

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING**REDACTIE**

Prof. dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
E. Huis in 't Veld (*Domeingroep oncologie*)
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2024 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604**ABONNEMENTEN**

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat



De CO₂-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

THEMANUMMER DERMATOLOGENDAGEN 2024**3** Programma

Blok: Blaren (*gastredacteuren: Marjolein Koldijk & Jeroen Bremer*)

4 Therapeutische strategie bij bulleus pemfigoid**9** Benadering van de neonat met blaren**13** Gentherapie voor epidermolysis bullosa

Blok: Skin of Colour (*gastredacteuren: Deepak Balak & Jim Zeegelaar*)

17 Inflammatoire huidaandoeningen bij patiënten met huid van kleur: praktische tips voor herkenning**20** De huidskleur doet ertoe in de dermatologie: a call to action**23** Origins and evolution of skin colour

Blok: Oncologie (*gastredacteuren: Klara Mosterd & Elsemieke Plasmeijer*)

26 Tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) therapie voor het gevorderd melanoom**27** Huidkanker bij de immuun gecompromitteerde patiënt (in het bijzonder transplantatiepatiënten)**29** Ontwikkelingen in de stadiëring van het plaveiselcelcarcinoom

Blok: Lymfologie/flebologie (*gastredacteuren: Liselot Vink & Bibi van Montfrans*)

33 Flebologie als onderdeel van de dermatologie**37** Update lymfologie**40** Verhoogde druk in het veneuze stelsel

Blok: Artificial intelligence in de dermatologie (*gastredacteur: Milan Tjioe*)

43 Digitale dermatologie onvermijdelijk grensoverschrijdend**47** AI in de dermatologie: Waar staan we anno 2024?**50** Digitale transformatie en nieuwe spelers op de markt

Afsluitend blok (*gastredacteur: Remco van Doorn*)

52 Therapeutic vaccination against human papillomavirus type 16 for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in hiv+ men**54** Invloed van pathogene filaggrine-varianten op dupilumab-behandeling bij constitutioneel eczeem**VERENIGING****57** Bestuurscolumn: Dweilen met de kraan open**59** Duurzaamheid: Op naar een Green Team en een groen pensioen!?**61** Een duurzamer tijdschrift**63** Affiche met huidspreuken**ILLUSTRATIE OMSLAG**

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd, 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 of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Therapeutische strategie bij bulleus pemfigoïd*

A. Lamberts¹, B. Horváth², J.M. Meijer³

Behandeling van patiënten met bulleus pemfigoïd blijft een uitdaging, ook in 2024 dankzij 1) een toenemende incidentie door de vergrijzing van de maatschappij en nieuwe medicijnen, 2) de multi-morbiditeit en polyfarmacie van patiënten 3) en door het gebrek aan prospectieve gerandomiseerde studies.

1. BULLEUS PEMFIGOÏD

Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende auto-immun blaarziekte van de huid, die vooral bij ouderen voorkomt. De typische kliniek van BP is ernstige jeuk met pralge-spannen blaren en urticariële plaques. Vaak gaat aan de bulleuze fase een prodromale fase van jeuk en ontsteking vooraf, zonder blaren. Bij minder dan 10% zijn ook de slijmvliezen aangedaan. Door veroudering van het immuunsysteem en het verlies van tolerantie ontstaat een auto-immunreactie waarbij antistoffen aangemaakt worden tegen eiwitten van het hemidesmosoom (BP180 en BP230). Dit leidt tot subepidermale blaarvorming. De diagnose van BP is gebaseerd op vier criteria: 1) het typische klinische beeld met urticariële plaques en blaren, 2) de histologie met subepidermale blaarvorming en eosinofiele granulocyten in het infiltraat, 3) de positieve directe immunofluorescentie met lineaire aankleuring van IgG en/of complement (C3) langs de basaalembraanzone (BMZ) in een n-serratiepatroon en 4) positieve serologie met aankleuring van IgG in het dak (epidermaal) van indirect immunofluorescentie op zoutgespleten huidsubstraat (IIF SSS). [1]

De gemiddelde leeftijd van BP-patiënten ligt in Europa rond de 80 jaar. [2] De vergrijzing van de maatschappij en het gebruik van nieuwe medicijnen die BP kunnen veroorzaken, dragen bij aan een stijging van de incidentie van deze ziekte. Helaas zijn er geen recente en exacte epidemiologische gegevens beschikbaar uit Nederland. Wereldwijd wordt geschat dat de prevalentie van BP varieert tussen de 6 en 43 nieuwe gevallen per miljoen personen per jaar. [3] Naarmate men ouder wordt, neemt de incidentie exponentieel toe tot 190-312 gevallen per miljoen personen per jaar bij mensen boven 80 jaar. [4]

