

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 € 88,- 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

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2012

Programma 29 en 30 maart 2012	130
Translationeel onderzoek:	
De vroege fase van geneesmiddelenontwikkeling	134
Translationeel onderzoek: from bench to bedside	137
Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van het melanoom	141
Constitutioneel eczeem: nieuwe ontwikkelingen	143
Interleukine-1-remming in cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS) en schnitzlersyndroom	145
mTOR en de dermatoloog	148
Systemische geneesmiddelen bij kinderen	151
Hepatotoxiciteit bij systemische medicatie in de dermatologie: is monitoring van de levertesten nuttig?	154
Farmacovigilantie – is het melden van bijwerkingen zinvol?	156
Cutane geneesmiddelenreacties	158
Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)	161
Implementatie van farmacogenetica in de klinische praktijk: dermatologisch perspectief	162
Richtlijn off-labelgeneesmiddelengebruik in de dermatologie	165
Methotrexaat versus azathioprine bij ernstig atopisch eczeem	167
Rituximab bij auto-immuunbulleuze dermatosen	170
Off-label: balanceren op de grens van schade en herstel?	172
Genitale lichen sclerosus: kliniek, diagnostiek en behandeling	177
Etiologie en comorbiditeit van lichen sclerosus	182
Genitale lichen sclerosus en het plaveiselcelcarcinoom	184
Genitale lichen planus	188
Diagnostische en therapeutische aspecten van lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies	192
Is het meten van de behandeltevredenheid de achilleshiel van een medische richtlijn?	197

INTERVIEW

‘Aquatische dermatologie is een interessant en groeiend gebied’ 200

VERENIGING

Vorm & inhoud 203

HUID, SEKS EN CURIOSA

De navel van de wereld 205

AFBEELDING OMSLAG

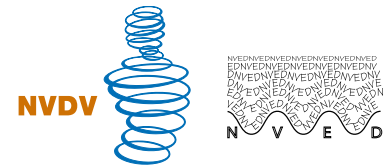
Schilderij van Han Rozemeijer: Schaamte.
Ik had een schilderij gemaakt van een gemutileerde modepop, maar vond het wat kaal.
Ik heb haar toen een oude hoed met een gat erin opgezet en een sjaal gegeven.

*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*

NVDV NASCHOLING - DERMATOLOGENDAGEN 2012

Hotel en Congrescentrum Papendal - Arnhem

29 EN 30 MAART 2012

**PROGRAMMA****DONDERDAG 29 MAART 2012****DERMATOFARMACOLOGIE**Voorzitters: *Dr. Phyllis Spuls en dr. Tamar Nijsten*10.00 - 10.10 **Introductie door de voorzitters****GENEESMIDDELENONTWIKKELING**10.10 - 10.35 **Translationeel onderzoek: de vroege fase van drug development***Prof. dr. J. Schalkwijk, UMC St Radboud*10.35 - 11.00 **Translationeel onderzoek: from bench to bedside***Prof. dr. M.A. de Rie, AMC*11.00 - 11.30 **Koffiepauze****NIEUWE ONTWIKKELINGEN IN THERAPIE VAN HUIDZIEKTEN**11.30 - 11.50 **Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van het melanoom***Dr. C.U. Blank, NKI-AVL*11.50 - 12.10 **Constitutioneel eczeem: nieuwe ontwikkelingen***Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, UMC Utrecht*12.10 - 12.30 **Interleukine-1-remming in cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS) en schnitzlersyndroom***Drs. H. de Koning, UMC St Radboud*12.30 - 12.50 **mTor en de dermatoloog***Prof. dr. P.M. Steijlen, MUCM+*12.50 - 14.30 **Lunchpauze**13.30 - 14.30 **Speeddaten tussen aios en maatschappen**14.30 - 14.55 **Systemische geneesmiddelen bij kinderen***Dr. J.H. Sillevius Smit, AMC*14.55 - 15.20 **Hepatotoxiciteit bij systemische medicatie in de dermatologie: is monitoring van de levertesten nuttig?***Drs. J.N.L. Schouten, MDL, Erasmus MC*15.20 - 15.45 **Farmacovigilantie: is het melden van bijwerkingen zinvol?***Prof. A.C. van Grootheest, Lareb/UMCG*15.45 - 16.15 **Koffiepauze**16.15 - 16.40 **Cutane geneesmiddelenreacties***Dr. W.M. Mulder, AMC*16.40 - 17.05 **Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)***Dr. J.N. Bouwes Bavinck, LUMC*17.05 - 17.30 **Implementatie van farmacogenetica in de klinische praktijk: dermatologisch perspectief***Prof. dr. A. de Boer, UMC Utrecht*17.30 **Afsluiting***Dr. Ph.I. Spuls en dr. T. Nijsten*Aansluitend **Borrel**19.00 **Diner/buffet**21.00 **Feest**

VRIJDAG 30 MAART 2012

OFF-LABELGENEESMIDDELENGEBRUIK IN DE DERMATOLOGIE

Voorzitters: Dr. Jan Gerrit van der Schroeff en dr. Phyllis Spuls

- 09.00 - 09.30 **Opening: richtlijn off-labelgeneesmiddelengebruik in de dermatologie**
 Dr. J.G. van der Schroeff, Bronovo ziekenhuis en dr. Ph. Spuls, AMC
- 09.30 - 09.55 **Off-label prescriptions in dermatology, the German/European perspective**
 Prof. dr. N.H. Brockmeyer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität, Bochum, Germany
- 09.55 - 10.20 **Methotrexaat versus azathioprine bij ernstig atopisch eczeem**
 Dr. M.E. Schram en dr. Ph I. Spuls, AMC
- 10.20 - 10.45 **Rituximab bij auto-immuunbulleuze dermatosen**
 Prof. dr. M.F. Jonkman, UMCG
- 10.45 - 11.10 **Off-label: balanceren op de grens van schade en herstel?**
 Mr. E.M. van Ardenne, advocate, Van Ardenne advocaten
- 11.10 - 11.40 **Koffiepauze**
- 11.40 - 12.40 **NVDV Algemene ledenvergadering**
- 12.40 - 13.45 **Lunchpauze**

LICHEN SCLEROSUS EN LICHEN PLANUS

Voorzitters: Dr. Wim van der Meijden en drs. Colette van Hees

- 13.45 - 14.10 **Genitale lichen sclerosus: kliniek, diagnostiek en behandeling**
 Drs. C.L.M. van Hees, Reinier de Graaf Groep
- 14.10 - 14.35 **Etiologie en comorbiditeit van lichen sclerosus**
 Dr. G. Kirtschig, VUmc
- 14.35 - 15.00 **Genitale lichen sclerosus en het plaveiselcelcarcinoom**
 Dr. J.A. de Hullu, UMC St Radboud
- 15.00 - 15.30 **Koffiepauze**
- 15.30 - 15.55 **Genitale lichen planus**
 Dr. W.I. van de Meijden, Havenziekenhuis
- 15.55 - 16.20 **Diagnostische en therapeutische aspecten van lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies**
 Dr. E.H. van der Meij, MC Leeuwarden
- 16.20 - 16.30 **Is het meten van de behandeltevredenheid de achilleshiel van een medische richtlijn?**
 Drs. M. van Gestel, LS patiëntenvereniging
- 16.30 - 16.45 **Quiz**
- 16.45 **Afsluiting**

SPONSORS

Abbott
 Galderma
 Janssen
 LeoPharma
 MSD
 Pfizer

ROUTEBESCHRIJVING

Reizen per auto:

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

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

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

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

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

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

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

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

Openbaar vervoer:

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

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

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

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

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

Taxi:

Als u gebruik wilt maken van de Papendaltaxi (voor € 11,00 per persoon per rit) dan kunt u deze reserveren en betalen bij de receptie van hotel en congrescentrum Papendal. De Papendaltaxi rijdt (tussen 07.00-24.00 uur) van en naar de achterzijde van Station Arnhem Centraal. De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendaltaxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-474 22 95). Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendaltaxi' gaat.

Gratis shuttlebussen:

Op donderdag 29 maart van 9.00-10.30 uur en op vrijdag 30 maart van 16.45-17.30 uur rijden er gratis shuttlebussen tussen Station Arnhem Centraal (Sonsbeekzijde, achterkant) en Papendal.



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

Translationeel onderzoek: De vroege fase van geneesmiddelenontwikkeling

J. Schalkwijk

Hoogleraar Experimentele Dermatologie, afdeling Dermatologie, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:
Prof. dr. J. Schalkwijk
UMC St Radboud
Afdeling Dermatologie
Centre for Molecular Life Sciences
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: j.schalkwijk@ncmls.ru.nl

WAAR KOMEN GENEESMIDDELEN VANDAAN?

Geneesmiddelen worden in dit kader gedefinieerd als chemische substanties die tot doel hebben het voorkomen, behandelen of stoppen van ziekten. In het verleden werden geneesmiddelen doorgaans verkregen op basis van toeval (*serendipity*) en waren onder andere afkomstig uit natuurproducten. Men denke hierbij aan stoffen als digoxine, opium, salicylzuur, ditranol (planten), penicilline, cyclosporine (micro-organismen), retinol, insuline, slangengif (dieren) en teer, arsenicum en lithium (mineralen). Hiervan zijn nog talloze andere voorbeelden te geven, waarvan er diversen tot het arsenaal van de dermatofarmacotherapie behoren.

Alhoewel er nog steeds nieuwe geneesmiddelen voortkomen uit natuurproducten, denk maar aan het cytostaticum taxol en het antimalariamiddel arte-

misine, wordt het merendeel van nieuwe kandidaat-geneesmiddelen ontworpen op basis van kennis van de biologie van een ziekte en het screenen van grote collecties verbindingen, om een startpunt te vinden voor gerichte geneesmiddelenontwikkeling. In dit artikel worden concepten en technologieën die ten grondslag liggen aan geneesmiddelenontwikkeling belicht. Tevens wordt ingegaan op de veranderende rol van academische onderzoeksgroepen en die van kleine biotechbedrijven hierbij

HET CONCEPT DRUGGABLE GENE

Verreweg de meeste geneesmiddelen zijn kleine organische moleculen (doorgaans < 500 dalton). *Druggable genes* zijn genen die coderen voor eiwitten die een bindingsplaats hebben voor deze *small molecules* welke daardoor interfereren met de biologische activiteit. Naar schatting zo'n vijfduizend genen kunnen beschouwd worden als *druggable*. Deze vertegenwoordigen ongeveer 130 eiwitfamilies waarvan vijf families in totaal 50% van alle *druggable genes* omvatten. Deze families zijn de G-proteïnegekoppelde receptor (*G-protein coupled receptor* (GPCR)), proteïnekinasen, serineproteasen, zink-metalloproteasen, nucleaire hormoonreceptoren en fosfodiësterasen. Zie tabel 1 voor voorbeelden.

Met de komst van de biologicals hebben grote moleculen zoals eiwitten hun intrede gedaan als therapeutisch agens (antilichamen, cytokines, receptorantagonisten enzovoorts). Daarnaast worden er strategieën ontwikkeld om RNA en DNA therapeutisch toe te passen.

Genfamilies	% van bestaande middelen	% van alle druggable genes	voorbeelden van small molecule geneesmiddelen	toepassingen
Protein kinases	10	22	imatinib, erlotinib	kanker
G-protein coupled receptors	25	15	salbutamol, clopidogrel, risperdal	zeer veel ziekten
Proteases	7	6	captopril, saquinavir	hoge bloeddruk, hiv
Ion channels	2	5	omeprazol, benzodiazepines, amiloride	zeer veel ziekten
Nuclear hormone receptors	3	2	retinoiden, corticosteroiden, vitamin D3	ontsteking, kanker

Tabel 1. Voorbeelden van genfamilies die targets voor geneesmiddelen zijn (*druggable genes*).

Gebied	Definitie
Genomics	Analyse van het genoom (DNA-sequentie) van organismen
Transcriptomics	Analyse van tot expressie komende genen in cellen, op mRNA-niveau
Proteomics	Analyse van eiwitten en hun modificaties in cellen en lichaamsvloeistoffen
Metabolomics	Analyse van kleine organische moleculen (metabolieten) in een cel en lichaamsvloeistoffen
Epigenomics	Analyse van stabiele, herprogrammeerbare veranderingen van DNA en chromatine (epigenetische modificaties)
Pharmacogenomics	Analyse van effecten van genetische variatie op de respons op geneesmiddelen

Tabel 2. ‘Omics’: grootschalige analyses van biomoleculen.

TARGET DISCOVERY

Geneesmiddelenontwikkeling is doorgaans gebaseerd op moleculaire en cellulaire kennis van een bepaalde aandoening waarvoor men een middel wenst te ontwerpen. Aangezien de weg van eerste synthese van een ‘nieuwe chemische entiteit’ (NCE) tot het lanceren als geneesmiddel zeer langdurig is en kostbaar (8-15 jaar; 0,5-1,5 miljard euro) worden alle stappen in het proces aan strenge en zorgvuldige criteria onderworpen. Het begint met het definiëren van een target, een cellulaire of moleculaire structuur betrokken bij de pathologie, waartegen het geneesmiddel zou moeten werken. *Target discovery* is een belangrijke activiteit welke ook voor een groot deel geschiedt in academische instellingen, aangezien daar vaak direct onderzoek bij patiënten en patiëntenmateriaal mogelijk is. Na de fase van targetvalidatie waarin via cellulaire modellen of diermodellen een aanwijzing is verkregen voor de juistheid van de hypothese, kan de eigenlijke ontwikkeling van een geneesmiddel beginnen. Vaak zijn er al *compounds* gemaakt die de target kunnen valideren, zodat er enige overlap is tussen deze fases.

DRUG DISCOVERY EN DRUG DEVELOPMENT

Het vinden van startpunten voor de ontwikkeling van medicijnen kan grofweg op twee manieren plaatsvinden: (1) Er is veel informatie bekend van zowel de natuurlijke sleutel (substraat) als het slot (eiwit) zodat op een rationele wijze gericht grote series varianten gesynthetiseerd worden totdat er een kandidaatstof gevonden wordt die aan de criteria voldoet. (2) Er is geen tot weinig informatie bekend van de interactie substraat/eiwit en dan zullen grote banken van *compounds* worden gemaakt met grote chemische diversiteit (vaak honderdduizenden tot een aantal miljoen verschillende verbindingen), die vervolgens gescreend worden (*High Throughput Screening*) om een potentieel startpunt te vinden. Het is duidelijk dat er specifieke screeningsfaciliteiten nodig zijn om duizenden stoffen te testen in relevante biologische modellen. Wanneer hieruit een stof opduikt die enige activiteit vertoont, spreekt men van een ‘hit’. Via *medicinal chemistry* wordt nu getracht om meer potente stoffen te synthetiseren en inzicht te verkrijgen in struc-

tuur-activiteitsrelaties. Hieruit kan via een iteratief proces een *lead compound* komen die gebruikt wordt als startpunt voor verdere optimalisatie (*lead optimization*) met betrekking tot potentie, specificiteit, (metabole) stabiliteit en gewenste fysisch-chemische eigenschappen. Deze zullen zijn gericht op het krijgen van een zo gunstig mogelijk farmacodynamisch en farmacokinetisch profiel. Wanneer een stof aan al deze eisen voldoet en de toxicologische screening bij proefdieren doorstaat, kan in principe begonnen worden aan het traject van geneesmiddelenontwikkeling, te beginnen met fase-I-onderzoek waarin veiligheid en dosering worden onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De fasen waarin klinische effectiviteit wordt onderzocht worden hierna besproken door prof. M. de Rie.

DE GEVOLGEN VAN DE ‘OMICS’-REVOLUTIE OP GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Met de opheldering van het humane genoom in 2001 heeft de grootschalige studie van genomisch DNA (genomics), mRNA (transcriptomics) en eiwit (proteomics) een enorme impuls gekregen (zie ook tabel 2). Door middel van kandidaat-genstudies en genoombrede associatiestudies worden nu in snel tempo genen in kaart gebracht die betrokken zijn bij complexe ziekten zoals diabetes, reumatoïde artritis, psoriasis en atopisch eczeem. Naar verwachting zullen deze leiden tot identificatie van nieuwe *drug targets*. Omgekeerd sluiten recent gevonden associaties, bijvoorbeeld bij psoriasis IL23-receptor en IL12B, aan bij reeds bekende therapeutisch succesvolle middelen (ustekinemab).

Technologische ontwikkelingen op gebied van massaspectrometrie (eiwitsequencing) en DNA-sequencing (zogenoemde *next generation sequencing*) maken nu gedetailleerde analyse van grote aantallen monsters mogelijk en betaalbaar. Het \$1000-genoom is op korte termijn te verwachten. Hiermee kunnen alle genetische varianten van een individu in kaart gebracht worden, waaronder ook genetische predisposities voor ziekten en gevoeligheid voor geneesmiddelen. Het is duidelijk dat dit een geweldige impact zal kunnen hebben op diagnostiek, prognostiek en behandeling. De relatie tussen genetische achtergrond en respons/bijwerkingen op genees-

middelen wordt bestudeerd in de discipline *farmacogenetics* welke ook tijdens de dermatologedagen aan de orde komt.

Andere 'omics'-technologieën zijn metabolomics en epigenomics. Metabolomics houdt zich bezig met het in kaart brengen van alle laagmoleculaire organische verbindingen die het resultaat zijn van de activiteit van cellulaire anabole en katabole processen. Metabolomicstechnieken zijn van groot belang bij het identificeren van *lead compounds*, biomarkeridentificatie, drugmetabolisme en toxiciteit. Een recente ontwikkeling is het bestuderen van erfelijke fenotypische veranderingen die niet gepaard gaan met veranderingen in DNA-sequentie maar in modificaties van chromatine, zogeheten epigenetische veranderingen. Vele ziekten waaronder kanker en diabetes gaan gepaard met epigenetische veranderingen, en geneesmiddelen die deze processen beïnvloeden staan sterk in de belangstelling

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

In het verleden werden nieuwe geneesmiddelen doorgaans ontwikkeld vanuit *big pharma* met het oogmerk om een *blockbuster drug* te lanceren, dat wil zeggen een geneesmiddel met een jaaromzet van meer dan één miljard dollar. Voorbeelden daarvan zijn bijvoorbeeld Vioxx, Lipitor en Zolofit. *Big pharma* is voor haar bestaan grotendeels afhankelijk van deze blockbusters maar het is zeer de vraag of dit soort geneesmiddelen in dezelfde frequentie beschikbaar zullen blijven komen.

Een andere trend die waarneembaar is in *big pharma* is het uitbesteden van delen van geneesmiddelenresearch en -onderzoek. Dit gebeurde al op grote schaal door farmacokinetiek, toxicologie en klinisch onderzoek te laten uitvoeren door contract research organisaties (CRO). Ook aan de voorkant (*target discovery*, genereren van hits en *lead compounds*) verschuift de activiteit naar kleine slagvaardige biotechbedrijven en academische onderzoeksgroepen. Veelbelovende targets of *compounds* worden dan vervolgens gekocht of ingelicenseerd door *big pharma*. Het zal duidelijk zijn dat dit kansen schept voor academische onderzoekscentra. Aangezien in deze centra zowel preklinische als klinische onderzoekers samenwerken, versterkt dit de kansen voor translationeel onderzoek in een vroege fase, vanwege de beschikbaarheid van klinische data en materiaal van patiënten. Tevens zal dit de mogelijke betrokkenheid van perifeer werkende dermatologen verhogen via hun affiliaties met academische instellingen en de daaraan gelieerde bedrijvigheid. De ontwikkeling van bedrijfjes vanuit academies (zogeheten spin-offs) zal naar verwachting sterk toenemen en kan wellicht het gat opvullen dat ontstaan is door het vertrek van *big pharma* uit Nederland (Organon/Merck, Solvay).

WAT BETEKENT DIT VOOR DE DERMATOLOGIE?

Binnen de dermatologie zal op het gebied van auto-

immuunziekten en auto-inflammatoire ziekten de ontwikkeling van biologicals voortgaan. Na de succesvolle introductie van anti-TNF en anti-IL12/23-middelen voor psoriasis, ligt het voor de hand dat ook voor andere dermatosen (bijvoorbeeld atopisch eczeem en chronische urticaria) een dergelijke strategie gevolgd gaat worden. Recente ontwikkelingen op gebied van atopisch astma (lebrizumab, een anti-IL13-antilichaam) en urticaria (omalizumab, een anti-IgE-antilichaam) zijn veelbelovend. De ontwikkeling en productie van biologicals is kostbaar, en de kosten voor de gezondheidszorg zijn zeer aanzienlijk (10.000 tot 50.000 Euro per jaar per patiënt). Zoals bekend heeft de vervaardiging van generieke (small molecule) geneesmiddelen een effect op de prijzen van specialités waarvan het octrooi verlopen is. Iets soortgelijks staat te gebeuren bij biologicals. Aangezien een antilichaam of cellijn nooit helemaal exact gekopieerd kan worden, is hiervoor de term *biosimilar* geïntroduceerd. Naar verwachting zullen er op korte termijn nieuwe biologicals (*biosimilars*) op de markt komen die zich op dezelfde targets richten als de nu gebruikte biologicals waaronder de anti-TNF-middelen.

Naast de ontwikkeling van biologicals en *biosimilars* zullen *small molecules* op de markt blijven komen, gericht tegen bekende of nieuwe targets. Zo is imiquimod, een TLR7-agonist, inmiddels een veelgebruikt middel bij actinische keratosen, oppervlakkige basaalcelcarcinomen en genitale wratten. Voorbeelden van nieuwe geneesmiddelen (een specifieke anti-IL-1beta biological) en nieuwe targets (mTOR-signalering, EGF-receptor) vindt u in de bijdragen van H. de Koning, J. Schouten en M. van Steensel.

Concluderend kunnen we stellen dat het dermatofarmacologisch arsenaal nog zeker uitgebreid en verbeterd gaat worden in de komende jaren op basis van gedegen inzichten in de cellulaire en moleculaire basis van ziekten.

DANKWOORD

Ik dank prof. dr. P.H.H. Hermkens (Radboud Universiteit Nijmegen) voor zijn bijdrage aan dit overzicht.

LITERATUUR

1. Hopkins AL, Groom CR. *The druggable genome*. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:727-30.
2. LaMattina JL. *The impact of mergers on pharmaceutical R&D*. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:559-60.
3. Li W, Vederas JC. *Drug discovery and natural products: end of era or an endless frontier?* *Science* 2009;325:161-5.
4. Frye S, Cosby M, Edwards T, Juliano R. *US academic drug discovery*. *Nature Rev Drug Discov* 2011;10:409.
5. Hermkens PHH. *Oratie: De quest naar de magische sleutels*, 2011. ISBN 978-90-817075-1-03.

SAMENVATTING

De dermatologendagen van 2012 geven een update van belangrijke recente ontwikkelingen in de (dermato)farmacologie. Hierin worden veelbelovende nieuwe geneesmiddelen besproken, de gevolgen van de diverse 'omics' technologieën, kansen en beperkingen in het gebruik van farmaca, en aspecten met betrekking tot registratie en wettelijke regels. De inleiding hierop bestaat uit twee voordrachten over tot geneesmiddelenontwikkeling, from bench to bedside. Deze voordrachten door onderzoekers vanuit een universiteit (Joost Schalkwijk) en *big pharma* (Menno de Rie) willen het publiek een achtergrond verschaffen over de manier waarop geneesmiddelen-ontwikkeling tot stand komt, de specifieke problemen daarbij en de veranderingen die er in dit veld gaande zijn. Samen met de meer vakinhoudelijke voordrachten zal dit dermatologen in staat stellen om de ontwikkelingen die ten grondslag liggen aan nieuwe farmacotherapeutische opties in hun vak op waarde te schatten.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenontwikkeling – druggable genes – omics

SUMMARY

Development of new drugs is a lengthy and complicated process involving many disciplines. Here we provide a background for the audience and review new developments in drug discovery and (pre)clinical development. These include the role of 'omics' technologies and the introduction of 'biologicals'. We discuss the changing roles of academia, small biotech companies and 'big pharma'.

KEYWORDS

drug discovery – drug development – druggable genes – omics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Prof. J. Schalkwijk is betrokken bij de oprichting van Pansynt B.V., een spin-off (i.o.) van het UMC St Radboud.

Translationeel onderzoek: from bench to bedside

M.A. de Rie

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Prof. dr. M.A. de Rie
E-mail: m.a.derie@amc.uva.nl*

INLEIDING

Translational medicine (TM) is een moderne biomedische discipline die zich bezighoudt met het vertalen van basaal wetenschappelijke ontdekkingen naar de klinische praktijk met als doelstelling de gezondheidszorg op macroniveau te verbeteren. TM is hot: dit komt enerzijds doordat er steeds meer relevante ontdekkingen worden gedaan, denk hierbij aan de biologicals of de moleculaire biologie van kanker. Maar anderzijds ook doordat er een steeds grotere vraag vanuit de maatschappij is naar manieren om de gezondheid te verbeteren. Daarbij is de maatschappelijke en economische druk om de snelheid van deze vertaalslag te vergroten enorm toegenomen. Het duidelijkst werd dit in de

afgelopen decennia getoond door de wijze waarop en de snelheid waarmee het hiv-probleem werd ontdekt en nieuwe medicatie werd ontdekt waardoor, althans in de westerse wereld, een hiv-infectie van een ongeneeslijke ziekte tot een chronische aandoening is geworden. Dat deze vertaalslag niet makkelijk is, blijkt uit de literatuur: minder dan 25% van veelbelovende biomedische ontdekkingen leidde in de afgelopen twintig jaar tot gepubliceerde klinische trials en minder dan 10% van deze resultaten werd in de praktijk geïntroduceerd.¹ Het is dan ook niet verbazend dat het Amerikaanse National Institute of Health (NIH) in 2006 een programma gestart is dat er toe moet leiden dat in 2012 in de Verenigde Staten zestig academische centra met een budget van vijfhonderd miljoen dollar de vertaalslag van *translational medicine* moeten verbeteren. Behalve academische centra zijn ook de farmaceutische industrie en diverse gezondheidsorganisaties bij dit initiatief betrokken en zijn onlangs twee *journals* opgericht (*Translational Medicine* en *Journal of Translational Medicine*). Ook de Europese Gemeenschap heeft *translational medicine* tot een speerpunt gemaakt. In het Verenigd Koninkrijk werd recentelijk een bedrag

van 450 miljoen pond voor *translational research* uitgetrokken.²

In dit artikel zal aan de hand van een voorbeeld uit de praktijk de vertaalslag van *bench to bedside* worden besproken. Aangezien de begrippen *trialgeneeskunde*, *translational medicine* en *translational research* vaak te pas en te onpas (door elkaar) worden gebruikt en daarnaast ook de klassieke onderverdeling van geneesmiddelenonderzoek gebezigd wordt, volgt hieronder een korte begripsverklaring.

ENKELE BEGRIPPEN

Translational research is de basis van *translational medicine* en wordt in verschillende fasen onderscheiden (zie figuur 1):³

- fase 1 (T1): van het lab naar de kliniek
- fase 2 (T2): onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid
- fase 3 (T3): implementatie

Volgens de NIH-definitie is *translational medicine* breder dan *translational research*.⁴ *Translational medicine* omvat ook de niet-medische disciplines (denk aan overheid en zorgverzekeraars), die alle uiteindelijk ten doel hebben om curatieve en preventieve gezondheidszorg te verbeteren. In de praktijk worden de begrippen *translational medicine* en *translational research* vaak door elkaar gebruikt.

Trialgeneeskunde is een onderdeel van de eerste fase van *translational research* en omvat alle fasen van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Klinische studies worden verdeeld in de volgende fasen (FDA indeling):

- preklinische studies: in vitro of in vivo (dieren) studies
- fase-0-studies: recent geïntroduceerd begrip voor bijzondere *first-in-human-trials*⁵
- fase-I-studies: kleine studie met gezonde vrijwilligers om veiligheid, tolerantie, farmacokinetiek en farmacodynamiek te testen
- fase-II-studies: 100-300 patiënten; wordt onderscheiden in twee fasen:
 - fase IIA: testen van verschillende doses (*dose finding*)
 - fase IIB: aantonen werkzaamheid
- fase-III-studies: grote studies meestal zogenaamde

randomized controlled (multicenter) trials (RCT) (300-3000 patiënten)

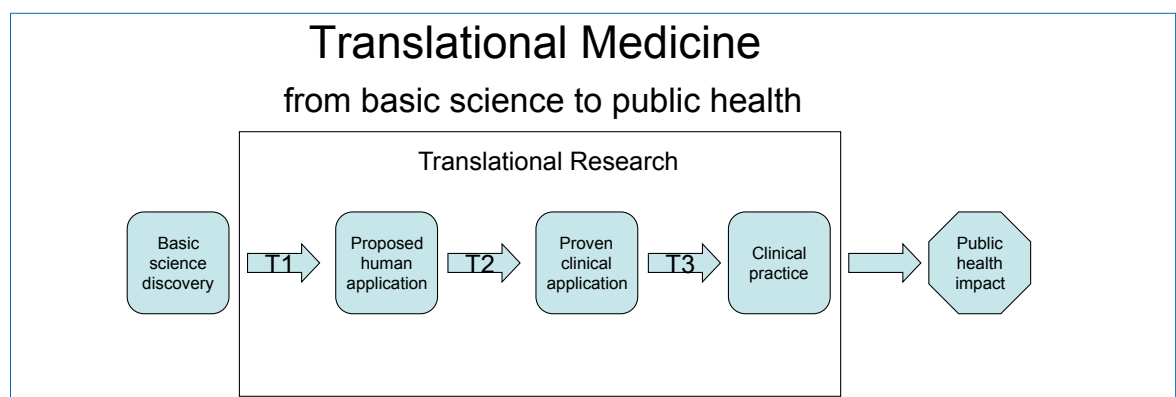
- fase-IV-studies: post-marketingstudies ten behoeve van farmacovigilantie
- fase-V-studies: nieuw begrip dat wordt gebruikt om het proces van introductie van een nieuwe therapie in het gezondheidsstelsel aan te duiden

TRANSLATIONAL MEDICINE EN DE FARMACEUTISCHE INDUSTRIE

In de farmaceutische industrie wordt het begrip *translational medicine* ook gebruikt maar betreft het meestal een deel van de organisatie die zich alleen met de eerste fase van *translational research* bezighoudt (pre-klinische tot en met fase-II-studies). Fase-III-studies (randomized controlled trials) (RCT) worden vaak door gespecialiseerde afdelingen samen met Contract Research Organizations (CRO) uitgevoerd. Aangezien dit meestal studies betreft die in meerdere landen/continenten tegelijk worden uitgevoerd, spelen de lokale vertegenwoordigingen van het betreffende bedrijf hier een belangrijke rol, bijvoorbeeld als het gaat om selectie van geschikte centra en onderzoekers. De afdelingen Marketing en Drug safety (farmacovigilantie) zijn meestal nauw betrokken bij de fase-IV-post-marketingstudies.

VAN TARGET NAAR GENEESMIDDEL

Ook in de farmaceutische industrie begint *translational medicine* met het ontwikkelen van inzicht in het pathomechanisme van een bepaalde aandoening. Dit inzicht kan leiden tot het identificeren van bepaalde targets die kunnen worden gebruikt om het ziekteproces te moduleren; denk aan membraanreceptoren of cytokines. Als dan uiteindelijk een *compound* gemaakt is die in vitro geschikte eigenschappen lijkt te hebben, volgt een lange weg van optimaliseren van de fysisch-chemische eigenschappen om in-vivotesten mogelijk te maken. Na een serie verplichte studies op proefdieren volgt een eerste zogenaamde safety and *tolerability*-studie bij gezonde vrijwilligers (fase I). Het ultieme bewijs of het nieuwe middel werkt, wordt aangetoond middels een zogenaamde proof-of-conceptstudie (fase I/II). In een proof-of-conceptstudie wordt meestal bij een kleine groep patiënten gekeken of het mid-



Figuur 1. Schematische weergave van relatie tussen translational medicine en translational research.

del werkzaamheid vertoont en veilig is. Met behulp van biomarkers kan worden aangetoond of het middel het pathomechanisme gunstig beïnvloedt. Bij het ontwerpen van proof-of-conceptstudies zijn vele disciplines betrokken: farmacologie, statistiek, *modeling* en simulatie, biochemie, moleculaire biologie, geneesmiddelenregistratie, octrooiregistratie en soms ook al marketing. Proof-of-conceptstudies zijn meestal zo ingenieus opgezet dat op basis van de uitkomst een verantwoord besluit kan worden genomen over de haalbaarheid van het te ontwikkelen geneesmiddel. Geneesmiddelenonderzoek is zeer duur en onveilige of onwerkzame middelen dienen zo vroeg mogelijk te worden geëlimineerd. Een kleine proof-of-conceptstudie voor een topicale dermatologische indicatie kost al gauw 2-3 miljoen dollar. De top drie grote farmaceutische bedrijven doen ongeveer 50-70 proof-of-conceptstudies per jaar waarvan slechts 10 á 20% een gunstige uitkomst laat zien. Niet meer dan de helft hiervan haalt uiteindelijk de eindstreep en wordt als geneesmiddel geregistreerd. De duur van identificatie van een target tot registratie van het nieuwe geneesmiddel (*drug discovery project*) is ten minste acht á tien jaar: zie tabel 1 en de bijdrage van prof. J. Schalkwijk. De kosten van ontwikkeling van een nieuw topicaal medicijn bedragen ongeveer \$500 miljoen (van systemische geneesmiddelen: ten minste \$800 miljoen).

Target discovery
Assay development
Hit finding / Hit to lead chemistry
Lead optimisation
Compound profiling
Selection of suitable (topical) formulations
Cosmetic properties
Skin penetration / permeation
GLP toxicity and safety assessment
Photostability and -phototoxicity
Genotoxicity
Clinical studies
Registration

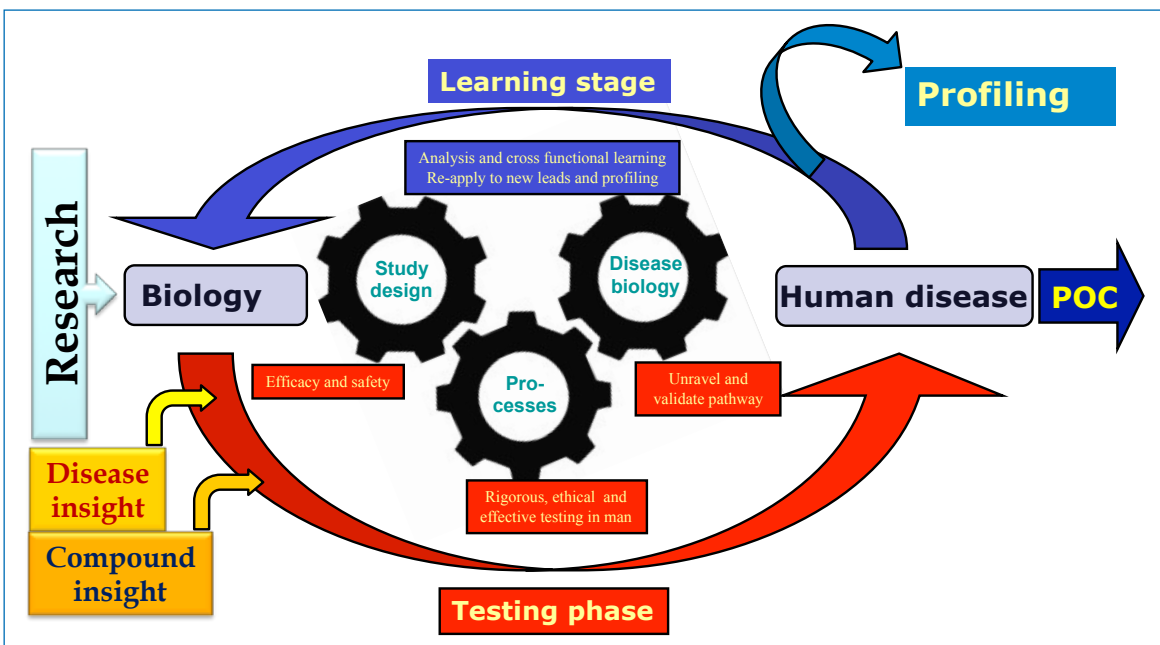
Tabel 1. Schematische weergave van een Drug Discovery Project.

TRANSLATIONAL MEDICINE: DE SPIN IN HET WEB

Translational medicine zit als een spin in het web als het gaat om het samenbrengen van alle disciplines die nodig zijn om een geneesmiddel te ontwikkelen en een proof-of-conceptstudie te ontwerpen (figuur 2). Dit begint al in het lab bij selectie van het meeste geschikte molecuul om tot geneesmiddel te ontwikkelen, bedenken van de indicatie, keuze van toe-

dieningsweg en toedieningsvorm. Alle beschikbare informatie over fysische, chemische en farmacologische eigenschappen, en uitkomsten van dierexperimenteel werk (veiligheid) zijn nodig om tot een studieontwerp te komen dat voldoet aan de criteria die de overheid stelt alvorens een geneesmiddel op de mens mag worden getest.

Uitkomsten van proof-of-conceptstudies zijn bijna altijd leerzaam. Als het middel blijkt te werken moet de beslissing worden genomen of het geneesmiddel verder in ontwikkeling wordt genomen. Dit is een belangrijke stap aangezien vervolgstudies (meestal RCT) zeer kostbaar zijn. Niet zelden worden geneesmiddelen niet in ontwikkeling genomen om commerciële redenen (concurrentie, verwacht marktaandeel). Als de uitkomst van de proof-of-conceptstudie negatief is, is de vraag altijd of het geneesmiddel in voldoende concentratie op de juiste plaats (target) was. Afhankelijk van de bevindingen zal worden gekeken of een nieuwe investering zinvol wordt geacht. Meestal betekent een negatieve proof-of-conceptstudie het einde van een *compound*. Slechts zelden wordt na een negatieve proof-of-conceptstudie



Figuur 2. Translational medicine vanuit farmaceutisch perspectief.

het middel een herkansing gegund. Uitkomsten van proof-of-conceptstudies leveren in het gunstigste geval dus niet alleen informatie over het betreffende geneesmiddel maar vergroten ook het inzicht in het pathomechanisme van een ziekte en mogelijke nieuwe indicaties (zie figuur 2).

PRAKTIJKVOORBEELDEN

Canakinumab is een biologic gericht tegen IL-1, welke in een proof-of-conceptstudie met slechts zeven patiënten met het zeldzame muckle-wellssyndroom werd getest.⁶ De positieve bevindingen van deze eerste studie hebben ertoe geleid dat canakinumab nu ook wordt ontwikkeld voor de behandeling van meer frequent voorkomende IL-1-gemedieerde aandoeningen als jicht en juveniele artritis. Zie ook de bijdrage van drs. H. de Koning (op pagina ...) over de toepassing van canakinumab bij het schmitzlersyndroom.

Een tweede voorbeeld is dat van erismodegib en andere remmers van het zogenaamde *hedghog pathway* dat een prominente rol speelt bij het ontstaan van het basaalcelcarcinoom.⁷ Ook hier werd gekozen voor een proof-of-conceptstudie bij een weesindicatie (gorlinsyndroom) en blijkt het werkingsprincipe van deze nieuwe klasse van geneesmiddelen van toepassing bij andere aandoeningen, waardoor nieuwe behandelopties mogelijk werden. Ter illustratie van de principes van *translational*

medicine zullen deze voorbeelden tijdens de voordracht besproken worden.

