoretisch plan van aanpak op.

De eerste patiënt, de heer MdL. (42 jaar), heeft sinds zijn 24e levensjaar last van uitgebreide psoriasis, die bovendien ongeveer één keer in de vier jaar exacerbeert. Tevens heeft hij last van artritis psoriatica. De familieanamnese vermeldt de ziekte van Bechterew bij zijn moeder en zus. Hij is eerder al behandeld met fotherapie, methotrexaat, ciclosporine, etanercept en adalimumab, die allemaal onvoldoende effect hadden op zijn klachten. Op infliximab ontwikkelde zich een anafylactische

shock, waarbij patiënt op ICU werd opgenomen. Behandeling met ustekinumab moest gestopt worden in verband met heftige spierpijn. Eind 2010 presenteerde hij zich wegens een gedissemineerde exacerbatie ondanks behandeling met acitretine 35 mg/d en lokaal Dovobet en Xamiol. Patiënt werd opgenomen en tijdens klinische opname behandeld met 10% pix lithantracis in vaseline, en later met 2 x 400 mg tacrolimus oraal. Ondanks deze orale therapie was er na drie maanden totaal geen verbetering opgetreden. Daarop werd na zorgvuldige anamnese besloten om opnieuw te starten met ustekinumab onder frequente laboratoriumcontrole van met name de spierenzymen. Hierop trad een snelle verbetering op van zijn psoriasis en gewrichtsklachten. Geleidelijk kreeg patiënt opnieuw last van pijn in zijn armen en benen, mogelijk als gevolg van hervatting van zware lichamelijke arbeid na een langdurige periode van inactiviteit wegens verblijf in de ziektewet. Bij onderzoek door de reumatoloog kon echter de pijn in zijn armen voor een groot deel toegeschreven worden aan overbelasting (een schoudercuffprobleem) in combinatie met enthesitis ter plaatse van de humeruskop. Door behandeling met diclofenac 75 mg retard zo nodig werden deze klachten redelijk onder controle gehouden. Bij de laatste controle was de PASI-verbetering 90%.

Casus 2 betreft de heer L. (37 jaar), die sinds zijn 13e levensjaar last heeft van psoriasis, en sinds zijn 33e levensjaar ook van artritis psoriatica. In het verleden hadden UVB- en PUVA-therapie, fumaraten, acitretine en ciclosporine onvoldoende effect. Behandeling met methotrexaat was gestaakt in verband met leverfunctiestoornissen. Hierna werd patiënt gedurende zes maanden met infliximab behandeld, dat echter gestopt moest worden vanwege veranderingen in zijn leverenzymwaarden. Hierop werd geswitcht naar adalimumab dat na drie maanden gestaakt moest worden vanwege toename van de huidafwijkingen en mogelijke neurologische bijwerkingen (diffuus krachtverlies, gevoelsveranderingen en geheugenstoornis). In mei 2011 werd gestart met 2 x 50 mg/week etanercept, waarbij na

zes weken al een goede respons werd waargenomen van de huid en met name van zijn artritisklachten. Bij dosisreductie na twaalf weken namen zijn huidafwijkingen echter geleidelijk weer toe. Hierop werd besloten te starten met fumarate in opbouw-schema. Na drie maanden, bij een dosering van 4 x 120 mg, heeft patiënt een verbetering van 60% van zijn oorspronkelijke PASI bereikt.

Bij onze eerste casus hebben in het verleden alle therapeutische opties gefaald. De tot dan toe meest effectieve therapie ustekinumab veroorzaakte echter dermate hinderlijke bijwerkingen in de zin van heftige spierpijn dat de therapie met ustekinumab die voor zijn psoriasis effectief was, gestaakt moest worden. Bij onze tweede patiënt observeren we het dreigende falen van een derde biological, ondanks effectiviteit voor zijn artritis.

INEFFECTIVITEIT VAN BIOLOGICALS - SWITCHEN NAAR EEN ANDERE BIOLOGICAL?

Er zijn voldoende aanwijzingen in de literatuur dat bij ineffectiviteit van een biological het switchen naar een andere biological een zinvolle stap is.¹ Dit wordt dan ook aanbevolen in de huidige richtlijn van de American Academy of Dermatology.³ Voor psoriasis is aangetoond dat behandeling met adalimumab effectief is voor patiënten die onvoldoende reageren op etanercept^{2,4} en omgekeerd dat na ineffectiviteit van adalimumab een switch naar etanercept effectief kan zijn.⁵ Op basis van deze data wordt ervan uitgegaan dat ineffectiviteit van een biological geen voorspellende waarde heeft met betrekking tot de effectiviteit van een volgende biological. Verder bewijs voor effectiviteit na switchen tussen biologicals, als ook het staken en herstarten dient vergaard te worden. Er loopt momenteel klinisch onderzoek naar het effect van het herstarten van etanercept bij patiënten die eerder gestopt zijn vanwege ineffectiviteit (www.clinicaltrials.gov: NCT01132235) en over de effectiviteit van ustekinumab bij al dan niet TNF-alfablokkernaïeve patiënten (NCT01077362).

INEFFECTIVITEIT VAN BIOLOGICALS - COMBINATIE MET TRADITIONELE SYSTEMISCHE MIDDELEN?