De mortaliteit van BP is hoog, met een sterftcijfer binnen 1 jaar van ongeveer 20-25% en een geschat sterftcijfer binnen 5

jaar van ongeveer 50%. [5] Er wordt steeds meer bekend over de uitlokkende factoren van BP. Naast de reeds bekende medicijnen zoals diuretica (spironolacton, furosemide) en antihypertensiva (ACE-inhibitoren), zijn ook recentelijk antidiabetica (dipeptidyl peptidase 4-remmers (DPP4i) zoals vildagliptine, linagliptine) en immune checkpoint inhibitors (ICIs) (PD-1, PD-L1) geïdentificeerd als mogelijke triggers van de ziekte. [6]

Patiënten met BP kunnen relevante comorbiditeiten hebben die de keuze voor een behandeling van de ziekte kunnen beïnvloeden. De meest sterke associaties zijn aangetroffen tussen BP en neurodegeneratieve aandoeningen, zoals diverse vormen van dementie, de ziekte van Parkinson, cerebrovasculaire accidenten (CVA), epilepsie en multiple sclerose. Bovendien komen psychiatrische aandoeningen (waaronder schizofrenie en bipolaire stoornissen), cardiovasculaire ziekten en andere auto-immuunziekten vaker voor in BP. [4]

Verschillende risicofactoren dragen bij aan een slechtere prognose, waaronder hogere leeftijd, neurologische aandoeningen, slechte algemene conditie en langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden. [3]

2. BEHANDELSTRATEGIE IN BP (FIGUUR 1)

BP is een chronisch recidiverende ziekte met een potentieel langdurig beloop. De behandeling hangt af van de ernst van de ziekte, andere comorbiditeiten en eventuele risico's voor de patiënten. Het doel van behandeling is om snel de blaarvorming en jeuk te verminderen, recidieven te voorkomen en bijwerkingen en neveneffecten van de behandeling te beperken.

De work-up van patiënten met BP omvat: [3]

- Beoordelen van de ernst van de ziekte.
- Identificeren van comorbiditeiten, risicofactoren en potentieel betrokken medicijnen die bekende triggers kunnen zijn.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
² Dermatoloog en hoogleraar, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
* Het artikel is gebaseerd op de concept Leidraad auto-immun blaarziekten pemphigus en pemfigoïd van de Werkgroep Blaarziekten van de NVDV.

| Overzicht therapie bulleus pemfigoid | | | | |
|--|--|----------------------|--|--|
| | Mild | Matig | Ernstig | |
| Gedeelde 1e keus therapie. Thuiszorg vaak nodig | clobetasol creme 20g-30g/dag in afbouwschema 4 maanden | | < 10 blaren: 20 gr/dag > 10 blaren: 30 gr/dag | |
| Gedeelde 1e keus therapie. Frequent bijwerkingen, DM 2 | prednison startdosis 0,5 mg/kg/dag in afbouwschema | | Dosis 0,3-0,75 mg/kg/dag | |
| Bij jongere patient, let op cardiovasculaire risico | dapson | | Dosis 50-200 mg/dag | |
| Bij contra-indicatie prednison. Matige evidence | doxycycline | | Dosis 200 mg/dag | |
| Lage dosering vanwege oudere populatie | methotrexaat | | Dosis 5-15 mg/wk | |
| Weinig evidence. | | mycofenolaat mofetil | Dosis 500-2000 mg/dag | |
| Weinig evidence. Frequent bijwerkingen | | azathioprine | Dosis 50-150 mg/dag | |
| Intraveneuze toediening met behandelcyclus | | | rituximab | M0-M1/2 1000 mg i.v. M6-M12 500 mg i.v. |
| Kostbare behandeling, frequent bijwerkingen | | | HIVIG | Dosis 2 g/kg 3-5 dagen/mnd |
| Strikte controle nodig, verhoogd risico blaascarcinoom | | | cyclofosfamide | Dosis 50-150 mg/dag |
| | 1e keus | 2e keus | 3e keus | |

Figuur 1. Therapeutische adviezen bulleus pemfigoid

- Evaluatie van prognostische factoren waaronder leeftijd, en neurologische aandoeningen zoals dementie, CVA's of de ziekte van Parkinson.
- Overwegen om andere zorgprofessionals in te schakelen wanneer nodig, waaronder huisarts, thuiszorgverleners, geriater, diëtist, psychiater of psycholoog, en internist.