LITERATUUR

1. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003;114:477-84.
2. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:211-3.
3. Drolet BC, Lorenzi NM. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Res* 2011;157:1-5.
4. Zerhouni EA. Translational and clinical science – time for a new vision. *N Engl J Med* 2005;353:1621-3.
5. FDA 2006 Guidance on exploratory investigational new drug studies <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf>
6. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R34.
7. Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H, Kelleher JF, et al. Topical treatment of basal cell carcinomas in nevroid basal cell carcinoma syndrome with a smoothed inhibitor. *J Invest Dermatol* 2011;131:1735-44.

SAMENVATTING

Translational medicine is een moderne biomedische discipline die zich bezighoudt met het vertalen van basaal wetenschappelijke ontdekkingen naar de klinische praktijk met als doelstelling de gezondheidszorg op macroniveau te verbeteren. In de praktijk worden de begrippen *trialgeneeskunde* en *translational medicine* door elkaar gebruikt. Strikt genomen is *translational medicine* het gehele proces van lab tot en met verbetering van de volksgezondheid. In de farmaceutische industrie wordt met *translational medicine* het proces bedoeld wat uiteindelijk uitmondt in een zogenaamde proof-of-conceptstudie. Gelet op de grote maatschappelijke maar ook financiële druk die wordt uitgeoefend op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wordt aan de hand van enkele voorbeelden geïllustreerd hoe de efficiëntie van dit proces kan worden verhoogd.

TREFWOORDEN

translational medicine – geneesmiddelenontwikkeling – proof-of-conceptstudie – canakinumab – erismodegib

SUMMARY

Translational medicine is a modern biomedical practice based on interventional epidemiology. It integrates research from the basic sciences, social sciences with the aim of optimising patient care and preventive measures

which may extend beyond healthcare services. Translational research / medicine means different things to different people, but it seems important to almost everyone. For most pharma industries translational medicine is the process that brings new chemical entities from the bench to the first clinical studies esp. proof of concept studies. Because this process is expensive and time-consuming efforts are made to enhance the efficiency. Based on two new medical entities (canakinumab and erismodegib) ways to improve the drug discovery project are discussed.

KEYWORDS

translational medicine – proof of concept study – canakinumab – erismodegib

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Prof. dr. M.A. de Rie is van 2008 – 2010 werkzaam geweest bij Novartis Institutes for Biomedical Research als senior director translational medicine en betrokken geweest bij de ontwikkeling van canakinumab en erismodegib.

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van het melanoom: immunotherapie en doelgerichte therapie - bijwerkingen en toxiciteit

C.U. Blank¹, G.N. Relyveld²

¹ Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Correspondentieaders:

Christian Blank

E-mail: c.blank@nki.nl

Dankzij doelgerichte- en immunotherapie is er bij de behandeling van het gemetastaseerde melanoom na dertig jaar falen van therapie eindelijk verbetering in de overlevingskans van stadium-IV-patiënten. Genetische analyse van melanomen hebben het mitogeengeactiveerde proteïne kinase (MAPK)-pad (NRAS-BRAF-MEK-ERK-pad) en het PI3/AKT/mTOR-pad als cruciale 'drivermutatie' signaalpaden geïdentificeerd. Deze observaties hebben geleid tot de ontwikkeling van vele moleculen (BRAF-, MEK-, ERK-, PI3K-, AKT-, en mTOR-remmers) die deze signaalpaden remmen. De identificatie van costimulerende moleculen heeft ook de ontwikkeling van monoklonale antilichamen (zoals anti-CTLA-4, anti-PD-1, en anti-PD-L1) die de activiteit van het immuunsysteem beïnvloeden, versterkt (reviewed in Blank et al.¹ Inmiddels is in fase-II- en -III-studies aangetoond dat de doelgerichte therapie met BRAF-remmers (zoals vemurafenib en dabrafenib) en immunotherapie (met het anti-CTLA-4 antilichaam ipilimumab) de overleving van melanoompatiënten aanzienlijk kan verlengen.^{2,3} Als gevolg van deze indrukwekkende nieuwe resultaten zijn ook andere doelgerichte moleculen (zoals MEK-remmers, PI3K-AKT-remmers) en immunotherapeutica (zoals anti-PD1, anti-PDL1 monoklonale antilichamen) voor de melanoombehandeling in ontwikkeling en deze worden momenteel in fase-I- en -II-studies getest (www.clinicaltrials.gov). Gezien het feit dat doelgerichte therapieën en immunotherapieën aangrijpen op nieuwe mechanismen is ook het bijwerkingprofiel van deze middelen

duidelijk anders dan bij chemotherapiën. Typische bijwerkingen van BRAF-remmers zijn fotosensitiviteit, hyperkeratose, panniculitis, maculopapuleus exantheem, keratoacanthomen, plaveiselcarcinomen, vermoeidheid, gewrichtsklachten en haaruitval.^{2,4,5} De huidafwijkingen kunnen onderverdeeld worden in vroege verschijnselen (treden meestal enige dagen na het starten van de behandeling op) zoals fotosensitiviteit, panniculitis en maculopapuleus exantheem en late verschijnselen (treden na enkele weken op) zoals hyperkeratose, keratoacanthomen en plaveicelcarcinomen. Het vroege maculopapuleus exantheem dat vaak met jeuk gepaard gaat, is goed te behandelen met antihistaminica in hoge dosering (bijvoorbeeld 2-3 dd Xyzal 5 mg of Aerius 5 mg) en corticosteroïd-crèmes. BRAF-remmergeassocieerde fotosensitiviteit is de meest belastende bijwerking voor patiënten. Zelfs bij korte zonexpositie kan graad-3-toxiciteit ontstaan. Hoge UV-bescherming (spf 50, iedere twee uur aanbrengen) en vaak compleet mijden van de zon zijn de enige opties om dit te voorkomen. Voor veel patiënten leidt dit tot een beperking van de kwaliteit van leven.

Hyperkeratose kan het best behandeld worden met keratolytische zalven (bijvoorbeeld salicylzuurzalf 10-20%) of regelmatig insmeren van de huid met indifferente zalf. Keratoacanthomen en plaveicelcarcinomen moeten geëxideerd worden. Dosisverlaging van de medicatie leidt niet tot voorkoming van deze huidtumoren. Waarschijnlijk ontstaan ze door voorbeschadiging door zonexpositie van de huid en mogelijke NRAS-activatie.

Ook bij MEK-remmers kunnen huidafwijkingen als bijwerking optreden.⁶⁻⁸ Hoewel MEK- en BRAF-remmers onderdeel vormen van hetzelfde signaalpad, zijn er toch verschillen in de huidafwijkingen die optreden. Bij MEK-remmers ziet men vooral acneiforme (papulopustuleuze) afwijkingen, die klinisch vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die optreden bij behandeling met EGFR-remmers. Vooral de huid van het gezicht, decolleté en de rug vertoont afwijkingen. Gezien het feit dat EGFR-remming keratinocytenschade induceert, is er ervan uit te gaan dat

de MEK-geassocieerde afwijkingen geen acnelaesies zijn, maar als toxische/allergische reacties gezien moeten worden. Inderdaad hebben recente rechts-linksvergelijkingen van topisch antibiotica (fusidinezuur of erythromycine) versus lokaal steroïden laten zien dat de applicatie van steroïden tot snellere verbetering van de acneïforme afwijkingen geleid heeft.⁸ Verder zijn xerosis cutis, fissuren, paronychia en secundaire superinfecties beschreven.⁶ Andere niet-cutane bijwerkingen van MEK-remmers zijn diarree, braken, infecties en creatine-kinaseverhoging. Zowel bij BRAF-remmers als bij MEK-remmers kan een dosisverlaging tot vermindering van de meeste bijwerkingen leiden. Hier moet rekening gehouden worden met het feit dat dosisverlaging (vooral bij de MEK-remmers) de werkzaamheid tegen de tumor kan verminderen. Een intensieve samenwerking van internist-oncoloog en dermatoloog is daarom bij deze patiënten uitermate belangrijk. Terwijl deze doelgerichte therapiegeïnduceerde bijwerkingen gebaseerd zijn op modulatie van signaalpaden in keratinocyten, worden de bijwerkingen van ipilimumab geïnduceerd door overactivatie van het immuunsysteem.^{9,11} De bijwerkingen van dit middel zijn daarom ernstiger en kunnen gastro-intestinale afwijkingen (gastritis, colitis, hepatitis), endocriene afwijkingen (hypopituitarisme, hypothyroïdisme, hypofysitis, bijnierinsufficiëntie) en dermatologische afwijkingen (jeuk, erytheem, vitiligo) omvatten. Bij 1-2% van de patiënten kan de behandeling met ipilimumab dodelijk zijn. Ook de door ipilimumab geïnduceerde bijwerkingen hebben een ander tijdsverloop. Zeldzaam zijn allergische reacties, zo als zij ook bij infusies van andere antilichamen beschreven zijn. Gemiddeld drie weken na start van de behandeling kan jeuk optreden. Deze kan tot maanden na toediening van het medicijn blijven bestaan. Behandeling kan bestaan uit aloë vera crème, clobetasoncrème (bijvoorbeeld Emovate®crème of klasse-III-IV-steroidcrèmes), of orale antihistaminica (bijvoorbeeld Aerius 5 mg 1dd). Orale steroïden worden ontraden, omdat bij ipilimumab juist gestreefd wordt naar immunosuppressie en niet naar onderdrukking. Hoewel BRAF-remmers een snelle responsinductie met hoge responspercentages (CR en PR) hebben, is het progressievrije overleven helaas maar van korte duur (5-6 maanden). De respons bij ipilimumab daarentegen is lager en treedt trager op, maar de progressievrije overleving is langer. In toekomstige studies zullen combinaties van meerdere doelgerichte therapieën onderling en doelgerichte therapieën met immunotherapieën verder uitgezocht worden. Het is daarom zeer aannemelijk dat daarbij nieuwe (dermale) bijwerkingen te verwachten zijn.

LITERATUUR

1. Blank CU, Hooijkaas AI, Haanen JB, Schumacher TN. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:1359-71.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *The New England journal of medicine*, 2011;364(26):2507-16.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 2010;363:711-23.
4. Flaherty K T, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 2010;363:809-19.
5. Arnault JP, Mateus C, Escudier B, Tomasic G, Wechsler J, Hollville E, et al. Skin Tumors Induced by Sorafenib; Paradoxical RAS-RAF Pathway Activation and Oncogenic Mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1. *Clin Cancer Res* 2011;18:263-72.
6. Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman JA, Larkin J, Hersey P, et al. Phase II, Open-Label, Randomized Trial of the MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib as Monotherapy versus Temozolomide in Patients with Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;18(2):555-67.
7. Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs* 2011;29:1114-21.
8. Schad K, Baumann Conzett K, Zipser MC, Enderlin V, Kamarashev J, et al. Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase inhibition results in biphasic alteration of epidermal homeostasis with keratinocytic apoptosis and pigmentation disorders. *Clin Cancer Res* 2010;16:1058-64.
9. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol* 2001;3:611-8.
10. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity* 1997;7:885-95.
11. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist* 2007;12:864-72.

SAMENVATTING

Na dertig jaar is er dankzij nieuwe therapieën voor de behandeling van het gemetastaseerde melanoom eindelijk verbetering in de overlevingskans van stadium-IV-patiënten. Doelgericht en immuntherapeutische aanknopingspunten hebben geleid tot de ontwikkeling van deze nieuwe geneesmiddelen. Hoewel verlenging van de levensverwachting het belangrijkste doel is, is behouden van de kwaliteit van leven van deze patiënten bijna net zo belangrijk. Helaas is dit echter niet altijd het geval en kunnen deze nieuwe geneesmiddelen gepaard gaan met vele, soms ook dodelijke bijwerkingen. Ook in de huid treden veel bijwerkingen op. Hyperkeratose en xerosis cutis, maar ook keratoacanthomen en plaveiselcelcarcinomen komen regelmatig voor. Een nauwe samenwerking tussen behandelend internist en dermatoloog is daarom van groot belang.

TREFWOORDEN

ipilimumab – vemurafenib – BRAFV600E – huidtoxiciteit

SUMMARY

After thirty years of disappointing results, recently tested new therapies achieved improved survival in stage IV melanoma patients. Analysis of melanoma genetics and immunology have led to the development of these new drugs. Although the main aim of therapy is to increase life expectancy, quality of life is almost as important. Unfortunately this is not always the case since the new drugs may be associated with many, sometimes fatal side effects. Cutaneous side effects are common. Examples include hyperkeratosis, xerosis cutis, keratoacanthomas and squamous cell carcinomas. Close cooperation between the treating internist and dermatologist is therefore of utmost importance.

KEYWORDS

ipilimumab – vemurafenib – BRAFV600E – skin toxicities

GEMELDE (FINANCIELE) BELANGENVERSTRENGELING

C.U. Blank: Roche Global, Novartis Nederland en BMS Nederland

Constitutioneel eczeem: nieuwe ontwikkelingen

C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen

E-mail: c.bruijnzeel@umcutrecht.nl

Zoals tijdens de dermatologendagen van 2010 besproken, is de basale vraag in de pathogenese van constitutioneel eczeem (CE) of er primair sprake is van een barrièredefect in de epidermis of primair van een immunologisch defect. Deze vraag is in de afgelopen twee jaar nog niet beantwoord.

In de huid van patiënten met CE lijkt er sprake van een disbalans tussen activatie en remming van enzymen die van belang zijn voor de homeostase van het stratum corneum. Dit betreft proteases (onder andere kallikreïnen), proteaseremmers en lipases. Indien de proteaseactiviteit onvoldoende wordt geremd treedt er activatie op van de PAR2-receptoren op keratinocyten. Aangezien keratinocyten immunologisch actieve cellen zijn (als onderdeel van het aangeboren immuunsysteem) gaan zij hierdoor cytokinen zoals IL-1, IL-6, TNF- α en

TSLP produceren. TSLP is een activator van dendritische cellen en stuurt via de dendritische cellen de T-cellen in de richting van een allergisch (Th2) fenotype. Daarnaast lijkt er bij een deel van de patiënten met CE ook sprake van een aangeboren defect in de epidermis in de vorm van een defect in de aanmaak van filaggrine, een belangrijk eiwit voor de opbouw van het stratum corneum. Onvoldoende aanmaak van filaggrine leidt tot veranderingen in de pH in de corneale envelop waardoor er eveneens via de PAR2-receptor activatie van keratinocyten kan ontstaan. Ook exogene eiwitten als allergenen hebben enzymatische activiteit en zouden daardoor het aangeboren immuunsysteem van de keratinocyten kunnen activeren, zelfs in afwezigheid van een specifieke immuunrespons in de vorm van IgE-gemedieerde sensibilisatie. Indien er wel sprake is van activatie van de adaptieve immuunrespons door allergenen (sensibilisatie) dan zouden beide immuunsystemen in de epidermis worden geactiveerd, enerzijds dus via activatie van de keratinocyt en anderzijds via binding aan allergeenspecifiek IgE op langerhanscellen en activatie van allergeenspecifieke T-lymfocyten. Dus toegenomen activatie van zowel het aangeboren als

het verworven immuunsysteem lijkt in de huid van patiënten met CE een belangrijke rol te spelen. Lokale immunotherapeutica zoals dermatocorticosteroiden en immunomodulatoren zoals tacrolimus en pimecrolimus zijn dan ook effectief zowel in de beginfase als in de onderhoudsfase van de behandeling van patiënten met een mild tot matig actief eczeem. Effectiviteit van deze middelen wordt met name in de chronische onderhoudsfase bepaald door therapietrouw.

Wanneer modulatie van het lokale immuunsysteem een massale reactie uitlokt van de systemische immunorespons schiet lokale immunomodulerende therapie tekort. Interventie met zeer potente dermatocorticosteroiden bij voorkeur met een systemisch immunosuppressief effect of systemische immunosuppressiva in de vorm van *small molecules* zoals cyclosporine, prednison, methotrexaat, mycofenolzuur en azathioprine zijn tot nu toe dan ook effectief gebleken bij patiënten met een ernstige vorm van CE. Reeds bestaande immunomodulatoren in de vorm van biologicals die ontwikkeld zijn voor andere indicaties zijn ook onderzocht op hun effectiviteit bij CE. Dit geldt voor anti-CD20-antilichamen, anti-IgE-antilichamen, anti-IL1-receptorantagonisten en anti-T-celantilichamen. Klinische resultaten tot nu toe wijzen erop dat zij slechts beperkt inzetbaar zijn. De belangrijkste reden om nieuwe therapeutica te ontwikkelen, is verbetering in de balans tussen effectiviteit, bijwerkingen en bij een chronische

aandoening ook therapietrouw. De recent ontdekte disbalans tussen de aanmaak en afbraak van eiwitten in het stratum corneum lijkt een aangrijpingspunt te bieden voor het ontwikkelen van enzymremmers die in de vorm van *small molecules* lokaal kunnen worden toegepast. De vraag zal zijn of deze interventie als monotherapie voldoende zal zijn om ook het ontstekingsproces in de huid te moduleren. Anderzijds vormt de abnormale lokale immunorespons in de vorm van een overmatige cytokineproductie (zoals TSLP) in de huid mogelijk ook een nieuw aangrijpingspunt voor immunomodulatie met gehumaniseerde antilichamen.

Voorts lijkt er bij patiënten met CE ook sprake te zijn van een systemisch defect van een subtype van CD4+-T-cellen, de cellen die de marker CLA, een homingmarker voor de huid op hun oppervlakte hebben. Deze cellen hebben een verlaagde expressie van het A20-gen dat een centrale rol speelt in de regulatie van pro-inflammatoire cytokinen en het evenwicht tussen proliferatie en apoptose. Wanneer patiënten met een actief eczeem na adequate T-celgerichte therapie zoals cyclosporine in remissie gaan, blijft de expressie van het A20-gen verlaagd. De doorgaans krachtige systemische anti-inflammatoire therapie heeft hierop geen invloed, hetgeen het relatief snel optreden van recidieven na staken kan verklaren. Eerst zal duidelijk moeten worden hoe de expressie van het A20-gen in T-cellen is gereguleerd alvorens dit als target voor nieuwe therapeutica kan worden ingezet.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – immunomodulatie – barrière

SUMMARY

The skin of patients with atopic dermatitis (AD) shows an imbalance between activation and inhibition of enzymes regulating homeostasis in the stratum corneum. This involves proteases (kallikreins) protease-inhibitors and lipases. Insufficient inhibition of protease activity induces activation of PAR2 receptors on keratinocytes. Since keratinocytes are immunological active cells (being part of the innate immune system) cytokines like IL-1, IL-6, TNF alfa and TSLP will be produced upon activation. TSLP is an activator of dendritic cells and induces a Th2 T cell phenotype. 20-40% of patients with AD show mutations in the filaggrin gene, which may induce a decreased production of the protein; this leads to changes in the pH of the corneal envelope and activation of keratinocytes via the PAR2 receptor. Environmental proteins like allergens may also exhibit enzymatic activity followed by activation of the innate immune system in the epidermis. Thus allergens may activate both the innate immune system and the adaptive immune system via binding to allergen specific IgE on dendritic cells leading to activation of allergen specific T cells.

Topical immunomodulators like topical corticosteroids and immunomodulators (tacrolimus and pimecrolimus) are effective in patients with mild to moderate AD. Efficacy of these drugs during maintenance therapy is strongly influenced by patient compliance. Patients with severe AD often need systemic immunomodulation. Treatments include cyclosporin, predni-

sone, methotrexate, mycofenolate and azathioprine. Of these cyclosporine is the only drug which has been registered for AD. Although it is the most potent drug so far, its side effects limit its use during long term maintenance therapy. Some case reports show that biologicals like anti-CD20 abs, anti-IL-1 receptor antagonists and several anti-T cell abs developed for other indications may also be clinically effective in the treatment of AD. There is a need for new drugs with a better balance between efficacy, side effects and compliance. New topical drug developments focus on the imbalance in activation and inhibition of enzymatic pathways in the epidermis. Furthermore the increased production of TSLP may lead to the development of new biologicals focusing on TSLP.

T cells of patients with AD do have a decreased expression of genes involved in proliferation and apoptosis. In particular the A20 gene which plays a central role in the regulation of pro-inflammatory cytokines is decreased in peripheral blood T cells even in case of adequate systemic anti-inflammatory therapy. Modulating this gene could also offer new therapeutic opportunities.

In conclusion, there are interesting new pharmacological targets in the pathogenesis of AD, which could lead to the development of potent drugs hopefully with a more favourable balance between efficacy, side effects and compliance. Some of these new compounds are already in preclinical or very early clinical phase studies.

KEYWORDS

atopic dermatitis – immunomodulation – barrier

Interleukine-1-remming in cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS) en schnitzlersyndroom

H.D. de Koning¹, J. Schalkwijk², J.W.M. van der Meer³, A. Simon³

¹ Afdelingen Algemene Interne Geneeskunde en Dermatologie, Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum, Nijmegen; Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i); Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences (NCMLS)

² Afdeling Dermatologie, Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum, Nijmegen; Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i); Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences (NCMLS)

³ Afdeling Algemene Interne Geneeskunde Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum, Nijmegen; Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i)

Correspondentieadres:

Heleen D. de Koning
Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3614093
Fax: 024 3541184
E-mail: h.dekoning@derma.umcn.nl

Auto-inflammatie is een fenomeen dat in vele ziekten een rol blijkt te spelen. In tegenstelling tot auto-immuniteit, waarbij sprake is van autoreactieve T- en B-cellen, is bij auto-inflammatie het aangeboren immuunsysteem geactiveerd zonder dat evidente pathogenen dit uitlokken. Beide fenomenen

sluiten elkaar niet uit, maar gaan vaak samen, zodat er sprake is van een spectrum van voornamelijk auto-immuun- tot overwegend auto-inflammatoire ziekten.¹ De bekendste auto-inflammatoire aandoeningen zijn de erfelijke periodieke koortssyndromen familiale mediterrane koorts (FMF), hyper IgD-syndroom (HIDS), TNF-receptorgeassocieerd periodiek syndroom (TRAPS) en cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS).² Schnitzlersyndroom lijkt meer een verworven auto-inflammatoire aandoening te zijn en ontstaat pas op latere leeftijd.³ Dit artikel vat de tot op heden gepubliceerde resultaten van interleukine-1-(IL-1)-remming in CAPS en het schnitzlersyndroom samen.

SOORTEN IL-1-REMMERS

De eerste IL-1-remmer die op de markt kwam, was anakinra, een IL-1-receptorantagonist (IL1Ra). Aangezien de IL-1-receptor zowel IL-1 β als IL-1 α bindt, remt anakinra de activiteit van beide pro-inflammatoire cytokines. Een andere IL-1-remmer is rilonacept. Dit is een fusie-eiwit, bestaande uit het extracellulaire domein van de IL-1 type-1-receptor en het IL-1-receptoraccessoire eiwit (IL1Rac) gekoppeld aan de constante regio van humaan immunoglobuline G1. Ten slotte zijn er specifieke remmers van IL-1 β ontwikkeld, waaronder canakinumab (Ilaris). Dit is een gehumaniseerde monoclonale antistof tegen IL-1 β en het heeft een lange halfwaardetijd, terwijl anakinra dagelijks geïnjecteerd dient te worden (zie tabel 1).

Generieke naam	Merknaam	Mechanisme IL-1-inhibitie	Dosering
Anakinra	Kineret	IL-1-receptorantagonist: gaat werking IL-1 α en IL-1 β tegen	100 mg s.c. dagelijks
Rilonacept	Arcalyst	IL-1 trap: vangt circulerend IL-1 weg	320 mg s.c., daarna 160 mg s.c./week
Canakinumab	Ilaris	Humane anti-IL-1 β -antistof	150 mg s.c. iedere (4-)8 weken

Tabel 1. Soorten IL-1-remmers die worden gebruikt in Nederland.

IL-1-REMMING IN HET CRYOPYRINEGEAS-SOCIEERD PERIODIEK SYNDROOM

CAPS werd de nieuwe verzamelnaam voor *familial cold autoinflammatory syndrome* (FCAS), *muckle-wellssyndroom* en *neonatal-onset multisystem inflammatory disease* (NOMID), sinds de ontdekking dat deze erfelijke ziektebeelden alle worden veroorzaakt door activerende mutaties in het gen *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein 3* (NLRP3).^{4,5} Na binding van een ligand aan NLRP3 vormt het een homodimeer, wat binding van het adaptoreiwit *apoptotic speck-like protein* (ASC) faciliteert, waarop activatie van caspase-1 volgt door klieving van het voorlopereiwit. Caspase-1 klieft vervolgens pro-IL-1 β , waardoor actief IL-1 β vrijkomt.⁶ De mutatie in NLRP3 resulteert in meer geactiveerd IL-1 β . Aangezien IL-1 β een zeer potent pro-inflammatoir cytokine is, is er bij patiënten met CAPS sprake van systemische ontsteking. De ernst van de symptomen varieert van koudegeïnduceerde urticaria tot meningitis en deformerende artritis. De urticaria kunnen ook onafhankelijk van koude-expositie ontstaan en er is meestal sprake van een polymorfonucleair infiltraat. De kennis van het genetische defect maakte gerichte therapie mogelijk en anakinra bleek zelfs bij de patiënten met het ernstigste fenotype zeer effectief.^{7,8} Na stoppen met anakinra komen de klachten echter binnen enkele dagen terug. Rilonacept bleek ook effectief⁹, evenals het nog langerwerkende canakinumab, dat specifiek is voor IL-1 β .¹⁰

IL-1-REMMING IN SCHNITZLERSYNDROOM

Fenotypisch lijkt CAPS gedeeltelijk op schnitzlersyndroom, gezien de combinatie van chronische urticaria met artralgie en koorts. Schnitzlersyndroom is gedefinieerd als de associatie van chronische urticaria en paraproteïnemie met minimaal twee symptomen of tekenen van systemische ontsteking, waaronder artralgie, botpijn, koorts en verhoogde ontstekingsparameters.^{3,11} De huidafwijkingen betreffen neutrofiele urticaria die spontaan ontstaan en in de helft van de patiënten niet jeuken (figuur 1). Het is een zeldzame chronische auto-inflammatoire ziekte die op latere leeftijd begint – gemiddeld 51 jaar. Het gebruik van anakinra bij patiënten met deze ziekte was niet gebaseerd op pathofysiologische bevindingen, maar op de gelijkenis met CAPS. IL-1Ra bleek inderdaad ook zeer effectief in schnitzlersyndroom en deed alle symptomen en tekenen van systemische ontsteking verdwijnen, zonder het paraproteïne te beïnvloeden.^{12,13} Ook in schnitzlersyndroom zocht men naar een langerwerkend alternatief. Vorig jaar beschreven wij drie patiënten bij wie canakinumab zeer effectief bleek, wat aantoonde dat IL-1 β cruciaal is in de pathofysiologie van schnitzlersyndroom.¹⁴ Verdere studies zijn nodig om de langetermijneffecten te bestuderen in meerdere patiënten.



Figuur 1. Urticaria in schnitzlersyndroom. Urticaria op de benen van een onbehandelde patiënt.

BIJWERKINGEN VAN IL-1-REMMING

Langetermijndata van de IL-1-remmers zijn nog nauwelijks bekend, aangezien anakinra voor het eerst in 2003 werd toegepast en de nieuwere IL-1-remmers pas sinds enkele jaren. Voor uitgebreide informatie betreffende bijwerkingen verwijzen wij naar het Farmacotherapeutisch Kompas en het Lareb, maar in het algemeen lijken alle IL-1-remmers een mild bijwerkingenprofiel te hebben. Uit een recente meta-analyse bleek dat anakinra met een significant lager risico op ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*) was geassocieerd dan andere biologicals, zoals anti-TNF-middelen.¹⁵ Qua bijwerkingen staan bij IL-1-remmers injectieplaatsreacties en bovensteluchtweginfecties op de voorgrond, in het bijzonder rhinitis. Zoals bij iedere immuunsuppressieve behandeling moet men echter comediatie en comorbiditeit in de afweging meeneemen.

CONCLUSIE

IL-1-remming is een effectieve behandeling voor zowel CAPS als schnitzlersyndroom. Bij CAPS en mogelijk ook bij schnitzlersyndroom volstaat specifieke remming van IL-1 β .

LITERATUUR

1. Shaw PJ, McDermott MF, Kanneganti TD. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends Mol Med* 2011;17:57-64.
2. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 2009;27: 621-68.
3. Koning HD de, Bodar EJ, Meer JW van der, et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on

- prognosis and treatment. *Semin.Arthritis Rheum* 2007;37:137-48.
4. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002;46:3340-8.
 5. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
 6. Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319-25.
 7. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
 8. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-85.
 9. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
 10. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
 11. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:37-44.
 12. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010;29:567-71.
 13. Koning HD de, Bodar EJ, Simon A, et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:542-4.
 14. Koning HD de, Schalkwijk J, Meer JW van der, et al. Successful canakinumab treatment identifies IL-1beta as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1352-4.
 15. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008794.

SAMENVATTING

Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS) is een erfelijke auto-inflammatoire aandoening. Patiënten hebben chronische systemische ontstekingen van onder andere de huid (urticaria), gewrichten (arthritis) en soms ook buikvlies (peritonitis) en hersenvlies (meningitis). Recent is ontdekt dat in deze ziekte mutaties in het NLRP3-gen overmatige activatie van het sterk pro-inflammatoire cytokine interleukine-1-beta (IL-1β) tot gevolg hebben. Deze kennis maakte gerichte therapie mogelijk, aanvankelijk met de IL-1-receptorantagonist (IL-1Ra) anakinra, en later ook met het IL-1R-Fc-fusie-eiwit rilonacept en de monoclonale anti-IL-1β-antistof canakinumab. Schnitzlersyndroom is een zeldzame, chronische auto-inflammatoire aandoening, gekenmerkt door chronische urticaria, paraproteïnemie en systemische ontsteking. Gezien fenotypische overeenkomsten met CAPS werd anakinra ook in schnitzlersyndroom uitgetoetst, waarin het ook zeer werkzaam bleek te zijn. Ook zijn er aanwijzingen dat canakinumab effectief is. De exacte pathofysiologie van het schnitzlersyndroom blijft vooralsnog echter onopgehelderd.

TREFWOORDEN

schnitzlersyndroom – interleukine-1 – CAPS – anakinra – canakinumab

SUMMARY

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is a hereditary autoinflammatory disorder. Patients suffer from chronic systemic inflammation involving the skin (urticaria), joints (arthritis) and in some cases also peritoneum (peritonitis) and meninges (meningitis). Recently, a causative mutation was found in the NLRP3 gene, which results in overactivation of the potent pro-inflammatory cytokine interleukin-1 beta (IL-1β). Targeted therapies including the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) anakinra, the IL-1R-Fc fusion protein rilonacept and the monoclonal anti-IL-1β antibody canakinumab are very effective. Schnitzler syndrome is a rare, chronic autoinflammatory disease, characterized by chronic urticaria, paraproteinemia and systemic inflammation. In view of phenotypical similarities to CAPS, anakinra was tried and appeared to be highly effective in Schnitzler syndrome. There are indications that canakinumab is also effective. However, the exact pathophysiology of Schnitzler syndrome remains to be elucidated.

KEYWORDS

Schnitzler syndrome – interleukin-1 – anakinra – canakinumab

mTOR en de dermatoloog

M.A.M. van Steensel

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

*Correspondentieadres:
Prof. dr. M.A.M. van Steensel
E-mail: m.vansteensel@mumc.nl*

INLEIDING

In de geneeskunde en moleculaire biologie is op dit moment een revolutie gaande. Dankzij moderne technologie begrijpen we steeds beter hoe groei en differentiatie van cellen, weefsels en organismen worden gereguleerd. Door deze kennisexplosie wordt het mogelijk om gericht geneesmiddelen te

ontwikkelen die in biologische processen ingrijpen. Dermatologen krijgen steeds vaker met zulke nieuwe middelen te maken. Dat is niet alleen omdat ze cutane bijwerkingen hebben, maar ook omdat ze in de dermatologie toepasbaar zijn. Dat laatste zal steeds vaker voorkomen en daarom is het nodig dat dermatologen op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen op dit gebied. Een van de signaalsystemen in de cel, die voor huidziekten van bijzonder belang zijn, is de mTOR-route.

MTOR

mTOR staat voor *mammalian target of rapamycin*. Rapamycine, ook bekend als sirolimus, is een macrolideantibioticum. Het is in 1974 ontdekt in de bacterie *Streptomyces hygroscopicus*, die was geïsoleerd uit een op Paaseiland genomen bodemonmonster.¹ De naam is afgeleid van Rapa Nui, de inheemse benaming voor Paaseiland. Oorspronkelijk werd rapamycine ontwikkeld als antimycoticum, maar het werd al snel duidelijk dat het interessante neveneffecten had. Zo werkt het als immunosuppressivum, maar het kan ook de groei van tumoren remmen.² Uit onderzoek bij gist (het natuurlijke doelwit van rapamycine) bleek dat het de activiteit remt van een eiwitcomplex dat TOR werd genoemd, *target of rapamycin*.³ TOR heeft een centrale rol in de regulatie van het energiemetabolisme en al snel werd het duidelijk dat dit systeem heel, heel oud is en in de evolutie bewaard is gebleven; planten en dieren hebben het ook.⁴ Bij zoogdieren heet het *mammalian TOR*, dus mTOR. Het bestaat uit verschillende onderdelen en hoe het werkt, is in figuur 1 vereenvoudigd weergegeven.

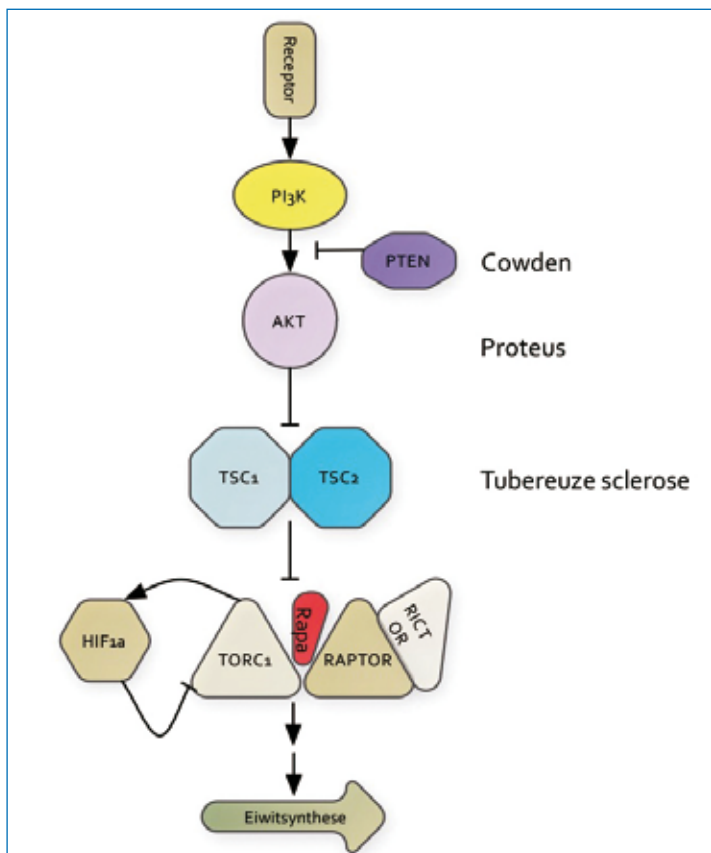
Rapamycine werkt doordat het interfereert met de binding van Raptor aan TORC1.⁵

DERMATOLOGISCHE ZIEKTEN MET ONTREGELDE MTOR-SIGNALERING

Uit bovenstaande zal het duidelijk zijn dat in principe iedere hyperproliferatieve aandoening gepaard zal gaan met mTOR-activiteit. Men zou dan verwachten dat psoriasis reageert op rapamycine, en dat doet het ook.^{6,7} Echter, de mTOR-activiteit is bij inflammatoire aandoeningen niet het *primum movens* en daarom niet het beste doelwit voor therapeutisch ingrijpen. Dit is anders bij een aantal erfelijke en aangeboren ziekten.

Overmatige groei

De beste voorbeelden zijn het tubereuze-sclerose-complex (TSC) en het proteussyndroom. TSC wordt



Figuur 1. Een sterk vereenvoudigde weergave van de mTOR-signalroute. Het signaal van bijvoorbeeld de insulinereceptor wordt door PI(3) kinase doorgegeven aan AKT, dat op zijn beurt TSC1/2 reguleert. De activiteit van AKT wordt beperkt door het PTEN-eiwit. TSC1/2 is een negatieve regulator van mTOR; als het complex niet functioneert, is ontremde mTOR-activiteit het gevolg. De nauwe relatie tussen al deze eiwitten maakt het inzichtelijk dat de geassocieerde aandoeningen (aangegeven in de figuur) op elkaar lijken.

veroorzaakt door inactiverende mutaties in TSC1 of TSC2. Zoals uit figuur 1 valt af te lezen, leidt het verlies van deze eiwitten tot ontregelde mTOR-activiteit.⁸ Het gevolg is overgroei, vooral in weefsels die een hoge metabole activiteit hebben, zoals huid, hersenen en nieren. Door de interactie met zuurstofsignalering (figuur 1) is nieuwvorming van bloedvaten ook een prominent symptoom. Dat uit zich in de rijke vascularisatie van de huid- en niertumoren die we bij mensen met TSC zien. Dat is nog duidelijker bij het proteussyndroom. Dat blijkt te worden veroorzaakt door somatisch mosaïcisme voor activerende mutaties in het eiwit AKT.⁹ Omdat dit *upstream* van TSC1 en 2 functioneert¹⁰ en dus meer andere systemen aanstuurt, is het fenotype bij het proteussyndroom nog uitgebreider. We zien daar duidelijke overgroei van botten en vetweefsel, maar ook van capillairen. Zoals uit de pathogenese voorspeld kan worden, reageren de afwijkingen van TSC uitstekend op rapamycine¹¹ en naar verwachting zal dat ook bij het proteussyndroom het geval zijn. Zo kunnen we, dankzij de moderne biologie, eindelijk gaan nadenken over een rationele en werkzame behandeling van deze dramatische ziekte. Voor een aantal andere overgroeisyndromen wordt op dit moment ook behandeling met rapamycine geprobeerd. Bijzonder interessant is de trial bij neurofibromatose 1 (NF1) die nu in de VS gaande is (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031901>). Neurofibromen zijn voor hun groei deels mTOR-afhankelijk¹² en toegankelijk voor lokale therapie. Daarom is NF1 een prima model om het toepassingsgebied van rapamycine bij overgroei mede te bepalen.