Voor de behandeling met reumatoïde artritis worden biologicals meestal gecombineerd met traditionele systemische immunomodulerende middelen. Ook bij psoriasis zijn er voldoende argumenten dat combinatietherapie effectiever is dan monotherapie met biologicals. De toevoeging van methotrexate aan therapie met etanercept, infliximab of adalimumab is effectiever dan een biological in monotherapie.³ De toevoeging van een lage dosis methotrexate bij biologicals verlaagt ook de vorming van antistoffen tegen deze middelen.⁶ Bij combinatietherapie dient men bedacht te zijn op een hoger risico op bijwerkingen, bijvoorbeeld bloedbeeld- of leverenzymafwijkingen en mogelijk het ontwikkelen van

ernstige infecties. De effectiviteit van de combinatie etanercept met acitretine is niet effectiever gebleken dan monotherapie met etanercept alleen.⁷

Ook zijn er aanwijzingen dat psoriasis sneller geneest bij de gecombineerde behandeling met biologicals en UVB.⁸⁻¹¹ De keerzijde van deze combinatiebehandeling is de inductie van fotocarcinogenese. Biologicals zouden de immuunsurveillance van de huid remmen, waardoor het risico op huidkanker groter is bij patiënten behandeld met de combinatietherapie biological plus UVB. UVB-therapie wordt daarom zelfs als relatieve contra-indicatie beschouwd bij de behandeling van psoriasis met biologicals in de richtlijn van de NVDV en van de British Association of Dermatologists.¹² Een andere effectieve combinatie is adalimumab met ciclosporine.¹³ Deze combinatietherapie beschouwen wij uitsluitend als een inductie- dan wel opstarttherapie gedurende zes tot twaalf weken ter verkrijging van snelle effectiviteit bij zeer ernstige en uitgebreide psoriasis, waarna de ciclosporine wordt gestaakt.

INEFFECTIVITEIT VAN BIOLOGICALS - ANDERE IMMUNOSUPPRESSIVA?

Naast de geregistreerde middelen voor psoriasis is effectiviteit van andere immunosuppressieve middelen ook bewezen bij psoriasis. Leflunomide, sulfasalazine (vooral bij psoriasisarthritis) en tacrolimus blijken uit klinische studies effectiever te zijn dan azathioprine, hydroxyurea en mycofenolaatmofetil.¹⁴ Behandeling met deze middelen kan overwogen worden in therapieresistente gevallen, of als de geregistreerde, traditionele middelen gecontraïndiceerd zijn.

CONCLUSIES

Wij presenteren twee therapieresistente patiënten, bij wie de therapeutische opties voor de lange termijn vrijwel nihil leken. Bij de één kon door zorgvuldige anamnese en laboratoriumcontrole een eerdere effectieve therapie met ustekinumab met succes toegepast worden. Een mogelijke tweede optie zou de combinatie van adalimumab of etanercept en methotrexate zijn, of zoals bij de tweede patiënt etanercept met fumarate. Bij de tweede patiënt zagen wij een gunstig additief effect van fumarate bij etanercept. Over deze combinatie zijn tot nu toe geen data te vinden in de literatuur. Wij zullen binnenkort starten met een placebogecontroleerde randomized trial naar de effectiviteit en veiligheid van deze combinatie bij psoriasis. Bij deze laatste patiënt was methotrexate geen optie, maar zou de combinatie met UVB-fototherapie wel een optie zijn, mede gezien zijn donkere huid (type V volgens Fitzpatrick). Bij eventueel falen van de behandeling met etanercept in combinatie met fumaraten met of zonder UVB kan therapie met ustekinumab ingezet worden.

LITERATUUR

1. Lecluse LL, Groot M de, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol* 2009;161:948-51.
2. Lumig PP van, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, Kerkhof PC van de, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol* 2010;163:838-46.
3. American Academy of Dermatology. Work G, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
4. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR, et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:671-81.
5. Vender R. An open-label, prospective cohort pilot study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in patients who have not had an adequate response to adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2011;10:396-402.
6. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
7. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
8. Legat FJ, Hofer A, Wackernagel A, Salmhofer W, Quehenberger F, Kerl H, et al. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:1016-22.
9. Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterkieber A, Weger W, Salmhofer W, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol* 2009;160:186-9.
10. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011a;27:186-9.
11. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. 311-nm ultraviolet B-enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol* 2011 Sep 12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10616.x. [Epub ahead of print]
12. 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.
13. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komminou E, et al. Adalimumab or Cyclosporine as Monotherapy and in Combination in Severe Psoriatic Arthritis: Results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol* 2011;38:2466-74.
14. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.

SAMENVATTING

Ruim een kwart van alle patiënten reageert niet op biologicals. Ook kan er tijdens de behandeling intolerantie of verlies van effectiviteit optreden. Wij bespreken de casus van twee patiënten met therapieresistente psoriasis en artritis psoriatica, waarbij wij therapeutisch op een doodlopend spoor leken beland. De therapeutische mogelijkheden worden op een rij gezet, zoals switchen naar een andere biological, combinatie van biologicals met traditionele systemische middelen, en systemische behandeling met immunomodulerende middelen die niet geregistreerd zijn voor psoriasis.

TREFWOORDEN

arthritis psoriatica – biologicals – psoriasis – systemische therapie

SUMMARY

Almost 25% of patients do not show a satisfactory response to biologic treatments. Therapy has to be terminated in some case due to adverse events or loss of efficacy. We present two patients with recalcitrant psoriasis and psoriatic arthritis that presented a therapeutic challenge. The therapeutic options are reviewed, such as switching to a new biologic treatment, combination of a biologic with a traditional systemic treatment, or systemic treatment with an immunomodulating agent not registered for psoriasis.