LOKALE EN SYSTEMISCHE CORTICOSTEROÏDEN

De hoekstenen van de behandeling van BP zijn nog altijd zowel lokale als systemische corticosteroiden vanwege hun snelle werking tegen jeuk en blaarvorming. [7]

1. Transcutaan clobetasol schema

Bij matig tot ernstige BP lokaal clobetasol 0,05% crème dagelijks 20-30 gram aangebracht op het gehele lichaam behalve in het gelaat (kaak tot teen) en met een afbouwschema in 4 maanden (zie tabel 1).

2. Orale corticosteroiden: prednison in een startdosering van 0,5mg/kg/dag bij mild tot matige BP tot 0,75mg/kg/dag bij ernstige BP (figuur 1). [3] Doseringen van orale corticosteroiden onder 0,3 mg/kg/dag en boven 0,75mg/kg/dag zijn niet bewezen effectief. Het advies is om met 0,5mg/kg prednison te starten en pas na 3 weken bij het uitblijven van ziektecontrole

ophogen naar 0,75mg/kg in verband met veiligheid. [3]

3. Corticosteroiden als adjuvans

De toepassing van clobetasolcrème van kaak-teen kan ook gebruikt worden als adjuvante therapie naast orale corticosteroiden. In gevallen van milde tot matige BP, waarbij orale corticosteroiden niet geschikt zijn, kan een behandeling met lokale corticosteroiden en doxycycline 200mg per dag als een goede optie worden beschouwd.

CONVENTIONELE IMMUNOSUPPRESSIVA

Er is beperkte evidence van hoge kwaliteit beschikbaar over adjuvante corticosteroid-sparende immunosuppressiva voor BP. De keuze van behandeling wordt ook beïnvloed door factoren zoals de leeftijd van de patiënt, aanwezigheid van comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, en contra-indicaties. [3] Verschillende therapeutische opties kunnen worden overwogen:

- 1) Dapson - in een dosis van 50-150 mg per dag.
 - 2) Methotrexaat - in een dosis van 7,5-15 mg per dag.
 - 3) Azathioprine - in een dosis van 50-200 mg per dag.
 - 4) Mycofenolaat mofetil - in een dosis tot 2 g per dag.
- Deze behandelingsopties kunnen helpen bij het verminderen

Tabel 1. Transcutaan clobetasol schema

Afbouwschema clobetasol 0,05% crème kaak-teen applicatie voor bulleus pemfigoid.

| Behandelingscategorie | Maand 1 | Maand 2 | Maand 3 | Maand 4 |
|-----------------------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Geen blaren of < 10 blaren* | 20g 1x per dag | 20g om de dag | 20g 2x per week | 20g 1x per week |
| > 10 blaren* | 30g 1x per dag | 30g om de dag | 30g 2x per week | 30g 1x per week |

*Aantal blaren in voorgaande 3 dagen. Afbouwschema na 4 maanden te staken.

van corticosteroiden en het beheersen van BP. Het is echter belangrijk om de behandeling af te stemmen op de individuele behoeften en kenmerken van de patiënt.

In figuur 1 zijn de therapeutische opties en afwegingen weergegeven, op basis van de huidige Europese richtlijn en expert opinion.

Factoren zoals osteoporoseprofylaxe bij langdurig gebruik van corticosteroiden, verstoorde glucoseregulatie of iatrogene diabetes, een verhoogd risico op infecties en mogelijke bijwerkingen van systemische immunosuppressie dienen in overweging te worden genomen.

BIOLOGICS IN DE BEHANDELING VAN BP (FIGUUR 2)

Gezien de grote behoefte aan meer veilige en sneller werkende behandelingen voor BP-patiënten, zijn er diverse ontwikkelingen op het gebied van therapie. Momenteel worden er meerdere fase II en III studies uitgevoerd, voornamelijk gericht op biologische middelen. Met name rituximab, omalizumab en dupilumab, bekende biologics, zijn onderzocht.

Rituximab in BP

Rituximab blijkt minder effectief te zijn in de behandeling van BP in vergelijking met pemfigus vulgaris. Volgens de Europese S2k richtlijn wordt rituximab beschouwd als 3de lijn therapie in BP, vooral geadviseerd in therapieresistente gevallen. [3] Het is belangrijk om op de hoogte te zijn van de mogelijke risico's die kunnen optreden bij het gebruik van rituximab bij deze kwetsbare patiënten, zoals ernstige infecties (waaronder PJP-pneumonie) en een verhoogd risico op ernstige COVID-19-infecties.