Capillaire malformaties en littekens

Vasculaire malformaties (zoals een naevus flammeus) komen veel voor. Hun pathogenese is nog altijd onbekend, al is het duidelijk gezien hun naevoïde verdeling dat ze berusten op somatische mutaties. Omdat ze kunnen voorkomen in het kader van het proteussyndroom en omdat angiogenese (deels) mTOR-afhankelijk is, wordt steeds vaker geprobeerd om vasculaire malformaties met rapamycine te behandelen (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975819>).¹³ Voor capillaire malformaties is een combinatietherapie mogelijk;¹⁴ eerst wordt de malformatie behandeld met een *pulsed dye laser* en daarna wordt rapamycine gegeven om het effect te verbeteren en de recidiefkans te verkleinen. Voor hypertrofische littekens en keloiden zijn soortgelijke behandelingen in de maak. Dat komt ook door observaties bij het rubinstein-taybisyndroom (RTS). Deze aandoening wordt bij de meerderheid van de patiënten veroorzaakt door mutaties in CREBBP, een eiwit dat betrokken is bij groeiregulatie en dat indirect door mTOR-activiteit wordt gereguleerd.¹⁵ Omdat bij RTS ook keloiden in verhoogde frequentie voorkomen, wordt nu nagedacht over het behandelen van sporadische keloiden met rapamycine.¹⁶

Haarfollikeltumoren

De angiofibromen bij TSC zijn benigne haarfollikeltumoren die uitstekend reageren op rapamycine. Daarom veronderstelde mijn groep dat op TSC gelij-

kende ziekten waarbij ook benigne haarfollikeltumoren ontstaan, zoals het birt-hogg-dubésyndroom (BHD), eveneens zouden kunnen reageren op mTOR-inhibitie. Al eerder waren uit onderzoek bij muizen gegevens voortgekomen die suggereerden dat mTOR-deregulatie aan de basis stond van het BHD-fenotype.¹⁷ Hoewel ander onderzoek dat weer tegensprak¹⁸ vonden wij het toch de moeite waard om het te proberen. Rapamycine kan namelijk vrij gemakkelijk topicaal worden toegediend. Helaas moeten we uit de ons ter beschikking staande gegevens concluderen dat rapamycine niet helpt tegen de BHD-haarfollikeltumoren (manuscript in voorbereiding). Dat laat onverlet dat er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat mTOR-activiteit belangrijk is bij de groei van zulke gezwellen,¹⁹ waaronder ook het basaalcelcarcinoom (BCC) kan worden geschaard. Wij onderzoeken dit momenteel.

DE (NABIJE) TOEKOMST

Over niet al te lange tijd zullen resultaten beschikbaar komen van onderzoek naar voor de hand liggende toepassingen van rapamycine, zoals geschetst. Op de middellange termijn moeten we eerder denken aan nieuwere middelen die van rapamycine zijn afgeleid (rapalogen) en aan de zogeheten TORKinibs²⁰ die ook activiteit hebben tegen TORC2. Het is nog niet duidelijk wat precies hun plaats is. Bij het daarvoor benodigde basale en klinische onderzoek kunnen dermatologen een grote rol spelen, aangezien zij toegang hebben tot veel patiënten met potentieel voor mTOR-inhibitie gevoelige aandoeningen. Ik hoop dat dit uit het bovenstaande duidelijk is geworden. De dermatologie gaat spannende tijden tegemoet.

AFKORTINGEN

AKT:	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
CREBBP:	CREB-binding protein (CREB: cAMP response element binding protein)
HIF1 α :	Hypoxia-inducible factor 1 α
PI(3)kinase:	phosphatidylinositol-3-kinase
PTEN:	phosphatase en tensine homolog
Rapa:	rapamycine
TSC:	tubereuze-sclerosecomplex

VERMELDINGEN

Het onderzoek van prof. van Steensel wordt gesteund door KWF (subsidies KWF UM2009-4352 en UM2010-4609), de Association for International Cancer Research AICR (subsidie 2011-0687) en de Stichting Annadal.

LITERATUUR

1. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:727-32.

2. Georgakakis GV, Younes A. From Rapa Nui to rapamycin: targeting PI3K/Akt/mTOR for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:131-40.
3. Cafferkey R, McLaughlin MM, Young PR, Johnson RK, Livi GP. Yeast TOR (DRR) proteins: amino-acid sequence alignment and identification of structural motifs. *Gene* 1994;141:133-6.
4. Brown EJ, Albers MW, Shin TB, Ichikawa K, Keith CT, Lane WS, et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature* 1994;369:756-8.
5. Oshiro N, Yoshino K, Hidayat S, Tokunaga C, Hara K, Eguchi S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. *Genes Cells* 2004;9:359-66.
6. Ormerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with topical sirolimus: preclinical development and a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2005;152:758-64.
7. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *The Br J Dermatol* 2001;145:438-45.
8. Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, et al. Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4:699-704.
9. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:611-9.
10. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4:648-57.
11. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioma. *N Engl J Med* 2008;358:200-3.
12. Johannessen CM, Johnson BW, Williams SM, Chan AW, Reczek EE, Lynch RC, et al. TORC1 is essential for NF1-associated malignancies. *Curr Biol* 2008;18:56-62.
13. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:018-24.
14. Loewe R, Oble DA, Valero T, Zukerberg L, Mihm MC, Jr., Nelson JS. Stem cell marker upregulation in normal cutaneous vessels following pulsed-dye laser exposure and its abrogation by concurrent rapamycin administration: implications for treatment of port-wine stain birthmarks. *J Cut Pathol* 2010;37 Suppl 1:76-82.
15. Arany Z, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2969-73.
16. Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A, Do DV, Lim IJ, Aalami O, et al. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Exp Dermatol* 2007;16:394-404.
17. Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:1552-7.
18. Claessens T, Wepler SA, Geel M van, Creyten D, Vreeburg M, Wouters B, et al. Neuroendocrine carcinoma in a patient with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Nat Rev Urol* 2010;7:583-7.
19. Steensel MA van, Geel M van, Badeloe S, Poblete-Gutierrez P, Frank J. Molecular pathways involved in hair follicle tumor formation: all about mammalian target of rapamycin? *Exp Dermatol* 2009;18:185-91.
20. Feldman ME, Apse B, Uotila A, Loewith R, Knight ZA, Ruggiero D, et al. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2. *PLoS Biol* 2009;7:e38.

SAMENVATTING

Mammalian target of rapamycin, mTOR, is een eiwit-complex dat een centrale rol heeft in het cellulaire metabolisme. Ontregeling ervan leidt tot ongebreidelde groei en is verantwoordelijk voor een aantal aangeboren en verkregen aandoeningen waarmee de dermatoloog kan worden geconfronteerd. Dankzij recent onderzoek komen geneesmiddelen om mTOR te moduleren binnen het bereik van de clinicus practicus en diens patiënten. In dit overzichtsartikel bespreek ik wat de dermatoloog zou moeten weten om in de nabije toekomst haar patiënten te kunnen behandelen met middelen die mTOR beïnvloeden.

trefwoorden
ipilimumab – vemurafenib – BRAFV600E – huidtoxiciteit

TREFWOORDEN

mTOR – rapamycine – Proteus – tubereuze sclerose complex – neurofibromatosis type I

SUMMARY

Mammalian target of rapamycin, mTOR, is a key regulator of cellular metabolism. Its deregulation is a central event in the pathogenesis of several congenital and acquired disorders that confront the dermatologist. Recent research is making drugs that modulate mTOR activity available to patients and their caregivers. In this review, I discuss what the dermatologist should know in order to be able to treat her patients with mTOR-modulating agents.

KEYWORDS

mTOR – rapamycin – Proteus – tuberous sclerosis complex – neurofibromatosis I

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Systemische geneesmiddelen bij kinderen

J.H. Sillevs Smitt

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres

J.H. Sillevs Smitt

AMC

Afdeling Dermatologie

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam.

E-mail: j.h.sillevismitt@amc.uva.nl

INLEIDING

Als praktiserende artsen staan we er niet altijd bij stil dat de toepassing van veel geneesmiddelen alleen maar bij volwassenen goed is uitgezocht. We geven deze geneesmiddelen ook wel aan kinderen maar baseren de dosering en dergelijke op ervaring, niet op evidence. Ongeveer 70% van de geneesmiddelen die we bij kinderen voorschrijven, is niet eerst uitgebreid onderzocht voor hen. Ze worden off-label toch gebruikt. Bij neonati ligt dat percentage zelfs nog hoger en is het 80-90%.¹ Niet alleen is het geneesmiddel onvoldoende onderzocht, maar vaak is ook het vehiculum niet bij kinderen getest. Het is niet uitzonderlijk dat een medicijn niet direct geschikt is voor kinderen door de smaak van het drankje, of door de grootte van de pillen of capsules. De apotheek past de toedieningsvorm dan aan,

waarbij weer onbekend is hoe het effect van deze aanpassing is op de werkzaamheid en absorptie van het geneesmiddel.

Overigens kunnen we kinderen van verschillende leeftijden wat betreft hun farmacokinetiek niet allemaal over één kam scheren. Er ontstaan in de loop van de eerste levensjaren grote veranderingen in zowel de verdeling van water en vet over het lichaam als in de activiteit van diverse enzymen en organen in het lichaam van het kind.² Zo is de verhouding lichaamswater-lichaamsvet bij neonati en zuigelingen verhoogd ten opzichte van die bij volwassenen, wat betekent dat wateroplosbare middelen bij heel jonge kinderen in een hogere opslaaddosis gedoseerd moeten worden voor een adequate, werkzame spiegel. De glomerulaire filtratie is pas optimaal vanaf de leeftijd van 6-12 maanden. Niet alleen is het albumine lager dan bij volwassenen, maar ook is de cytochroom-P450-complexactiviteit en de glucuronosyltransferase activiteit in de lever bij neonaten laag (zie tabel).² Dit kan met name bij pasgeborenen tot een verhoogd risico op overdosering leiden. Bij kinderen van 1-12 jaar is er juist een risico op een te lage dosering van voornamelijk in de lever afgebroken geneesmiddelen door een verhoogde cytochroom-P450-activiteit (zie tabel).

Om onderzoek naar geneesmiddelen bij kinderen te stimuleren, is in de Europese Unie een wet van kracht die farmaceutische industrieën verplicht om bij nieuwe geneesmiddelen, waarvoor ook een indicatie bij kinderen bestaat, een plan in te dienen voor onderzoek van het middel bij kinderen [<http://www.ema.europa.eu>]. In ruil daarvoor krijgt de industrie een halfjaar extra patent op het te onderzoeken middel. De FDA is strenger, want daar wordt het extra lange patent pas verstrekt na uitvoering van de studie volgens de eisen van de FDA.¹ Deze stimulerende maatregelen zullen ongetwijfeld leiden tot een verbetering van onze kennis over het geven van medicatie aan kinderen. Helaas hebben ze ook een ongewenst effect, namelijk dat de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor bepaalde indicaties (bijvoorbeeld atopisch eczeem) lijkt te worden geremd.

Het is overigens niet alleen de industrie die in het verbeteren van deze situatie een belangrijke rol kan spelen. Ook onze onderzoeksinstellingen als specialisten in de zorg voor kinderen met huidziekten kan nieuwe waardevolle gegevens opleveren. Tot het moment dat deze maatregelen en onze persoonlijke initiatieven

	Neonati/ zuigelingen	Kinderen 1-12jr	Ouderen
Verhoogd tov volwassenen		CYP 1A2, CYP2C9, CYP3A4	
Verlaagd tov volwassenen	Alle CYPs (cyt p450) Glucuronosyltransferase Renale uitscheiding Albumine		Alle CYPs Renale uitscheiding Albumine
Vergelijkbaar met volwassenen		CYP2C19, CYP2D6 Glucuronosyl- transferase Renale uitscheiding Albumine	Glucuronosyl- transferase

Vrij naar G.D. Andersom, Sem Ped Neurol 2010;17:208-13

Tabel. Overzicht van belangrijkste effecten van de leeftijd op het metabolisme van geneesmiddelen (CYP=cytochroom-P450).

voldoende hebben opgeleverd, zullen we het zonder adequate onderzoeksgegevens moeten doen. Vooral nog kunnen we ons, bij het vaststellen van doseringen en veiligheid van geneesmiddelen op een bepaalde leeftijd, hiervoor het beste oriënteren op bijvoorbeeld de landelijke site 'http://www.kinderformularium.nl' en bij twijfel overleggen met de kinderarts.

ORALE GENEESMIDDELEN

Om een idee te krijgen over de beschikbaarheid van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar anti-inflammatoire geneesmiddelen in de kinderdermatologie werden de 21 anti-inflammatoire geneesmiddelen opgenomen in het boek *Systemische medicatie in de dermatologie* (praktische handleiding ten behoeve van een verantwoorde toepassing van anti-inflammatoire middelen)³ in Pubmed opgezocht. Hierbij werd gebruik gemaakt van de zoektermen: 'randomized controlled trial', het geneesmiddel in kwestie en 'skin' waarbij als 'limits' 0-18 jaar oud werd gehanteerd.

Slechts bij acht (\pm 30%) van deze anti-inflammatoire middelen werden dermatologische hits met genoemde termen gevonden, bij zes middelen waren er alleen hits voor oncologische of reumatologische indicaties bij kinderen. Bij zeven geneesmiddelen (waaronder overigens de tetracyclines die sowieso ongeschikt zijn voor jonge kinderen) werden geen hits op de kinderleeftijd gevonden. Samengevat is er maar bij 8 van de 21 bij volwassenen in de dermatologie gebruikte anti-inflammatoire geneesmiddelen dermatologisch (RTC) onderzoek bij kinderen gedaan.

Het voert te ver om in dit kader een compleet overzicht te geven van alle geneesmiddelen en hun manier van toepassen bij kinderen. Ter illustratie van de verschillen tussen oude en nieuwe geneesmiddelen, wat betreft aanwezigheid van gegevens voor gebruik bij kinderen, worden twee voorbeelden gegeven. Allereerst zal een oud middel als behandeling voor een nieuwe indicatie bij kinderen worden besproken en daarna een nieuw middel met een bij volwassenen en kinderen identieke indicatie.

PROPRANOLOL

Voor de behandeling van haemangiomen zijn maar weinig systemische therapieën beschikbaar.⁴ In 2008 werd gemeld dat bij toeval gevonden was dat propranolol bij de behandeling van haemangiomen een positief effect had.⁵

Propranolol werd in 1964 op de markt gebracht, met name als antihypertensivum en anti-anginapecto-rismiddel. Het is een lipofiele stof die niet selectief beta-1- en beta-2-receptoren blokkeert. Bij volwassenen verloopt de absorptie snel en is de halfwaardetijd kort. Een groot deel van de orale dosis wordt via het *first pass effect* in de lever gemetaboliseerd. Bijwerkingen ontstaan door de snelle absorptie meestal binnen twee uur. Door de sterke lipofilie is er een snelle diffusie door de bloed-hersenbarrière wat kan leiden tot sedatie, delirium en coma bij overdosering. Bij-

werkingen als bronchospasmen en hypoglycaemieën⁶ zijn een direct gevolg van de beta-2-blokkade.

Ondanks introductie in 1964 stond propranolol nog op de meest recente (17-11-2010) verlanglijst (*Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products*) van de EMA in verband met onvoldoende data over farmacokinetiek en veiligheid bij kinderen. In de literatuur wordt, als het om farmacokinetiek van propranolol bij kinderen gaat, nog steeds een onderzoek uit 1976 aangehaald.⁷ In dit artikel wordt gewaarschuwd voor de grote interindividuele verschillen in plasmaconcentratie van oraal gegeven propranolol bij kinderen.⁷

Ondertussen is er veel ervaring opgedaan met propranolol bij de indicatie haemangiomen⁸ en ook is de eerste randomized controlled trial gepubliceerd.⁹ Doseringen variëren in de literatuur van 1 tot 4 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over 2 tot 3 doses. De resultaten zijn vaak goed, de hoeveelheid bijwerkingen varieert.^{10,11} Betablokkers verminderen lipolyse, glycolyse en gluconeogenese waardoor in het bijzonder kinderen die onvoldoende calorieën tot zich nemen hypoglykemieën kunnen ontwikkelen. Ook andere bijwerkingen worden in de recente literatuur beschreven. Helaas zijn er ook relapsen na het staken van de propranolol beschreven¹². Geen van de hierboven aangehaalde onderzoekers heeft naar plasmaconcentraties gekeken. Gezien de bijwerkingen wordt door diverse auteurs gezocht naar alternatieven. In Nederland is ervaring opgedaan met lokaal timolol oogdruppels en ooggel¹³ en recent met atenolol in plaats van propranolol.¹⁴ Toch zou ook meer kennis over de farmacokinetiek van propranolol kunnen bijdragen aan het verminderen of voorkomen van bijwerkingen.

ETANERCEPT

Behandeling van ernstige psoriasis bij volwassenen met etanercept werd voor het eerst gepubliceerd in 2000.¹⁵ Etanercept is een competitieve remmer van de binding van TNF- α aan de receptor op het celoppervlak, waardoor de werking van TNF- α geblokkeerd wordt. TNF- α is een dominant cytokine in inflammatoire processen waaronder psoriasis. Bij volwassenen met psoriasis of psoriatische artritis is etanercept effectief gebleken. Al in 2000 werd etanercept voor het eerst bij kinderen met juveniele reumatoïde artritis toegepast.¹⁶ In 2006 werd de eerste verkennende kinderstudie met etanercept bij psoriasis gepubliceerd.¹⁷

Veel is bekend over de farmacokinetiek bij kinderen. Etanercept wordt langzaam geresorbeerd na subcutane injectie, waarbij maximaal 58% biologisch beschikbaar komt. De piekconcentratie wordt na 50 uur bereikt en de halfwaardetijd is 115 uur. Doseringen van 0,4-0,8 mg/kg worden toegepast, waarbij 0,4 mg tweemaal per week en 0,8 mg eenmaal per week gegeven wordt. Met een modelopstelling werd op basis van serumconcentratiegegevens bij kinderen met juveniele reumatische artritis vastgesteld dat 0,8 mg/kg goed voldoet hetgeen de kinderen een injectie per week bespaart.¹⁸

Er zijn in de afgelopen jaren belangrijke klinische stu-

dies gedaan waarbij ook de langetermijneffecten van etanercept bij kinderen werden onderzocht.¹⁹ Hieruit bleek dat na 96 weken etanercept een goed veiligheidsprofiel heeft voor de behandeling van kinderen met psoriasis. Er werden geen maligniteiten, opportunistische infecties of sterfgevallen geconstateerd. Omdat bij juveniele reumatische artritis een associatie van etanerceptbehandeling met lymfomen gevonden is, lijkt enige voorzichtigheid nog op zijn plaats en zijn nog langeretermijnstudies naar veiligheid welkom.

CONCLUSIE

Dankzij regels van de EMA en de FDA en door lokale, niet-industriegesponsorde, initiatieven kunnen we de systemische behandelingen bij kinderen niet alleen op basis van ervaring maar ook middels meer evidence veiliger maken.

LITERATUUR

1. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Rijn PC van, Werff D van der, Lie-A-Huen L, Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Pediatric Anesth* 2011;21:183-9.
2. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Sem Pediatric Neurol* 2010;17:208-13.
3. Swart EL, Waal RIF van der, Doom MBA van, Kirtschig G. Systemische medicatie in de dermatologie, 2de druk, Prelum uitgevers, Houten, 2011.
4. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD006545. DOI: 10.1002/14651858.CD006545.pub2.
5. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
6. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2010;146:775-8.
7. Wilson JT, Atwood GF, Shand DG. Disposition of propoxyphene and propranolol in children. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:264-70.
8. Graaf M de, Breur JMPJ, Raphaël MF, Vos M, Breugem CM, Pasmans SGMA. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:320-7.
9. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66.
10. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile hemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011;96:890-3.
11. Menezes MD, McCarter R, Greene EA, Bauman NM. Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:686-95.
12. Bagazgoitia L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangioma treated with propranolol. *Ped Dermatol* 2011;28: 658-62.
13. Oranje AP, Janmohammed SR, Madern GC, Laat PCJ de. De behandeling van oppervlakkige kleine haemangiomen met timolol oogdruppels 0,5% of gel 0,1%. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2010;20:711-3.
14. Raphaël MF, Graaf M de, Breugem CM, Pasmans SGMA, Breur JMPJ. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:420-1.
15. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
16. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000;342:763-9.
17. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Brit J Dermatol* 2006; 154:181-3.
18. Yim D-S, Zhou H, Buckwalter M, Nestorov I, Peck CC, Lee H. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005;45:246-56.
19. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LE, Pariser D, Langley RG, Creamer K, Kricorian G. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:762-8.

SAMENVATTING

Ongeveer 70% van de geneesmiddelen die we bij kinderen voorschrijven, zijn voor hen niet eerst uitgebreid onderzocht. Bij neonati ligt dat percentage zelfs nog hoger. Er ontstaan in de loop van de eerste levensjaren grote veranderingen die leiden tot farmacokinetische verschillen met volwassenen. Bij twijfel over geschiktheid en dosering van geneesmiddelen kunnen we ons vooralsnog het beste oriënteren op bijvoorbeeld de landelijke site 'http://www.kinderformularium.nl' en bij twijfel overleggen met de kinderarts.

TREFWOORDEN

farmacokinetiek – propranolol – etanercept – kinderen

SUMMARY

At least 70% of drugs prescribed for children have not been adequately tested in the paediatric population. In neonates this percentage is even higher. During the first years of life several changes do occur that when compared to adults can lead to pharmacokinetic differences. A reliable reference is "http://www.kinderformularium.nl", or seek advice from the local paediatrician.

KEYWORDS

pharmacokinetics – propranolol – etanercept – child

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Hepatotoxiciteit bij systemische medicatie in de dermatologie: is monitoring van de levertesten nuttig?

J.N.L. Schouten

Maag-, darm- en leverarts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

J.N.L. Schouten

E-mail: j.schouten@erasmusmc.nl

Toxisch leverlijden (*drug induced liver injury*: DILI) is verantwoordelijk voor 20% van de ziekenhuisopnames in Frankrijk en de VS. Ongeveer 5% van de gevallen van acuut leverfalen is een gevolg van DILI. Volgens een grote Spaanse prospectieve studie is de incidentie van deze aandoening 14 per 100.000 persoonsjaren.¹ Momenteel zijn amoxicilline/clavulaanzuur, NSAID's, oxacillinederivaten en antidepressiva de meest frequente oorzaken van medicamenteus leverlijden.

Klassiek wordt DILI onderverdeeld in voorspelbare (rechtstreekse toxiciteit van het product) en niet-voorspelbare reacties of idiosyncrasie. Deze laatste groep wordt verder onderverdeeld in 'hypersensitiviteit' toxiciteit en de meer frequente metabole toxiciteit. Toxiciteit op kruiden en voedingsadditieven wordt ook als onderdeel van DILI beschouwd.

Andere leveraandoeningen dienen eerst uitgesloten te worden (bijvoorbeeld niet-alcoholische steatohepatitis en chronische virale hepatitis B en C) alvorens DILI kan worden gediagnosticeerd.² Belangrijk te onthouden is dat de hepatotoxiciteit aanleiding kan geven tot klinische symptomen lang nadat de verantwoordelijke medicatie is gestopt. Zo ontstaat cholestase ten gevolge van amoxicilline/clavulaanzuurhepatotoxiciteit gemiddeld pas vier weken na het stoppen van deze behandeling.

De klinische presentatie van DILI varieert van patiënt tot patiënt en van medicijn tot medicijn. De variabiliteit tussen patiënten wordt voornamelijk bepaald door de genetische aanleg. DILI kan zich

presenteren als een acuut leverfalen, acute hepatitis, cholestatische hepatitis en ook asymptomatisch met alleen gestoorde levertesten.

Toxische hepatitis komt het meest frequent voor en wordt biochemisch gekenmerkt door ALAT/AP >5x. Indien biochemisch voornamelijk het alkalische fosfatase (AP) gestegen is, spreekt men van een cholestatische leverziekte (ALAT/AP <2). Risicofactoren voor het ontwikkelen van DILI zijn een dosering van de medicatie >50 mg/d en een >50% hepatische metabolisatie van het medicijn.

In tegenstelling tot wat vroeger gedacht werd is de hoogte van de transaminasestijging geen prognostische factor bij DILI. De aanwezigheid van leverfunctiestoornissen (bilirubine >3x en PT-verlenging) en het ontstaan van hepatische encefalopathie zijn prognostische factoren voor mortaliteit.³ Zo gaat een serum bilirubine van >3x gepaard met een mortaliteitskans van 10% (Hy's rule). Indien leverfunctiestoornissen aanwezig zijn moet de patiënt verwezen worden naar een hepatologisch centrum met mogelijkheid tot levertransplantatie. Indien leverfunctiestoornissen optreden of ASAT, ALAT >5x dient het oorzakelijke medicijn uiteraard direct gestopt te worden.

In vele nationale en internationale richtlijnen wordt de monitoring van levertesten tijdens behandeling van bepaalde medicijnen aanbevolen met als doel de levergerelateerde mortaliteit en morbiditeit te verlagen. Echter, tot op heden heeft nog geen enkele studie aangetoond dat dit effectief verwezenlijkt wordt. Een aantal elementen moet in overweging genomen worden alvorens monitoring te adviseren.⁴ Ten eerste moet men zich afvragen of DILI een frequente complicatie is van het desbetreffende medicijn. Verder moet nagegaan worden of de gestoorde levertesten inderdaad gerelateerd zijn aan een verhoogde mortaliteit.

Aansluitend zullen de richtlijnen voor behandeling met de meest gebruikte dermatologische medicijnen kritisch getoetst worden aan de voorhanden zijnde wetenschappelijke literatuur.

De Nederlandse dermatologierichtlijnen voor behandeling met retinoïden raden aan driemaandelijks de levertesten te controleren. Echter de enige retrospectieve studie die hierover voorhanden is, rapporteert leverteststoornissen voornamelijk een maand na start van de behandeling.⁵ Verder is het belangrijk te onthouden dat tot op heden acuut leverfalen ten gevolge van deze medicatie nog niet beschreven werd en dat in de voorhanden zijnde studies een andere reden voor de leverteststoornissen aangeduid kon worden (bijvoorbeeld alcoholabuse).⁵

De Nederlandse dermatologierichtlijnen voor behandeling met azathioprine raden aan de eerste maand van de behandeling wekelijks de levertesten te checken, de tweede maand om de week en daarna maandelijks. Leverteststoornissen kunnen op elk moment van de behandeling voorkomen. Echter acuut leverfalen ten gevolge van azathioprine wordt niet beschreven in de grote reeksen.^{1,6} Verder werd bij patiënten met inflammatoire darmziekten beschreven dat de levertesten normaliseren na enkele weken ondanks het voortzetten van de behandeling.⁷ Dit principe wordt adaptatie genoemd en wordt veel beschreven bij medicatiegebruik. Bij een minimale leverteststijging wordt vaak aanbevolen de testen na twee weken opnieuw te controleren en de medicatie pas te stoppen bij een stijging tot meer dan vijfmaal de normale waarde.

De Nederlandse dermatologierichtlijnen voor behandeling met methotrexaat raden aan de eerste twee maanden tweewekelijks en daarna tweemaandelijks de levertesten te checken. De meest gevreesde complicatie van deze behandeling is het ontstaan van leverfibrose. Echter, op basis van leverteststoornissen kan deze complicatie niet opgepikt worden. Patiënten met het metabool syndroom (leversteatose) en alcoholabuse zijn een risico voor het ontwikkelen van deze complicatie.⁸ In deze populatie moeten andere behandelingsopties overwogen worden.

De Nederlandse dermatologierichtlijnen voor behandeling met biologicals raden aan driemaandelijks de levertesten te checken. Verschillende casussen van medicamenteus geïnduceerde auto-immune hepatitis en acuut leverfalen werden gerapporteerd.⁹ Verder is het belangrijk alvorens deze behandeling te starten de hepatitisstatus te bepalen omdat deze behandeling een opstoot van het virus kan veroorzaken.

LITERATUUR

1. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
2. Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:3-13.
3. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009;58:1555-64.
4. Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver "function" tests? *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:331-4.
5. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
6. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1921-24.
7. Gisbert JP, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, Mate J. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1106-14.
8. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111-8.
9. Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:9-16.

SAMENVATTING

Toxisch leverlijden (*drug induced liver injury*: DILI) is verantwoordelijk voor 20% van de ziekenhuisopnames in Frankrijk en de VS. Andere leveraandoeningen dienen eerst uitgesloten te worden (bijvoorbeeld niet-alcoholische steatohepatitis, chronische virale hepatitis B en C) alvorens DILI gediagnosticeerd kan worden. DILI kan zich presenteren als een acuut leverfalen, acute hepatitis, cholestatische hepatitis en ook asymptomatisch met alleen gestoorde levertesten. Prognostische factoren voor mortaliteit en levertransplantatie zijn: de aanwezigheid van leverfunctiestoornissen (bilirubine >3x en PT-verlenging) en het ontstaan van hepatische encefalopathie. De meest gevreesde complicatie van methotrexaat is het ontstaan van leverfibrose. Echter, op basis van leverteststoornissen kan deze complicatie niet opgepikt worden.

Patiënten met het metabool syndroom (leversteatose) en alcoholabuse zijn at risk voor het ontwikkelen van deze complicatie.

TREFWOORDEN

toxisch leverlijden – methotrexaat – azathioprine – monitoring levertesten

KEYWORDS

drug induced liver injury – methotrexate – azathioprine – monitoring levertesten

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Farmacovigilantie – is het melden van bijwerkingen zinvol?

A.C. van Grootheest

Directeur Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en hoogleraar Geneesmiddelenbewaking en geneesmiddelenveiligheid in Groningen

Correspondentieadres:

Prof. dr. A.C. van Grootheest

E-mail: ac.vangrootheest@lareb.nl

De laatste jaren is er een toenemende aandacht voor de veiligheid van geneesmiddelen. Zo ontstond er in 2004 veel publiciteit toen de fabrikant van rofecoxib (Vioxx®) het geneesmiddel van de markt haalde, maar het is recent vooral zichtbaar rondom vaccins, zoals het HPV-vaccin en het griepvaccin. Er lijkt een verwachting van geneesmiddelen te zijn gegroeid, waarbij geen enkel risico acceptabel is. Er zijn de laatste jaren ook nieuwe wettelijke regels gekomen, zowel in de nationale Geneesmiddelenwet als in recente Europese regelgeving.^{1,2}

WAAROM ZO VEEL AANDACHT VOOR BIJWERKINGEN?

Werking en bijwerking van een geneesmiddel zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen moeten we ons realiseren dat er ook een potentieel risico is op het optreden van ongewenste effecten. Een groot Nederlands observationeel onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames laat zien dat 2,4% van de ziekenhuisopnames samenhangt met het gebruik van geneesmiddelen. Het zijn vooral geneesmiddelen die veelvuldig worden voorgeschreven, zoals orale anticoagulantia, NSAIDs, antidiabetica en psychofarmaca die verantwoordelijk zijn voor ziekenhuisopnames.³

Er is dus alle reden om aandacht te geven aan bijwerkingen, zowel om deze te voorkomen, als ze bij optreden ervan zo snel mogelijk te herkennen.

NIEUWE GENEESMIDDELEN ZIJN TOCH UITENTREUREN ONDERZOCHT?

Als een geneesmiddel door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, al dan niet in Europees verband, in Nederland wordt geregistreerd, heeft zorgvuldig onderzoek plaatsgevonden, onder meer naar de veiligheid van een geneesmiddel.

Dit onderzoek voor registratie heeft echter beperkingen: niet alle effecten bij alle groepen potentiële gebruikers kunnen worden onderzocht. Te denken valt aan specifieke groepen zoals ouderen en jonge kinderen, groepen (chronische) patiënten en bijvoorbeeld combinaties van gebruik met alle mogelijke andere geneesmiddelen.

Een bijzonder probleem is daarbij het optreden van meer zeldzame bijwerkingen en bijwerkingen met een lange latentietijd, die buitengewoon ernstig kunnen zijn, maar die slechts bij onderzoek in grote populaties kunnen worden gevonden.⁴ Bewaking van het risico bij gebruik in de normale praktijk is daarom belangrijk. Het gaat hierbij behalve om directe bijwerkingen ook om meer complexe relaties zoals geneesmiddeleninteracties, syndromen en risicofactoren voor het optreden van bepaalde bijwerkingen.

WAT IS DE WAARDE VAN MELDINGEN?

De kern van geneesmiddelenbewaking of farmacovigilantie is altijd het verzamelen en beoordelen van meldingen van bijwerkingen geweest. Zowel de overheid als de industrie hebben hier sinds de jaren zestig taken en verantwoordelijkheden gehad en heeft die nog steeds.

Het beoordelen van de relatie tussen de klacht en het geneesmiddel (*causality assessment*) staat daarbij centraal.⁵ Elke observatie kan daarbij belangrijk zijn. Zo is de geneesmiddelenbewaking begonnen met de brief van McBride in de *Lancet* van 16 december 1961, waarin hij als eerste een verband tussen thalidomide en aangeboren afwijkingen noemde. Deze brief was in feite een signaal op basis van persoonlijke observaties door een oplettend medisch specialist.⁶ Alleen via het verzamelen van praktijkervaringen kunnen we het gedrag van alle geneesmiddelen gedurende hun hele levensloop in de gaten houden. De Geneesmiddelenwet verplicht artsen en apothekers daarom om ernstige meldingen bij Lareb te melden. Zonder meldingen uit de praktijk komt er geen nieuwe kennis beschikbaar over het 'gedrag' van geneesmiddelen in de praktijk.

De verplichting geldt op dit moment alleen voor ernstige meldingen, dat wil zeggen: bijwerkingen die aanleiding hebben gegeven tot ziekenhuisopname of verlenging hiervan, aangeboren afwijkingen, arbeidsongeschiktheid of invaliditeit, een levensbedreigende situatie of overlijden.

bijwerking	aantal
alopecia	120
angio-oedeem	99
hyperhidrosis	88
urticaria	64
rash	62
erythema	48
acne	29
exfoliatie	21
psoriasis	17
eczema	16

Tabel 1. Top tien dermatologische bijwerkingen in 2011.

geneesmiddelgroep	aantal
cholesterolverlagers	43
TNF- α -antagonisten	37
ace-remmers	33
anti-epileptica	27
calciumblokkers	27
β -blokkers	23
protonpompremmers	22
overige antidepressiva	20
IUD's	20
SSRI's	18

Tabel 2. Top tien geneesmiddelengroepen waarop in 2011 dermatologische bijwerkingen zijn gemeld.

WAT GEBEURT ER MET DIE MELDINGEN?

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb streeft ernaar door middel van registratie en analyse van meldingen van vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen en het informeren daarover van de beroepsgroepen, bij te dragen aan een veilig en verantwoord geneesmiddelengebruik.

Alle binnengekomen meldingen worden individueel beoordeeld en daarvan ontvangt de melder altijd bericht terug. De meldingen worden vergeleken met eerdere meldingen in Nederland en elders. Analyses en conclusies worden doorgegeven en besproken met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dat zo nodig maatregelen kan nemen, meestal in Europees verband via de European Medicines Agency in Londen.

Lareb participeert in het *WHO Programme for International Drug Monitoring*, dat een wereldwijde database van bijwerkingen beheert en zo internationale uitwisseling van informatie mogelijk maakt.

Lareb heeft de overtuiging dat bewust voorschrijfgedrag een belangrijke bijdrage kan leveren aan een doelmatig geneesmiddelengebruik. Preventie van schade, zowel gezondheidsschade voor de patiënt als economische schade voor de zorg, is het uiteindelijke doel van Lareb.

Onderdeel van Lareb is de Teratologie Informatie Service. Dit is het kenniscentrum voor geneesmiddelen en zwangerschap.

DERMATOLOGIE EN BIJWERKINGEN

Van alle bijwerkingen die Lareb in 2011 ontving, betrof het in 9,5 procent van de gevallen een bijwerking op dermatologisch gebied. Vaak gaat het om slecht gediagnosticeerde veel voorkomende klachten als 'uitslag' of 'jeuk'. Maar ook ernstige dermatologische bijwerkingen komen voor, zoals toxische epidermale necrolyse en het Stevens-johnsonsyndroom, zij het in Nederland minder dan in bijvoorbeeld Afrikaanse landen.

In tabel 1 worden de meest gemelde dermatologische bijwerkingen over 2011 weergegeven en in tabel 2 is aangegeven welke geneesmiddelengroepen daarbij het meest gemeld zijn.

De afgelopen drie jaar werd door Lareb vijf keer een zogeheten kwartaalbericht over een dermatologische bijwerking naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen gestuurd en schreef Lareb een achttal artikelen over dermatologische bijwerkingen. Details over deze berichten en publicaties kunt u vinden op de website van Lareb: www.lareb.nl. In tabel 3 vindt u een aantal links naar informatie over specifieke dermatologische bijwerkingen.

MELDINGEN ZIJN EEN GOEDE INDICATOR VOOR INHOUDELIJKE KWALITEIT

Als u nooit meldingen doorgeeft aan Lareb, dient u na te denken of er mogelijk sprake is van een blinde vlek: geeft u bijwerkingen niet door of ziet u geen bijwerkingen? Lareb informeert sinds 2009 ziekenhuizen jaarlijks over het aantal meldingen dat uit hun ziekenhuis gemeld is. Lareb is van mening dat het aantal gemelde bijwerkingen uit een ziekenhuis een indicator is voor de veiligheidscultuur die er heerst. Uit de HARM-studie bleek immers dat juist in het ziekenhuis veel bijwerkingen voorkomen.³ Bovendien zijn juist daar bijwerkingen vaak ernstig van aard. Op de website van Lareb (www.lareb.nl) kunt u zien hoeveel meldingen er uit uw ziekenhuis kwamen. Ook is er op deze website veel informatie over geneesmiddelen en bijwerkingen te vinden, waaronder een literatuurservice.

Ernstige huidreacties bij geneesmiddelen

<http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/Ernstige-huidreacties.pdf>

Huidreacties op licht

http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/mt_huidreacties_op_licht.pdf

Zweten

http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/mt_hyperhidrose.pdf

Haaruitval

http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/mt_haaruitval.pdf

Tabel 3. Informatie op www.lareb.nl over specifieke bijwerkingen.

LITERATUUR

1. Directive 2010/84/EU. *Official Journal of the European Union* 2010 Dec 31.
2. Regulation 1235/2010. *Official Journal of the European Union* 10 A.D. Dec 31.
3. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Bemt PM van den. HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168(17):1890-6.
4. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ* 2004;329(7456):44-7.
5. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;17(6):374-89.
6. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet* 1961;278(7216):1358.

SAMENVATTING

Dermatologen zien veel beelden die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen. 9,5% van alle meldingen van bijwerkingen in Nederland betreffen dermatologische beelden. Vooral in het ziekenhuis worden veel bijwerkingen gezien, want 2,4% van alle opnames hangt samen met geneesmiddelengebruik. Ook dermatologische geneesmiddelen hebben bijwerkingen. Na registratie van geneesmiddelen zijn niet alle bijwerkingen bekend. Daarom is centrale registratie van bijwerkingen van belang om meer inzicht te krijgen in het karakter, de omvang en de ernst van bijwerkingen bij (off-label)

geneesmiddelengebruik. Het aantal meldingen dat Lareb ontvangt vanuit een ziekenhuis is een goede indicator van de kwaliteit van farmacotherapie. Recent zijn nieuwe internationale regels voor het melden van bijwerkingen van kracht geworden.