KEYWORDS

biologics – psoriasis – psoriatic arthritis – systemic treatment

Effecten van ustekinumab op niet-aangedane psoriasisishuid

E.M. Baerveldt¹, H.B. Thio², E.P. Prens²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

E.M. Baerveldt

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Gebouw Rochussenstraat

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: e.baerveldt@erasmusmc.nl

INLEIDING

De IL-23/Th17-as speelt een belangrijke rol in de pathogenese van psoriasis.¹ Ustekinumab (Stelara™) is een volledig humaan monoklonaal antilichaam tegen de p40-subunit van zowel IL-12 als IL-23.² In klinische trials resulteerde ustekinumabbehandeling in een 75%-PASI-reductie bij 60% van de participerende patiënten met matig tot ernstige psoriasis.^{3,4} Sommige patiënten vertoonden zelfs een maandenlange remissie na drie injecties van 45 mg ustekinumab.^{3,4} Het was patiënten behandeld met ustekinumab opgevallen dat naast verdwijning van pre-existente plaques, vrijwel geen nieuwe psoriasislaesies ontstonden. Wij hypothesizeerden dat ustekinumabtherapie een preventief effect heeft op nieuwvorming van psoriasisplaques via stabilisering van niet-aangedane psoriasisishuid.

De klinische effecten van ustekinumab berusten op het werkingsmechanisme waarbij neutralisatie van IL-12 en IL-23 leidt tot inhibitie van de pro-inflammatoire cytokines IL-17A en IL-22.⁵ Beide zijn van cruciaal belang voor de epidermale antimicrobiële barrière, vooral in relatie tot antimicrobiële peptiden (AMP's) -Defensin-2 (hBD-2), S100A7 (psoriasin) en humaan cathelicidine (LL-37).⁶ Met name hBD-2 is betrokken in de pathogenese van psoriasis, waarbij bij psoriasispatiënten een hoger aantal genkopieën van hBD-2 is aangetoond. De serumconcentratie van hBD-2 correleert met de psoriasisziekteactiviteit uitgedrukt in PASI-score.⁷

METHODE

Bij elf psoriasispatiënten, behandeld op basis van nationale richtlijnen met 45 mg ustekinumab, werden na het verkrijgen van informed consent huidbiopten afgenomen, direct vóór en één maand na eerste injectie van ustekinumab. Tevens werden vijf uur na tapestripping huidbiopten afgenomen. De verandering op moleculair niveau geïnduceerd door tapestripping, is vergelijkbaar met die in vroege, ontkiemende psoriasislaesies. Tapestripping van niet-aangedane huid wordt daarom gezien als model ter bestudering van vroege epidermale veranderingen bij psoriasis.⁸ De inductie van inflammatie door tapestripping wordt ook wel beschouwd als de köbnerrespons.⁹ Voorafgaand aan behandeling en na vier weken van behandeling werd een 3 x 2 cm groot oppervlak van niet-aangedane huid veertig maal getapestript, tot de huid uiteindelijk een glanzend aspect vertoonde. De locatie was gestandaardiseerd met betrekking tot tijdstip van de dag en anatomische locatie. Na vijf uur en bij daaropvolgende controlebezoeken werd de huid ter plekke gescoord op erytheem, induratie en squamae (lokale PASI), (positieve of negatieve köbner). Daarnaast werd er bloed afgenomen: direct vóór, bij vier weken en na zestien weken behandeling. Serum werd geanalyseerd op CRP, bezinking (BSE), leukocytenpercentages, hBD-2-expressie en verandering in de expressie van 507 aan inflammatie gerelateerde cytokinen en groeifactoren.

RESULTAAT

Acht patiënten van de elf toonden > 50% verbetering aan de hand van PASI-score, welke correleerde met een 50% reductie van de serum-hBD-2-waarden. Drie patiënten toonden geen verschil in PASI en hadden constant hoge serum-hBD-2-waarden. Alle patiënten waren stabiel wat betreft leukocytenpercentages, CRP en BSE. In het serum werd géén verandering waargenomen in het merendeel uit een verzameling van 507 inflammatiegerelateerde biomarkers en met name geen verandering in de expressie van belangrijke cytokinen in de pathogenese van psoriasis, zoals IL-6, IL-12, IL-17 en IL-23. Echter, er bleek een beperkt maar significant effect van ustekinumab op enkele factoren betrokken bij angiogenese en het 'metabool syndroom'. In niet-

aangedane huid leidde ustekinumab tot een verhoging van GATA-3 en IL-22R mRNA. De inductie van de antimicrobiële peptiden hBD-2, S100A7 en LL-37 door tapestripping bleek echter onveranderd tijdens therapie met ustekinumab. Tapestripping, zowel voorafgaand aan behandeling als na vier weken na de eerste gift van ustekinumab, induceerde bij twee patiënten een köbnerrespons.

DISCUSSIE

Het effect van ustekinumab wordt toegedicht aan het neutraliseren van IL-12/23, waarbij inhibitie optreedt van Th17-gemedieerde inflammatie.⁵ Verscheidene studies tonen een effect van ustekinumab op keratinocyten in aangedane psoriasis-huid.¹⁰ Tot nu toe is het onbekend of de effecten van ustekinumab zich beperken tot de psoriasisplaques, of dat ustekinumab mogelijk ook een effect heeft op niet-aangedane huid. Het effect van ustekinumab op GATA-3 en IL-22R lijkt te wijzen op structurele verandering van de epidermis gedurende succesvolle behandeling van ustekinumab. Het effect op epidermaal GATA-3 past bij onze eerdere resultaten waarbij succesvolle UV-B-therapie tot een snelle stijging leidt van GATA-3 in genezende psoriasisplaques.¹¹⁻¹² De specifieke rol van GATA-3 dient verder te worden onderzocht, maar lijkt van belang voor normalisatie van de lipidenhuishouding in de epidermis.¹³⁻¹⁴ De versterkte expressie van IL-22R in zowel niet-aangedane huid als getapestripte huid

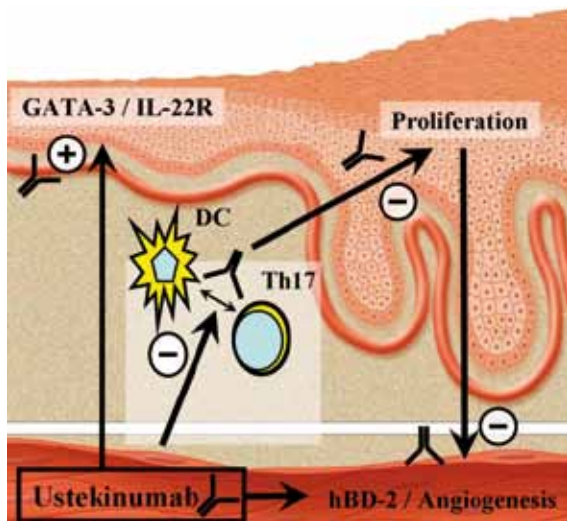
kan mogelijk worden beschouwd als een compensatoir mechanisme gericht op het opvangen van verminderde IL-22-productie. Het feit dat ustekinumab de door tapestripping geïnduceerde productie van AMP's niet remde, wijst op een selectief effect van ustekinumab en verklaart het relatief lage huidinfectierisico tijdens behandeling.^{3,15} Het effect van ustekinumab op de epidermale genexpressie zoals dat van GATA-3 en IL-22R, lijkt te wijzen op een normaliserende en stabiliserende werking in niet-aangedane epidermis door ustekinumab, waardoor niet-aangedane huid minder snel triggerbaar is. De responderende patiënten toonden allen een significante daling in hun serum-hBD-2-waarden, die fraai correleerde met de verandering in de PASI-score. Deze bevinding strookt met een eerdere publicatie waarin serum-hBD-2 de functie van biomarker voor psoriasis wordt toegedicht.⁷ De permanent hoge expressie van hBD-2 in serum van de drie patiënten die niet reageerden op ustekinumab, lijkt te wijzen op een voorspellende rol van extreem hoge serum-hBD-2-waarden. Het selectieve maar gelimiteerde effect van succesvolle behandeling door middel van ustekinumab op factoren betrokken bij angiogenese en het zogeheten metabool syndroom, kan samenhangen met de actieve angiogenese in psoriasisplaques en mogelijk met het verhoogde cardiovasculaire risico van psoriasispatiënten.

CONCLUSIE

Onze resultaten tonen een mogelijk functionele rol van serum-hBD-2 als biomarker met betrekking tot ustekinumabrespons. Ustekinumab leidt niet alleen tot het verdwijnen van plaques, maar lijkt ook een fundamenteel effect te hebben op niet-aangedane huid. De antimicrobiële respons blijft echter intact gedurende behandeling.

LITERATUUR

1. 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.
2. Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1222:30-9.
3. Griffiths CE, Strober BE, Kerkhof P van de, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
4. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
5. Reddy M, Davis C, Wong J, Marsters P, Pendley C, Prabhakar U. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-23R expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275.



Figuur
Schematisch model van de aangrijpingspunten van ustekinumab bij psoriasis: ustekinumab leidt tot een blokkade van communicatie tussen dendritische cellen (DC) en Th17-cellen (Th17). Dit leidt tot een verminderde afgifte van IL-22 en IL-17 en vervolgens tot verminderde productie van humaan bètadefensine (hBD-2). Daarnaast leidt ustekinumab ook tot structurele normaliserende veranderingen in niet-aangedane huid, resulterend in versterkte expressie van de transcriptiefactor GATA-3 en IL-22Receptor (IL-22R). Op serumniveau leidt succesvolle therapie met ustekinumab tot een daling in serum van onder meer hBD-2, en factoren betrokken bij angiogenese.

- Cell Immunol 2007;247:1-11.
6. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092-102.
 7. Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, Jongh GJ de, et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One* 2009;4:e4725.
 8. Breternitz M, Flach M, Prassler J, Elsner P, Fluhr JW. Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping. A randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2007;156:231-40.
 9. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:241-8.
 10. Krueger JKL, Baribaud F, Suarez-Farinas M, Brodmerkel C. Determining the extent to which clinically effective treatment, ustekinumab or etanercept, reverses the molecular disease profile of psoriatic skin: Comparisons of lesional, non-lesional and normal skin. *Journal of Investigative Dermatology, ESDR Meeting Abstracts [Abstract]*, 2010.
 11. Racz E, Kurek D, Kant M, Baerveldt EM, Florencia E, Mourits S, et al. GATA3 expression is decreased in psoriasis and during epidermal regeneration; induction by narrow-band UVB and IL-4. *PLoS One* 2011;6:e19806.
 12. Racz E, Prens EP, Kurek D, Kant M, Ridder D de, Mourits S, et al. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways. *J Invest Dermatol* 2011;131:1547-58.
 13. Guzman Strong de C, Wertz PW, Wang C, Yang F, Meltzer PS, Andl T, et al. Lipid defect underlies selective skin barrier impairment of an epidermal-specific deletion of Gata-3. *J Cell Biol* 2006;175:661-70.
 14. Gudjonsson JE, Ding J, Li X, Nair RP, Tejasvi T, Qin ZS, et al. Global gene expression analysis reveals evidence for decreased lipid biosynthesis and increased innate immunity in uninvolved psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2009;129:2795-804.
 15. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010;162:137-46.

SAMENVATTING

De biologische ustekinumab is gericht tegen de gemeenschappelijke p40-subunit van IL-12 en IL-23. Blokkade van p40 door middel van ustekinumab leidt tot reductie van Th17-gemedieerde huidinflammatie bij psoriasis. Patiënten behandeld met ustekinumab observeerden minder nieuwvorming van plaques en een mindere koebnerrespons. Hierop stelden wij de hypothese dat ustekinumab een remmend effect heeft op de epidermale respons na barrièredisruptie (tapestripping). Uit ons onderzoek blijkt dat ustekinumab bij niet-aangedane huid de psoriasisgerelateerde genexpressie verder normaliseert, waarbij de antimicrobiële respons niet verstoord wordt. Daarnaast blijkt de mate van respons op ustekinumab te correleren met die van serum -defensine.