TREFWOORDEN

dermatologie – bijwerkingen – melden

KEYWORDS

dermatology – adverse drug reactions – reporting

Cutane geneesmiddelenreacties

W.M.C. Mulder

Arts-klinisch farmacoloog, Ziekenhuisapotheek,
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr W.M.C. Mulder

AMC

Ziekenhuisapotheek Eo-227

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

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

Bijwerkingen vormen een frequente reden om gebruik van een geneesmiddel te stoppen. Naar schatting 40% van de gebruikers van geneesmiddelen ervaart een of meerdere bijwerkingen. In een aantal prospectieve onderzoeken uitgevoerd onder in het ziekenhuis opgenomen patiënten worden huidreacties gezien bij 2-6% van de patiënten, en allergische huidreacties bij 0,2-0,4%.¹ De huidafwijkingen die door geneesmiddelen geïnduceerd zijn, zijn zelden uniek, maar kunnen meerdere andere oorzaken hebben. Daarom kan de diagnose geneesmiddelenreactie alleen goed gesteld worden wanneer het dermatologische beeld goed beschreven wordt en andere mogelijke oorzaken van de huidaf-

wijkingen uitgesloten worden. De mogelijke relatie met geneesmiddelen wordt vaak pas gelegd wanneer de aandoening niet reageert op de behandelingen die normaliter genezing bieden. Wanneer het vermoeden bestaat van een geneesmiddelenbijwerking zal het veroorzakende geneesmiddel vaak gestaakt moeten worden. Vooral bij de polyfarmaciepatiënt kan dit een moeilijke opgave zijn. Vraag een patiënt een overzicht van zijn of haar geneesmiddelengebruik mee te nemen dat teruggaat tot minimaal een half jaar voor het ontstaan van de huidafwijkingen. Dit kan worden opgevraagd bij de apotheek, waarbij nagevraagd moet worden of alle medicijnen inderdaad via deze apotheek betrokken worden. Ook naar gebruik van alternatieve geneesmiddelen, vitamines, voedingssupplementen en kruidenpreparaten moet gevraagd worden.

Voor het aantonen van een causale relatie tussen een geneesmiddel en een mogelijke bijwerking bestaan verschillende instrumenten. Internationaal het meest gebruikt is de naranjoschaal waarin uitgegaan wordt van de volgende criteria: bekendheid van de bijwerking, passende tijdsrelatie, passende dosisrelatie, positieve dechallenge/rechallenge en afwezigheid van alternatieve verklaringen.² Niet al deze criteria zijn voor de beoordeling van cutane

Cutane reactie	Latentietijd (maanden)
allergisch exantheem/urticaria	<3
lichenoid reacties	<12
nagelafwijkingen	<1-2
pemphigus	1-60
pigmentafwijkingen	<1-12
psoriasiforme reacties	<1-12
scleroderma-achtige reacties	>24
subacute cutane LE	1->24

Tabel 1. Gemiddelde latentietijd voor enkele cutane geneesmiddelenreacties.

geneesmiddelenreacties even bruikbaar, zo is een relatie met de dosis vaak niet duidelijk aanwezig. Of een bijwerking bekend is, valt op te zoeken in diverse naslagwerken of in de medische literatuur. Niet bij ieder naslagwerk is duidelijk of een causaliteitsbeoordeling deel uitmaakt van de beslissing de bijwerking te vermelden. Ook Lareb kan in deze als naslag gebruikt worden, te meer daar de medewerkers van Lareb ook toegang hebben tot de wereldwijde database van gemelde geneesmiddelenbijwerkingen van de WHO in Uppsala. Wat een passende tijdsrelatie is, verschilt per aandoening (zie tabel), en naarmate de latentietijd langer is, is het moeilijker een causale relatie vast te stellen. Allergische reacties komen meestal binnen enkele weken tot uiting, terwijl er bulleuze, psoriasiforme en scleroderma-achtige reacties beschreven zijn na een latentietijd van enkele jaren. Een lange latentietijd kan betekenen dat het na het stoppen van het oorzakelijke geneesmiddel ook lang duurt totdat de huidafwijkingen uiteindelijk verdwijnen. Meestal echter zullen er, wanneer het goede geneesmiddel gestaakt is, geen nieuwe huidafwijkingen meer bijkomen en bestaande huidafwijkingen zullen geleidelijk minder vurig worden.

Weinig is bekend over de risicofactoren voor het optreden van cutane geneesmiddelenreacties. Waar geneesmiddelen een huidbeeld luxeren, zoals bijvoorbeeld bij psoriasiforme huidafwijkingen, is vaak sprake van psoriasis in de voorgeschiedenis van de patiënt of in zijn/haar familie. Activatie van het immuunsysteem, zoals in het geval van een chronische virale infectie, of een hematologische maligniteit, predisponeert voor het optreden van allergische geneesmiddelenreacties.¹ Voor sommige allergische geneesmiddelenreacties zijn specifieke HLA-haplotypes geïdentificeerd: HLA-B5701 predisponeert voor een allergische reactie op het antiretrovirale middel abacavir, en HLA-B1502 predisponeert bij Han-Chinezen voor het optreden van een Stevens-johnsonsyndroom bij gebruik van carbamazepine.^{3,4} De voorspellende waarde van de aanwezigheid van bepaalde HLA-haplotypes verschilt echter bij verschillende bevolkingsgroepen, daarom is de diagnostische waarde vooralsnog gering.

Niet-allergische cutane geneesmiddelenreacties kunnen alleen met zekerheid vastgesteld worden door

middel van een positieve dechallenge en rechallengen. Of een geneesmiddel (tijdelijk) gestaakt kan worden hangt af van de indicatie en de comorbiditeit van de patiënt. Deze beslissing kan het best genomen worden in samenspraak met de voorschrijvend arts. Wanneer een geneesmiddel niet gestaakt kan worden, moet bij de keuze voor een vervangend geneesmiddel rekening gehouden worden met het feit dat sommige cutane bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld psoriasiforme reacties, een klasse-effect kunnen zijn, dat wil zeggen dat ze bij alle leden van een bepaalde geneesmiddelen-groep kunnen voorkomen. Een geneesmiddel uit een chemisch niet-verbante groep is dan de beste keuze.

Een positieve rechallengen draagt bij aan de diagnose geneesmiddelenreactie. Echter, niet ieder patiënt zal bereid zijn het geneesmiddel dat mogelijk de huidafwijkingen veroorzaakt heeft opnieuw te gaan slikken, zodat een rechallengen in de praktijk vaak achterwege blijft. De waarschijnlijkheid dat een geneesmiddel de oorzaak van de klachten is geweest, wordt groter wanneer de patiënt in het verleden een vergelijkbare reactie op hetzelfde of een verwant geneesmiddel gehad heeft.

Bij het vermoeden van een allergische reactie op een geneesmiddel moet het veroorzakende geneesmiddel zo snel mogelijk gestaakt worden. Wanneer er bij een polyfarmaciepatiënt onzekerheid bestaat over welk geneesmiddel de oorzaak is, worden liefst zoveel mogelijk geneesmiddelen tegelijkertijd gestaakt. Indien noodzakelijk kunnen geneesmiddelen uit chemisch niet-verbante groepen als vervanger voorgeschreven worden. In de acute fase van de reactie kunnen een huidbiopsie en laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, lever- en nierfunctie) aanwijzingen geven voor het bestaan van een allergische reactie. De allergologische diagnostiek in de vorm van specifiek IgE en huidtesten worden in het algemeen pas positief zes weken na de acute reactie. Eerdere uitvoering leidt tot een hoog percentage fout-negatieve uitslagen. De diagnostische mogelijkheden voor allergische geneesmiddelenreacties zijn helaas beperkt. Voor de type I (IgE-gemedieerde) reacties zijn alleen voor penicilline, amoxicilline en insuline betrouwbare bloedtesten beschikbaar om geneesmiddelspecifiek IgE aan te tonen. Geneesmiddelen waarvan een formulering voor subcutane of intraveneuze toediening bestaat kunnen toegepast worden bij percutane en intracutane huidtesten zoals deze ook voor inhalatie-allergenen worden uitgevoerd.⁵ De uitslag kan beïnvloed worden door geneesmiddelen die de patiënt gebruikt, zoals antihistaminica, immunosuppressiva en middelen met anticholinerge eigenschappen. Het Europese netwerk voor geneesmiddelenallergie (ENDA) van de European Association for Allergy and Immunology is momenteel bezig te inventariseren in welke concentraties geneesmiddelen het best getest kunnen worden. Omdat voor veel geneesmiddelen nog onvoldoende bekend is over de voorspellende waarde van positieve en negatieve uitslagen

van percutane en intracutane testen moet de uitslag ervan altijd in de context van de anamnese gezien worden. Percutane en intracutane huidtesten zijn veilig als zij voorzichtig worden uitgevoerd met in achtname van de juiste veiligheidsmaatregelen: er zijn namelijk anafylactische reacties op intracutane huidtesten beschreven.⁶

Een vertraagd type overgevoeligheid (type IV) wordt gediagnosticeerd door middel van epicutane huidtesten. Hierbij bestaat echter het probleem dat niet altijd bekend is of een geneesmiddel de huid zal penetreren, en vanuit welk vehiculum dat het beste gebeurt. Ook hier kan men zich bij de keuze voor concentratie en vehiculum het beste baseren op beschikbare case-reports of caseseries waarbij ook melding gemaakt wordt van een negatieve uitslag van de test bij gezonde vrijwilligers. Met geneesmiddelen met een formulering voor subcutaan of intraveneus gebruik kunnen ook intracutane huidtesten uitgevoerd worden die dan na 48 en 72 uur worden afgelezen.

Het gebruik van zowel epicutane als intracutane huidtesten voor de diagnose geneesmiddelenallergie wordt beperkt door het feit dat vaak onbekend is of het geneesmiddel zelf of een afbraakproduct het allergeen is. Het zal duidelijk zijn dat metabolieten niet beschikbaar zijn voor het gebruik in diagnostische testen.

Concluderend kan gesteld worden dat de diagnose cutane geneesmiddelenreactie nog steeds voor een

belangrijke mate berust op een zorgvuldige anamnese. Kennis over latentietijden van de diverse reacties en de mogelijkheden voor verdere diagnostiek kunnen hierbij behulpzaam zijn.

LITERATUUR

1. Thong BYH, Tan TC. *Epidemiology and risk factors for drug allergy*. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
3. Saag M, Balu R, Philips E, Brachman P, Martorell C, Burman W et al. *High sensitivity of Human Leukocyte Antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients*. *CID* 2008;46:1111-1118.
4. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR et al. *Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions*. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
5. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P for ENDA. *General considerations for skin tests procedures in the diagnosis of Drug hypersensitivity*. *Allergy* 2002;57:45-51.
6. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-468.

SAMENVATTING

Cutane geneesmiddelenreacties komen vaak voor. Bij patiënten die meerdere geneesmiddelen gebruiken kan identificatie van het veroorzakende geneesmiddel lastig zijn. Bekendheid van de bijwerking bij een specifiek geneesmiddel, een duidelijke relatie met de dosis of met het starten van een nieuw geneesmiddel zijn aanwijzingen voor een causale relatie, net als een positieve dechallenge, en/of rechallenge. Voor niet-allergische geneesmiddelenreacties bestaat geen verdere diagnostiek. Bij allergische geneesmiddelenreacties kunnen huidtesten (percutaan, intracutaan of epicutaan) verricht worden. In verband met een verhoogd aantal fout-negatieve uitslagen zijn deze testen in het geval van een type-I-allergische reactie pas betrouwbaar minimaal zes weken nadat de reactie is opgetreden.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenreactie – diagnostiek – geneesmiddelenallergie

SUMMARY

Cutaneous drug reactions are frequent. In patients using multiple drugs the identification of the culprit drug often is difficult. Indications for a causal relationship between a specific drug and the cutaneous reaction are: a known side effect, a clear relation between drug dose and reaction or between start of a new drug and the cutaneous reaction, positive dechallenge and positive rechallenge. No valid diagnostic procedures exist for the diagnosis of non-allergic drug reactions. When a type I or IV allergic drug reaction is suspected skin tests (percutaneous, intracutaneous or epicutaneous) can be performed. In type I allergic reactions a “window of anergy” lasting approximately 6 weeks exist, so skin tests should be performed after this period.

KEYWORDS

cutaneous drug reaction – cutaneous drug allergy – diagnostics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

J.N. Bouwes Bavinck¹, S.H. Kardaun²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

J.N. Bouwes Bavinck
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
E-mail: J.N.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyse – stevens-johnsonsyndroom – behandeling

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are severe episodic idiosyncratic adverse drug reactions with low incidence but high mortality. Restoring the barrier function of skin and mucosae as quickly as possible and preventing further barrier loss is of eminent importance. Apart from direct withdrawal of the initiating

Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse zijn ernstige geneesmiddelenreacties met een lage incidentie maar met een hoge mortaliteit. Het is zeer belangrijk zo snel mogelijk de barrièrefunctie van de huid en mucosa en tegelijkertijd het water- en elektrolytenverlies te herstellen. Behalve het staken van het oorzakelijke geneesmiddel en ondersteunende behandeling zijn er nog geen geaccepteerde richtlijnen voor de behandeling van deze ziektebeelden. Corticosteroiden, immuunglobulinen en ciclosporine zijn als behandeling voorgesteld.

agent and supportive care, evidence for specific treatments are lacking. Several specific treatment modalities such as corticosteroids, immunoglobulin and cyclosporin have been proposed.

KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis – Stevens-Johnson syndrome – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Voor het hele artikel verwijzen wij u naar het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, nummer 3, maart 2011, pagina 171 – 175.

Implementatie van farmacogenetica in de klinische praktijk: dermatologisch perspectief

A. de Boer, A.H. Maitland-van der Zee

Hoogleraar Farmacotherapie, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, departement Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht

*Correspondentieadres:
Prof. dr. A. de Boer
E-mail: a.deboer@uu.nl*

INLEIDING

Patiënten kunnen verschillend reageren op geneesmiddelen, zowel wat betreft de gewenste als de ongewenste effecten. Deze verschillen kunnen onder andere ontstaan door leeftijd, geslacht, therapietrouw, omgevingsinvloeden en geneesmiddelinteracties. Farmacogenetica bestudeert de rol van genetische variaties als verklaring voor verschillen in effect. Indien er een genetische verklaring is, wordt gesproken van een gen-geneesmiddelinteractie. Deze interacties kunnen in drie groepen worden verdeeld, namelijk farmacokinetische interacties, farmacodynamische interacties en interacties waarbij de genetische variatie een rol speelt in het ziekteproces en waarbij er een indirect effect is op het effect van het geneesmiddel. In dit manuscript worden de voor de dermatologie belangrijke gen-geneesmiddelinteracties besproken en wordt aandacht besteed aan de implementatie van deze kennis in de dagelijkse praktijk.

GEN-GENEESMIDDELINTERACTIES

Farmacokinetische gen-geneesmiddelinteracties kunnen ontstaan doordat eiwitten die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen of bij het transport over celmembranen genetische variatie vertonen die van invloed is op de functie of de concentratie van het eiwit. Hierdoor kunnen de klaring, de halfwaardetijd en het verdelingsvolume van geneesmiddelen veranderen. Door deze veranderingen kunnen spiegels van het geneesmiddel en eventuele metabolieten hoger of lager worden in het bloed en op de plek waar het geneesmiddel werkzaam is, hetgeen weer tot een verandering

van de effectiviteit en veiligheid kan leiden. Dit is eenvoudig gezegd en lijkt simpel, maar elke keer weer moet per geneesmiddel worden nagegaan wat de kinetische veranderingen zijn en uiteindelijk de klinische effecten van het geneesmiddel. Wat meer complexe voorbeelden zijn de volgende. Clopidogrel (plaatsjesaggregatiemmer) en codeïne (analgeticum) zijn prodrugs waarbij een verminderde activiteit van hun metaboliserende enzymen (respectievelijk CYP2C19 en CYP2D6) met als gevolg een verminderde afbraak van de moederstof en dus hogere spiegels, niet tot meer effectiviteit leidt, maar door minder vorming van de actieve metaboliet juist tot minder effectiviteit. Een ander voorbeeld is door genetische variatie een verhoogde expressie van de P-glycoproteïne hetgeen een transporteiwit over celmembranen is. Door deze verhoogde expressie kan een verhoogde efflux van chemotherapie uit de cel ontstaan waardoor bloedspiegels hoger worden maar het antitumoreffect kleiner. Er worden in de dermatologische praktijk vele geneesmiddelen systemisch gebruikt¹; van een aantal worden op basis van hun metabolisme op theoretische gronden farmacokinetische gen-geneesmiddelinteracties verwacht. Een bekend voorbeeld is azathioprine, dat onder andere geïndiceerd is voor pemphigus vulgaris en ernstig atopisch eczeem. Het thiopurine-methyltransferase (TPMT) is een fase-II-enzym, dat betrokken is bij de omzetting van azathioprine. Bij personen van het blanke ras heeft 11% door een variant allel (heterozygoot) van het gen dat voor TPMT codeert, een verminderde activiteit van het enzym en bij personen met twee variantallelen (homozygoot; 0,3% van de bevolking) in het geheel geen activiteit. De verminderde enzymactiviteit leidt tot een hogere concentratie van het thioguanine hetgeen een ernstige beenmergdepressie kan veroorzaken.² Dosering van azathioprine op geleide van de TPMT-activiteit bij patiënten met ernstig atopisch eczeem kan het optreden van deze bijwerking terugdringen.³ Ook voor dapson, cyclosporine en methotrexaat (MTX) zijn de activiteiten van hun metaboliserende enzymen gerelateerd aan het optreden van ernstige bijwerkingen en kan de kennis van deze activiteit bij patiënten tot een veiligere toepassing van deze mid-

delen leiden.¹ Omdat CYP-enzymen ook in de huid aanwezig zijn (CYP1A1, CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1, CYP2S1 en CYP3A) en een rol spelen bij het metabolisme van onder andere topicaal toegediende geneesmiddelen, kunnen genetische variaties van deze enzymen ook van invloed zijn op de effectiviteit van deze middelen.¹ Dit is nog nauwelijks onderzocht.

Ten aanzien van de farmacodynamische interacties zijn er op theoretische gronden veel interacties te verwachten met biologicals.⁴ Nog niet in de dermatologische praktijk maar met name bij andere ziektebeelden zijn er nu tal van voorbeelden waarbij van de TNF-alfa-blokkers, rituximab, cetuximab en imatinib interacties zijn beschreven. Genetische variaties die tot eiwitveranderingen van de receptoren van deze middelen leiden of veranderingen van eiwitten die betrokken zijn bij de pathogenese van de ziektes waarvoor deze middelen worden aangewend, zijn van invloed op de effectiviteit en veiligheid van deze middelen. Een voorbeeld is dat patiënten met reumatoïde artritis met het GG-allel in de promotoregio van de TNF-alfareceptor een slechtere respons vertoonden op anti-TNF-alfa-therapie.⁵ De rol van deze genetische variaties op de effectiviteit en veiligheid van deze middelen in de dermatologische praktijk dient nader onderzocht te worden. Een ander voorbeeld van een farmacodynamische gen-geneesmiddelinteractie is dat het A-1012G-polymorfisme van het vitamine D-receptor-gen tot een verbeterde respons op topicaal calcipotriol kan leiden.⁶

Ook de derde groep van gen-geneesmiddelinteracties waarbij de genetische variatie een rol speelt in het ziekteproces komt in de dermatologische praktijk frequent voor. Verschillende HLA-genotypen zijn geassocieerd met het risico op cutane bijwerkingen bij de toepassing van tal van geneesmiddelen. Voorbeelden betreffen de rol van HLA klasse-I-allelen bij het risico van anticonvulsiva, allopurinol en antiretrovirale geneesmiddelen op het ontwikkelen van overgevoelighedsreacties met cutane uitingen en/of het optreden van het Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN).⁷ Het HLA-B*1502 is een sterke marker voor carbamazepinegeïnduceerde SJS/TEN bij mensen met een Aziatische achtergrond. In een recente Europese studie bleek HLA*A3101 ook een sterke marker voor het risico van carbamazepine op het ontwikkelen van overgevoelighedsreacties, variërend van maculopulair exantheem tot SJS/TEN.⁸ Ook het HLA-A*0206, HLA-B*1511, HLA*B1508, HLA-B*1511 en HLA-B*1521 lijken in diverse populaties een rol te spelen.⁷ In recente studies bleken ook diverse HLA-genotypen geassocieerd te zijn met SJS/TEN geïnduceerd door aromatische convulsiva (fentyoïne, lamotrigine en oxcarbazepine).⁷ Ook zijn van deze aromatische anticonvulsiva gen-geneesmiddelinteracties met HLA-genotypen beschreven voor het geneesmiddelgeïnduceerde overgevoelighedsyndroom (DIHS), huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en maculopulair erupties. Het HLA-B*5801 speelt een rol bij

allopurinolgeïnduceerde SJS/TEN en DIHS/DRESS. De door abacavir en nevirapine veroorzaakte cutane bijwerkingen zijn geassocieerd met respectievelijk HLA-B*5701 en HLA-B*3505. De rol van het HLA-B*5701 bij abacavir is door de FDA expliciet in de productinformatie opgenomen.

IMPLEMENTATIE VAN FARMACOGENETICA

De implementatie van farmacogenetische kennis in de dagelijkse praktijk hangt af van een aantal factoren.⁹

Allereerst dient de voorspellende waarde van het genotype voor effectiviteits- of veiligheidsveranderingen van een geneesmiddel adequaat aangetoond te zijn. Nogal wat gen-geneesmiddelinteracties blijken in studies niet replicerbaar. Replicatie van interacties is dus essentieel. Momenteel voeren consortia studies uit waarbij meerdere datasets worden gecombineerd ten einde voldoende power te hebben om interacties met voldoende zekerheid aan te tonen. Een duidelijk biologisch mechanisme helpt een gevonden gen-geneesmiddelinteractie te accepteren, maar is geen voorwaarde. Ook indien een genotype valide voorspellend is voor de effectiviteit en/of veiligheid van een geneesmiddel, zonder bekend biologisch mechanisme, kan dit voor de praktijk relevant zijn.

Een tweede punt is dat een gen-geneesmiddelinteractie klinisch relevant moet zijn ofwel de mindere effectiviteit of ernst van de bijwerking dient van dien aard te zijn dat het bepalen van het genotype farmacotherapeutische consequenties heeft. Dit hangt er mede van af of er alternatieven zijn. Een derde punt is dat het genotype en/of het gebruik van het geneesmiddel voldoende frequent moet voorkomen om het genotyperen van de patiënt zinvol te maken. Hierbij is tevens de kosteneffectiviteit van genotyperen van belang: hoeveel kost het om een bepaald klinisch voordeel te bewerkstelligen?

Een vierde punt is dat er voldoende bewijs is om aan te nemen dat het genotyperen en de daarop volgende aanpassingen van de farmacotherapie tot een verbeterde effectiviteits-veiligheidsratio zullen leiden.

Er worden momenteel een aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd om na te gaan in hoeverre de kennis van het genotype van een patiënt doelmatig kan worden toegepast.¹⁰ Deze kennis over de kosteneffectiviteit van genotyperen zal tot kennis leiden die zorgverzekeraars nodig hebben om te kunnen beslissen over het al of niet vergoeden van genotyperen (het vijfde punt).

Het zesde punt om de implementatie te bevorderen is dat aanbevelingen over het genotyperen in behandelrichtlijnen terecht dienen te komen.

Het zevende punt is dat genotyperingstesten eenvoudig aan te vragen zijn en uit te voeren. Een belangrijke ontwikkeling hierbij is het beschikbaar komen van *point-of-care*-tests waarbij genotypen binnen twee uur bepaald kunnen worden.¹¹ Hierbij dient niet alleen de uitslag van de test te worden

gegeven – welke relevante mutaties zijn aangetoond? – maar ook het fenotype – consequentie voor de activiteit en/of concentratie van het eiwit. Het achtste punt is dat patiënten goed op de hoogte zijn gesteld van het belang van genotypen. Speciale aandacht vergt het punt dat een genotype soms ook voorspellend is voor het krijgen van bepaalde aandoeningen. Hiermee samenhangend moet duidelijk worden wat de consequenties zijn van de kennis van de genetische variabiliteit van een patiënt voor de risicodkking en premies bij zorgverzekeraars.

Ten slotte dienen zorgverleners voldoende kennis te hebben van gen-geneesmiddelinteracties om deze in de praktijk toe te passen. Een voorbeeld om de praktische toepassing te bevorderen is de database van de KNMP waarin alle klinisch relevante gen-geneesmiddelinteracties worden bijgehouden en waarin praktische farmacotherapeutische adviezen (doseringadviezen, geneesmiddelkeuze) worden weergegeven.^{12,13}

CONCLUSIE

Al met al kan gesteld worden dat de farmacogenetische kennis snel toeneemt. De uitdaging is deze kennis indien klinisch relevant, vlot naar de praktijk te vertalen. Snelle implementatie hangt af van een groot aantal factoren. De belangrijkste hierbij is dat zorgverleners voldoende kennis hebben voor adequate toepassing in de praktijk.

LITERATUUR

1. Saggat S, Maibach HI. Polymorphic cytochrome P450 enzymes and post-marketing drug dosage revisions: clinical relevance to dermatologic therapies. *Cutan Ocul Toxicol* 2007;26:171-80.
2. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, Vogels EW, Kampen AH van, Curvers WL, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:44-9.
3. Meggitt SJ, Clay JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
4. Dalle S, Thomas L, Shear NH. How pharmacogenomics of biological response modifiers will influence clinical response and toxicity in dermatology. *Int J Dermatol* 2011;50:114-8.
5. Fabris M, Tolusso B, Di Poi, Assaloni R, Sinigaglia L, Ferraccioli G. Tumors necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1847-50.
6. Halsall JA, Osborne JE, Pringle JH, Hutchinson PE. Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:349-55.
7. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2011;38:246-54.
8. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:12:1134-43.
9. Schie RMF van, Boer A de, Maitland-van der Zee AH. Implementation of pharmacogenetics in clinical practice is challenging. *Pharmacogenomics* 2011;12:1231-3.
10. Howard R, Leathart JB, French DJ, Krishan E, Kohnke H, Wadelius M, et al. Genotyping for CYP2C9 and VKORC1 alleles by a novel point of care assay with HyBeacon® probes. *Clin Chim Acta* 2011;412:2063-9.
11. Schie RM van, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, Boer A de, et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009;10:1687-95.
12. Swen JJ, Wilting I, Goede AL de, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:781-8.
13. Swen JJ, Nijenhuis M, Boer A de, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte - an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:662-73.

SAMENVATTING

Farmacogenetica onderzoekt de relatie tussen genetische variaties en de gunstige effecten en bijwerkingen van geneesmiddelen. Voor de dermatologische praktijk zijn er een aantal gen-geneesmiddelinteracties klinisch relevant gebleken. Sommigen daarvan hebben hun weg naar de praktijk al gevonden. Voor anderen bestaat er nog onvoldoende bewijs voor het nut van genotyperen. Het blijkt dat er een aantal factoren een rol spelen die de snelle implementatie van farmacogenetische kennis naar de dagelijkse praktijk afremmen.

TREFWOORDEN

farmacogenetica – implementatie – dermatica

SUMMARY

Pharmacogenetics studies the relation between genetic variations and the intended and unintended effects of drugs. There are several gene-drug interactions that are clinically relevant for dermatology. Some of them are already implemented in daily practice for others the usefulness is still questioned. There are several conditions

that hamper easy implementation of genotyping in daily practice.

KEYWORDS

Pharmacogenetics - implementation - dermatological drugs

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

The department of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, has received unrestricted research funding from the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ), the Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), the private-public funded Top Institute Pharma (www.tipharma.nl, includes co-funding from universities, government, and industry), the EU Innovative Medicines Initiative (IMI), EU 7th Framework Program (FP7), the Dutch Medicines Evaluation Board, the Dutch Ministry of Health and industry (including GlaxoSmithKline, Pfizer, and others)."

Richtlijn off-labelgeneesmiddelen-gebruik in de dermatologie

J.G. van der Schroeff¹, Ph.I. Spuls²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. J.G. van der Schroeff

Ziekenhuis Bronovo

Bronovolaan 5

2597 AX Den Haag

E-mail: jvdschroeff@bronovo.nl

Het gebruik van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties (off-label) komt veelvuldig voor. Het is zelfs zo gangbaar, dat artsen zich vaak niet realiseren dat zij regelmatig geneesmiddelen voorschrijven voor ziekten waarvoor deze medicamenten niet zijn geregistreerd. Naar schatting is de helft van alle voorschriften in Nederland off-label.¹ Hierbij moet worden opgemerkt dat onder off-label ook wordt verstaan het voorschrijven van doseringen die niet overeenkomen met de registratietekst en het gebruik bij patiëntengroepen waarvoor geen regis-

tratie werd verkregen.

Volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) kan het de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel off-label voor te schrijven, als dit de best mogelijke behandeling is voor die patiënt.²

Ook in de dermatologie is het off-labelvoorschrijven een veelvoorkomend verschijnsel.^{3,4} De hoge kosten van klinisch onderzoek vormen een belemmering voor farmaceutische bedrijven om registratie te verkrijgen voor alle relevante dermatologische indicaties van een geneesmiddel. Bovendien zijn er veel zeldzame huidandoeningen, waarvoor de kosten van registratie niet opwegen tegen de baten. Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties is feitelijk een onmisbaar onderdeel van de dermatologische praktijk.

In 2007 werd de Geneesmiddelenwet van kracht. In deze wet werd een artikel opgenomen dat het off-labelgebruik aan banden legt. Volgens artikel 68 van de Geneesmiddelenwet is het voorschrijven van geneesmiddelen voor andere dan de door het CBG geregistreerde indicaties alleen geoorloofd wanneer

daarvoor binnen de beroepsgroep protocollen en standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk.

Naar aanleiding van dit wetsartikel heeft de NVDV een projectgroep opgericht om het off-labelgebruik in de dermatologie in een richtlijn te formaliseren. Hierbij gaat het niet uitsluitend om de juridische aspecten, maar ook om de eventuele gezondheidsrisico's en de vergoedingsstatus.

De projectgroep heeft een keuze gemaakt van geneesmiddelen die frequent off-label worden gebruikt bij de behandeling van huidziekten. Het betreft de volgende geneesmiddelen: azathioprine, ciclosporine, methotrexaat, sulfasalazine, dapson en hydroxychloroquine.

Biologicals werden niet geselecteerd, omdat daarvoor een vergoedingscriterium geldt, waardoor het off-labelgebruik gering is.

Vervolgens werd een werkgroep opgericht, bestaande uit dermatologen, apothekers en een medewerker van Lareb. De werkgroep kreeg als opdracht een overzicht te geven van de bestaande evidence voor de effectiviteit bij het off-labelgebruik van deze geneesmiddelen in de dermatologie. Bovendien moest worden onderzocht welke bijwerkingen werden gerapporteerd bij het dermatologische off-labelgebruik.

De richtlijnwerkgroep heeft bij het maken van de richtlijn gekozen voor de GRADE-methode (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).^{5,6} Het voordeel van GRADE is dat richtlijnen die volgens deze methode worden gemaakt, beter geschikt zijn voor de dagelijkse praktijk. Met deze methode wordt inzichtelijk gemaakt wat de vertaalslag is die gemaakt wordt tussen het gevonden bewijs en de aanbeveling in de praktijk. Ook ervaringen uit de praktijk met het geneesmiddel voor een indicatie kunnen hierbij een rol spelen. De aanbevelingen berusten niet uitsluitend op de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek en erva-

ring, maar ook wordt rekening gehouden met factoren zoals beschikbaarheid van de therapie, de balans tussen gunstige en nadelige effecten en de kosten. De GRADE-methode maakt onderscheid in vier graden van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Bij het formuleren van de aanbevelingen wordt gekozen voor een zwakke of een sterke aanbeveling. Deze manier van het formuleren van aanbevelingen biedt ruimte om afwegingen te maken voor de individuele patiënt.

Een onderdeel van de richtlijn is reeds gepubliceerd in de internationale literatuur. Het betreft een systematisch literatuuroverzicht over off-labelgebruik van azathioprine binnen de dermatologie.⁷

De richtlijn zal worden gepubliceerd op de website van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en zal tevens internationaal worden gepubliceerd.

LITERATUUR

1. www.knmp.nl/downloads/medicijnen-zorgverlening/overig/offlabel270606.pdf.
2. www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/Off-label-use/default.htm.
3. Sugarman JH, Fleischer AB, Feldman SR. Off-label prescribing in the treatment of dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:217-23.
4. Brockmeyer NH, Brucklacher U, Pottihoff A, Reich-Schupke S. Off-label use in dermatology in Germany: what has changed since 2004? *J German Soc Dermatol* 2009;7:938-44.
5. Grade working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
6. Schoenmaker C, Berg M van den, Proper K, Heijden G van der. Grade zet bewijs om in concreet advies. *Med Contact* 2011;66:2756-9.
7. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, Schroeff JG van der, Everdingen JJ van, Spuls PI; Off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol* 2011;147:474-88.

SAMENVATTING

Het gebruik van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties (off-label) komt veelvuldig voor, ook binnen de dermatologie. Door de Geneesmiddelenwet van 2007 is het van belang dat de beroepsgroep richtlijnen ontwikkelt voor het off-labelgebruik van geneesmiddelen. Binnen de NVDV wordt nu gewerkt aan deze richtlijn. Er wordt gebruik gemaakt van systematische literatuuroverzichten en de GRADE-methodiek om te komen tot aanbevelingen voor de praktijk.

TREFWOORDEN

off-label – GRADE

SUMMARY

The use of drugs outside the approved indications (off label) is frequent, even within dermatology. It is important that guidelines are available for off-label drug use. The Dutch Society of Dermatology is now developing these guidelines using systematic reviews and the GRADE methodology.

KEYWORDS

Off-label – GRADE

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Methotrexaat versus azathioprine bij ernstig atopisch eczeem

M.E. Schram¹, E. Roekevisch², M.M.G. Leeftang³, J.D. Bos⁴, J. Schmitt⁵, Ph.I. Spuls⁴

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- ² Promovenda, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- ³ Epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, biostatistiek en bioinformatica, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- ⁵ Dermatoloog, University Allergy Centre (UAC), University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Duitsland

Correspondentieadres:
 Dr. Mandy E. Schram
 E-mail: m.e.schram@amc.uva.nl

INLEIDING

Atopisch eczeem is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidziekte die zowel kinderen als volwassenen treft. Er is behoefte aan 'nieuwe' therapeutische opties voor patiënten met ernstig atopisch eczeem bij wie geregistreerde (systemische) medicatie onvoldoende reactie geeft of gecontraïndiceerd is. Hoewel ciclosporine en prednisolon effectieve behandelopties zijn, zijn ze niet altijd de geschikte keuze. Gezien hun bijwerkingenprofiel (nefrotoxiciteit, osteoporose, enzovoort) zijn ze minder geschikt voor onderdrukking van de klachten op de lange termijn. Zowel methotrexaat als azathioprine worden gebruikt

voor de behandeling van atopisch eczeem, maar beide zijn niet officieel geregistreerd voor deze indicatie. Voor methotrexaat zijn enkele caseseries voorhanden, maar geen *randomized controlled trials* (RCT's).¹⁻⁴ Voor azathioprine bestaan er twee placebo-gecontroleerde RCT's en enkele caseseries.⁵⁻⁷ Hieronder beschrijven we kort de eerste vergelijkende RCT⁸ over de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat en azathioprine voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstig atopisch eczeem.

STUDIEONTWERP

Volwassen patiënten met ernstig atopisch eczeem werden door een computersysteem gerandomiseerd (verhouding 1:1) voor methotrexaat- of azathioprine-behandeling gedurende twaalf weken. Na de eerste twaalf weken volgde een follow-up van twaalf weken waarin patiënten mochten continueren met hun huidige therapie, konden stoppen of switchen naar het andere medicament. De randomisatie, de effectiviteitsbeoordelaars en de statisticus waren geblindeerd. De patiënten en de veiligheidsbeoordelaars waren niet geblindeerd. Primaire uitkomstmaat was de SCORAD-index (*scoring atopic dermatitis*) op twaalf en 24 weken. Analyses werden uitgevoerd op basis van intention-to-treat.

Patiënten die gerandomiseerd werden in de methotrexaatgroep kregen een proefdosis van 5 mg, waarna (bij uitblijven van afwijkingen in het laboratoriumonderzoek) gestart werd met 10 mg/week methotrexaat en 5 mg/week foliumzuur. De dosering methotrexaat kon worden verhoogd naar 22,5

	Groep	
	Methotrexaat (n = 20) Gem (SD) of n patiënt (%)	Azathioprine (n = 22) Gem (SD) of n patiënt (%)
Leeftijd in jaren	43,0 (14,7)	37,0 (14,1)
Man	10 (50%)	12 (55%)
Aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE	20 (100%)	21 (95%)
Duur van het eczeem	39,8 (16,2)	33,1 (16,8)
Ziekteactiviteit		
- SCORAD	57,2 (11,8)	58,4 (10,4)
- IGA	3,8 (0,6)	3,6 (0,6)
- Skindex-17	50,2 (11,7)	51,7 (8,6)

Tabel 1. Demografische gegevens.

gem: gemiddeld, IGA: investigator global assessment, SCORAD: scoring of atopic dermatitis index, SD: standaarddeviatie.

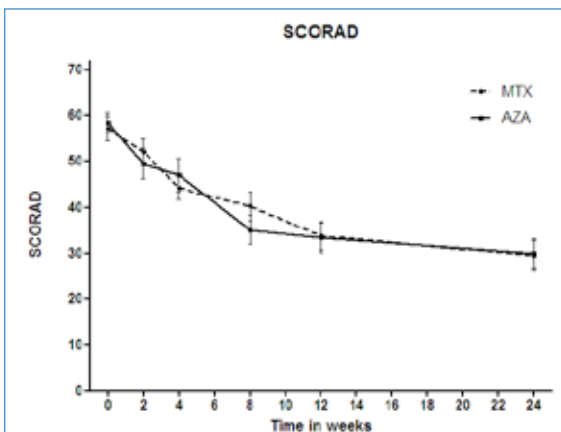
mg/week. Patiënten in de azathioprinegroep werden getest op hun thiopurinemethyltransferase (TPMT)-activiteit. Indien deze verlaagd was, werden patiënten alsnog geëxcludeerd. De startdosering was 1,5 mg/kg/dag en kon opgehoogd worden tot 2,5 mg/kg/dag. Afhankelijk van de ernst van het eczeem, bijwerkingen of laboratoriumafwijkingen kon de dosering (volgens protocol) verlaagd of verhoogd worden.

RESULTATEN

Van de 45 patiënten die werden geselecteerd voor dit onderzoek, zijn 42 patiënten daadwerkelijk gestart met de studie: 20 in de methotrexaatgroep en 22 in de azathioprinegroep. De demografische gegevens staan vermeld in tabel 1.