TREFWOORDEN

antimicrobiële peptiden – biomarker – -defensine – psoriasis – ustekinumab

SUMMARY

Ustekinumab is an effective monoclonal Ab against the shared p40 subunit of IL-12 and IL-23, capable of resol-

ving psoriasis, with reports of prolonged remissions. Via neutralizing IL-12 and IL-23, ustekinumab reduces Th17 cell and keratinocyte activation. Because patients on ustekinumab noticed reduced new-formation of plaques and Koebnerization of their skin, we hypothesized that ustekinumab treatment would modify epidermal triggering in uninvolved skin and via this mechanism contribute to prolonged clinical remissions. We therefore tested uninvolved epidermis in psoriasis patient before and after one injection of ustekinumab using tape-stripping. Furthermore, we monitored the effect of treatment on serum -defensin-2. Our findings imply that ustekinumab inhibits cutaneous triggering as assessed by induction of epidermal regenerative markers without affecting the epidermal antimicrobial responses. Serum -defensin-2 appeared an appropriate biomarker for clinical responsiveness to ustekinumab therapy.

KEYWORDS

antimicrobial peptides – biomarker – -defensine – psoriasis – ustekinumab

Paradoxale palmoplantaire pustulosis veroorzaakt door etanercept voor hidradenitis suppurativa

H.H. van der Zee¹, M. Tjioe², E.P. Prens¹

¹ Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Afdeling Dermatologie, Lievensberg Ziekenhuis, Bergen op Zoom

Correspondentieadres

H.H. van der Zee

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Burgermeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: h.vanderzee@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 33-jarige man met therapieresistente hidradenitis suppurativa (HS) werd naar het Erasmus MC verwezen omdat hij psoriatiforme pustuleuze dermatose op zijn handpalmen en voetzolen ontwikkelde tijdens behandeling met etanercept. De patiënt had sinds zijn 24e levensjaar last van recidiverende pijnlijke ontstekingen in oksels, liezen en nates, maar ook in de nek en op het coeur. De familieanamnese was zover hem bekend negatief voor hidradenitis suppurativa en voor psoriasis. Patiënt was tot zijn 27e jaar roker, maar was zes jaar geleden gestopt; daarnaast had hij overgewicht met een BMI van 29,4. Bacteriële kweken van de laesies op de nates toonden geen groei. In het verleden was hij voor zijn HS met onvoldoende resultaat behandeld met isotretinoïne, minocycline, prednison en meerdere chirurgische excisies. Elders werd hierom gestart met etanercept 50 mg tweemaal per week. Na 2,5 maand was zijn HS echter niet verbeterd, maar ontwikkelde hij een psoriatiforme pustuleuze dermatose op handpalmen en voetzolen. Etanercept werd hierop onmiddellijk gestaakt en gestart werd met betamethason 0,05%, salicylzuur 3%-zalf 1 dd voor de handpalmen en voetzolen.

DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

Palmair en plantair werden multipole papulopustels gezien en miliair-grote bruine maculae op een erythemateus hof met enkele squamae (figuur 1). Inguïnaal en axillair werden enkele littekens gezien alsmede pijnlijke diepe nodi gepalpeerd. Op de nates werd naast folliculitiden links een fistel gezien van ongeveer 15 cm lengte (figuur 2).



Figuur 1. Klinisch aspect 2,5 maand na staken etanercept en 2,5 maand na topicale behandeling met betamethason 0,05%, salicylzuur 3%-zalf 1 dd. A) rechterhandpalm, B) rechervoetzool.



Figuur 2. Op de nates werd naast folliculitiden, enkele noduli en littekens, links een fistel gezien van ongeveer 15 cm lengte.

DIAGNOSE

Hidradenitis suppurativa, hurleystadium 2 en psoriasis pustulosa als bijwerking van etanercept.

THERAPIE EN BELOOP

Lokale behandeling van handpalmen en voetzolen met betamethason 0,05%, salicylzuur 3%-zalf 1 dd werd voortgezet. Geadviseerd werd gewicht te verliezen en gestart werd met de combinatietherapie bestaande uit clindamycine 2 dd 300 mg en rifampicine 2 dd 300 mg gedurende tien weken. Topicaal werd geadviseerd 15%-resorcinol dagelijks tot driemaal per week te gebruiken te preventie van folliculaire plugging en zo nodig driemaal daags op een beginnende ontsteking. Na tien weken was er duidelijke verbetering van de ontstekingen, en werd hij ingepland voor chirurgische behandeling van de restafwijkingen inclusief fistels door middel van deroofing.

BESPREKING

Hidradenitis suppurativa (HS), ook wel acne inversa of acne ectopica genoemd, is een chronische inflammatoire aandoening met een prevalentie van 1%, uitgaande van de haarfollikels voornamelijk voorkomend in de huidplooiën en nates.¹ Bij mannen doen vaak de nates en perianale huid mee in het ziekteproces.¹ De ziekte ontstaat meestal tussen het 20e en 30e levensjaar.¹ Opvallend is dat patiënten met HS in 80 tot 90% van de gevallen rokers zijn.¹ De etiologie van de ziekte is grotendeels onbekend; de meest geaccepteerde theorie is dat de ziekte het resultaat is van geruptureerde, gedilateerde haarfollikels door occluderende hyperkeratose.² HS is vaak zeer therapieresistent.¹ De ernst van HS kan klinisch ingedeeld worden door middel van de hurleyclassificatie van hurleystadiums 1 tot en met 3.³ Hurleystadium 1 is de meest milde vorm van HS en is tevens de meest frequente (76%)¹ en wordt gekenmerkt door enkele recidiverende pijnlijke nodi en/of abcessen die genezen zonder noemenswaardige littekenvorming. Hurleystadium 2 (20%) wordt kenmerkt door abcessen, fistels en verlittekening,

waarbij echter alle laesies gescheiden blijven door gezonde huid.² Vier procent van de patiënten heeft de meest ernstige vorm van HS (hurleystadium 3) waarbij grote aaneengesloten ontstoken huidgebieden bestaan met nodi, fistels en abcessen.² Bacteriën spelen waarschijnlijk slechts een secundaire rol in het ziekteproces en kunnen mogelijk de aanwezige ontsteking verergeren.⁴

Wij raadden onze patiënt aan gewicht te verliezen omdat een hoge BMI geassocieerd is met de ernst van HS. De patiënt werd eerder behandeld met isotretinoïne. Het is echter aangetoond dat de effectiviteit van isotretinoïne minimaal is voor de behandeling van HS,⁵ waarschijnlijk doordat de talgklieren geen rol in het ziekteproces spelen.⁶ Doordat patiënten met de ziekte van Crohn en comorbide HS met anti-TNF- α -biologicals werden behandeld, is men er achter gekomen dat HS ook reageert op anti-TNF- α -biologicals. Daarnaast werd recentelijk aangetoond dat TNF- α verhoogd aanwezig is in HS-huid.⁷ Er verschijnen dan ook in toenemende mate randomized controlled trials met biologicals voor hidradenitis suppurativa, zoals infliximab, etanercept en adalimumab. Onze patiënt werd behandeld met de TNF- α -blokker etanercept. Echter over de effectiviteit van etanercept bij HS zijn wisselende resultaten beschreven, overwegend negatief,⁸⁻¹⁰ Giamarellou-Bourboulis et al. behandelden tien patiënten en zagen bij zes patiënten 50% verbetering na twaalf weken etanercept 50 mg eenmaal per week;⁹ Adams et al. behandelden twintig patiënten tweemaal per week en zagen geen significant verschil na twaalf en 24 weken.⁸ Lee et al. behandelden vijftien patiënten wekelijks van wie drie patiënten werden geclassificeerd als responders in week 12.¹⁰ Uit de klinische praktijk blijkt dat ook dat etanercept minder effectief is dan infliximab voor de behandeling van HS ondanks dat deze middelen niet direct met elkaar vergeleken zijn.¹¹ De combinatie van clindamycine tweemaal daags 300 mg met rifampicine tweemaal daags 300 mg gedurende tien weken geeft een tijdelijke verbetering van de HS bij 82% van de patiënten.¹² Het lijkt erop dat medicatie de inflammatoire component van de ziekte wel kan verminderen of wegnemen, maar reeds gevormde sinusen en fistels niet doet verdwijnen. Wij gebruiken de combinatietherapie clindamycine en rifampicine dan ook ter verkleining van het te opereren gebied voorafgaand aan operatief ingrijpen. Het enkel incideren van het abces geeft een snelle verlichting van de pijnklachten maar heeft een recidiefpercentage van bijna 100%.¹³ Bij de deroofingmethode wordt met een elektrische lis het 'dak' van de laesie verwijderd en wordt met een sonde naar fistels gezocht welke eveneens worden blootgelegd met de lis. Voor deze methode wordt een lokaal recidiefpercentage vermeld van 17%.¹⁴ Adjuvant kan topicale behandeling met resorcinol in een hoge dosis van 15% voor verkorting van de klachtenduur zorgen en mogelijk nieuwe laesies doen voorkomen.¹⁵ Dit effect berust op het keratolytisch effect van resorcine.¹⁵ TNF-antagonisten zijn effectief voor de behandeling van verschillende immuun-gemedieerde inflamma-

toire aandoeningen (IMID), onder andere psoriasis. Het is paradoxaal dat psoriasis zich kan ontwikkelen of verergeren als bijwerking van deze middelen. Recentelijk werden 207 casus tussen 1996 en 2009 van de novo ontstane psoriasis onder TNF- α -behandeling gereviewd.¹⁶ Van deze 207 patiënten werd 43% behandeld voor reumatoïde artritis, 26% voor seronegatieve spondyloartropathie en 20% voor *inflammatory bowel disease*.¹⁶ Negenenvijftig procent van de psoriasis werd veroorzaakt door infliximab, 22% door adalimumab, en 19% door etanercept.¹⁶ De de-novo-psoriasis ging morfologisch in 56% van de gevallen om psoriasis pustulosa, in 50% om plaquepsoriasis en in 12% om psoriasis guttata; in 14% van de gevallen was er meer dan één type aanwezig.¹⁶ Er werden statistisch geen predisponerende factoren gevonden die risicopatiënten zouden kunnen identificeren.¹⁶ Ook het tegelijkertijd behandelen met andere medicatie werkzaam tegen psoriasis zoals methotrexaat bleek geen bescherming te bieden.¹⁶

Deze paradoxale bijwerking is zeldzaam wat blijkt uit een studie waarin 9.826 patiënten met reumatoïde artritis behandeld met anti-TNF- α -biologicals werden vergeleken met 2.880 patiënten die met een DMARD werden behandeld.¹⁷ In de groep behandeld met anti-TNF- α werden 25 nieuwe gevallen van psoriasis gerapporteerd over een tijd van zes jaar. In de groep behandeld met een DMARD werden geen nieuwe gevallen van psoriasis gemeld.¹⁷ Uit deze data werd een incidentieratio voor psoriasis de novo voor patiënten behandeld met anti-TNF berekend van 1 (95%-BI 0,67-1,54) per duizend persoonsjaren.¹⁷