In week 12 bleken de patiënten in de methotrexaatgroep verbeterd van 57,2 (standaarddeviatie (SD) 11,8) naar 34,4 (SD 13,0) punten op de gemiddelde SCORAD. Dit betekent een relatieve verbetering van 42% ($p < 0,001$). Patiënten in de azathioprinegroep verbeterden van 58,4 (SD 10,4) naar 36,3 (SD 16,9) punten op de gemiddelde SCORAD, wat vertaald kan worden in een relatieve reductie van 39% ($p < 0,001$) (figuur 1). De p-waarde voor het absolute verschil tussen de groepen is 0,89. Na 24 weken was de gemiddelde SCORAD 30,4 (SD 14,3) in de methotrexaatgroep, overeenkomstig met 48% verbetering, en 33,7 (SD 16,9) in de azathioprinegroep, overeenkomstig met 43% verbetering ($p = 0,58$). Wat betreft de kwaliteit van leven verbeterden de patiënten in de methotrexaatgroep 26% versus 20% in de azathioprinegroep op de Skindex-17. Dit verschil tussen de groepen was niet significant. Tevens werden er, kijkend naar symptomen als jeuk en slaapverlies, geen statistisch significante verschillen gezien tussen de beide groepen in week 12 en 24, terwijl de symptomen wel significant afnamen ten opzichte van baseline.

Afwijkingen in het bloedbeeld, meestal lymfocytopenieën, werden statistisch significant vaker gezien in de azathioprinegroep (77%) dan in de methotrexaatgroep (30%) ($p = 0,002$). Infecties, gastro-



Figuur 1. Verloop van de gemiddelde SCORAD-score tijdens de trial. MTX: methotrexaatgroep, AZA: azathioprinegroep.

intestinale klachten en verhoogde leverenzymen werden in gelijke mate gezien in beide groepen. Veertien patiënten in elke groep hebben infecties gehad, voornamelijk bestaande uit bovensteluchtweginfecties, influenza en milde huidinfecties. Huidinfecties kwamen in vijf (25%) gevallen voor in de methotrexaatgroep en zeven gevallen (32%) in de azathioprinegroep; alle waren mild van aard. Iets meer dan de helft van de patiënten in beide groepen ervoeren gastro-intestinale klachten tijdens de studie. Deze klachten waren voor één patiënt in de azathioprinegroep reden om te stoppen met de medicatie.

Afwijkingen in de leverenzymen werden bij ongeveer 50% van de patiënten in beide groepen gezien. Dit bleek grotendeels te gaan om reversibele afwijkingen. Drie patiënten (15%) in de methotrexaat-versus twee patiënten (9%) in de azathioprinegroep hadden een exacerbatie van hun eczeem. Ernstige bijwerkingen zijn niet opgetreden.



Figuur 2. Patiënte uit de studie (met toestemming) week 0 versus week 24.

CONCLUSIE

Met deze (relatief kleine) studie laten we zien dat zowel methotrexaat als azathioprine op de korte termijn goed verdragen worden en effectieve behandelopties kunnen zijn voor patiënten met ernstig atopisch eczeem, bij wie geregistreerde medicijnen onvoldoende effect geven, gecontraïndiceerd zijn of anderszins niet de geschikte behandelkeuze zijn. Dit onderzoek wordt vervolgd om de langetermijngegevens over de effectiviteit en veiligheid te verzamelen.

LITERATUUR

1. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
2. Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr Med Assoc J* 2008;10:413-4.
3. Goujon C, Berard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, et al. Methotrexate for the treatment of

- adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2006;16:155-8.
4. Shaffrali FC, Colver GB, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Experience with lowdose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:417-9.
 5. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
 6. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
 7. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CJMJ, Schroeff JG van der, Everdingen JJE van, Spuls PI. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol* 2011;147:474-88.
 8. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2011;128:353-9.

SAMENVATTING

Er is behoefte aan 'nieuwe' therapeutische opties voor patiënten met ernstig atopisch eczeem, die onvoldoende reageren of gecontra-indiceerd zijn voor geregistreerde (systemische) medicatie.

Deze studie betreft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat en azathioprine vergeleken worden bij volwassen patiënten met ernstig atopisch eczeem gedurende twaalf weken met een follow-up van twaalf weken. Patiënten werden door een computersysteem gerandomiseerd (verhouding 1:1) voor methotrexaat- of azathioprinebehandeling. In de eerste twaalf weken hadden de patiënten in de methotrexaat- versus de azathioprinegroep een relatieve verbetering van 42% (SD 18%) respectievelijk 39% (SD 25%) op de SCORAD (niet significant).

Verbeteringen in kwaliteit van leven en symptomen (jeuk en slaapverlies) waren gelijk in beide groepen. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in het aantal en de ernst van de bijwerkingen. Lymfocytopeniën werden vaker gezien in de azathioprinegroep. Ernstige bijwerkingen werden niet gezien.

Met deze (relatief kleine) studie laten we zien dat zowel methotrexaat als azathioprine op de korte termijn goed verdragen worden en effectieve behandelopties kunnen zijn voor patiënten met ernstig atopisch eczeem. Data na twee en vijf jaar zullen volgen.

TREFWOORDEN

atopisch eczeem – trial – methotrexaat – azathioprine – effectiviteit – veiligheid

SUMMARY

Patients with chronic severe atopic dermatitis frequently require systemic treatment to control their disease.

Methotrexate and azathioprine are proposed as off-label treatment options and have been investigated in some studies, but high quality evidence and direct comparisons are lacking. We conducted a randomized controlled trial in which the efficacy and safety of methotrexate versus azathioprine in adults with severe atopic dermatitis were compared.

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either methotrexate (dosage, 10-22.5 mg/wk) or azathioprine (dosage, 1.5-2.5 mg/kg/day) for 12 weeks, followed by a 12-week follow-up period. Primary outcome was the mean change in the severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD) index after 12 weeks. Efficacy assessors blinded for allocation of treatment were used to perform clinical outcome assessment. Analyses were done on an intention-to-treat basis.

Of the 45 patients screened, 42 were included. At week 12, patients in the methotrexate group had a mean relative reduction in the SCORAD index of 42% (SD 18%) compared with 39% (SD 25%) in the azathioprine group ($P=0.52$). Reductions on impact of quality of life and symptoms (itch, sleeplessness) were similar in both groups at weeks 12 and 24. No statistically significant differences were found in the number and severity of adverse events. Abnormalities in blood count were more common in the azathioprine group. No serious adverse events occurred.

It was concluded that both treatments were effective and were safe in the short-term.

KEYWORDS

atopic dermatitis – eczema – trial – methotrexate – azathioprine – efficacy – safety

Rituximab bij auto-immuunbulleuze dermatosen

M.F. Jonkman

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. M.F. Jonkman
Centrum voor Blaarziekten
Afdeling Dermatologie
UMCG
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Telefoon: 050-3612520
Fax: 050-3612624
E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl*

Rituximab (MabThera, Roche) is een chimeer humaan-muis monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan het transmembraanantigeen CD20, dat in hoge mate tot expressie komt op B-lymfocyten. CD20 bevindt zich op B-lymfoblasten, maar niet op de vroege (B-stamcel en pro-B-cel), of de late stadia (plasmacellen). Uitschakeling van CD20-positieve B-lymfocyten door rituximab heeft weinig invloed op de immuunglobulineserumspiegels. De depletie van B-cellen met rituximab lijkt te worden veroorzaakt via verschillende nog niet opgehelderde mechanismen zoals complementgeïnduceerde lysis en apoptosis.

Rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van CD20-positieve non-hodgkin-B-cellymfomen en refractaire reumatoïde artritis. Sinds een aantal jaren wordt rituximab ook off-label toegepast in de behandeling van verscheidene andere auto-immuunziekten zoals auto-immuunblaarziekten. Toepassing van rituximab in de dermatologie begon met de behandeling van paraneoplastische pemphigus bij het CD20-positieve B-cellymfoom. Later bleek het ook zeer effectief bij pemphigus vulgaris en pemphigus foliaceus met een percentage van complete remissie tussen 53 en 86%, waarna de patiënt langdurig geen therapie meer behoeft. Joly sprak zelfs van 'genezing' van deze ernstige chronische huidziekte.

Het dosisschema voor rituximab werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van non-hodgkin-B-cellymfoom. Hierbij wordt 375 mg/m² lichaamsoppervlak gegeven via intraveneuze infusie eenmaal per week gedurende vier weken. Voor auto-immuun bulleuze dermatosen hoeft een kuur

pas na 6-18 maanden zo nodig herhaald te worden. De medicatiekosten van een kuur bedragen dan € 7.465. Rituximab is ook geregistreerd voor reumatoïde artritis in een dosis van 2 × 1000 mg (€ 5.688). De dosis die nodig is voor de behandeling van pemphigus is onbekend. Daarom werd in Groningen een lage dosis uitgetest bij pemphigus.

LAGEDOSISSTUDIE

Pemphiguspatiënten werden behandeld met een enkelvoudige kuur van twee infusies rituximab, elk 500 mg, met een tussenpoos van twee weken. Tevens werd de prednisolon snel in vier maanden afgebouwd en bleef het immunosuppressief adjuvans, waar de patiënt meestal mee behandeld werd, gehandhaafd (azathioprine of mycofenolaatmofetil). We gebruikten de klinische consensuseindpunten voor pemphigus en hielden het B-celaantal en de desmogleïne-1- en desmogleïne-3-indices bij. In totaal werden vijftien patiënten geïncludeerd: drie met pemphigus foliaceus (PF) en twaalf met pemphigus vulgaris (PV). De follow-up was 32-152 weken (mediaan 94 weken). Alle vijftien patiënten reageerden goed op de therapie. Acht patiënten bereikten complete remissie na een mediane tijdsduur van 51 weken (vier nog op minimale therapie, en vier zonder therapie). Zeven patiënten bereikten partiële remissie na een mediane periode van 34,5 weken (vijf op minimale therapie, en twee zonder therapie). Recidieven (40%) werden gezien tussen 53 en 106 weken (mediaan 97 weken) na de start van de therapie. Het B-celaantal daalde tot < 1% na de eerste infusies en bleef ondetecteerbaar bij patiënten met aanhoudende remissie. De anti-desmogleïne-1-index correleerde goed met de klinische ernst bij PF, maar minder duidelijk bij PV. We concluderen dat een lage dosis rituximab effectief en veilig is voor de behandeling van pemphigus. Recidieven kunnen ontstaan, meestal op het einde van het tweede jaar na het infuus met rituximab.

Rituximab is een revolutie in de behandeling van pemphigus. Het geneesmiddel is ogenschijnlijk duur (€ 2,844 per jaar per patiënt), maar dit valt vermoedelijk in het niet bij de kosten die het gevolg zijn van deze chronische ziekte of die door de bijwerkingen van prednisolon ontstaan. Inmiddels verschijnen er ook studies over rituximab

bij bulleus pemfigoïd en bij slijmvliespemfigoïd. Vooral voor de laatste indicatie kan rituximab een redding zijn tegen blindheid ten gevolge van de ziekte.

Rituximab geeft opmerkelijk weinig bijwerkingen. De kans op infecties is iets groter. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie werd gezien na rituximab bij lymfoproliferatieve ziekten. De kans hierop wordt geschat op twee per achtduizend bij lupuspatiënten. Bij dermatologische patiënten werd deze meestal fatale bijwerking niet beschreven. Geleidelijk schuift het gebruik van rituximab op naar middel van eerste keuze bij pemphigus, en wordt een systemisch corticosteroid soms overgeslagen. Het off-labelgebruik van rituximab voor pemphigus is mogelijk even effectief, zo niet effectiever dan het gebruik voor de indicaties waarvoor het geregistreerd is. Voor de jaarkosten van een TNF-alfa-remmer bij één patiënt met psoriasis kunnen minimaal vijf patiënten met pemphigus behandeld worden: *value for money, as they say*. Het succes van rituximab heeft aanleiding gegeven om andere anti-CD20-monoklonale antilichamen te ontwikkelen, zoals ocrelizumab en ofatumumab.

AANBEVOLEN LITERATUUR

- Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:366-73.
- Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012;166:405-12.
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Rituximab>. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F, Pascal F, Doan S, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; 147:843-9.
- Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, de Pita O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: Results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan. 11. (in press)

SAMENVATTING

Rituximab is een monoklonaal antilichaam tegen CD20-positieve B-cellen. Het is geregistreerd voor B-celmaligniteiten en reumatoïde artritis in een dosis van respectievelijk 4 x 375 mg/m² en 2 x 1000 mg. Off-labelgebruik van dit middel bij auto-immuun bulleuze dermatosen, met name pemphigus, is zeer effectief. Een kuur van 2 x 500 mg intraveneus met twee weken tussenpoos geeft in een studie bij vijftien pemphiguspatiënten langdurige remissie.

TREFWOORDEN

pemphigus – blaarziekten – biological

SUMMARY

Rituximab is a monoclonal antibody against CD20-positive B-cells. It is registered for B-cell malignancies and rheumatoid arthritis in a dosage of 4 x 375 mg/m² and 2 x 1000 mg, respectively. Off-label use of this drug in autoimmune bullous dermatoses, in particular pemphigus, is highly effective. A single cycle of 2 x 500 mg intravenous with two weeks interval results in longterm remission a study in 15 pemphigus patients.

Off-label: balanceren op de grens van schade en herstel?

E.M van Ardenne

Advocate, Van Ardenne advocaten, Woudenberg

*Correspondentieadres:
Mevr. mr. E.M van Ardenne
Postbus 2092
3800 CB Amersfoort
E-mail: vanarden@oxama.nl*

INLEIDING

Off-labelvoorschrijven van medicijnen is niet verboden. Integendeel, de Geneesmiddelenwet (Gnw)¹ maakt off-labelvoorschrijven uitdrukkelijk mogelijk, zoals dat in veel landen het geval is. Maar, er worden in wet- en regelgeving grenzen gesteld. En deze grenzen zijn bedoeld om een norm aan te geven. De grenzen roepen bij beroepsbeoefenaren vragen of onzekerheid op.² En, als wettelijke grenzen niet duidelijk zijn, balanceert de beroepsbeoefenaar bij de toepassing. Dat is ongewenst, want de uitzondering die de wetgever kennelijk met de bepaling over off-labelvoorschrijven heeft willen maken, dient het belang van de patiënt. En dat belang zal centraal moeten blijven staan bij de keuze voor wel of niet off-labelvoorschrijven. Dat belang gaat steeds zwaarder wegen als het volume en de toepassingen toenemen.

Het volume is hoog³ met name in de kindergeneeskunde, oncologie en neonatologie. De KNMP maakte enkele jaren terug de schatting dat 50% van de voorschriften off-label is en bij bepaalde groepen, de neonaten, zou dit zelfs 90% bedragen.⁴ In dit kader is niet alleen een onzekerheid over de toepassing, maar zijn ook de in de diverse rapporten genoemde financieringsproblemen bij off-labelgebruik zorgelijk te noemen.⁵

Voor het trekken van inzichtelijke grenzen is als eerste stap een heldere definitie van off-labelvoorschrijven nodig. En daarna stuiten we op stap 2: de interpretatie van de voorwaarden die aan deze vorm van voorschrijven worden verbonden. De kous is daarmee niet af, omdat de ontwikkelingen nog meer of anders zouden kunnen vereisen.

Teneinde deze stappen te kunnen zetten, ga ik hierna in op de wettelijke bepaling over het off-labelvoorschrijven, in de context van de wet waarin

deze bepaling is opgenomen, de Gnw, de contouren die daarin geschetst worden en probeer ik handvatten te traceren voor een toepassing die tegen het licht van de ontwikkelingen meer evenwicht biedt dan balanceren.

DE GENEESMIDDELENWET

De kern van de Gnw, die gebaseerd is op Europese regelgeving⁶, is gelegen in het doel dat geen geneesmiddel in de handel komt zonder dat kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid is aangetoond. De Gnw is een proceswet, waarin de stadia vanaf de vervaardiging, handel en invoer alsmede uiteindelijk het ter hand stellen aan de patiënt van voorschriften worden voorzien. Deze voorschriften zijn scherp en beschermend als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) het geneesmiddel als 'UR-geneesmiddel' indeelt. Alsdan is de handelsvergunning afhankelijk van een registratie waarvoor een onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid aantoonbaar moet zijn verricht.

Met andere woorden, voor deze geneesmiddelen bestaat in Nederland een strikt toelatingssysteem.

Voor bepaalde groepen patiënten is dit onderzoek, gelet op de voorschriften, moeilijk realiseerbaar en kostbaar als gevolg waarvan deze groepen veelvuldig bij voorbaat worden uitgesloten. Een soort bescherming door exclusie⁷ van deze groepen, waaronder kinderen, die evenwel ook medicatie nodig hebben. En daardoor ontstaat een juridisch wat schizofrene situatie: de groepen die het meest kwetsbaar zijn, zijn aangewezen op de uitzondering van de beschermende hoofdregel voor aantoonbare veiligheid en werkzaamheid. En dit zou moeten leiden tot een hoge norm van zorgvuldigheid bij het gebruik van de uitzondering voor het voorschrijven van medicatie voor deze groepen. De diverse beroepsgroepen op het gebied van kindergeneeskunde hebben dan ook terecht deze norm ingevuld in de vorm van het kinderformularium dat is samengesteld en in stand wordt gehouden door het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen.⁸

Maar, het is ook goed mogelijk dat er weliswaar onderzoek is gepleegd, maar niettemin de fabrikant vanwege aansprakelijkheidsaspecten de registratie beperkt. Daarnaast kan de registratie beperkt zijn

omdat de fabrikant vanwege bedrijfseconomische redenen afziet van het zetten van puntjes op de i (de laatste stand van de wetenschap) bij onderzoeken die wel zijn verricht. Inkomsten genereert de fabrikant immers ook bij off-labelgebruik. De financiële knelpunten zijn veelal voor de zorginstelling. Mogelijk is ook dat een geneesmiddel om diverse redenen wel in andere landen ruimer is geregistreerd. Alsdan is de werkzaamheid en veiligheid volgens het aldaar geldende systeem aangetoond. En zeker kan ook een combinatie van deze factoren spelen bij een (te) beperkte registratie.

Afgezien van onze nationale autoriteit, CBG, is ook de Europese autoriteit, de European Medicines Agency (EMA), belast met de registratie op basis van een Europese procedure. Er bestaan derhalve twee soorten handelsvergunningen: een nationale en een Europese handelsvergunning. Voor bepaalde aandoeningen is deze laatste procedure dwingend voorgeschreven. De EMA lijkt voorzieningen te hebben getroffen om aan knelpunten in de registratieprocedure tegemoet te komen in de vorm van specifieke voorschriften voor nieuwe geneesmiddelen die bestemd zijn voor toepassing bij ernstige aandoeningen waarvoor geen of ontoereikende behandelingen beschikbaar zijn (bijvoorbeeld de weesgeneesmiddelen). Een voorwaarde van registratie is dan onder andere dat nader onderzoek wordt gepleegd.

De Gnw houdt de veiligheid en het belang van de patiënt niet alleen in het oog door beschermende bepalingen, maar zeker ook door steeds uitzonderingen daarop expliciet mogelijk te maken. In deze situaties speelt de (ziekenhuis)apotheker een rol, kennelijk om te voorzien in een andere invulling van de norm voor veiligheid, werkzaamheid en/of kwaliteit.⁹

OFF-LABEL

Deze rol van de (ziekenhuis)apotheker vormt ook een ingrediënt voor off-labelvoorschrijven. Artikel 68 Gnw maakt allereerst duidelijk dat off-labelvoorschrijven betrekking heeft op geregistreerde geneesmiddelen:

1. *Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.*
2. *In bij ministeriële regeling te bepalen gevallen vermeldt het recept de reden van voorschrijven.*

De omvang van het begrip 'indicatie' levert verschillende interpretaties¹⁰: de beperkte interpretatie gaat uit van het voorschrijven voor een andere aandoening dan waarvoor het medicijn is geregistreerd en de ruime interpretatie omvat ook nog het afwijken van de voorgeschreven tijdsduur, groep patiënten en

dosering. En dat is lastig, omdat het begrip bepaalt wat mag en niet mag binnen de in artikel 68 Gnw genoemde grenzen.

De uitleg aan de hand van het begrip 'label' in het kader van de registratieprocedure lijkt een ruime interpretatie te ondersteunen. Registratie vindt plaats op basis van de zogenaamde SmPC tekst (de Summary of Product Characteristics). Dit document vormt de productinformatie van de fabrikant en is toegankelijk voor beroepsbeoefenaar en patiënt.¹¹ En dat geldt evenzo voor de PAR (het openbaar beoordelingsrapport). In het SmPC is een indicatie opgenomen die aandoening, regelmatig ook de patiëntengroep en gebruiksduur omvat. Bovendien staan hierin vermeld: de aanbevolen dosering, contra-indicatie en bijwerkingen.

Off-labelvoorschrijven zou dan een voorschrijven anders dan voor de in de SmPC opgegeven indicatie, gebruiksduur, patiëntengroep en dosering kunnen omvatten.

En ook de toelichting op de wettekst ondersteunt deze interpretatie. De toelichting op het indertijd door onder andere de huidige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ingediende amendement, maakt duidelijk dat het om een toepassing gaat die buiten de registratietekst ligt. Daarnaast wordt toegelicht dat de veiligheid zou moeten worden geborgd door protocollen en standaarden dan wel het bij elkaar brengen van medische en farmacologische informatie in de vorm van overleg met de (ziekenhuis)apotheker indien deze standaarden en protocollen nog in ontwikkeling zijn. Het overleg zou ook in de vorm van een regulier overleg mogelijk zijn.¹² Deze laatste vorm, een regulier overleg met de vakgroep over off-labelvoorschrijven lijkt meer kwaliteit bevorderend te zijn.

RISICO'S

Met deze uitleg van off-label komen ook de risico's, voor in de eerste plaats de patiënt en daaraan verbonden de beroepsbeoefenaar, in beeld. De risico's voor de patiënt zijn zeer verschillend omdat een registratie niet alleen juist met het oog op onderzochte risico's beperkt kan zijn gehouden, maar ook vanwege bedrijfseconomische redenen en mogelijk is ook dat aanvankelijk getraceerde risico's er niet meer of minder blijken te zijn.

Dit palet van risico's zou pleiten voor standaarden en protocollen op basis van een 'risicoboom' per medisch specialisme.

Maar, deze boom kent geen statisch risicobegrip. Risico's zijn, als in zoveel zorgwetten, verbonden aan de werkzaamheid en dienen afgewogen te worden tegen de voordelen van toepassing als blijkt uit de definities in de Gnw:

art. 1 lid 1

nnn. risico, verbonden aan het gebruik van een geneesmiddel: een risico, verbonden aan de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van een geneesmiddel voor de gezondheid van de patiënt of de volksgezondheid dan wel het risico van ongewenste effecten op het milieu;

ooo. afweging van voordelen en risico's: de afweging tussen de therapeutische werking van een geneesmiddel in relatie tot een risico als bedoeld in dit onderdeel.

En met deze nauwe verbinding tussen voor- en nadelen voor de gezondheid en de werkzaamheid komen ook aspecten als het bestaan van alternatieven, die minder risico's kennen, nadrukkelijk in beeld. Daarnaast zijn risico's afhankelijk van de contra-indicaties en al dan niet toepassing op basis van de stofnamen.

Het is duidelijk dat een individuele beroepsbeoefenaar niet opgezadeld kan worden met het uittekenen van de takken van de risicoboom. De beperking van voorschrijven op basis van protocollen en standaarden lijkt dan ook logisch en vooral praktisch. Zeker als hierin door de wetenschappelijke vereniging van de beroepsgroep een splitsing wordt gemaakt tussen een algemeen protocol/algemene standaard op basis van een risicoboom, en met aanbevelingen en een specifiek protocol/algemene standaard voor specifieke behandelingen. Daarnaast lijken de volumina te leiden naar het ontwikkelen van richtlijnen zodra de daarvoor beschikbare gegevens voorhanden zijn of verkregen kunnen worden.

Daarbij rijst naar mijn mening wel de vraag of het overleg met de (ziekenhuis)apotheker, en daarmee het samenbrengen van medische en farmacologische kennis, onder alle omstandigheden raadzaam is en derhalve ruimer dan voorzien in artikel 68 Gnw. Mijns inziens is dit zo vanwege het volume, de ontwikkelingen en veiligheid van de patiënt. Dit overleg kan evenwel op verschillende momenten gerealiseerd worden: bij het opstellen van een algemeen protocol met daarin duidelijke punten waarin ad-hocoverleg en mogelijk de melding off-label gewenst is, in een regulier overleg waarin alle off-labelrecepten worden doorgenomen, en in een ad-hocoverleg strikt in de situaties die artikel 68 Gnw noemt. Mijn indruk is dat het overleg als bij de eerste en tweede mogelijkheid genoemd in alle gevallen het meest bijdraagt aan zorgvuldigheid en veiligheid voor de patiënt omdat onzekerheden tijdig worden weggenomen en de beroepsbeoefenaar beter is geïnformeerd over voor- en nadelen. Het ad-hocoverleg zou bovendien kunnen gelden bij hoogrisicovoorschrijven zoals bij innovatief voorschrijven.

De specifieke standaarden of protocollen zullen ontbreken bij innovatief voorschrijven. Het is goed denkbaar dat een algemeen protocol/algemene standaard waarin de richtsnoeren voor innovatief voorschrijven zijn opgenomen met nog een aantal voorwaarden tegemoet komt aan de zorgvuldigheidseisen die artikel 68 Gnw stelt. De omschrijving 'in ontwikkeling zijn' is ruim. Een algemeen protocol/algemene standaard met specifieke aanknopingspunten voor innovatief voorschrijven en ook een duidelijke registratie met als doel om gegevens te vergaren voor specifieke standaarden en protocollen

geven mijns inziens invulling aan doel en strekking van artikel 68 Gnw. Met name bij deze categorie zal het benodigde onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid verricht moeten worden op basis van de off-labeltoepassing. Dat is ook de kern van innovatief voorschrijven. Ik zie ondersteuning voor dit standpunt in het beleid van EMA voor het verantwoord innovatief voorschrijven. Het onderzoek voor de ontwikkeling van de standaard/het protocol zal dan wel ingezet moeten worden.

Een goede registratie van off-labelvoorschrijven met als doel om medische en farmacologische kennis optimaal samen te brengen, gegevens voor onderzoek te vergaren en bovenal om tijdig het voorschrijven te staken als er uit de registratie de daartoe leidende signalen naar voren komen, is dan ook een grote stap naar zorgvuldig off-labelvoorschrijven. Een stap die weliswaar groter is dan het in artikel 68 Gnw voor bepaalde gevallen omschreven overleg, maar die niettemin bedoeld is om de ontwikkeling van standaarden en protocollen te benadrukken en de veiligheid te verbeteren. Zeker als deze registratie landelijk gerealiseerd wordt en na één of anderhalf jaar wordt geëvalueerd.¹³ Alsdan zou off-labelgebruik waarvan de risico- en effectiviteitsweging negatief uitslaan, ook inzichtelijk en onderbouwd van een negatief advies kunnen worden voorzien. Een landelijke registratie en zorgvuldige evaluatie zal een (tijdelijk) vergoedingsregime ook sneller realiseren.

En ook voor de restgroep is een landelijke registratie nodig om hoge zorgvuldigheid te betrachten. Het gaat om de gevallen waarin er simpelweg geen enkel alternatief is. Ook dan moet de keuze worden gemoetvaardigd en geëvalueerd.

INFORMED CONSENT

Een goede registratie zal ook de harde voorwaarde van een informed consent van de patiënt voor off-labelgebruik in alle gevallen in belangrijke mate ondersteunen. Dit informed consent lijkt slecht realiseerbaar indien de beroepsbeoefenaar onzeker is over de regeling, het begrip off-label dan wel de werkzaamheid en veiligheid. Overmatige waarschuwingen zijn mogelijk net zo schadelijk voor de patiënt als het onvoldoende waarschuwen. De patiënt zal zodanig geïnformeerd moeten worden, dat hij/zij een weloverwogen toestemming kan verlenen. Een landelijke registratie vergroot de kennis van een zorgverlener over de risico's verbonden aan het geneesmiddel voor specifiek deze patiënt en draagt in belangrijke mate bij aan een informed consent onder de soms moeilijke omstandigheden van off-labelvoorschrijven.

WAT ZIJN NU DE RISICO'S VOOR DE BEROEPSBEOEFENAAR ?

Het is evident dat het voorschrijven van geneesmiddelen voor groepen en/of aandoeningen ten aanzien waarvan de fabrikant in feite de aansprakelijkheid

uitsluit, en daarmee de productaansprakelijkheid in hoge mate blokkeert, een hachelijke zaak is.

Aan de andere kant is het zeer goed mogelijk dat de beste behandeling voor een specifieke patiënt niet in de productinformatie van de medicatie is opgenomen. Dan zal de beroepsbeoefenaar toch voor de behandeling moeten kiezen¹⁴, daarbij wel de hoogst mogelijke zorgvuldigheid in acht nemend. En mogelijk heeft de uitsluiting van de fabrikant niets te maken met onveiligheid of gebrek aan werkzaamheid.

De op het oog forse risico's verbonden aan off-labelvoorschrijven, zeker daar waar protocollen en standaarden ontbreken, zijn niet zo terug te vinden in de jurisprudentie die zowel in tucht- als civiele zaken schaars is en toegespitst zijn op het informed consent.¹⁵ Maar deze beperkte jurisprudentie geeft geen enkele waarborg voor een veilige, voor patiënt en beroepsbeoefenaar, toepassing van off-labelvoorschrijven.

De invulling van de normen voor de beroepsbeoefenaar wordt civiel, tuchtrechtelijk en strafrechtelijk bepaald door gedragscodes¹⁶ alsmede protocollen, standaarden en richtlijnen van de beroepsgroep. Dat betekent dat het opstellen hiervan wel zal bijdragen aan een goede invulling van de normen die besloten liggen in artikel 68 Gnw, onzekerheden bij de beroepsbeoefenaar zal verminderen of zelfs weg nemen en vooral in belangrijke mate het patiëntenbelang zal dienen.

CONCLUSIES

Balanceren op de grens van schade en herstel is in veel gevallen inherent aan een geneeskundige behandeling. Artikel 68 Gnw verankert de mogelijkheid van een uitzondering op hoge normen voor veiligheid en werkzaamheid en geeft goede handvaten voor verantwoord off-labelvoorschrijven in het belang van de patiënt.

Risico's die daaraan verbonden zijn verschillen in belangrijke mate. Het is goed mogelijk dat deze risico's ook weer bepaald worden door het voorschrijvend specialisme en het gebruik. Artikel 68 Gnw verwijst ook naar normen van de beroepsgroep.

Innovatie is belangrijk en dient het belang van de patiënt. Juist bij deze toepassing en die voor kwetsbare uitgesloten groepen zal bewijs voor werkzaamheid en veiligheid in veel gevallen met name door de off-labeltoepassing verkregen moeten worden. En daarmee is het risico in een aantal gevallen mogelijk groot.

Voor alle situaties, en voor de innovatieve toepassing in het bijzonder, geldt dat de kwaliteit en veiligheid toenemen als op bepaalde momenten de medische en farmacologische kennis samenkomt en kennis over voor- en nadelen landelijk gedeeld wordt. Een landelijke registratie die kennis inzichtelijk maakt zal bijdragen aan een zorgvuldig en adequaat

informed consent en meer zekerheid bij de beroepsbeoefenaar. De registratie en een evaluatie zal vergoedingsmogelijkheden vergroten.

De beroepsgroep kan het zorgvuldig handelen vergroten door algemene en waar mogelijk specifieke standaarden en protocollen op te stellen, gebaseerd op basis van een risicoboom. Hiermee wordt balanceren op de grens van herstel en schade zo veel als mogelijk beperkt.

LITERATUUR EN NOTEN

1. Wet van 8 februari 2007, Stbl 2007.93.
2. Rapport RIVM, 370050001/2007, off-labelgebruik van geneesmiddelen. Gelet op de datum van het rapport zou het mogelijk zijn dat nog een praktijk op basis van de oude wet wordt weergegeven; blz. 12, waarin naar voren komt dat artsen regelmatig niet weten of een voorschrift off-label is, en meer informatie van off-labelvoorschrijven wensen; op blz. 16 worden de verschillende gehanteerde definities gegeven van off-labelvoorschrijven. Dit rapport gaat uit van een beperkte definitie, het rapport opgesteld ten behoeve van de Regieraad. Het off-labelgebruik van biologicals in de dagelijkse dermatologische praktijk, mei 2011, Bik CMJM, Spuls PhI, Nijsten TEC, blz. 14, waarin ook onzekerheid over de regeling wordt genoemd, in dit rapport wordt een beperkte uitleg van off-label genoemd. Het rapport van het College voor Zorgverzekeringen uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 29128439, off-labelgebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering, 21 september 2010, waarin de verschillende definities van off-label worden genoemd, blz. 4.
3. Zie rapport RIVM (noot 2), blz. 24, CVZ acht het mogelijk dat off-labelgebruik vaker voorkomt (noot 2) blz 5.
4. Zie leidraad, off-labelgeneesmiddelen; waar staat de apotheker, KNMP-WINAp nov 2005.
5. Zie rapport Regieraad (noot 2), blz. 13 tot en met 17, zie analyse mogelijkheden en aanbevelingen rapport CVZ (noot 2), blz. 24 ev.
6. Richtlijn 01/83/EG en met name verordening 726/2004 en 1393/2007 van 13 november 2007.
7. Een fraaie term gehanteerd door mevr. mr. L. Markenstein, medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen: recht op deelname? D.d. 8 juli 2008, knmg.artsenet.nl/nieuws/nieuwsarchief
8. Zie www.kinderformularium.nl; interessant is het streven van consensus based naar evidence based, het inzichtelijk maken van kennis en gelet op de samenstelling het samenvoegen van medische en farmacologische kennis.
9. Zie bijv art. 18 (invoer en handel voor onderzoek en overig) lid 5, art. 34 en 40 lid 3 Gnw.
10. Zie noot 2 en bovendien bijvoorbeeld de leidraad van KNMP WINAp, een ruime interpretatie (noot 4), NHG-standpunt, versie 2007, ruime interpretatie.
11. www.cbg-meb.nl
12. Kamerstukken II 2005/2006 29 359 nr 57.
13. Zie ook aanbeveling CVZ (noot 2) blz. 34.

14. Zie onder andere Lisman JA, Schoonderbeek JRA, Klink G. Off-label gebruik van geneesmiddelen: voorwaarden en aansprakelijkheid, *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, 04-2008, blz. 246, zie NHG standpunt off-label voorschrijven versie 2007,
15. Gemeten vanaf de invoering van de Gnw is bijvoorbeeld CTG 2008/304 interessant over een lipolyse behandeling met lecithine in een inrichting die in de uitspraak steevast 'schoonheidssalon' werd genoemd.
- Omdat de patiënte niet klaagde over de 'off-label'-toepassing geeft de uitspraak geen aanwijzingen over zorgvuldige off-labelbehandelingen, er was sprake van een voldoende informed consent. De maatregel werd opgelegd vanwege de gebrekkige nazorg.
16. Bijvoorbeeld de gedragscode artsen van de KNMG, de leidraad doelmatig voorschrijven van de OMS

SAMENVATTING

De wettelijke bepaling over off-labelvoorschrijven is een uitzondering op strenge regels voor veiligheid en kwaliteit. De uitzondering dient evenwel het belang van de patiënt. En dit brengt onzekerheid over de toepassing. Beide elementen, de strenge normen en het belang van de patiënt, bepalen de invulling van de normen voor off-labelvoorschrijven.

Voor deze normen zijn het landelijk delen van kennis, de samenvoeging van medische en farmacologische kennis, het opstellen van een algemeen protocol/standaard op basis van een risicoboom alsmede een specifieke standaard en vooral een landelijke registratie, belangrijke ingrediënten. Deze ingrediënten zullen onnodige onzekerheden bij de toepassing wegnemen en bijdragen aan het vereiste informed consent.

In de aanloop naar standaarden of richtlijnen brengt de innovatieve off-labeltoepassing de meeste risico's. Voor deze toepassing lijkt een zorgvuldige landelijke registratie onontbeerlijk.

TREFWOORDEN

off-labelvoorschrijven – risicoboom – medisch-farmacologisch overleg – landelijke registratie voor toepassing – informed consent

SUMMARY

The statutory provision on off-label prescription is an exception to strict safety and quality rules. The exception is, however, in the interest of the patient. This entails uncertainty as to application. Both elements, the strict standards and the interest of the patient, determine how the standards for off-label prescription are worked out in detail.

Important ingredients for these standards are nationwide knowledge sharing, combining medical and pharmacological knowledge, preparing a general protocol/standard based on a risk tree, as well as a specific standard, and particularly national registration. These ingredients will remove unnecessary uncertainties in the application and contribute to the required informed consent. In anticipation of standards or guidelines the innovative off-label application entails the most risks. Accurate national registration seems essential to that application.

KEYWORDS

off-label – risk tree – medical-pharmacological consultation – national off-label registration – informed consent

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Auteur adviseert onder andere medisch specialisten en (ziekenhuis)apothekers .

Genitale lichen sclerosus: kliniek, diagnostiek en behandeling

C.L.M. van Hees

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Diaconessenhuis, Voorburg en LUMC, Leiden

*Correspondentieadres:
Colette van Hees
E-mail: hees@rdgg.nl*

INLEIDING

Lichen sclerosus (LS) in het genitale gebied komt vaak voor, is chronisch van aard, wordt vaak niet onderkend door patiënt en behandelaar, kent een risico op maligne onttaarding en heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven. De doelstelling van de multidisciplinaire richtlijn lichen sclerosus is het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor deze patiëntengroep. Bijzonder aan deze richtlijn is dat simultaan ook een NHG-standaard lichen sclerosus wordt ontwikkeld. Afgevaardigden van beide richtlijnwerkgroepen hebben een samenwerkingsparagraaf bij de NHG-standaard geschreven. Hierin staan afspraken over taakverdeling, verantwoordelijkheden en samenwerking (diagnostiek, behandelplan, verwijzing, consultatie, informatieoverdracht, gedeelde zorg en voorlichting) met betrekking tot lichen sclerosus. De verwachting is dat hierdoor implementatie van de aanbevelingen uit beide richtlijnen bevorderd kan worden.

EPIDEMIOLOGIE

De exacte incidentie en prevalentie van LS zijn onbekend. De geschatte prevalentie loopt uiteen van 1:60 tot 1:1000.^{1,3} LS is de meest gestelde diagnose op een vulvapolikliniek: bij ongeveer een derde van de bezoekers blijkt sprake te zijn van LS. De vrouw-manratio's variëren van 10:1 tot 1:1.⁴ De grootste groep wordt waarschijnlijk gevormd door postmenopauzale vrouwen, echter betrouwbare prevalentiecijfers voor beide seksen ontbreken. LS komt voor bij volwassenen en kinderen, en bij alle etnische groepen.

KLINISCH BEELD

De belangrijkste klacht van vrouwen met LS is intermitterende of continue vulvaire en/of perianale jeuk.⁴ Om deze reden worden vrouwen vaak ten

onrechte (herhaaldelijk) behandeld voor vulvovaginale candidiasis. Gezien het wisselend beloop van LS lijkt dit soms effectief. Daarnaast kan irritatie, branderigheid, vooral bij wrijving (fietsen, het dragen van strakke kleding) aanwezig zijn en is er vaak sprake van oppervlakkige dyspareunie en dysurie. Ook kan de ontlasting pijnlijk zijn door perianale fissuren en erosies. Mannen met LS hebben vaak jeuk of irritatie aan glans en/of preputium en fimosis, waardoor dyspareunie.⁵ Bij kinderen met anogenitale LS is er meestal sprake van jeuk, maar kan ook obstipatie op de voorgrond staan.⁶ Klachtenvrije perioden worden afgewisseld met exacerbaties. Het beloop is chronisch. Jeuk is de voorname klacht, maar afwezigheid van jeuk sluit LS niet uit. Soms zijn er helemaal geen klachten.



Figuur 1. Actieve lichen sclerosus van de vulva met verstreken labia minora, een gedeeltelijk begraven clitoris, hyperkeratose en fissuren in de interlabiale sulcus en ter plaatse van het perineum.



Figuur 2. Lichen sclerosus van de vulva: 8-figuur met verstreken labia minora, begraven clitoris, hypopigmentatie en periaanaal hyperkeratose.

Het onderzoek bij de vrouw: de patiënte ligt in steensnedeliggings en kijkt bij voorkeur mee, dit kan met een gewone handspiegel. Let op veranderingen in architectuur. De labia minora kunnen gedeeltelijk of geheel verdwijnen ('verstrijken'), waarbij de contouren soms nog wel zichtbaar zijn. Wanneer de ventrale delen van de labia minora en het preputium van de clitoris vergroeien leidt dit tot een verborgen ('begraven') clitoris. De introïtus vaginae kan vernauwd zijn.

De aangedane huid toont vaak hypopigmentatie, met een atrofisch of juist een sclerotisch aspect. Perifolliculaire hypopigmentatie is karakteristiek voor LS bij vrouwen en leidt tot een 'mottled' aspect van de huid. Sterk jeukende fissuren ontstaan vooral in de interlabiale plooiën en ter plaatse van het perineum (figuur 1). Naast atrofie kan hyperkeratose aanwezig zijn en kunnen ecchymosen en erosies worden gezien. Door krabben ontstaan excoriaties. Als vulva, perineum en perianale regio aangedaan zijn, wordt wel gesproken van een '8-figuur' (figuur 2). Door het köbnerfenomeen wordt LS relatief vaak in littekens zoals een episiotomielittekens gezien. De vaginale mucosa is niet bij lichen sclerosus betrokken.

Bij mannen bevindt LS zich voornamelijk op de glans penis en het preputium (figuur 3). LS bij mannen kan leiden tot fimosis of meatusstenose.⁵ In ernstige gevallen kan dit leiden tot urineretentie en retrograde nierschade. Er is regelmatig uitbreiding in de distale urethra; uitbreiding naar de huid van de penis-schacht en het scrotum is zeldzaam.



Figuur 3. Lichen sclerosus van de penis: fimosis, hypopigmentatie en hyperkeratose.

Extragenitale laesies doen zich, zowel bij mannen als bij vrouwen, in 15-20% van de gevallen voor, vooral op de romp, bovenbenen, hals en polsen. In zeldzame gevallen wordt beschreven dat LS ook op het hoofd of in de mond kan voorkomen.

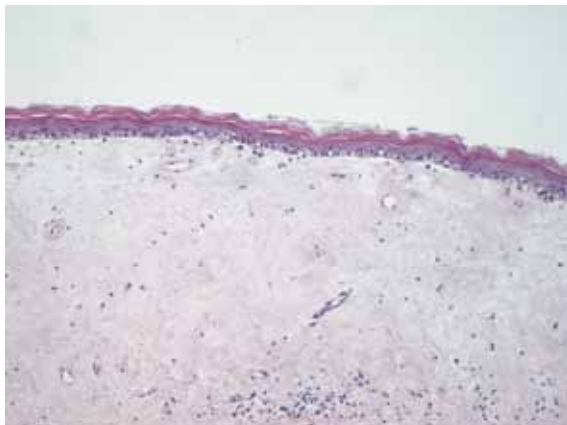
LS is soms, zowel klinisch als histologisch, moeilijk te onderscheiden van lichen planus (LP). Belangrijk verschil tussen deze aandoeningen is dat LP mucoosaal (oraal en vaginaal) kan voorkomen in tegenstelling tot LS. Bij LS is daarentegen de perianale regio vaak aangedaan, bij LP vrijwel nooit. Verder staat bij genitale LP pijn op de voorgrond, bij LS jeuk.

DIAGNOSTIEK

Bij een klassieke presentatie van anogenitale LS is een biopt niet nodig. Biopteren wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie
3. Onvoldoende resultaat van ingestelde therapie

Karakteristieke afwijkingen bij LS zijn: hyperkeratose met keratineplugging in de haarwortels, smalle (atrofische) epidermis met hydropische degeneratie van basale cellen, homogenisatie en oedeem van het bindweefsel van de oppervlakkige dermis en een rondkernig voornamelijk lymfocytair infiltraat, soms met bijmenging van plasmacellen en histocyten middenmaal (figuur 4). Bij langer bestaande afwijkingen is het ontstekingsinfiltraat dieper gelegen en wisselend dens. Een vroege LS is soms histologisch niet te onderscheiden van LP.⁷



Figuur 4: Histopathologie van lichen sclerosus (HE-coupe): hyperkeratose, atrofie van de epidermis, hydropische degeneratie van de basale laag en homogenisatie van de oppervlakkige dermis met diep in de dermis een gering ontstekingsinfiltraat (foto: Juliette Spitzer).

LOKALE BEHANDELING

Medicamenteuze behandeling

De behandeling van anogenitale LS bestaat in de eerste plaats uit (ultra-)potente topische corticosteroiden.⁸⁻¹³ Een gangbaar schema is het volgende: Er wordt gestart met een klasse-4-corticosteroid zoals clobetasolpropionaat 0,05%, bij voorkeur in een zalfbasis, eenmaal daags (voor de nacht) gedurende een maand. Dit geeft meestal binnen enkele dagen tot weken een forse afname van klachten (figuren 5a,b en 6a,b). Hierna kan worden overgegaan op een intermitterend schema, bijvoorbeeld vier dagen per week clobetasolpropionaat en de overige dagen alleen emollienten. Overdag wordt een of meerdere malen ingevet met paraffine-vaselinezalf, cremor vaseline lanette of andere emollientia.¹⁴ In de perianale regio wordt cremor vaseline zinksulfaat FNA vaak als prettig ervaren. Soms is een klasse-3-corticosteroid (bijvoorbeeld fluticasonpropionaat 0,05% afdoende of kan na het bereiken van een stabiele situatie hierop worden overgegaan. Bij een goede respons kan het gebruik van de corticosteroiden afgebouwd worden. Bij actieve LS kan het noodzakelijk zijn om wekelijks twee tot vier maal lokale corticosteroiden langdurig te blijven gebruiken.¹⁵ Ook kan profylactisch een of tweemaal per week gesmeerd worden. In andere



Figuur 5. Uitgebreide actieve lichen sclerosus met extreme jeuk en excoriaties voor (figuur 5a) en na (figuur 5b) dagelijkse behandeling met clobetasolpropionaat en emollienten gedurende vier weken.



Figuur 6. Lichen sclerosus van de penis voor (6a) en na (6b) behandeling met clobetasolpropionaat. (foto's: Wim van der Meijden)



Figuur 7. Lichen sclerosus bij een 11-jarig meisje.

gevallen kunnen er maanden voorbij gaan zonder klachten en wordt er bij jeuk of andere tekenen van ziekteactiviteit weer een periode van weken tot maanden gesmeerd. Minder sterk werkende corticosteroiden (klasse 1 en 2) zijn meestal ontoereikend in de behandeling van LS. Bij aanwezigheid van erosies en/of fissuren is toevoeging van 3% lidocaïne te overwegen. Bij kinderen (figuur 7) wordt vaker een klasse-3-preparaat zoals fluticasonpropionaat 0,05% gebruikt, of mometasonfuroaat 0,1%. Uiteraard kan van dit behandelingschema worden afgeweken; het belangrijkste is dat het behandelingschema niet te ingewikkeld is.

Tacrolimuszalf en pimecrolimuscrème zijn matig effectief bij LS.^{16,17} Bij therapieresistentie voor lokale corticosteroiden of bijwerkingen van chronisch gebruik van corticosteroiden kan voor (tijdelijke of aanvullende) behandeling met tacrolimus en pimecrolimus worden gekozen. Het bekende brandende gevoel dat optreedt na aanbrengen kan het gebruik beperken. Ook zijn de bijwerkingen op de langere termijn bij LS nog onvoldoende bekend om deze middelen als standaardtherapie aan te bevelen.

Vanuit de gedachte dat LS mogelijk een hormoongevoelige aandoening is, werden voornamelijk vrouwen in het verleden wel behandeld met progestagenen en testosteronpropionaat bevattende lokale middelen. Deze behandelingen zijn obsoleet aangezien er onvoldoende therapeutisch effect is aangetoond en de behandeling met testosteronpropionaat bij vrouwen irreversibele viriliserende effecten kan hebben. Beide middelen worden niet meer gebruikt in de behandeling van LS.

SEKSUOLOGISCHE EN BEKKEN-FYSIOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING

Het is evident dat anogenitale LS de seksualiteit kan beïnvloeden. Er kan een vicieuze cirkel ontstaan wanneer door herhaaldelijke pijnlijke coïtus (pogingen) de vaginale bekkenbodemspieren (reflectoir) aanspannen en de opwinding en lubricatie verminderen. Het bespreekbaar maken van seksualiteit is een essentieel onderdeel van de behandeling en begeleiding van de LS-patiënt. Zo nodig worden patiënt(e) en partner geïnformeerd over de mogelijkheid van begeleiding door een geregistreerd seksuoloog (zie www.nvvs.info). Doorgaans geeft de seksuoloog informatie, advies, specifieke suggesties en eventueel een intensievere cognitieve gedragstherapeutische behandeling. Bij een hypertone bekkenbodem kan verwezen worden naar een geregistreerde bekkenfysiotherapeut (zie www.nvfb.nl) om het gevoel, de coördinatie en ontspanning van de bekkenbodemspieren te verbeteren.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

De vulvaire introïtus kan door LS zijn vernauwd, met als gevolg oppervlakkige dyspareunie of het geheel onmogelijk zijn van coïtus. De LS ter plaatse van de fourchette en de commissura posterior is hier meestal de oorzaak van. Een verwijdings- of introïtusplastiek, waarbij het slijmvlies dwars wordt gekliefd en in voor-achterwaartse richting wordt gesloten is hiervoor een goede behandeling.¹⁸ Bij mannen kan bij persisterende fimosis circumsisie plaatsvinden. Hierna kan ook verbetering worden gezien van resterende LS van de glans penis.⁵

LITERATUUR

1. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50:477-80.
2. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):803-6.
3. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
4. Powell JJ, Wolnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999 May 22;353(9166):1777-83.
5. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178(6):2268-76.
6. Mandi L, Maronn and Nancy B. early Constipation as a Feature of Anogenital Lichen Sclerosus in Children. *Pediatrics* 2005;115:e230-e232.
7. later DN, Wagner BN. early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathol* 2007 vol 50;3:288-9.
8. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Bracjenbury F, Lewis F, Wojnarowski F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Syst Rev* 2011 Dec 7;12.
9. Cattaneo A, De MA, Botti E, Sonni L, Carli P, Tad-

- dei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med* 2003;48:444-8.
10. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosis after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med* 1993;38:25-7.
 11. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, et al. Vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:519-22.
 12. Garzon MC, Paller AS. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:525-8.
 13. Kiss A, Csontai A, Pirót L, Nyirády P, Merksz M, Király L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol* 2001;165: 219-20.
 14. Simonart T, Lahaye M, Simonart J-M. Vulvar lichen sclerosis: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause* 2008;15(1):74-7.
 15. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosis, effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Ach dermatol* 2004;140:709-12
 16. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006;155:1021-8.
 17. Oskay T, Sezer HK, Genc C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women. *Int J Dermatol* 2007;46:527-32
 18. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Baracco M, Paniel B-J. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:49-52.
 19. Harmsel WA ter, Stoof TJ. Hoofdstuk 6: Lichen sclerosis. In *Vulvopathologie* ISBN 978902323741, vanGorcum, Assen, 2007, blz 55-62.
 20. www.vulvapoli.nl

SAMENVATTING

Lichen sclerosis komt vaak voor. De belangrijkste klacht is jeuk. Bij onderzoek kunnen architecturale veranderingen worden gezien en hypopigmentatie, atrofie en/of hyperkeratose, fissuren, ecchymosen en excoriaties. Bij mannen kan phimosis optreden. Bij diagnostische onzekerheid, verdenking op neoplasie of onvoldoende resultaat van de ingestelde behandeling wordt een huidbiopt verricht. Behandeling bestaat in de eerste plaats uit ultrapotent topische corticosteroiden in combinatie met emollientia.

TREFWOORDEN

genitale lichen sclerosis – klinisch beeld – behandeling

SUMMARY

Lichen sclerosis is a common disease. The most common complaint is pruritis. Examination may show architectural changes, hypopigmentation, atrophy and/or hyperkeratosis, fissures, ecchymoses and excoriations. In men lichen sclerosis may lead to phimosis. A skin biopsy for histopathological examination is performed when there is doubt about the diagnosis, suspected neoplasia, or insufficient response to treatment. The mainstay of treatment is the use of ultra potent topical corticosteroids, combined with emollients

KEYWORDS

genital lichen sclerosis – clinical features – treatment

Etiologie en comorbiditeit van lichen sclerosus

G.Kirtschig

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Gudula Kirtschig
E-mail: g.kirtschig@vumc.nl*

De etiologie van lichen sclerosus (LS) is grotendeels onbekend, maar erfelijke aanleg en auto-immuniteit lijken een rol te spelen. In dit artikel wordt een aantal associaties beschreven die een rol spelen bij het ontstaan of het beloop van lichen sclerosus.

AUTO-IMMUUNFENOMEEN

Een deel van de LS-patiënten heeft ook andere auto-immuunaandoeningen, zoals alopecia areata, vitiligo, schildklierziekten, diabetes mellitus of pernicioze anemie. Daarnaast worden bij een kwart van de patiënten met LS orgaanspecifieke antistoffen gevonden.¹⁻⁴ Autoreactieve T-cellen wor-



Figuur. Lichen sclerosus én vitiligo.

den langs de dermale-epidermale grens gevonden en tonen kenmerken van een Th 1-fenotypeprofiel. Een verdere aanwijzing dat LS een immuun-gemedieerde aandoening is, wordt gevormd door de bevinding dat er een sterke opregulatie is van BIC/miR-155, een micro RNA waarvan bekend is dat het een belangrijke rol speelt bij de immuunrespons.⁵ Ook is beschreven dat LS mogelijk iets vaker voorkomt bij patiënten met psoriasis dan in de normale populatie, maar dit is nog niet door grootschalig onderzoek bevestigd.⁶

ERFELIJKE AANLEG

Genetische factoren spelen waarschijnlijk ook een rol. Er zijn literatuurgegevens over het familiair voorkomen van LS⁷ en immunogenetische studies tonen een significante associatie met HLA-klasse II-antigeen DQ7.⁸ Sherman et al. maken melding van een hoog percentage van familiaire LS: van 1.052 patiënten met LS hadden 126 (12%) een positieve familieanamnese voor LS (95 families).⁷

KANKER

In families waarin LS voorkomt, blijkt er een groter risico op het krijgen van vulvakanker te bestaan dan in families waarin LS slechts sporadisch voorkomt (4,1% versus 1,2%).^{7,9}

INFECTIES

Er is geen bewijs gevonden voor een oorzakelijke rol van een of ander micro-organisme. Dit geldt met name voor *Borrelia burgdorferii* en het humane papillomavirus, waar regelmatig in de literatuur op wordt gespeculeerd.

HORMONALE INVLOEDEN

Er zijn geen aanwijzingen dat oestrogenen of androgenen een rol spelen bij het ontstaan van lichen sclerosus. De hormonale behandelingen die vroeger wel werden toegepast, zijn dan ook geheel verlaten.

KÖBNERFENOMEEN

Bij LS blijkt het ontstaan van nieuwe laesies na trauma of irritatie (købnerfenomeen), in welke vorm

dan ook, een rol te spelen. Zo kan LS ontstaan in beschadigde huid en wordt het bijvoorbeeld vaak gezien in het litteken van de episiotomie na een bevalling¹⁰ of na seksueel misbruik.¹¹

DYSPAREUNIE

Lichen sclerosus wordt gekenmerkt door voortschrijdende sclerosering van de huid met verlies van architectuur. Door verlies van elasticiteit ontstaan er littekens van de huid, die de schaamlippen en clitoris met elkaar kunnen laten vergroeien. Bij mannen bevindt LS zich voornamelijk op de glans penis en het preputium. Bij geslachtsgemeenschap staan de pijnklachten op de voorgrond waardoor coïtus soms geheel onmogelijk wordt. Deze klacht bij LS kan een groot impact hebben op een relatie. Hier is tot op heden weinig onderzoek naar gedaan.

DANKBETUIGING

Met dank aan dr. Tom Stoof voor zijn kritisch commentaar en hulp bij het vertalen.

LITERATUUR

1. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008;144:1432-5.
2. Oyama N, Chan I, Neill SM, South AP, Wessagowitz V, Wojnarowska F, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003;362:118-123.
3. Chan I, Oyama N, Neill SM, et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:499-504.
4. Howard A, Dean D, Cooper S, et al. circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Austral J Dermatol* 2004;45:12-5.
5. Terlou A, Santegoets LA, Meijden WI van der, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, Spek PJ van der, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: A Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol* 2011 Nov 24. doi: 10.1038/jid.2011.369. [Epub ahead of print]
6. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008;111:1143-7.
7. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Euro Aca Derm Ven* 2010;24:1031-4.
8. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995;132:197-203.
9. Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:89-97.
10. Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1990;181:76-7.
11. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Burns DA. Lichen sclerosus et atrophicus--a review of 15 cases in young girls. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:14-7.

SAMENVATTING

LS is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van ontregeling van het immuunsysteem. Waardoor die ontregeling ontstaat, is nog goeddeels onbekend, maar een genetische aanleg in combinatie met externe factoren lijkt een rol te spelen. Sommige patiënten hebben naast LS een auto-immuun-aandoening en het risico op de ontwikkeling van een maligniteit bij genitale LS is verhoogd, in het bijzonder bij patiënten met een familiale vorm van LS.

TREFWOORDEN

lichen sclerosus – etiologie – comorbiditeit

SUMMARY

Lichen sclerosus is most likely a skin disease caused by dysregulation of the immune system. The exact cause of this dysregulation is unknown but a predisposing genetic background in association with external triggers seems likely. Some patients have associated autoimmune diseases. There is an increased risk of malignant transformation in genital LS. This is particularly so in patients with a strong familial background of LS.

KEYWORDS

lichen sclerosus – aetiology – comorbidity

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

Genitale lichen sclerosus en het plaveiselcelcarcinoom

I.A.M. van der Avoort¹, J.A. de Hullu²

¹ Aios gynaecologie, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Gynaecologisch oncoloog, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Joanne A. de Hullu

UMC St Radboud

Afdeling Verloskunde & Gynaecologie (791)

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: j.dehullu@obgyn.umcn.nl

INLEIDING

Vrouwen met lichen sclerosus (LS) hebben een levenslang risico op het ontwikkelen van een vulvaire plaveiselcelcarcinoom van 4-6%. Bij patiënten met een vulvacarcinoom wordt bij histologisch onderzoek in 5-60% van de gevallen tevens LS gevonden.¹⁻⁴ Een associatie tussen vulvaire lichen planus en vulvacarcinoom is in kleine retrospectieve series beschreven, maar prospectief onderzoek ontbreekt.^{5,7}

Er zijn casuïstische mededelingen over mannen met LS die een plaveiselcelcarcinoom van de penis hebben gekregen.⁸ Tot op heden wordt aangenomen dat er in gebieden van extragenitale LS of in

geval van LS bij kinderen geen verhoogd risico op maligniteiten bestaat.^{9,10}

ONCOGENESE VULVACARCINOOM

Vulvacarcinoom kan ontstaan via twee verschillende routes, elk met een eigen premaligniteit. Onder invloed van het humaan papillomavirus (HPV) kan er *usual* VIN (uVIN) ontstaan. Bij deze categorie vulvacarcinoompatiënten kan er ook een (pre-)maligniteit van de cervix zijn (figuur 1).^{2,11-14} De andere vorm van vulvacarcinoom is geassocieerd met LS, en HPV speelt hier geen etiologische rol (figuur 2).¹⁵ Er zijn steeds meer aanwijzingen dat gedifferentieerde VIN (dVIN) de premaligniteit is die voorafgaat aan deze vorm van vulvacarcinoom.^{2,11-15}

Voor de behandeling van het vulvacarcinoom maakt het niet uit wat de origine van het carcinoom is. Het is wel bekend dat patiënten met een HPV-gerelateerd vulvacarcinoom meer kans hebben op andere HPV-gerelateerde afwijkingen in het gebied van cervix, vagina en anus.

Gedifferentieerde VIN is zowel klinisch als histopathologisch een moeilijke diagnose. Vaak betreft het een klein gebied op een achtergrond van LS, dat niet reageert op een intensiever behandelingsschema met corticosteroiden. Zowel ulceraties als verheven of wrachtige laesies kunnen dVIN blijken te zijn



Figuur 1. HPV-gerelateerd plaveiselcelcarcinoom van de vulva.



Figuur 2. LS/dVIN-gerelateerd plaveiselcelcarcinoom van de vulva.



Figuur 3. Klinisch beeld van patiënte met LS waarbij een therapieresistente laesie (biopsie dVIN) operatief wordt verwijderd. Definitief histologisch onderzoek toonde een beeld van gedifferentieerde VIN (dVIN) met vrije sneevlakken in een achtergrond van LS.

(figuur 3). Bij verdenking op een (pre-)maligniteit dient altijd een biopt te worden genomen. De voorkeur gaat uit naar een stansbiopt zodat duidelijk blijft waar de laesie zich bevindt.

Ook histopathologisch is de diagnose dVIN vaak lastig. De atypie is beperkt tot de onderste lagen van het epitheel en de veranderingen zijn soms zeer subtiel (zie figuur 4). De entiteit dVIN wordt pas sinds korte tijd duidelijk omschreven en is nog niet bij alle pathologen, gynaecologen en dermatologen bekend. Uit onderzoek waarin LS-laesies die progressie naar vulvacarcinoom hebben laten zien zijn gereviseerd, blijkt er retrospectief vaak sprake te zijn van dVIN.⁴

BEHANDELING

Behandeling dVIN

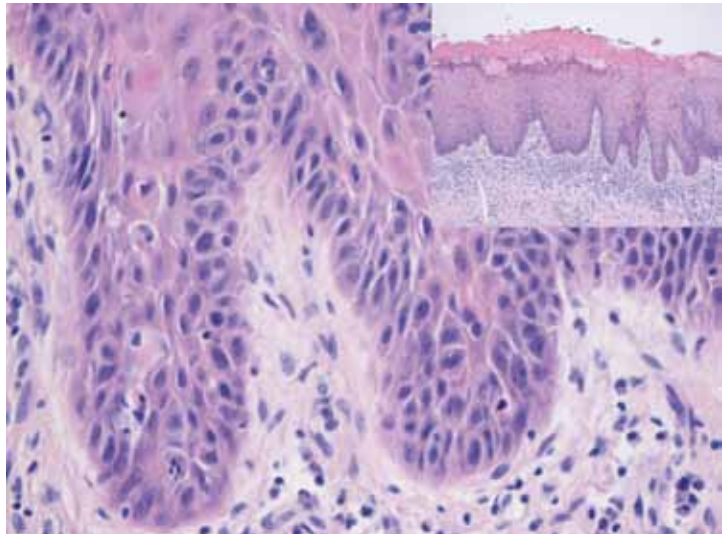
Omdat dVIN snelle progressie kan vertonen naar vulvacarcinoom dient dit type VIN altijd behandeld te worden.¹⁶ Aangezien er geen medicamenteuze therapie beschikbaar is, is chirurgie hiervoor de aangewezen optie. Zo wordt er ook histologie verkregen en kan (micro)invasie worden uitgesloten (figuur 4). Bij niet vrije snijvlakken van de geëxcideerde VIN-laesie is het soms moeilijk om residu klinisch te visualiseren. Bij deze patiënten wordt strikte follow-up geadviseerd, met laagdrempelig opnieuw een biopt bij terugkerende laesies.

Behandeling vulvacarcinoom

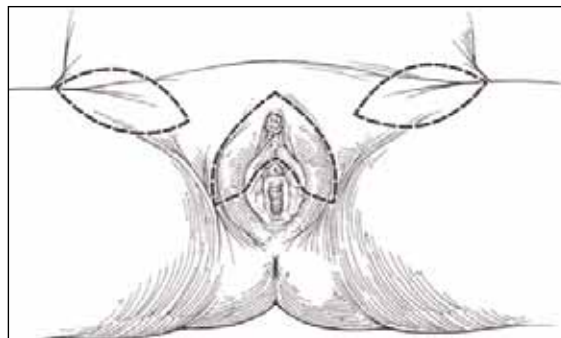
De behandeling van zowel het primaire als het recidief vulvacarcinoom vindt plaats in een oncologisch centrumziekenhuis. Patiënte wordt in overleg met de gynaecologisch oncoloog naar het centrum verwezen. Wanneer er sprake blijkt te zijn van vulvacarcinoom is informatie over de focaliteit, grootte en invasiediepte van de tumor en de lymfklierstatus van belang. Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling. Er is een beperkte indicatie voor radiotherapie. Chemotherapie en hormonale therapie worden vrijwel niet toegepast bij het vulvacarcinoom.

Micro-invasieve tumoren (invasie diepte < 1 mm) worden lokaal chirurgisch behandeld. Omdat hierbij nauwelijks risico is op lymfkliermetastasen, volstaat behandeling met een ruime lokale excisie met histopathologisch tumorvrije marges, bij voorkeur > 8 mm. Dit geldt tevens voor macro-invasieve tumoren, echter hier is wel een indicatie voor behandeling van de liezen omdat bij afwezigheid van suspecte liesklieren er toch in 20-30% van de patiënten lieskliermetastasen worden gevonden. De standaardbehandeling bestaat dan ook uit een ruime lokale excisie met uni- en of bilaterale liesklierdissectie via gescheiden incisies (figuur 5). Indien er meer dan één intranodale metastase is en/of extranodale groei is er een indicatie voor postoperatieve radiotherapie. Gezien de indrukwekkende morbiditeit is er gezocht naar minder invasieve behandelingsopties.¹⁷

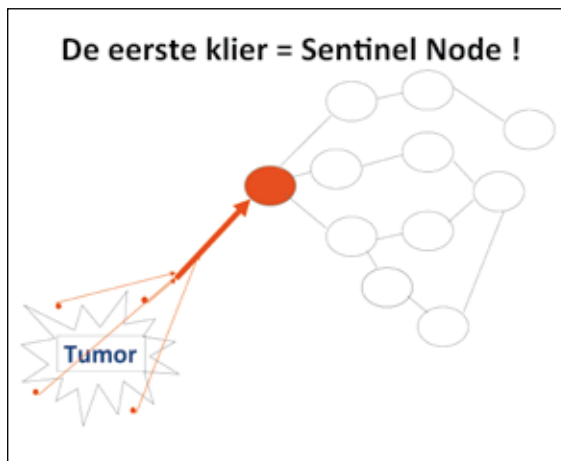
Multicenter onderzoek onder leiding van van der Zee et al. heeft laten zien dat de poortwachterskliermethode veilig is bij patiënten met een unifocaal



Figuur 4. Histologie van dVIN. HE-coupe van dVIN. De atypie van de cellkernen en mitosefiguren is alleen aanwezig in de basale lagen van het epitheel. Er is sprake van hyperkeratose en parakeratose en de retelijsten zijn verlengd.



Figuur 5. Tekening van ruime lokale excisie met bilaterale lymfeklier benadering met gescheiden excisies.



Figuur 6. Schematische weergave van poortwachtersklierprocedure. Rondom de tumor wordt zowel radioactief gelabelde vloeistof als blauwe kleurstof ingespoten. In de lies wordt dan de blauwe en 'hete' klier opgezocht en geëxcideerd.

vulvacarcinoom < 4 cm zonder suspecte liesklieren (figuur 6).¹⁸ Landelijk worden de meeste patiënten behandeld met de poortwachterskliermethode binnen de GRONINGEN INTERNATIONAL STUDY ON SENTINEL NODES IN VULVAR CANCER (GROINSS-V) II). Bij een

negatieve poortwachtersklier komt patiënte in follow-up. Bij een positieve poortwachtersklier wordt er afhankelijk van de grootte van de metastase gekozen voor een liesklierdissectie of radiotherapie. Het is van belang te beseffen dat de *overall* prognose van het plaveiselcelcarcinoom van de vulva goed is, maar dat de behandeling meestal een grote invloed heeft op het psychoseksueel welbevinden en de kwaliteit van leven. Voor de details van de behandeling verwijzen we naar Oncoline.¹⁹

PROGNOSE EN FOLLOW-UP

Lichen sclerosus/dVIN

Het klassieke beloop van LS bestaat uit afwisselende periodes van remissies en excacerbaties. Symptomen die kunnen wijzen op (pre-)maligne progressie zijn nodi, erythemateuze plaques, leukoplakie of persisterende ulceraties. Patiënten dienen dan ook te worden geïnstrueerd om zelf te letten op veranderingen en wondjes of plekjes die niet genezen na kortdurende intensivering van de behandeling. De zorgverlener dient laagdrempelig bereikbaar te zijn om in dergelijke gevallen diagnostiek in te zetten. Gebruik van een spiegel en aanvullende patiëntinformatie, bijvoorbeeld van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)²⁰ of de patiëntenvereniging voor LS²¹ kunnen behulpzaam zijn bij het instrueren en begeleiden van de patiënt. Gezien de kans op maligne ontaarding wordt frequente controle door een arts aangeraden. Over de frequentie waarmee dit dient te gebeuren, en of het daadwerkelijk de kans op het vroegtijdig ontdekken van de (pre-)maligniteit vergroot, is geen wetenschappelijk bewijs. Uit onderzoek is gebleken dat bij terugverwijzing naar de huisarts er in minder dan de helft van de gevallen daadwerkelijk follow-up plaatsvindt.²² De opkomst van multidisciplinaire vulvapatiënten voorziet in een behoefte voor patiënten met aandoeningen en (therapieresistente) klachten op vulvaire gebied.²³

Zoals eerder genoemd, dient dVIN te worden geëxcideerd. Gezien de grotere kans op maligne ontaarding is frequentere controle en regelmatige zelfinspectie aan te raden, ook al is er geen wetenschappelijk bewijs dat hiermee een vulvacarcinoom wordt voorkomen.

Follow-up vulvacarcinoom

De vijfjaarsoverleving voor vrouwen met een vulvacarcinoom is rond de 70%. De prognose is met name afhankelijk van het aantal positieve liesklieren. Vrouwen met negatieve liesklieren hebben een vijfjaarsoverleving van meer dan 90%. Een lokaal recidief komt bij 15 tot 30% van de patiënten voor, vaak nog na vele jaren. Lokale recidieven die enige tijd later op een andere lokalisatie op de vulva optreden, moeten waarschijnlijk als tweede tumoren (de novo) worden beschouwd. Dit past bij het idee dat het hele gebied van LS *at risk* is voor het ontstaan van een maligniteit. Het goed vastleggen van de locatie van de tumor, bij voorkeur met een digitale camera, helpt bij het vaststellen of het werkelijk om

een lokaal recidief gaat of een de novo tumor. Een lokaal recidief is meestal goed te behandelen met een lokale excisie. Indien dit niet eerder is verricht, bestaat alsnog een indicatie voor een uni- of bilaterale liesklierdissectie.

Liesrecidieven, bekkenrecidieven en metastasen op afstand treden vrijwel altijd op binnen twee jaar na operatie. In algemene zin kan gesteld worden dat een lokaal recidief na behandeling opnieuw is te cureren. Voor een liesrecidief en vooral voor een afstandsrecidief zijn deze curatiekansen vrijwel nihil.

Standaard follow-up na een vulvacarcinoom bestaat uit driemaandelijke controles gedurende de eerste twee jaar, daarna om het half jaar en bij een rustig aspect van de vulva vanaf vijf jaar een controle één keer per jaar.¹⁹ Bij deze controles gaat het met name om goede inspectie van de vulva en educatie van de patiënte.

LITERATUUR

1. Kagie MJ, Kenter GG, Hermans J, Trimbos JB, Fleuren GJ. The relevance of various vulvar epithelial changes in the early detection of squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:50-7.
2. Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:89-97.
3. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1135-9.
4. Nieuwenhof HP van de, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, Zee AG van der, Hullu JA de, Kempen LC van. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:297-305.
5. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 2008;53:781-4.
6. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther*. 2010;23:523-32.
7. Ramos-e-Silva M, Jacques CM, Carneiro SC. Pre-malignant nature of oral and vulval lichen planus: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:563-7.
8. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosus of the penis: a rare complication. *J Dermatol* 2004;31:239-41.
9. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416.
10. Basak PY, Basak K. Lichen sclerosus et atrophicus of the scalp: satisfactory response to acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:183-5.

11. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128-33.
12. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
13. Crum CP, McLachlin CM, Tate JE, Mutter GL. Pathobiology of vulvar squamous neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:63-9.
14. Avoort IA van der, Shirango H, Hoevenaars BM, Grefte JM, Hullu JA de, Wilde PC de, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:22-9.
15. Nieuwenhof HP van de, Kempen LC van, Hullu JA de, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2061-7.
16. Nieuwenhof HP van de, Avoort IA van der, Hullu JA de. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:131-56.
17. Oonk MH, Hullu JA de, Zee AG van der. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:481-6.
18. Zee AG van der, Oonk MH, Hullu JA de, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-9.
19. Oncoline, © Integraal Kankercentrum Nederland. Landelijke richtlijn vulvacarcinoom (versie 2.1, consensus based, 2-5-2011). www.oncoline.nl
20. Voorlichting Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000000071_Aandoeningen_van_de_vulva.pdf
21. Supportgroep en Stichting Lichen Sclerosus: www.lichensclerosus.nl
22. Balasubramaniam P, Lewis FM. Long-term follow-up of patients with lichen sclerosus: does it really happen? *J Obstet Gynaecol* 2007;27:282.
23. Avoort IA van der, Tiemes DE, Rossum MM van, Vleuten CJ van der, Massuger LF, Hullu JA de. Lichen sclerosus: treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:118-23.

SAMENVATTING

Vrouwen met lichen sclerosus (LS) hebben een levenslang risico op het ontwikkelen van een vulvaire plaveiselcelcarcinoom van 4-6%. In dit artikel beschrijven wij de oncogenese van het vulvacarcinoom met speciale aandacht voor de premaligniteit gedifferentieerde vulvaire intra-epitheliale neoplasie (dVIN). De behandeling van zowel dVIN als het vulvacarcinoom, primair bestaande uit chirurgie, wordt toegelicht. Daarnaast bespreken wij de prognose en follow-up na behandeling van dVIN en vulvacarcinoom.

TREFWOORDEN

vulvaire plaveiselcelcarcinoom – oncogenese – gedifferentieerde VIN – lichen sclerosus – behandeling – follow-up

SUMMARY

Female patients with lichen sclerosus (LS) have a 4-6% life-time risk of developing squamous cell carcinoma of vulva. In this article we discuss the oncogenesis of vulvar

cancer focusing on the pre-malignancy differentiated vulvar intra-epithelial neoplasia (dVIN). The treatment, primarily consisting of surgery, is reviewed. Furthermore we discuss prognosis and follow-up after treatment of dVIN and vulvar cancer.

KEYWORDS

vulvar squamous cell carcinoma – oncogenesis – differentiated VIN – lichen sclerosus – treatment – follow-up

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Conflict of interest: de inhoud van dit artikel is deels gebaseerd op een eerder verschenen artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*: Van Rossum MM, Avoort IA van der, Hoop D de, Dukel L, Vleuten CJ van der, Hullu JA de. Lichen sclerosus. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:1225-31.

Genitale lichen planus

W.I. van der Meijden

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Havenziekenhuis, Rotterdam

*Correspondentieadres:
Dr. W.I. van der Meijden
Afdeling Dermatologie
Havenziekenhuis
Haringvliet 72
3011 TG Rotterdam
E-mail: wim.van.der.meijden@havenziekenhuis.nl*

INLEIDING

Lichen planus is een relatief vaak voorkomende aandoening van huid en/of slijmvlies. De prevalentie ervan wordt geschat op 0,5-1%.^{1,2} De aandoening wordt vaker gezien bij vrouwen. Van de cutane vorm, waarmee de dermatoloog het meest vertrouwd is, bedraagt de man-vrouwverhouding 2:3. Orale lichen planus komt tweemaal zo vaak voor bij vrouwen.²

De oorzaak van lichen planus is niet geheel opgehelderd, maar er zijn aanwijzingen dat er sprake is van een complex auto-immuunfenomeen met een centrale rol voor geactiveerde cytotoxische T-cellen.² Het merendeel van de publicaties over mucosale lichen planus heeft betrekking op de orale vorm. Dat is op zich niet verwonderlijk: orale lichen planus komt veel vaker voor dan de genitale vorm. Men dient zich hierbij wel te realiseren dat genitale lichen planus waarschijnlijk regelmatig onopgemerkt blijft.³ In dit artikel wordt, op basis van beperkte literatuurgegevens, stilgestaan bij een aantal aspecten van genitale lichen planus.

EPIDEMIOLOGIE

Er zijn geen betrouwbare gegevens over de prevalentie van genitale lichen planus in de algemene bevolking. Dit geldt voor zowel mannen als vrouwen. Om toch een indruk te krijgen van het (relatieve) belang van het ziektebeeld is men met name aangewezen op cijfers van vulvapoliklinieken. Van de nieuwe bezoekers van een door gynaecologen gerunde vulvapolikliniek in Turijn werd bij 3,7% de diagnose vulvaire lichen planus gesteld. Ter vergelijking: de diagnose lichen sclerosus werd bij 13,9% gesteld.⁴ Op een door gynaecologen en dermatologen bemande vulvapolikliniek in Oslo werd bij 58 van 989 nieuwe patiënten (5,9%) de diagnose erosieve genitale lichen planus gesteld.⁵ Extrapolatie van op de Rotterdamse vulvapolikliniek verzamelde gegevens (250 nieuwe patiënten per jaar) leidt tot een vergelijkbaar

percentage.⁶

Vulvaire lichen planus is een aandoening die met name voorkomt bij peri-, en postmenopauzale vrouwen. De gemiddelde leeftijd op het moment van het stellen van de diagnose varieert van 55-63 jaar.⁶⁻⁸ Mucosale vulvaire lichen planus vóór de puberteit is nooit waargenomen, dit in tegenstelling tot lichen sclerosus, een aandoening die relatief vaak bij kinderen wordt gezien.⁷

KLACHTEN EN VERSCHIJNSELEN

Genitale lichen planus gaat bij vrouwen doorgaans met klachten gepaard. Dyspareunie, vulvaire pijn/branderigheid en vulvaire jeuk staan hierbij op de voorgrond.^{6,9}

Er zijn diverse vormen beschreven van vulvaire lichen planus. De 'erosieve' vorm, met de kenmerkende glanzende roodheid aan de binnenzijde van de labia minora, komt het meest voor (figuur 1). Er zijn overigens auteurs die de term erosieve lichen planus als onjuist beschouwen.⁷ Dan is er de vorm die gepaard gaat met de aanwezigheid van een reticulair patroon van witte lijntjes (wickhamstriae), dat vaak voorkomt op de randen van de labia minora en het preputium clitoridis (figuur 2). De wickhamstriae zijn beter zichtbaar te maken door gebruik van zoete olie.² Als er uitsluitend sprake is van wickhamstriae, dan is de patiënt doorgaans klachtenvrij. Dit geldt overigens ook voor vergelijkbare afwijkingen in de mondholte.