De pathogenese van psoriasis secundair aan anti-TNF-behandeling is niet precies bekend. Onderzoek bij de muis suggereert dat TNF- α niet alleen een pro-inflammatoire werking heeft maar een anti-inflammatoire en dat dit afhankelijk is van de locatie en kinetiek van TNF.^{18,19} Als anti-inflammatoire werking kan TNF- α T-celgemedeerde inflammatie direct remmen via apoptose en indirect via IL-12.²⁰ TNF- α inhibeert ook IL-12p70 en IL-12p40 bij menselijke macrofagen.²¹ Omdat IL-23 ook een p40-eiwit heeft en een rol speelt in de pathogenese van auto-immuunaandoeningen, zou TNF- α -inhibitie via regulatie van IL-23 auto-immuniteit kunnen stimuleren.²²

Een andere gangbare hypothese is dat inhibitie van TNF- α zorgt voor minder remming van productie van interferon-alfa (INF- α) door plasmocytoïde dendritische cellen (PDC).^{23,24} PDC's zijn veelvuldig aanwezig in psoriasis²⁵ en TNF- α onderdrukt de vorming van deze PDC's.²⁶ Tevens is aangetoond dat INF- α bij anti-TNF-geïnduceerde psoriasis hoger tot expressie komt dan bij normale psoriasis.²⁴ Echter de verhoogde INF- α kan niet alle psoriasis secundair aan anti-TNF verklaren. Palmoplantaire pustulosis verschilt zowel immunohistochemisch als genetisch van plaquepsoriasis. Zo is TNF- α verhoogd bij plaquepsoriasis maar verlaagd bij palmoplantaire-pustulosishuid.²⁷ Paradoxaal genoeg

kan men anti-TNF-biologicals ook effectief inzetten voor de behandeling van palmoplantaire pustulosis. Daarnaast is het optreden van palmoplantaire pustulosis beschreven bij het gebruik van biologicals met een ander werkingsmechanisme zoals rituximab, efalizumab en anakinra.²⁸⁻³⁰ Dit suggereert dat ook inhibitie van andere cytokinen dan TNF een rol in de pathogenese van biologicsgeïnduceerde psoriasis speelt. Een verklaring wordt gezocht in genetisch polymorfisme van de patiënt.

Bij 66% van de patiënten die psoriasis ontwikkelen secundair aan anti-TNF-biologicals is topicale behandeling van de psoriasis voldoende en kan de anti-TNF- α -behandeling worden voortgezet.¹⁶ Onze patiënt toonde geen verbetering van de HS waarop besloten werd etanercept te staken.

Concluderend: de effectiviteit van etanercept voor HS is beperkt. TNF-antagonistgeïnduceerde psoriasis is een bekende, maar betrekkelijk zeldzame bijwerking. Het werd echter nog nooit beschreven als bijwerking voor de indicatie HS. In sommige gevallen blijft de psoriasis bestaan na staken van de TNF-antagonist. Deze zeldzaamheid bemoeilijkt tevens gedegen onderzoek naar de oorzaak van paradoxale psoriasis.

LITERATUUR

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
2. Zee HH van der, Ruiter L de, Boer J, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal appearing perilesional skin, early, and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10643.x. [Epub ahead of print]
3. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigh R, Roenigh H (eds.). *Dermatologic surgery*. New York: Marcel Dekker, 1989, pp. 729-39.
4. Jemec GB, Faber M, Gutschik E, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1996;193:203-6.
5. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009;218:134-5.
6. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, et al. Sebaceous gland number and volume is significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with Hidradenitis Suppurativa. *Br J Dermatol*;164:1017-22.
7. Zee HH van der, Ruiter L de, Broecke DG van den, et al. Elevated levels of TNF-alpha, IL-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin; a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* 2011;164:1292-8.
8. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, et al. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-4.

9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008;158:567-72.
10. Lee RA, Dommasch E, Treat J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:565-73.
11. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor- α inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009;89:595-600.
12. Zee HH van der, Boer J, Prens EP, et al. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143-7.
13. Ritz JP, Runkel N, Haier J, et al. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:164-8.
14. Zee HH van der, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:475-80.
15. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40.
16. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-40.
17. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:209-15.
18. Christen U, Wolfe T, Mohrle U, et al. A dual role for TNF- α in type 1 diabetes: islet-specific expression abrogates the ongoing autoimmune process when induced late but not early during pathogenesis. *J Immunol* 2001;166:7023-32.
19. Kassiotis G, Kollias G. Uncoupling the proinflammatory from the immunosuppressive properties of tumor necrosis factor (TNF) at the p55 TNF receptor level: implications for pathogenesis and therapy of autoimmune demyelination. *J Exp Med* 2001;193:427-34.
20. Cope AP. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol* 1998;10:669-76.
21. Ma X, Sun J, Papasavvas E, et al. Inhibition of IL-12 production in human monocyte-derived macrophages by TNF. *J Immunol* 2000;164:1722-9.
22. Zakharova M, Ziegler HK. Paradoxical anti-inflammatory actions of TNF- α : inhibition of IL-12 and IL-23 via TNF receptor 1 in macrophages and dendritic cells. *J Immunol* 2005;175:5024-33.
23. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
24. Gannes GC de, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223-31.
25. Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, et al. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity* 2010;43:215-9.
26. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3372-7.
27. Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, et al. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor- α in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005;153:1243-4.
28. Rallis E, Verros C, Karanikola E, et al. Exacerbation of psoriasis under efalizumab therapy. *J Cutan Med Surg* 2009;13:106-9.
29. Mielke F, Schneider-Obermeyer J, Dorner T. Onset of psoriasis with psoriatic arthropathy during rituximab treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1056-7.
30. Gonzalez-Lopez MA, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, et al. New-onset psoriasis following treatment with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2008;158:1146-8.