Figuur 1. Scherp begrensde, glanzende roodheid aan rand en binnenzijde labia minora.



Figuur 2. Wickhamstriae aan de rand van de labia minora.



Figuur 3. Wickhamstriae op buccale mondslijmvlies, bij achterste molaar.



Figuur 4. Annulaire lichen-planuslaesie (met geringe hyperpigmentatie) op glans penis.

De papuleuze vorm, kenmerkend voor de klassieke cutane lichen ruber planus, wordt ter plaatse van de genitale huid minder vaak aangetroffen. Mengvormen van de eerdergenoemde beelden komen voor.

Een bijzondere manifestatie van mucosale lichen planus bij vrouwen is het vulvo-vaginaal-gingivaal-syndroom, voor het eerst beschreven door Pelisse.¹⁰ Hierbij bevinden zich, overigens niet altijd simultaan, afwijkingen ter plaatse van vulva (vaak het vestibulum vaginae), vagina en mondholte.

Algemeen wordt aangeraden om bij verdenking op genitale lichen planus, zowel bij mannen als vrouwen, het mondslijmvlies goed te inspecteren. Bij vrouwen met vulvaire lichen planus is in ongeveer de helft van de gevallen sprake van afwijkingen ter plaatse van het mondslijmvlies.^{6,8} Vooral het buccale slijmvlies moet goed worden geïnspecteerd. De afwijkingen zijn soms zeer subtiel (figuur 3).

Vaginale betrokkenheid wordt wellicht ondergediagnosticeerd. Idealiter dient speculumonderzoek plaats te vinden. Als op basis van de anamnese (postcoïtaal bloedverlies, apareunie) vergroeiingen van het vaginaslijmvlies of zelfs volledige stenoserende worden overwogen, kan digitaal onderzoek nuttige informatie verschaffen.

Over de klinische presentatie en het klachtenpatroon van lichen planus bij mannen bestaat helaas nauwelijks informatie. De indruk bestaat dat lichen planus zich bij mannen vaak manifesteert als asymptomatische, annulaire laesies op de glans penis (figuur 4). Als er erosieve afwijkingen zijn, dan zullen dyspareunie en pijn bij masturberen op de voorgrond tredende klachten zijn. Bij lang bestaande afwijkingen ter plaatse van het distale preputium kan als secundaire complicatie een fimose optreden.

Een lezenswaardige publicatie over 584 patiënten met orale lichen planus biedt enig inzicht in de verschillen tussen mannen en vrouwen met genitale lichen planus: als belangrijkste bevindingen valt op dat genitale lichen planus bij mannen gemiddeld op jongere leeftijd optreedt, veel minder vaak erosief is en (dus) minder vaak tot klachten aanleiding geeft.¹¹

DIAGNOSTIEK

De diagnose vulvaire lichen planus kan in het algemeen worden gesteld op basis van de typische, scherp begrensde en glanzend rode afwijkingen in het vestibulum vaginae, al dan niet in aanwezigheid van wickhamstriae elders op de vulva. De diagnose wordt nog waarschijnlijker als bij onderzoek van het mondslijmvlies wickhamstriae of erosieve tandvleesafwijkingen worden waargenomen.^{3,6,12}

Als om welke reden dan ook, bijvoorbeeld bij twijfel aan de diagnose, wordt besloten een biopsie af te nemen, dan wordt aangeraden dit biopsie (3 of 4 mm-stansbiopsie) af te nemen van epitheel dat direct grenst aan de glanzend rode afwijkingen. Bij aanwezigheid van wickhamstriae kan aldaar een biopsie worden afgenomen. Men dient zich te realiseren dat regelmatig sprake is van een discrepantie tussen het klinisch beeld en de uitslag van histopathologisch onderzoek.^{6,7} Aangeraden wordt om bij een sterke klinische verden-

king en niet-conclusief histopathologisch onderzoek de werkdiagnose lichen planus te handhaven.⁶

THERAPIE

De behandeling van erosieve genitale lichen planus is moeizaam. De aandoening moet eigenlijk als een chronische kwaal worden beschouwd.

Bij het voorschrijven van een medicament moet de patiënt goed worden geïnformeerd over het resultaat dat kan worden verwacht. Het is van belang te benadrukken dat, alhoewel vaak wel een vermindering van de klachten optreedt, er vrijwel nooit een volledige genezing zal optreden. In de literatuur worden diverse caseseries beschreven waarin verslag wordt gedaan van het resultaat van een bepaalde behandeling. Er zijn geen placebogecontroleerde of goede vergelijkende studies naar de effectiviteit van bij genitale lichen planus gebruikte medicamenten, lokaal dan wel systemisch.

In het algemeen wordt bij erosieve vulvaire lichen planus als eerste keus gebruikgemaakt van een lokaal te appliceren ultrapotente corticosteroïd, doorgaans clobetasolpropionaat 0,05%-zalf. De gebruikte regiems variëren sterk, van (beginnen met) om de dag gedurende een maand tot tweemaal daags gedurende drie maanden. Bij het vaginaal toepassen van ultrapotente corticosteroïden dient men in geval van uitgebreide vaginale erosies alert te zijn op het optreden van signalen die wijzen op hypercortisolisme (syndroom van Cushing).¹³

In 1999 verscheen de eerste publicatie over het gebruik van de calcineurineremmer tacrolimus bij de behandeling van erosieve mucosale planus.¹⁴ Sindsdien zijn meerdere publicaties verschenen over de lokale toepassing van tacrolimus 0,1%-zalf. Het middel is wat betreft effectiviteit waarschijnlijk vergelijkbaar met ultrapotente corticosteroïden, maar wordt doorgaans pas ingezet als laatstgenoemde therapie niet effectief is of gecontraïndiceerd. Er zijn overigens ook deskundigen die aan tacrolimuszalf de voorkeur geven.

Ook pimecrolimus 1%-crème kan bij de behandeling van genitale lichen planus worden ingezet.¹⁵ Tacrolimus en pimecrolimus worden in het algemeen goed verdragen. Wel kan na lokale applicatie sprake zijn van een branderig gevoel. Dit verdwijnt doorgaans na langer gebruik, maar is voor sommige patiënten reden om het gebruik te staken.

De vrees dat langdurige lokale toepassing van calcineurineremmers (met name tacrolimus) met een verhoogd risico op maligne ontaarding gepaard zou kunnen gaan, lijkt vooralsnog niet terecht.¹⁶

Systemische therapie wordt bij erosieve genitale lichen planus slechts zelden gebruikt. In de literatuur wordt melding gemaakt van het gebruik van onder andere prednison, dapsone, hydroxychloroquine, azathioprine, griseofulvine, acitretine en methotrexaat. Eigenlijk is alleen van prednison (0,5-1 mg per kg) een voorspelbaar – en tijdelijk – effect beschreven. Als vaginale adhesies seksueel contact volledig onmogelijk maken en er een sterke wens bestaat tot het weer kunnen hervatten van vaginaal seksueel con-

tact, kan digitale/chirurgische adhesiolyse worden uitgevoerd. Postoperatief moet direct worden gestart met het gebruik van vaginale pelotes, die worden bedekt met clobetasolpropionaat 0,05% of tacrolimus 0,1%-zalf. Het is van groot belang de vaginale pelotes een aantal malen per week te blijven gebruiken. Als seksueel contact weer mogelijk is, kan dit het gebruik van de pelotes vervangen. Ondanks eerdergenoemde maatregelen treden geregeld opnieuw vergroeiingen op. Het gebruik van methotrexaat zou restenosering tot op zekere hoogte kunnen voorkomen.¹⁷ Aangezien erosieve vulvovaginale lichen planus frequent gepaard gaat met psychosexueel disfunctioneren, dient adequaat aandacht te worden besteed aan de mogelijkheden van psychologische en seksuologische hulpverlening.

CONCOMITANTE PATHOLOGIE

Vulvaire lichen planus is, in tegenstelling tot de cutane vorm, geassocieerd met andere auto-immuunaandoeningen, met name schildklierlijden.^{7,18}

Het eventuele nut van een screening op een infectie met het hepatitis C-virus wordt in de literatuur vooral genoemd in het kader van de orale vorm van lichen planus. Een dergelijke screening zou zinvol zijn bij uit Italië en Japan afkomstige personen. Bij Amerikaanse patiënten lijkt een dergelijke screening niet zinvol.¹⁹ Het screenen van vrouwen met genitale lichen planus op hepatitis B en C wordt in Engeland⁷ en Nederland (Van der Meijden, persoonlijke mededeling) als niet zinvol beschouwd.

GENITALE LICHEN PLANUS EN HET RISICO OP MALIGNITEIT

Over het verband tussen genitale lichen planus en het optreden van een plaveiselcelcarcinoom bestaat nog veel onduidelijkheid. Het risico op een maligniteit wordt in het algemeen als laag ingeschat. In een aantal caseseries worden percentages van 2-3% genoemd.^{6,7,20}

Om de vraag of vulvaire lichen planus als een pre-maligne aandoening moet worden beschouwd beter te kunnen beantwoorden, zijn robuuste prospectieve studies nodig met een voldoende lange follow-up. Dergelijke studies dienen tevens rekening te houden met de diverse risicofactoren voor het optreden van een plaveiselcelcarcinoom.²¹

In verband met het (waarschijnlijk) licht verhoogde risico op maligne ontaarding wordt geadviseerd om vrouwen (en mannen) met erosieve lichen planus – vooral diegenen met persisterende defecten – met enige regelmaat te controleren, bijvoorbeeld halfjaarlijks. Patiënten moeten worden geïnstrueerd in zelf-onderzoek (voor zover mogelijk), waarbij de partner een belangrijke rol kan spelen. Ze dienen heldere instructies te krijgen wat te doen als er veranderingen worden opgemerkt.

LITERATUUR

1. Black MM. Lichen planus and lichenoid disorders. In:

Champion RH, Burton JL, Ebeling FJG, eds. *Textbook of Dermatology* (pp. 1899-1916). Oxford: Blackwell, 1998.

- Akker ThW van den. Lichen planus, een door T-lymfocyten gemedieerde reactievorm van huid en slijmvliezen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1921-8.
- Moyal-Barracco M, Edwards L. *Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus*. *Dermatol Ther* 2004;17:38-46.
- Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanutto-Valentino MC, Ghiringello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol* 2000;143:1349-50.
- Ording Helgesen AL, Gjersvik P, Jepsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol* 2010;89:966-70.
- Santegoets LAM, Helmerhorst ThJM, Meijden WI van der. A retrospective study of 95 women with a clinical diagnosis of genital lichen planus. *J Lower Gen Tract Dis* 2010;14:323-8.
- Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:301-7.
- Clayton R, Chaudhry S, Ali I, Cooper S, Hodgson T, Wojnarowska F. Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin – converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition? *Clin Dermatol* 2009;35:384-7.
- McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosis and lichen planus. *Dermatol Ther* 2010;23:523-32.
- Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989;28:381-4.
- Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-6.
- Lotery H, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 Pt 2):1121-5.
- Mous HVH, Helmerhorst ThJM, Hollander JC den, Meijden WI van der. Vulvovaginale klachten, dyspareunie en orale mucosa-afwijkingen: erosieve lichen planus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:881-5.
- Vente C, Reich K, Rupperecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999;140:338-42.
- Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol* 2005;153:390-4.
- Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:52-6.
- Kortekangas-Savolainen O, Kiihholma P. Treatment of vulvo-vaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol* 2007;86:339-43.
- Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008;144:1432-5.
- Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-14.
- Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142:289-94.
- Ramos-e-Silva M, de-Moura-Castro Jacques C, Coelho da Silva Carneiro S. Premalignant nature of oral and vulval lichen planus: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:563-7.

SAMENVATTING

Genitale lichen planus komt veel minder vaak voor dan orale lichen planus, maar wordt waarschijnlijk ondergediagnosticeerd. Met name de erosieve vorm kan ernstige klachten geven, waaronder seksueel disfunctioneren. Bij de behandeling wordt in eerste instantie gebruikgemaakt van een ultrapotente corticosteroïd, doorgaans clobetasolpropionaat 0,05%-zalf. Zo nodig kan gebruik worden gemaakt van tacrolimus 0,1%-zalf of pimecrolimus 1%-crème. Bij vaginale adhesies kan digitale/chirurgische adhesiolyse worden uitgevoerd. Postoperatief dient van pelotes gebruik te worden gemaakt. Bij vrouwen en mannen bij wie genitale lichen planus wordt vermoed dient ter ondersteuning van de diagnose inspectie van het mondslijmvlies plaats te vinden. In verband met het (waarschijnlijk) licht verhoogde risico op maligne ontaarding dienen patiënten regelmatig, bijvoorbeeld halfjaarlijks, te worden gecontroleerd. Ook zelfonderzoek speelt een belangrijke rol.

TREFWOORDEN

erosieve lichen planus – vulvo-vaginaal-gingivaal syndroom – mondslijmvlies – ultrapotente corticosteroïd – calcineurineremmer – maligne ontaarding

SUMMARY

Genital lichen planus occurs much less often than oral lichen planus, but underdiagnosis seems a problem. The erosive form of genital lichen planus can cause serious complaints, including sexual dysfunction. In treating genital lichen planus ultrapotent corticosteroids are the first choice treatment (e.g. clobetasol propionate 0,05% ointment). If necessary tacrolimus 0,1% ointment or pimecrolimus 1% cream may be used. In case of vaginal adhesions, digital/surgical adhesiolysis can be performed. It is crucial to start with the postoperative use of vaginal pelotes as soon as possible. In women and men with suspected genital lichen planus, it is important, in order to corroborate the diagnosis, to examine the oral mucosa. Since there probably is a slightly increased risk of malignant degeneration, patients should be followed up regularly (e.g. every six months). Self examination also plays an important role.

KEYWORDS

erosive lichen planus – vulvo-vaginal-gingival syndrome – oral mucosa – ultrapotent corticosteroid – calcineurin inhibitor – malignant degeneration

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Diagnostische en therapeutische aspecten van lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies

E.H. van der Meij,¹ K.P. Schepman,² J.G.A.M. de Visscher³

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

² Kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:
Dr. E.H. van der Meij
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
Medisch Centrum Leeuwarden
Postbus 888
8901 BR Leeuwarden
Telefoon: 058-286 6996
Fax: 058-286 6997
E-mail: erik.van.der.meij@znb.nl

INLEIDING

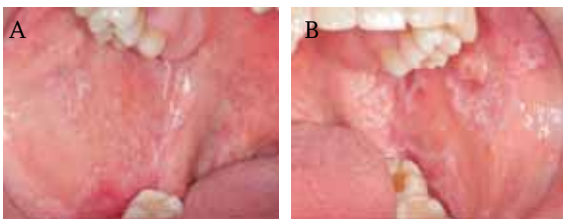
In de dermatologische praktijk is lichen planus een veel voorkomende aandoening. Bij iedere patiënt met lichen planus van de huid zal eveneens aandacht worden besteed aan eventuele orale en/of genitale manifestaties van lichen planus. Diverse witte of deels witte afwijkingen van het mondslijmvlies kunnen gelijkenis vertonen met lichen planus waardoor de diagnose orale lichen planus (OLP) niet altijd eenvoudig te stellen is (tabel 1). Daarnaast bestaat nog steeds onduidelijkheid over het mogelijk premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies. Of een patiënt met OLP al dan niet geïnformeerd dient te worden over deze mogelijk verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligniteit blijft voorsnog discutabel. In dit artikel zullen voornoemde aspecten besproken worden.

Afwijking	Meest belangrijke diagnostische criterium
Aspirin burn	Anamnese vermeldt lokale applicatie van aspirine
Discoïde lupus erythematodes	Cirumscripte laesie met centraal erytheem, radiaire witte lijntjes
'Frictional lesion'	Aanwezigheid van mechanische irritatie (bijv. excessieve poetsgewoonte)
Hairy leukoplakia	Bilateraal tongranden; histopathologie (incl. EBV), hiv-serologie
Leukoedeem	Bilateraal wangmucosa; verdwijnt bij rek; raciaal
Leukoplakie	Witte afwijking niet als enig andere afwijking als hier beschreven te karakteriseren
Linea alba	Klinisch aspect; op lijn van occlusie op wangslimvlies
Morsicatio	Irregulaire vlokkerige witte afwijking met onregelmatige contour; wang-/lipbijten
Papilloom	Klinisch aspect; histopathologie
Pseudomembraneuze candidosis	Klinisch aspect; afschraapbaar; vaak symmetrisch voorkomen
Syphilis (2de st.'mucous patches')	Aantonen T. pallidum; serologie
White sponge nevus	Familiair voorkomen; klinisch aspect; symmetrisch voorkomen

Tabel 1. De meest voorkomende witte afwijkingen van het mondslijmvlies.¹³

KLINISCH BEELD

OLP wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van per definitie bilateraal voorkomende, multipele, min of meer symmetrische veranderingen van het mondslijmvlies. Deze slijmvliesveranderingen worden veelal gekenmerkt door fijne, witte, licht verheven lijntjes (striae van Wickham), de zogenaamde reticulaire vorm (figuur 1). Daarnaast kan OLP in een erosieve/ulceratieve vorm (figuur 2), plaquevorm en zeldzame bulleuze vorm voorkomen. De diverse vormen kunnen bij dezelfde patiënt gelijktijdig voorkomen en variëren in de tijd. De klinische aspecten van OLP met simultane genitale en/of cutane manifestaties verschillen niet van OLP zonder afwijkingen elders.¹



Figuur 1a. Reticulaire lichen planus van het rechter wangslimvlies.
Figuur 1b. Idem, andere zijde.



Figuur 2. Erosieve lichen planus van de gingiva en alveolaire mucosa.

Voorkeurslokalisaties van OLP zijn het wangslimvlies, de gingiva, het dorsum van de tong, de tongranden en het lippenrood van de onderlip. OLP wordt zelden tot nooit gezien op het palatum en in de mondbodem.

De reticulaire vorm veroorzaakt meestal geen klachten. Klachten, bestaande uit pijn en een irriterend, branderig gevoel, komen vooral voor bij de erosieve/ulceratieve vorm. Het klachtenpatroon verloopt meestal met remissies en exacerbaties.

Niet zelden wordt de clinicus geconfronteerd met afwijkingen van het mondslijmvlies die klinisch lijken op OLP, maar waarbij voornoemde klassieke kenmerken minder uitgesproken aanwezig zijn, of met afwijkingen die niet te onderscheiden zijn van OLP, maar die een duidelijke oorzaak hebben. In dergelijke situaties wordt gesproken van orale lichenoid laesies (OLL's). Er worden vier typen OLL's onderscheiden, te weten 1) OLL's ten gevolge van contact met tandheelkundig restauratiemateriaal (orale lichenoid contactlaesies), meestal betreft het amalgaamgeassocieerde OLL's, 2) geneesmiddelengerelateerde OLL's, 3) OLL's bij graft versus host disease (GVHD) en 4) niet-geclassificeerde OLL's. Niet-geclassificeerde OLL's betreffen bijvoorbeeld erythemateuze veranderingen van de gingiva

zonder tekenen van 'klassieke' OLP elders van het mondslijmvlies.²

Morfologisch gezien zijn orale lichenoid contactlaesies niet te onderscheiden van OLP. Het enige onderscheidende kenmerk is de directe topografische relatie van de slijmvliesafwijking met het mogelijk veroorzakende restauratiemateriaal. Orale lichenoid laesies worden daarom vooral gezien op de tongranden en het wangslimvlies waar er sprake is van direct contact tussen de mucosa en het restauratiemateriaal (figuur 3).³



Figuur 3a. Lichenoid contactlaesie van de linker tongrand veroorzaakt door de amalgaamrestauraties in de achterste drie kiezen van de onderkaak.

Figuur 3b. Lichenoid contactlaesie van het wangslimvlies bij dezelfde patiënt veroorzaakt door de amalgaamrestauratie aan de buccale zijde van de achterste kies.

In tegenstelling tot lichenoid geneesmiddelenreacties van de huid komen deze in de mond zelden voor. Er zijn geen duidelijke klinische kenmerken die orale lichenoid geneesmiddelenreacties betrouwbaar kunnen onderscheiden van OLP en andere OLL's. Lichenoid geneesmiddelenreacties kunnen zich op ieder moment manifesteren, zelfs jaren na aanvang van de toediening van een geneesmiddel. De enige betrouwbare methode om een orale lichenoid geneesmiddelenreactie te diagnosticeren is het vaststellen dat de slijmvliesaanandoening verbetert na het staken van het middel en weer recidiveert nadat opnieuw met het gebruik van het middel is gestart. Omdat dit in de praktijk meestal niet haalbaar is en zelfs gevaarlijk kan zijn, blijft de diagnostiek van orale lichenoid geneesmiddelenreacties problematisch. Bij sterke verdenking op een lichenoid geneesmiddelenreactie dient het staken van het verdachte geneesmiddel slechts overwogen te worden indien een goed alternatief middel voorhanden is.⁴

GVHD is de belangrijkste complicatie bij patiënten die een allogene hematopoëtische stamcel- of beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Acute GVHD doet zich de eerste honderd dagen na transplantatie voor, vanaf dag honderd wordt gesproken van chronische GVHD. Het klinisch beeld van OLL-GVHD onderscheidt zich niet van OLP. Het voorkomen van op OLP gelijkende mondslijmvliesveranderingen bij een patiënt die een allogene stamcel- of beenmergtransplantatie heeft ondergaan, maakt het stellen van de diagnose OLL-GVHD meestal eenvoudig.

DIAGNOSTIEK

Speciële anamnese

Bij de speciële anamnese dient gevraagd te worden naar klachten van het mondslijmvlies, de huid en/of

de genitaliën. Daarnaast wordt aandacht besteed aan mogelijke etiologische factoren, zoals de aanwezigheid van een auto-immuunaandoening, geneesmiddelengebruik en allergieën.

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek van de mondholte dienen partiële of volledige gebitsprothesen uitgenomen te worden. Alleen dan kan het gehele mondslijmvlies nauwkeurig worden geïnspecteerd. Bij het onderzoek kan het beste gebruik worden gemaakt van twee tandheelkundige spiegeltjes of houten mondspatels. Om een goed onderzoek van de tong uit te kunnen voeren, moet de patiënt worden gevraagd de tong uit te steken. De onderzoeker kan met behulp van een gaasje de tongpunt vasthouden, waarna de patiënt wordt gevraagd de tong te ontspannen. Op deze wijze kan goede inspectie van de tongrug, de tongranden en ten dele ook van de mondbodem plaatsvinden.⁵

Histopathologisch onderzoek

In veel gevallen kan de diagnose OLP op grond van het klinisch beeld worden gesteld en kan een biopsie achterwege blijven. Wanneer het klinisch beeld niet of minder karakteristiek is en er sprake lijkt van een OLL, dient bij afwezigheid van etiologische factoren zoals een topografische relatie met amalgaam, geneesmiddelengebruik of GVHD, erytroleukoplakie in de differentiële diagnose te worden overwogen. In een dergelijke situatie is het aan te bevelen wel een biopsie te verrichten. Niet zozeer om een onderscheid te maken tussen OLP en een OLL, maar veeleer om epitheeldysplasie of zelfs een invasief plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten.⁶ De door de WHO in 1978 opgestelde histopathologische criteria voor OLP worden vooralsnog beschouwd als de 'gouden standaard'.⁷ Deze criteria vertonen echter slechts beperkte inter- en intraobserver overeenstemming.⁸ Het stellen van de histopathologische diagnose OLP is derhalve veelal subjectief en onvoldoende reproduceerbaar. De diagnose OLP kan daarom niet worden gesteld op alleen het histopathologische beeld, het klinisch aspect is ook van belang. Het betreft dus een klinisch-pathologische diagnose.

De in 1985 door Krutchkoff en Eisenberg geïntroduceerde term 'lichenoïde dysplasie' beschrijft de aanwezigheid van lichen-planusachtige kenmerken in dysplastisch epitheel.⁹ Het is van belang om zich te realiseren dat het hier niet gaat om de aanwezigheid van epitheeldysplasie bij OLP. De aanwezigheid van epitheeldysplasie sluit immers de diagnose OLP uit. In een dergelijke situatie dient de term erytroleukoplakie voor de klinische afwijking te worden gehanteerd. De term 'lichenoïde dysplasie' is zowel voor de clinicus als voor de patholoog verwarrend en dient daarom te worden vermeden.

Immunofluorescentie onderzoek

De rol van direct immunofluorescentie onderzoek (DIF) is beperkt. DIF kan behulpzaam zijn wanneer differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan vesiculobulleuze afwijkingen zoals pemphigus vulgaris,

slijmvliespemfigoïd of *linear IgA disease*.¹⁰ DIF toont bij OLP het beeld van een lineair patroon van positieve fluorescentie met antifibrinogeen ter hoogte van de basaalmembraan. Studies naar indirect immunofluorescentieonderzoek laten geen toegevoegde waarde zien bij de diagnostiek van OLP.

Allergologisch onderzoek

De toegevoegde waarde van allergologisch onderzoek bij de diagnostiek van amalgaamgeassocieerde OLL's (orale lichenoid contactlaesies) is op zijn minst controversieel. Er zijn diverse studies verschenen waarbij onderzocht werd of epicutane tests een voorspellende waarde hebben voor verbetering van de slijmvliesafwijkingen na vervanging van het amalgaam. Deze voorspellende waarde varieert sterk in de diverse onderzoeken.¹¹ Over het algemeen geeft de directe anatomische relatie tussen de restauratie en de laesie nog het meeste houvast om van een goed resultaat van de vervanging uit te gaan, echter ook hier is verdwijning van de laesie niet gegarandeerd.

BEHANDELING

De indicatiestelling voor behandeling van OLP en OLL's wordt bepaald door het al dan niet aanwezig zijn van klachten. Bij OLL's zal in eerste instantie getracht worden de mogelijke oorzaak te elimineren. Gedacht kan worden aan het vervangen van een amalgaamrestauratie door composiet bij verdenking op een orale lichenoid contactlaesie of het stopzetten van medicatie in het geval van een mogelijke geneesmiddelengerelateerde OLL. Asymptomatische OLP en OLL's behoeven geen behandeling. Wel dient door de tandarts aandacht te worden besteed aan factoren die het mondslijmvlies gemakkelijk kunnen irriteren zoals ruwe tandheelkundige restauraties en slecht zittende gebitsprothesen. Daarnaast is het optimaliseren van een goede mondhygiëne belangrijk, voornamelijk bij patiënten met tandvleesmanifestaties van OLP of OLL's. Ter palliatie van de klachten bij OLP en OLL's is het eerste middel van keuze een corticosteroid. Vanwege de beperkte bijwerkingen zal meestal gestart worden met een middel dat lokaal kan worden toegediend in de vorm van een mondzalf of spoeldrank. Bij beperkte laesies kan gekozen worden voor een mondzalf. Nadat het mondslijmvlies ter plaatse wordt gedroogd met een gaas of schone zakdoek kan de mondzalf worden aangebracht. Om de mondzalf goed te laten inwerken mag er aansluitend een half uur niet gegeten of gedronken worden. Spoeldranken worden toegepast bij multipele, diffuse laesies of bij patiënten die moeite hebben met het lokaal appliceren van een mondzalf. Alle lokale corticosteroiden dienen kortdurend, meestal enkele weken, meerdere malen per dag gebruikt te worden. Bij langduriger gebruik bestaat een grote kans op het ontwikkelen van een secundaire, meestal pseudomembraneuze, candida-infectie. Sommige auteurs adviseren het gebruik van lokale corticosteroiden in de mondholte altijd te combineren met

een antimycoticum. Bij therapieresistente OLP en OLL's of in situaties waarbij naast de mondholte ook de huid, de genitaliën en de oesofagus zijn aangedaan kan gekozen worden voor systemische behandeling met een corticosteroïd. Na een stootkuur prednison (80 mg gedurende 5 tot 10 dagen) kan de behandeling worden voortgezet met lokale corticosteroïden. De potentere immunosuppressiva en immunomodulerende middelen ciclosporine, tacrolimus en pimecrolimus worden beschouwd als middelen van tweede keuze bij de lokale symptomatische behandeling van OLP en OLL's. Deze middelen kunnen worden voorgeschreven indien met de lokale en/of systemische corticosteroïden niet het gewenste resultaat wordt bereikt.

PROGNOSE EN FOLLOW-UP

Al enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het mogelijke premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies. Enkele tientallen klinisch-pathologische follow-upstudies, het merendeel van retrospectieve aard, beschrijven een maligne transformatiepercentage van gemiddeld 0,4% op jaarbasis.¹² Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in deze follow-upstudies maakt vergelijking slechts tot op zekere hoogte mogelijk. In het merendeel van deze studies wordt geen onderscheid gemaakt tussen OLP en OLL's. Daarnaast dient men zich te realiseren dat het hier veelal om geselecteerde patiëntenpopulaties gaat afkomstig uit verwijzingsklinieken.

Hoewel maligne ontaarding bij alle vormen van OLP beschreven is, inclusief de reticulaire vorm, bestaat de indruk dat ontaarding vaker voorkomt bij de minder klassiek uitgesproken vormen van OLP, te weten de OLL's (figuur 4). Daarnaast is het ontstaan van een maligniteit niet beperkt tot de plaats waar de klinisch zichtbare slijmvliesverandering aanwezig is. In het verleden werd daarom de term 'pre-maligne conditie' geïntroduceerd in plaats van 'pre-maligne laesie'. Sinds een in 2005 gehouden WHO-workshop is deze terminologie verlaten en spreekt men van een 'potentieel maligne aandoening'.¹³



Figuur 4a. Patiënte is bekend met OLL's van het wanglijmvlies beiderzijds, hier getoond het rechter wanglijmvlies.

Figuur 4b. Na enkele jaren ontwikkelt zich een plaveiselcelcarcinoom in het linker wanglijmvlies.

Hoewel de kans op maligne ontaarding beperkt is, lijkt het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren. In het huidige internettijdperk zijn patiënten tegenwoordig goed in staat zichzelf te

informeren. Hierbij is het voor de patiënt ondoenlijk om een onderscheid te maken tussen OLP en OLL. Bij achterwege laten van deze informatie kunnen in de toekomst, zeker wanneer maligne ontaarding daadwerkelijk optreedt, problemen ontstaan.⁵ Er bestaan geen technieken en behandelingen die maligne ontaarding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Ook zijn er geen studies verricht waarbij de effectiviteit van frequente controles is onderzocht. Toch lijkt het verstandig, conform de huidige tendens in de literatuur, patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. Bij regelmatige jaarlijkse tandheelkundige onderzoeken kunnen de controles verantwoord in de tandheelkundige praktijk plaatsvinden.⁵ Bij patiënt en verwijzer moet benadrukt worden dat bij veranderd klinisch aspect, klachten en/of twijfel laagdrempelige terugverwijzing naar de specialist mogelijk is.

LITERATUUR

1. Waal I van der, Kwast WAM van der, Wal JE van der. Pathologie van de mondholte. Klinische, röntgenologische, histopathologische en therapeutische aspecten van de meest voorkomende aandoeningen in de mond. Bohn Stafleu van Loghum, vierde herziene druk, 2003.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(suppl 1):S25.e1-S25.e12).
3. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
4. McCartan BE, Mc Creary CE, Healy CM. Studies of drug-induced lichenoid reactions: criteria for case selection. *Oral Dis* 2003;9:163-4.
5. Baart JA, Waal I van der. Mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie. Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
6. Waal I van der. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2009;14:E310-4.
7. WHO collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
8. Meij EH van der, Reibel J, Slootweg PJ, Wal JE van der, Jong WF de, Waal I van der. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:274-7.
9. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:308-15.
10. Anuradha Ch, Malathi N, Anandan S, Magesh K. Current concepts of immunofluorescence in oral mucocutaneous diseases. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:261-6.

11. Laeijendecker R. *Oral lichen planus*. Academisch proefschrift, 2005.
12. Meij EH van der. *The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A clinicopathological study*. Academisch proefschrift, 2002.
13. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal I van der. *Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa*. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.

DANKWOORD

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

SAMENVATTING

Bij patiënten met lichen planus van de huid is niet zelden gelijktijdig of op een ander moment het mondslijmvlies betrokken bij de aandoening. De diagnostiek van orale lichen planus (OLP) wordt vaak bemoeilijkt omdat de clinicus geconfronteerd kan worden met afwijkingen van het mondslijmvlies die klinisch lijken op OLP, maar waarbij de klassieke kenmerken minder uitgesproken aanwezig zijn, of met afwijkingen die niet te onderscheiden zijn van OLP, maar die een duidelijke oorzaak hebben. In dergelijke situaties wordt gesproken van orale lichenoid laesies (OLL's). Naast het elimineren van een eventuele oorzaak bij OLL's is de behandeling van OLP en OLL's beperkt tot symptomatische behandeling met lokale en/of systemische corticosteroiden.

Maligne ontanding is bij alle vormen van OLP beschreven, inclusief de reticulair vorm. De indruk bestaat dat ontanding vaker voorkomt bij de minder klassiek uitgesproken vormen van OLP, te weten de OLL's. Hoewel de kans op maligne ontanding beperkt is, is het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren. Er bestaan geen methoden die maligne ontanding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Ook zijn er geen studies verricht waarbij de effectiviteit van frequente controles is onderzocht. Toch lijkt het verstandig, conform de huidige tendens in de literatuur, patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. De controles kunnen verantwoord in de tandheelkundige praktijk plaatsvinden.

TREFWOORDEN

behandeling – diagnostiek – lichen planus – lichenoid afwijkingen – mondslijmvlies

SUMMARY

Patients with cutaneous lichen planus are often affected with oral manifestations of the disease, either simultaneously or at a later moment in time. The diagnosis of oral lichen planus (OLP) may be difficult in oral lesions which resemble OLP, but lack the most characteristic clinical features of OLP, or in lesions with all clinical features of OLP but with a clear aetiology. Those lesions are classified as oral lichenoid lesions (OLL's). Beside elimination of the suspected precipitant in patients with OLL's, the treatment of OLP and OLL's is limited to symptomatic treatment with topical and/or systemic corticosteroids.

Although malignant transformation of OLP has been described in all subtypes, including the reticular one, development of a malignancy probably most often occurs in the clinically less typical cases, being the OLL's. Although the malignant transformation rate is probably low, the patient should be informed about this aspect. There is no known method to predict or prevent malignant transformation. No studies examining the efficacy of frequent follow-up visits are known. Nevertheless, in recent literature follow-up visits at least once a year are recommended for OLP and OLL's. These follow-up visits may be performed in a general dental practice.

KEYWORDS

diagnostics – oral lichen planus – oral lichenoid lesion – oral mucosa – treatment

GEMELDE (FINANCIELE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Is het meten van de behandeltevredenheid de achilleshiel van een medische richtlijn?

M.J. van Gestel

Voorzitter Stichting Lichen Sclerosus

Correspondentieadres:

Drs. M.J. van Gestel

E-mail: bestuur@lichensclerosus.nl

ONTWIKKELINGEN RONDOM PATIËNTEN-INBRENG IN MEDISCHE RICHTLIJNEN

Bij de totstandkoming van een medische richtlijn dienen normen in acht genomen te worden. Deze normen worden in belangrijke mate bepaald door de Richtlijn voor Richtlijnen van de Regieraad Kwaliteit van Zorg.¹

Deze norm is door een tweetal gremia recentelijk onafhankelijk van elkaar getoetst.

Uit onderzoek van Zuidgeest (2011) van de Universiteit van Tilburg is aangetoond dat wanneer de Richtlijn voor Richtlijnen meetbare criteria voorschrijft, dit een positief effect zal hebben op de kwaliteit van zorg.² Tevens heeft het instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG) in mei 2011 het rapport *Variatie in richtlijnen, wat is het probleem?* gepubliceerd.³ Van dit rapport zijn 62 richtlijnen geanalyseerd. De opdracht was gegeven door VWS om inzicht te verkrijgen in de mate waarin de Richtlijn voor Richtlijnen wordt nageleefd. Hierbij waren belangrijke speerpunten: patiëntenperspectief, doelmatigheid, gebruikersinbreng, kennishiaten en samenwerkingsafspraken. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de geanalyseerde richtlijnen laag scoren op de onderwerpen patiënteninbreng, gebruikersinbreng en samenwerkingsafspraken. De deelaspecten die bijzonder laag scoren zijn:

– Nagaan perspectief en de voorkeuren van patiënten

- Zichtbare gebruikmaking patiëntenparticipatie gedurende de ontwikkelingfase van een richtlijn
- Zichtbaarheid patiënteninbreng rondom behandeltevredenheid in de richtlijn
- Aandacht voor de toegankelijkheid van de richtlijn voor patiënten
- Onderhoud van richtlijnen

Op basis van deze bovengenoemde uitkomsten van iBMG heeft de Regieraad bepleit dat er meer mogelijkheden moeten komen om de inbreng van patiënten en gebruikers in te bedden in de ontwikkeling en het onderhoud van richtlijnen. Veelal is onduidelijk wat er met de inbreng van patiënten is gebeurd. Explicitering is hier op zijn plaats. Om het algemeen beleid rondom de totstandkoming van medische richtlijnen te verbeteren, met name op bovengenoemde gebieden, is het ZonMw-project HARING (Handboek Richtlijnontwikkeling in de Nederlandse Gezondheidszorg) geïnitieerd.

HET VOORLAND: DE RICHTLIJN PSORIASIS

Er zijn nu al de eerste positieve ontwikkelingen waarneembaar. De richtlijn Psoriasis werd op 14 september 2011 geaccordeerd tijdens de Algemene Ledenvergadering van de NVDV.⁴ In deze richtlijn is een belangrijke kentering zichtbaar. Vanaf pagina 168 is een apart hoofdstuk gewijd aan het patiëntenperspectief, met name gericht op kwaliteit van leven, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid. In dit hoofdstuk geven meer dan tweeduizend(!) psoriasispatiënten hun behandelvoorkeuren weer. Door het meten van kwaliteit van leven en behandeltevredenheid wordt er in het onderzoek van Zuidgeest aangetoond dat de organisaties die werkelijk betrokken zijn hun (langdurige) zorg en dienstverlening daadwerkelijk verbeteren. En er is meer.

Lichen Sclerosus

Supportgroep & Stichting Lichen Sclerosus



Op basis van in de literatuur beschikbare gegevens en advisering door de afdeling Medische Psychologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam werd de groep 'tevreden' patiënten gedefinieerd als de groep patiënten met de scores 4 en 5 en werd de groep 'ontevreden' patiënten gedefinieerd als de groep patiënten met score 1, met andere woorden patiënten die zeer duidelijk ontevreden waren.⁶ Om deze scores te interpreteren werd vervolgens een norm gesteld welke deels is afgeleid van beschikbare literatuur, en deels is vastgesteld op basis van redelijkheid en haalbaarheid en advisering vanuit voornoemde afdeling Medische Psychologie van het AMC.⁷ De tentatieve normscores werden gesteld op 67% voor de groep 'tevreden' en op 5% voor de groep 'ontevreden', dat wil zeggen: het percentage patiënten dat 'tevreden' scoort dient minimaal 67% te zijn, het percentage patiënten dat 'ontevreden' scoort dient maximaal 5% te zijn. Anders gezegd betekent dit dat minimaal twee op de drie patiënten tevreden dienen te zijn en dat maximaal één op de twintig patiënten (duidelijk) ontevreden dient te zijn. De werkgroep Psoriasis beschouwt deze normscores vooralsnog als relatief 'streng'. Deze normscores nodigen uit tot nadere onderbouwing en tot nader overleg over redelijkheid en haalbaarheid. Wanneer deze normen worden gerelateerd aan de uitkomsten van het onderzoek waaraan ruim tweeduizend psoriasispatiënten hebben meegewerkt, dan is een geweldig voorland zichtbaar, waarin kwaliteit van leven, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid van patiënten meetbaar zijn geworden. In de richtlijn Psoriasis zijn op basis van bovengenoemde normen conclusies en aanbevelingen weergegeven die een belangrijke basis vormen om de knelpunten uit het rapport Variatie in richtlijnen, wat is het probleem? te adresseren. Dit een geweldige prestatie!

PATIËNTENPERSPECTIEF IN DE RICHTLIJN LICHEN SCLEROSUS

In navolging op de richtlijn Psoriasis heeft het Ministerie van VWS in 2009 de patiëntenorganisatie Stichting Lichen Sclerosus een aanzienlijke subsidie gegeven om samen met het AMC⁸ het patiëntperspectief nader vorm te geven, met name in het kader van de op handen zijnde LS-richtlijn. Hierbij zullen, naar analogie van de richtlijn Psoriasis, kwaliteit van leven, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid van LS-patiënten meetbaar gemaakt worden. Voordat dit mogelijk is, is op basis van de in september 2011 gehouden patiënt-focusgroeps gesprekken een gestandaardiseerde behandeltevredenheidsvragenlijst door het AMC ontwikkeld voor lichen. Op dit moment ligt deze behandeltevredenheidsvragenlijst ter beoordeling bij de NVDV-richtlijnwerkgroep, om vervolgens begin 2012 uitgezet te worden bij circa duizend lichen-sclerosuspatiënten. De uitkomsten van dit onderzoek geven een meetbaar inzicht in kwaliteit van leven, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid en zullen in de richtlijn Lichen Sclerosus worden



Uitreiking Dr. Willem van der Meijden VulvAward 2011.

opgenomen.

Daarnaast worden, via een separaat traject, deze uitkomsten ingebed in de opleidingen van artsen. Via de eerder genoemde VWS-subsidie wordt door de afdeling Gynaecologie van het St Radboud een opleidingsmodule voor artsen ontwikkeld over vulvaire ziektebeelden. Deze module komt eind 2012 beschikbaar voor de praktijk.

HOE VERDER TEN AANZIEN VAN HET PATIËNTENPERSPECTIEF ?

Naar verwachting zal de richtlijn Lichen Sclerosus medio 2012 geëffectueerd worden, met incorporatie van het patiëntenperspectief dat door het AMC op basis van de focusgroepen is ontwikkeld en gemeent. Om ervoor zorg te dragen dat er geen statische situatie ontstaat, heeft de stichting Lichen Sclerosus ervoor gekozen om, op basis van de AMC-criteria, jaarlijks de behandeltevredenheid te meten. Deze zal per vulvapoli worden bepaald, op basis van de eerder genoemde 'tevreden'score van *minimaal* 67% en 'ontevreden'score van *maximaal* 5%.

Jaarlijks wordt op de laatste zaterdag van oktober de Dr. Willem van der Meijden VulvAward uitgereikt aan de best presterende vulvapoli⁹ van Nederland. Op 29 oktober 2011 heeft de Reinier de Graaf groep¹⁰, als best presterende van de circa dertig vulvapoli's in Nederland, deze award in ontvangst mogen nemen. Hun Voorburgse vulvasprekeur kwam het beste uit de bus in het jaarlijkse rapport dat werd samengesteld aan de hand van bijna negenhonderd stemmen van leden van de Stichting Lichen Sclerosus.

Hierdoor borgen wij als patiëntenorganisatie enerzijds het perspectief en de voorkeuren van patiënten en anderzijds de behandeltevredenheid. Deze jaarlijkse uitkomst kan vervolgens weer dienen tot de zichtbaarheid van de patiënteninbreng, onderhoud van de richtlijn Lichen Sclerosus en kan impulsen bieden tot verdere verbetering van de zorg.

Voor nieuwe richtlijnen waarin het patiëntenperspectief onvoldoende tot uitdrukking wordt gebracht, ziet het er in de toekomst somber uit.

De wens voor een meetbaar patiëntenperspectief en behandeltevredenheid binnen een medische richtlijn blijft onverkort van kracht. Het Tilburgse onderzoek van Zuidgeest geeft duidelijk aan dat het meten van het patiëntenperspectief een positief effect heeft.¹¹ De financiële middelen die de rijksoverheid hiervoor ter beschikking stelt zijn onvoldoende om deze zeer kostbare trajecten te initiëren en te onderhouden en een oplossing is nog niet voorhanden.

Wij zijn buitengewoon benieuwd naar de uitkomsten van het ZonMw-project HARING en hoe deze de patiënteninbreng binnen medische richtlijnen beoogt te verbeteren. Het meten van de behandeltevredenheid en de borging van het patiëntenperspectief zou wel eens de achilleshiel kunnen vormen van toekomstige medische richtlijnen!

LITERATUUR EN NOTEN

1. http://www.regieraad.nl/fileadmin/www.regieraad.nl/publiek/Downloads/Gericht_op_richtlijnen/Richtlijn_voor_Richtlijnen_herziene_versie.pdf
2. Zuidgeest, M. (2011) Titel proefschrift: *Measuring and improving the quality of care from the health-care user perspective: the Consumer Quality Index*. Promotores: prof. dr. Diana M.J. Delnoij en Gert P. Westert, co-promotores: dr. K.G. Luijkx en dr. J.J.D.J.M. Rademakers
3. http://www.regieraad.nl/fileadmin/www.regieraad.nl/publiek/Downloads/Gericht_op_richtlijnen/rapport_Variatie_in_richtlijnen.pdf
4. http://www.huidarts.info/documents/uploaded_file.aspx?id=554
5. Van het totaal aantal aangeschreven patiënten (N=4870) voldeden 81 patiënten niet aan de inclusiecriteria of waren niet in staat de vragenlijst te beantwoorden. In totaal konden 2070 patiënten worden geïncorporeerd (respons rate: 56%).
6. Zodoende werden de scores 2 en 3 niet betrokken in deze analyse. Om de leesbaarheid van de resultaten van het onderzoek te vergemakkelijken werd besloten de gegevens van de groepen 'tevreden' en 'ontevreden' te presenteren in percentages.
7. Hendriks AAJ (2001) *Handvatten voor het proces van verbeteringen van de zorg*.
8. <http://www.stichtingaquamarijn.nl>
9. <http://www.vulvapati.nl/adressen.html>
10. <http://www.rdgg.nl/index.php?id=5145>
11. Het Tilburgse onderzoek toont in paragraaf 8.5, pagina 181 tevens aan dat organisaties die benedengemiddeld presteerden bij het eerste meetmoment verbeterden meer bij het tweede meetmoment vergeleken met organisatie die al redelijk goed presteerden.

SAMENVATTING

De totstandkoming van een medische richtlijn is met veel omzichtigheid bekleed. In belangrijke mate wordt dit proces bepaald door de Richtlijn voor Richtlijnen van de Regieraad Kwaliteit van Zorg. Uit een in 2011 gehouden evaluatie van 62 recent verschenen medische richtlijnen blijkt dat er nog veel aandacht moet worden besteed aan het onderdeel patiëntenperspectief. Het feit dat deze aandachtspunten steeds meer aandacht krijgen, is een positieve ontwikkeling. Recent uitgevoerd onderzoek heeft uitgewezen dat het meten van kwaliteit van zorg en behandeltevredenheid vanuit een patiëntenperspectief bijdraagt aan het daadwerkelijk verbeteren van de zorg. Dit artikel probeert inzicht te verschaffen in (1) hoe het patiëntperspectief is geïncorporeerd in de richtlijn Lichen Sclerosus, (2) hoe het bijdraagt aan een betere kwaliteit van zorg en (3) geeft een kort inzicht in de nabije onzekere toekomst en ons voorland.

TREFWOORDEN

medische richtlijn – lichen sclerosus – patiëntenperspectief

SUMMARY

In the process of developing a medical guideline due care is taken within the standard setting process. This process is determined by the 'richtlijn voor richtlijnen' approach of the Regieraad Kwaliteit van Zorg, funded by the Dutch government. An evaluation of 62 recent medical guidelines (2011) has found deficiencies in the standard setting process with regards to the patient perspective. Addressing this deficiency is taking place, which is a positive change. Recent research has shown that measuring the quality of care and treatment satisfaction from a patient perspective, will contribute to a better overall quality of care in daily practice. This article tries to give an insight in (1) how the patient perspective is incorporated in the lichen sclerosus guideline, (2) how the guideline tries to contribute to a better quality of care and (3) presents a brief outlook into an unclear future, with a glimpse of silver lining due to the ZonMw HARING project.

KEYWORDS

medical guideline – lichen sclerosus – patient perspective

INTERVIEW

‘Aquatische dermatologie is een interessant en groeiend gebied’

E.van Laar

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

Emma van Laar

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Dermatoloog/fleboloog Menno Gaastra werkt bij Centrum Oosterwal, een gespecialiseerd zelfstandig behandelcentrum op het gebied van dermatologie en flebologie in Alkmaar. Gaastra's passie is duiken en die hobby vindt ook zijn weg in zijn werk. Hier vertelt hij over de aquatische dermatologie en zijn werk in Centrum Oosterwal.

‘Ik wilde al van jongs af aan dokter worden’, vertelt Menno Gaastra. ‘Het hielp dat mijn stiefvader Flip Oosterwal is, de oprichter van Flebologisch Centrum Oosterwal. Ik heb het vak dan ook met de papepel ingegoten gekregen. Ik heb geneeskunde gestudeerd aan de VU en daar ook de opleiding dermatologie doorlopen. De dermatologie heeft me altijd aangesproken doordat het een mooie combinatie is tussen de voor eenieder belangrijke buitenkant, de psychologische kant die erbij komt kijken en de grote diversiteit van toepasbare vaardigheden. Tijdens mijn studie vond ik zowel interne geneeskunde als dermatologie leuk. Na het laatste examen van de geneeskundestudie kon ik direct beginnen aan de opleiding interne, maar ik heb toch gekozen voor de dermatologie. De opleiding in het VUmc was geweldig, we hadden een leuke en hechte groep van assistenten.’

CENTRUM OOSTERWAL

In 1989 richtte dermatoloog/fleboloog Flip Oosterwal het Flebologisch Centrum Oosterwal op. ‘Hij wilde hoogwaardige zorg leveren waarbij de patiënt centraal stond, iets wat toentertijd nog niet vanzelfsprekend was. In de jaren negentig werd het aanbod van het centrum uitgebreid met dermatologie en chirurgie. Het was eigenlijk vanzelfsprekend dat ik



WIE IS MENNO GAASTRA?

- Geboren op 19 januari 1964 te Alkmaar
- Studeerde geneeskunde aan de VU in Amsterdam
- Startte in 1994 met de opleiding dermatologie aan het VU medisch centrum te Amsterdam
- Is sinds het afronden van zijn opleiding (1999) werkzaam bij Centrum Oosterwal te Alkmaar
- Heeft als speciale aandachtsgebieden: dermatologie, flebologie, oncologie, duikgeneeskunde en aquatische dermatologie
- Is een enthousiast sportduiker
- Is bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Duikgeneeskunde, medisch directeur Nederland van DAN Europe en lid van verschillende duikgeneeskunde verenigingen
- Schrijft maandelijks een medische column in het blad *DUIKEN*
- Is auteur van het boek *Hoe blijf ik gezond in de diepte*, waarin duikmedische problemen worden behandeld
- Is mede-eigenaar van Elite Divecenter in Amsterdam

na mijn opleiding bij het centrum zou gaan werken', zegt Gaastra.

Er zijn niet alleen banden met de oprichter van het centrum. Ook twee broers van Gaastra werken er. 'In de afgelopen jaren hebben we samen een groot aantal veranderingen doorgevoerd. Er zijn continu modernere technieken geïmplementeerd, de organisatie is professioneler geworden en we zijn enorm gegroeid', legt Gaastra uit. Het centrum groeide in het oude pand langzaam uit zijn jas en het werd noodzakelijk om naar een nieuwe locatie te zoeken om de service en kwaliteit te kunnen waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. Als één van de eerste klinieken in Nederland ontving het centrum het Zelfstandige Klinieken Nederland kwaliteitskeurmerk (ZKN). Inmiddels biedt het centrum werk aan 75 werknemers.

NIEUWE LOCATIE

Sinds december 2010 wordt gewerkt vanuit een spiksplinternieuw gebouw aan de Comeniusstraat in Alkmaar. Gaastra: 'Omdat de naam Flebologisch Centrum Oosterwal geen recht meer deed aan het brede scala behandelingen dat wordt uitgevoerd, is de naam toen gewijzigd in Centrum Oosterwal.' In het nieuwe pand is een ruime polikliniek en een moderne operatieafdeling aanwezig. Met vier OK's, een uitslaapruijnte, uitgebreide behandelafdelingen en een apotheek binnenshuis is het volgens Gaastra een geweldig onderkomen. 'We zijn ontzettend blij met dit moderne en ruim opgezette gebouw. Het is geweldig dat we een polikliniek hebben kunnen ontwikkelen die optimaal bij onze wensen en behoeften past. Onze kliniek is uitgerust met de nieuwste apparatuur voor diagnose en behandeling', licht Gaastra toe.

WERKZAAMHEDEN

In het Centrum Oosterwal wordt de dermatologie in de volle breedte uitgevoerd. 'Naast patiënten met bijvoorbeeld psoriasis, eczeem of huidkanker behandelen wij in het centrum al jaren patiënten die kampen met overmatig zweten middels injecties met botulinetoxine. Ook flebologische behandelingen van spataderen, aderontstekingen, trombose, lymfoedeem en lipoedeem worden uitgevoerd. In totaal zijn we met vier dermatologen, twee arts-flebologen en drie chirurgen. Zelf draai ik vijf volle dagen spreekuur. Ik doe veel excisies, die plan ik doorgaans aan het einde van de dag. Het zijn lange dagen, maar dat vind ik niet erg zolang het maar leuk blijft. Het is fijn dat de sfeer zo is dat we makkelijk bij elkaar binnen kunnen lopen voor overleg of vragen tussendoor', vertelt Gaastra.

KWALITEIT VAN ZORG

Op de vraag in welke zin de kwaliteit in het centrum anders is vergeleken met een academisch of groot perifeer ziekenhuis antwoordt Gaastra dat de verschillen in basis niet heel groot zijn. 'Het

is belangrijk om de patiënt centraal te houden en dat is lastiger in een groter (academisch) ziekenhuis. Je hebt daar te maken met heel veel mensen, verschillende schijven en structuren. Ik denk dat de kleinschaligheid en gemoedelijke sfeer kenmerkend voor ons centrum zijn. De korte wachttijden, flexibele en efficiënte werkmethode en de persoonlijke aandacht worden door onze patiënten zeer gewaardeerd. Alles is erop gericht dat patiënten zo min mogelijk ongemak ondervinden van een behandeling', stelt Gaastra. Persoonlijke aandacht en kwalitatief hoogwaardige zorg staat centraal. Zo is er een fulltime kwaliteitsmanager in dienst. 'De kwaliteitsmanager houdt zich onder meer bezig met protocollen, routing, voorraadbeheer en ISO-certificering. Bovendien hebben we een eigen onderzoeksverpleegkundige die zich bezighoudt met een groot aantal wetenschappelijke onderzoeken. Daarnaast stuurt zij kwaliteitsonderzoeken aan. Zo wordt er bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar kwaliteit van leven bij chronische dermatologiepatiënten. Kwaliteit van leven is zeer belangrijk en alleen door te blijven onderzoeken kun je stappen maken om zorg en behandelingen te verbeteren. Als zelfstandig behandelcentrum wordt er misschien wel extra op je gelet. Wil je serieus genomen worden dan moet je het ook serieus nemen om je organisatie efficiënt en nauwkeurig in te richten en te blijven vernieuwen', denkt Gaastra.

SAMENWERKING

'Er is goed contact met de ziekenhuizen in de omgeving. Hetzelfde geldt voor het contact met doorverwijzende huisartsen. Er lopen coassistenten van het VUmc en huisartsen bij ons mee. We krijgen veel doorverwijzingen vanuit de ziekenhuizen, het gaat dan met name om de behandeling bij overmatig zweten en voor de behandeling van spataderen', legt Gaastra uit.

DUIKEN EN AQUATISCHE DERMATOLOGIE

Naast dermatoloog is Menno Gaastra ook duikmedisch arts en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging van Duikgeneeskunde. 'Ik duik al vanaf 1980 en ben sinds 1990 duikinstructeur. Daarnaast train ik ook duikinstructeurs. Ik heb jaren fanatiek gedoken, nu is dat wat minder. Vroeger lag ik het hele weekend en nog twee tot drie avonden per week in het water. Toch geef ik nog steeds les en ik heb samen met een vriend een duikwinkel in Amsterdam. Mijn werk als duikmedisch arts is eigenlijk een uit de hand gelopen hobby', zegt Gaastra. 'De duikgeneeskunde is een groeiend vakgebied en draait om alle problemen die met duiken te maken hebben. Vroeger was duiken iets voor een beperkte groep uiterst gezonde mensen. Nu is (leren) duiken iets wat steeds meer mensen willen. Omdat bij duiken allerlei zaken komen kijken, zoals de invloed van de druk onder water op het lichaam en op bloedgasen, is het van belang te waarborgen dat iemand alleen gaat duiken als dat medisch

verantwoord is. De aquatische dermatologie is een onderdeel van mijn vak dat met name draait om parasieten en gevaarlijke zeedieren die invloed op de huid kunnen hebben. Onze huid is immers het eerst dat een dergelijk beest tegenkomt. Hoewel je het misschien niet zou verwachten, zie ik toch heel vaak patiënten met dergelijke problemen. Ongeveer drie à vier mensen in de week. Deze patiënten komen bij me terecht via andere dermatologen, tropencentra en via de duikwereld. Daarnaast heb ik over algemene duikgeneeskundige vragen veel mail- en telefoonverkeer met collega's en sportartsen. Het gaat dan met name om het geven van advies.'

SCHRIJVEN

Gaastra vindt ook nog tijd om te schrijven over dermatologie, duiken en de combinatie van beide. Zo schreef hij op verzoek van het Koninklijk Instituut voor de Tropen een paar jaar geleden het boek

Hoe blijf ik gezond in de diepte?, een duikmedische vraagbaak voor sportduikers. 'Met de winst aan populariteit van duiken groeit ook de behoefte aan praktische informatie. In het boek behandelen we duikmedische problemen op een voor iedereen begrijpelijke manier', aldus Gaastra. Hij schrijft daarnaast maandelijks een medisch column in het blad *DUIKEN* en werkt mee aan allerhande medische boeken. 'Ik schrijf nu mee aan een boek over duiken en de huid en daarnaast ben ik met een Italiaanse hoogleraar bezig met een uitgave over verdrinken. Maar ik heb bijvoorbeeld ook in het boek *Imported skin diseases* van onder andere professor Faber en dr. Naafs een hoofdstuk geschreven over aquatische huidaandoeningen. Het is leuk om te merken dat er steeds meer interesse is voor aquatische dermatologie en duikgeneeskunde in het algemeen. Ik word dan ook regelmatig gevraagd over deze onderwerpen een voordracht te houden.'

VERENIGING

BESTUUR

Vorm & inhoud

Tamar Nijsten, namens het bestuur van de NVDV

De NVDV heeft weinig invloed op de politiek en de maatschappij. Dit is een nuchtere vaststelling en gaat waarschijnlijk op voor de meeste wetenschappelijke verenigingen, groot of klein. Een coalitie van wetenschappelijke verenigingen (een aanvulling op de Orde) is in de maak en zou wel een gelijkwaardige partner moeten zijn in het publieke en politieke debat en daaruit voortkomend beleid. Maar momenteel ondergaan we slechts de veranderingen die van hogerhand worden opgelegd. Het was en is geen lijdzaam ondergaan, maar de verloren rechtszaak over de kortingen illustreert dat de politiek verregaande beslissingen kan nemen zonder dat wetenschappelijke verenigingen er invloed op hebben. Of de kortingen zijn gebaseerd op de juiste gegevens, lijkt nauwelijks van belang voor de rechterlijke macht.

Net als op macroniveau kan de NVDV ook weinig praktisch doen voor haar leden op ziekenhuisniveau. De lokale geuren en smaken verschillen zozeer dat er geen standaardoplossing is voor alle dermatologen en/of maatschappen als het gaat over belangrijke keuzes zoals MTO, loondienst, ZBC of RVE. Maar van de andere kant hebben velen van ons al een duidelijke keuze gemaakt. Van dit leerproces met bijhorende inzichten en meningen zouden andere collega's, die aanvoelen dat ze iets moet doen maar nog niet precies weten wat, moeten kunnen profiteren omdat de dermatologie in z'n totaliteit er beter van wordt (zie ook eerdere kolom over 'concullega's').¹

Dit is geen pessimistisch verhaal waarin de NVDV een *sitting duck* is. Veranderingen, ook die zijn opgelegd en onafwendbaar zijn, bieden mogelijkheden. Verzet tegen veranderingen geeft veel negatieve energie die vermoedelijk ook nog verloren energie is. Flexibiliteit (meebuigen zonder te barsten) helpt ons verder vooruit. Om veranderingen om te buigen in mogelijkheden en ze te zien als uitdagingen, moet men weten waar men naartoe wil en vervolgens daadkracht tonen. Daarnaast is vooral energie, moed en doorzettingsvermogen nodig om veranderingen aan te pakken.

In de fase dat er nog geen duidelijke visie is en men nog niet goed is geïnformeerd over het hoe en wat van de veranderingen, is een belangrijke rol weggelegd voor het bestuur, de commissies en het bureau

en van de NVDV: de leden zo goed en vroeg mogelijk informeren over de veranderingen die opdoemen. Wij kunnen veel van deze veranderingen niet succesvol aanvechten of ongedaan maken, maar door jullie optimaal te informeren bieden we jullie wel de gelegenheid om de veranderingen te analyseren en om te buigen in mogelijkheden. Door meer informatie met elkaar uit te wisselen op ons forum, via mailing, via ledenvergaderingen en tijdens nascholingen kunnen we elkaar vooruit helpen. Net als voorgaande besturen wil dit NVDV-bestuur hierop inzetten en dit verder ontwikkelen.

Voor het ontwikkelen van een visie over de dermatologie en zijn medisch specialisten is uitzoemen een prima manier om de grote lijnen helder te krijgen. Hoe ziet de dermatologie eruit in 2017 (of zouden we slechts durven vooruitkijken tot de volgende verkiezingen in 2015)? Er is een aantal belangrijke ontwikkelingen gaande die dat mede gaan bepalen: clustering van ziekenhuizen, doorzetten van marktwerking, taakherschikking, transparantie en het dermatologisch zorgproduct. Het laatste punt is, naar onze mening, erg belangrijk omdat dat ons medisch specialisme in de toekomst moet veiligstellen en moet voorkomen dat de dermatologie verwordt tot een 1½-lijnsspecialisme. Door ons vak in de volle breedte te beoefenen en daar (kwaliteits) eisen aan te koppelen, positioneren we de dermatologie beter in het zorgspectrum. De tijd van smeren, zalven, pappen en nathouden is voorbij. In de laatste jaren hebben de (jonge) dermatologen een enorme inhaalslag gemaakt in de behandeling van varices. Dit was mogelijk omdat het financieel interessant was voor ziekenhuizen om hierin te investeren en omdat de ontwikkelingen van minimaal invasieve behandelingen het ook toelieten. Er bestaat ook steeds meer de wens om zoveel mogelijk oncologische chirurgie binnen de eigen gelederen te houden. De dermatologen trekken de rol van hoofdbehandelaar van huidkanker naar zich toe. Maar 'noblesse oblige': dermatologische maatschappen moeten dan ook in staat zijn om het overgrote deel van de chirurgische oncologie zelf te leveren. Naast deze chirurgische 'upgrading' is er ook behoefte aan dermatologen die vertrouwd zijn met alle systemische medicatie die we beschikbaar hebben (van azathiopurine tot ustikinemab) voor het brede scala dermatologische indicaties. Het voorschrijven en

volgen van patiënten met systemische medicatie behoort niet beperkt te blijven tot enkele (academische) collega's of naburige reumatologen. Al met al moet de dermatoloog 'agresiever' zijn in het afbaken (en voor sommige onderons 'uitbreiden') van zijn/haar zorgproduct binnen en buiten het ziekenhuis. Dit vraagt enerzijds een attitudewijziging en anderzijds moet de opleiding dermatologen afleveren die daarop voorbereid zijn. De verantwoordelijke commissies bekijken al het opleidingsplan om dit waar te kunnen maken. Van ervaren collegae wordt een bijkomende inspanning gevraagd door intensiever en actiever te participeren in nascholingen die niet alleen het theoretisch inzicht maar ook het praktisch handelen bevorderen. Door de moeilijke casussen niet uit de weg te gaan, wordt de dermatoloog een interessantere en onmisbare partner voor de patiënten, huisartsen en collegae specialisten.

Dit kan het doemscenario helpen voorkomen dat de dermatologie in stukken wordt geknipt en verdeeld wordt over andere eerste- en tweedelijnscollegae. We moeten uitgaan van onze eigen kracht, maar die moeten we wel voeden en koesteren. Blijvend!

De toekomst van de gezondheidszorg is en blijft onzeker, maar het is zeker dat de maatschappij niet zonder gezondheidszorg kan en dat deze zal blijven veranderen. Dit mag ons niet verlammen en door goed geïnformeerd te zijn over op stapel staande veranderingen en ervoor te waken dat de dermatologie een vak is waar we allen trots op kunnen zijn, zien we onze gemeenschappelijke toekomst met vertrouwen tegemoet.

LITERATUUR

1. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2011;7:392.

HUD, SEKS EN CURIOSA

De navel van de wereld

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:

E-mail: jannesev@planet.nl

Onze serie *Huid, seks en curiosa* sluit af met de huid in het *Hooglied*. Niets liederlijker of liever lieflijker dan het lied der liederen. Door Luther ooit vertaald met *Das Hohelied*.

Twee jonge geliefden in een wijngaard die elkaar bezingen. Het *Hooglied* is een bij uitstek zinnelijk, hartstochtelijk en erotisch boek. Vanaf de zeventiende eeuw gaan er steeds meer stemmen op om de tekst van het *Hooglied* zo te lezen, als poëzie over de liefde tussen twee mensen. Maar dat is niet altijd het geval geweest. Eeuwenlang is het *Hooglied* allegorisch gelezen, zowel door Joden als door christenen.

HET STEMPEL 'METAFOOR'

Dat het *Hooglied* tot de canonieke boeken van de bijbel wordt gerekend, mag eigenlijk bijzonder heten. Want laten we wel wezen, deze toch wel zeer sensuele tekst die stamt uit de 4^e-3^e eeuw voor Christus en in de 2^e eeuw voor Christus als onderdeel van het Oude Testament werd 'aanvaard', past niet bij de joods-christelijke leer dat seks alleen maar een rol heeft in de noodzakelijke voortplanting van de soort. Waarschijnlijk werd het boek gecanoniseerd omdat de liefdesgeschiedenis al vroeg het stempel 'metafoor' kreeg: de geliefden in *Hooglied* staan voor God (de bruidegom) en zijn volk (zijn bruid). Aldus beschrijft het *Hooglied* de uitverkoren positie van het Joodse volk (zoals men de bruid kiest uit 'de dochters van Jeruzalem'). De vroege christelijke kerkvaders namen de allegorie van de joodse traditie over en gaven er een christelijke draai aan. Deze 'ontstekste' interpretatie werd vooral heel populair binnen de kloosters. Wat kon men anders met deze liefdeslyriek in relatie tot een leer die een celibatair bestaan boven het huwelijk stelt en die seks om seks als zonde beschouwt? Het zou dan om een dichtelijke profetie gaan tussen God of Christus en

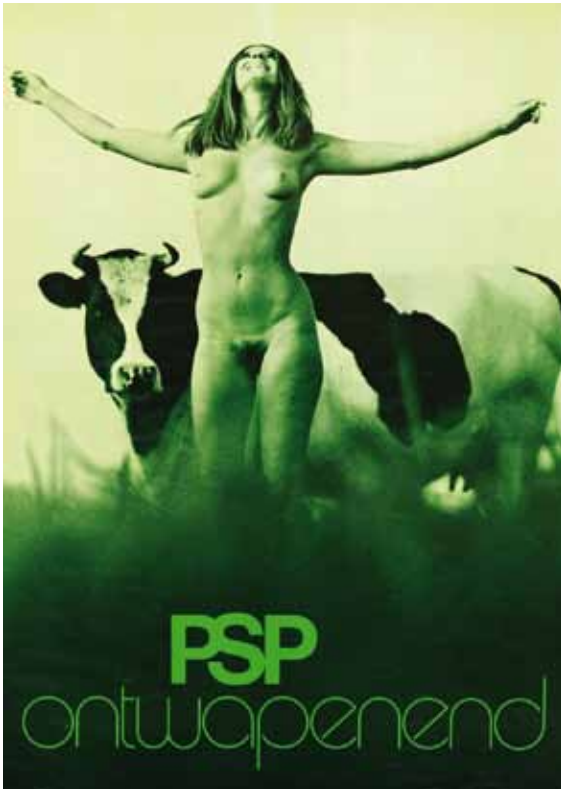


Figuur 1. De Extase van de Heilige Teresa (1647-1652), het meesterwerk van de Italiaanse kunstenaar Gian Lorenzo Bernini (1598-1680) in de basiliek van Santa Maria della Vittoria in Rome.

zijn gemeente, respectievelijk de kerk (die geldigheid heeft het nog steeds voor velen). De kerk wordt meestal als personificatie uitgebeeld, een jonge mooie vrouw als bruid, genoemd Ecclesia. Dat leverde een volgende stap op. Zo zag de vroege kerkvader Origenes de bruid als de ziel van de mens die er naar verlangt om één te worden met de bruidegom, met Christus, een soort mystieke ervaring. Vooral in de middeleeuwen was men bijzonder ontvankelijk voor deze analogie en zag men hier een aanmoediging in tot onverbloemde Christuserotiek. Dit concept sprak vooral religieuze vrouwen aan en is terug te vinden op diverse afbeeldingen van vrouwen die in extase de eenwording met Christus beleven. Een

In 1971 schreef Judith Herzberg voor een kinderprogramma 27 liefdesliedjes over het *Hooglied*. Het zijn echte liefdesliedjes maar dan op een heldere en bijna breekbare manier geformuleerd, op de wijze van het *Hooglied*. Hier het vierde gedicht uit deze bundel, gebaseerd op *Hooglied* 4:

Je ogen zijn leuker
 Dan andere ogen
 Het lijken wel vogels
 Duiven of zo
 Je wimpers de vleugels
 Die even bewegen
 Je vliegt bij me binnen
 Als ik naar je kijk
 En jij kijkt naar mij tegelijk.



Figuur 2. Affiche van de Pacifistisch Socialistische Partij (PSP), niet alleen een voorloper van Groen Links, maar ook in andere opzichten progressief: *Je heupen draaien sierlijk rond, de schepping van een kunstenaar. Je borsten zijn als de tweeling van gazelle, die tussen de lelies weidt'.*

bekend voorbeeld daarvan is de *Extase van de Heilige Teresa*, het beroemdste beeld van de Italiaanse kunstenaar Gian Lorenzo Bernini in de basiliek van Santa Maria della Vittoria in Rome. Een engel richt zijn gouden pijl op de intieme delen van de half liggende vrouw die lijkt te zijn bezweken aan de gevolgen daarvan. De seksualiteit en de oorspronkelijke erotische betekenis van het *Hooglied* die de kerk zo graag had willen uitbannen, lijkt hier door de kunstzinnige achterdeur weer binnen te sluipen.

EROTIEK IN HET HOGLIED

Het *Hooglied* is een openhartig en gepassioneerd liefdesgedicht van man en vrouw, in tweespraakvorm gegoten, waarbij zij beurtelings hun verlangen naar en bewondering voor de geliefde bezingen, daarbij af en toe terzijde gestaan door een koor. Niet alleen de hartstocht, maar de lichamelijke aspecten van de liefde worden zo hoog gewaardeerd. Daarmee grijpt het *Hooglied* terug op oude teksten uit Genesis (2:24): "Zo komt het dat een man zich losmaakt van zijn vader en moeder en zich hecht aan zijn vrouw, met wie hij één van lichaam wordt." De twee geliefden vergelijken elkaar voortdurend met de meest kostbare zaken, zoals goud, mirre, wijn en exotische dieren, zoals een merrie voor de wagen van de farao.

Als men het *Hooglied* nu leest, herkent men de

erotiek volop, maar het komt allemaal wel wat potserlijk op ons over. Wie nu in een café een vrouw zou willen versieren door haar toe te voegen dat haar haar op 'een kudde geiten' lijkt, haar tanden als 'witte schapen, klaar voor de scheerder' zijn en haar borsten 'als kalfjes, als de tweeling van gazelle, die tussen de lelies weidt' heeft niet veel kans. Toch vormen deze metaforen het hoogtepunt van de tekst en heeft het vervreemdend effect dat hiervan uitgaat juist ook een erotische lading.

Het *Hooglied* bevat een aantal herhalingen die er op duiden dat het van oorsprong een bruiloftslied was, gezongen dan wel opgezegd als een gedicht. Ook de vaste opbouw van boven naar beneden: ogen, haar, tanden, lippen, mond, hals, borsten, enzovoort, stemt daarmee overeen. Een truc die in de orale overlevering vaak is toegepast om een lange tekst beter te kunnen onthouden. Aan het eind van het *Hooglied* is de volgorde omgekeerd: van beneden naar boven (Hgl 7:2-6, De Nieuwe Bijbelvertaling).

Kruidige wijn

Wat zijn je voeten mooi in je sandalen, koningskind!

Je heupen draaien sierlijk rond,
de schepping van een kunstenaar.

Je navel is een ronde kom,
die gevuld is met kruidige wijn.

Je buik is een bergje tarwe,
dat door lelies wordt omzoomd.

Je borsten zijn als kalfjes,
als de tweeling van een gazelle.

Je hals is als een toren van ivoor,
je ogen als de vijvers van Chesbon,
bij de poort van Bat-Rabbim.

Je neus is als een toren van de Libanon,
die uitkijkt over Damascus.

Je hoofd rijst op als de Karmel,
omkruld door purperen lokken,
waarin een koning ligt verstrikt.

DICHT OP DE HUID

In deze volgorde klopt echter iets niet. De navel en de buik zitten op dezelfde hoogte, terwijl volgens de regels der kunst de eerste lager zou moeten zitten dan de tweede. Richard Kroes, een van de redacteurs van het blad *MOMENTUM*, een tijdschrift over de oudheid, onderwierp het *Hooglied* aan close reading. In jaargang 1 nummer 4 (2007) schreef hij in zijn stuk *Dicht op de huid* dat met het woord 'navel' in de oorspronkelijke Hebreeuwse tekst waarschijnlijk ook iets anders was bedoeld. Laten wij zijn tekstuitleg volgen. Het Hebreeuwse woord voor 'navel' (sjorr) is identiek aan de Arabische variant (soerr). Beide woorden betekenen 'navelstreng'. Van dat woord zijn diverse andere woorden afgeleid, zoals 'sarra' (dat 'blij maken' betekent) en 'sin'. Letterlijk betekent dat woord 'geheim', maar het was daarnaast een aanduiding voor 'geslachtsdelen'.



Figuur 3. Borsten als kalfjes.

Het Arabische schrift kent, net als het Hebreeuws, geen klinkers. Dat maakt dat soerr en sin – op schrift – identiek zijn: beide woorden noteert men als 'sr'. Kroes onderneemt vervolgens een gedachtenexperiment via de vraag: “Stel nu eens dat er in het Hebreeuws een aan sin verwant woord heeft bestaan, dat het vrouwelijk geslachtsdeel aanduidde? En stel nu eens dat preutse rabbi's daar later, door toevoeging van de 'juiste' klinkertekens, sjon van gemaakt hebben, zodat het 'navel' werd?” Deze veronderstelling is minder gewaagd dan men op het eerste gezicht zou vermoeden. Er zijn namelijk

meer argumenten voor deze lezing te vinden. Letterlijk staat in het *Hooglied*: “Je navel is een kom van de maan”. In de meeste interpretaties ziet men die 'maan' als een metafoor voor de rondheid van die 'kom'. Wat nu als de 'maan' als vruchtbaarheids-symbool gold? Als men dan bedenkt dat 'drinken' in Babylonische teksten vaak verwijst naar het bedrijven van de liefde, verklaart dat meteen dat de wijn niet mag ontbreken in de 'navel'.

De hamvraag blijft: welk lichaamsdeel wordt er nu precies bedoeld? Een antwoord hierop valt niet te geven. Dat ligt aan de aanpak en stijl van de onbekende dichter. Deze bedient zich van alle dichtelijke variaties en instrumenten die maar denkbaar zijn, vol suggestieve woorden en beelden. Het effect op de lezer is helder: deze leest de eerste betekenis maar denkt associatief meteen ook aan de andere betekenis. Aan welke van de twee betekenissen de lezer het eerst denkt, laat de geslepen vakman die de dichter nu eenmaal is... in het midden. Goede dichters werken in beelden en associaties, niet zozeer in heldere, trefzekere en eenduidige termen.

Het *Hooglied* is een tour de force vol dubbel- en meerzinnige teksten. Juist daardoor zetten sommige passages de lezers aan hun fantasie de vrije loop te laten. Dat is wat fantasieën en hun makers ook willen: vrijuit rondfladderen. Hoogliederlijk!



Figuur 4. Je navel is een ronde kom, die gevuld is met kruidige wijn.