SAMENVATTING

Een 33-jarige man met hidradenitis suppurativa (HS) ontwikkelde psoriasis aan handpalmen en voetzolen tijdens behandeling met de TNF- α -blokker etanercept. Wegens deze bijwerking en ineffectiviteit voor zijn HS werd etanercept onmiddellijk gestaakt. De psoriasis kon topicaal met betamethason 0,05%, salicylzuur 3%-zalf onder controle gebracht worden. De hidradenitis werd met de combinatietherapie clindamycine 2 dd 300 mg en rifampicine 2 dd 300 mg en topicaal 15% resorcinol behandeld, gevolgd door deroofing van de fistels. Wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit van etanercept voor HS is beperkt en de uitkomsten zijn zeer wisselend, maar algemeen wordt aangenomen dat etanercept voor de indicatie hidradenitis minder effectief is dan de anti-TNF-antilichamen. TNF-antagonistgeïnduceerde psoriasis is een zeldzame, goed beschreven bijwerking maar werd nog niet eerder beschreven bij een patiënt met HS. In sommige gevallen blijft de psoriasis bestaan na staken van de TNF-antagonist. De pathogenese van deze paradoxale, secundaire psoriasis is nog altijd niet opgehelderd, maar een belangrijke rol wordt vervuld door de plasmacytoïde dendritische cel en interferon-alfa (INF- α) bij een genetisch gepredispositioneerd persoon.

TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – acne inversa – etanercept – psoriasis – pustulosa – palmoplantaire – TNF – biologisch – bijwerking

SUMMARY

A 33-year-old man with hidradenitis suppurativa (HS) developed psoriasis on his palms and soles during treatment with the TNF- α blocker etanercept. Due to this side effect and lack of efficacy for his HS, etanercept was discontinued. The psoriatic lesions were treated topically with betamethasone 0.05%, 3% salicylic acid ointment. The HS was treated with the combination therapy rifampicin 300 mg, clindamycin BID 300 mg and topical 15% resorcinol. This will be followed by surgical deroofing of the fistulas. The reported efficacy of etanercept for HS varies. Previously it was thought to be less effective than the TNF-antibodies. TNF antagonist-induced psoriasis is a rare but well described side effect but has never been described in association with HS. In some cases the psoriasis remains even after discontinuation of the TNF antagonist. The pathogenesis of this paradoxical secondary psoriasis is not known, but plasmacytoïde dendritic cells probably play a key role as well as interferon-alpha (INF- α) in a genetically predisposed person.

KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – acne inversa – etanercept – psoriasis – pustulosis – palmoplantair – TNF – biologic – side effect



GYNO-MYK vaginale crème / ovules verkorte productinformatie - Samenstelling: actief bestanddeel: butoconazolnitraat: crème : 20 mg/g (= 2%) - ovules : 100 mg per ovule. **Therapeutische indicaties:** Lokale behandeling van vulvovaginale candidiasis. **Dosering:** Elke avond gedurende 3 opeenvolgende dagen een dosis van 5 gr crème of één ovule diep in de vagina inbrengen. Zonodig de behandeling verlengen met opnieuw 3 dagen. Indien nodig de crème ook in de vulvaire streek aanbrengen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor butoconazol of voor één van de overige bestanddelen. Overgevoeligheid voor imidazolen. **Gebruik bij zwangerschap en tijdens de borstvoeding:** niet gebruiken tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoeding. **Bijwerkingen:** lokale reacties zijn mogelijk (pijn, branderig gevoel, pruritus, lokale zwelling). Overgevoeligheidsreacties kunnen incidentieel optreden. **Verpakkingen:** crème: tube van 20 gr met 3 applicators – ovules: strips met 3 ovules. RVG 15814 en 15813. UR geneesmiddel. **Vergoedingsstatus:** Gynomyk wordt volledig vergoed. **Datum herziening productinformatie:** 25 jan 1995 (Int.Rev. 2010). Registratiehouder: Will-Pharma, Wilgenlaan 5, 1161 JK Zwanenburg. Telefoon (020) 497 65 51. Mail wpln@willpharma.com.

WILL PHARMA

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE

Samenstelling: Protopic 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protopic 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). Protopic 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protopic zalf dient in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvliezen) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor onderhoudsbehandeling. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continu gebruiken. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna frequente verminderingen tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies genezen zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen vermindern of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protopic zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar totdat nadere gegevens beschikbaar zijn. **Onderhoudsbehandeling:** Tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags aanbrengen op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten. Als er tekenen van recidivering zijn dient de behandeling met Protopic zalf tweemaal daags te worden hervat totdat de klinische toestand het toelaat de onderhoudsbehandeling te herstarten. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immunodeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken, evenals het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligne of premaligne laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protopic zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geneeld voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopic kan samenhangen met een verhoogd risico op virale herpes infecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegelwaarnemingen. De kans op lokale immunosuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en losten op met antibiotica. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd teneinde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Hoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protopic zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièredefecten. Oplettenheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegevoerd aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, vooral bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. **Interacties:** Er zijn geen formele op topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** Brandend gevoel van de huid, pruritus en erythem op plaats van aanbrengen, huidirritaties, folliculitis, acné, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik) **Verpakingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g **Vergoeding:** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageren op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. Vanwege wijziging van de zorgverzekeringwet stelt bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering alleen indicatievoorwaarden. Zorgverzekeraars Nederland heeft aanvullend tacrolimus in groep 1 van bijlage 2 ingedeeld. Geen aanvullende voorwaarden, zoals te voorschijn via dermatoloog, zijn van toepassing. **Afleveringsstatus:** UR. **Prijs:** zie de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. 10 augustus 2009. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoonnummer (071) 54 55 854