Omalizumab

Omalizumab, een anti-IgE monoklonaal antilichaam, wordt beschouwd als een rationele farmacotherapie vanwege de bekende rol die IgE antilichamen spelen in de pathogenese van BP. Meerdere case series hebben het positieve effect van omalizumab beschreven, echter zijn er nog prospectieve gecontroleerde studies nodig om de plaats van dit medicijn te bepalen (als monotherapie of adjuvante behandeling). [8] Bovendien is er een dringende behoefte aan een biomarker die het effect van omalizumab op BP kan voorspellen. [9]

Dupilumab

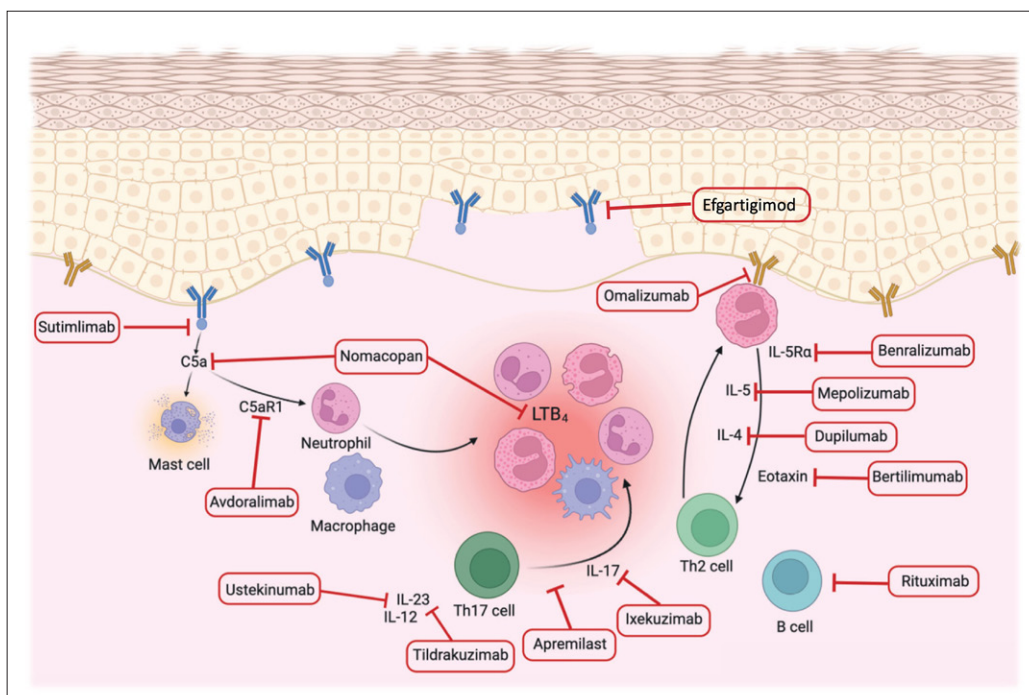
De behandeling van BP met dupilumab, een interleukin-4 receptor antagonist, is een veelbelovende strategie, waarbij is gebleken dat dupilumab snel werkt en veilig lijkt te zijn. [10] Op dit moment is er een lopende fase III gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met dupilumab voor de behandeling van BP (Clinical trial gov: NCT: 04206553).

Andere biologics

Er zijn momenteel diverse behandlungsstrategieën in ontwikkeling die mogelijk een belangrijke rol kunnen spelen in de toekomst in de behandeling van BP. Deze omvatten het specifiek richten op 1) moleculen die gerelateerd zijn aan eosinofiele granulocyten (bertilimumab en mepolizumab) en 2) het complement systeem. Daarnaast worden ook de interleukine (IL)-17 en IL-23 antagonisten onderzocht, evenals het recyclen van serum IgG (zie tabel 2). De toekomst zal moeten uitwijzen of deze medicijnen daadwerkelijk een cruciale rol kunnen spelen binnen het behandelarsenaal.

GENEESMIDDELEN GEÏNDUCEERDE BP

Bij geneesmiddelen geïnduceerde BP is er steeds meer bewijs dat het stoppen van het medicijn van essentieel belang is,



Figuur 2. Huidige en mogelijke toekomstige targets in bulleus pemfigoid. [14]

naast de reguliere behandeling om relapsen te voorkomen. [11] Hoewel de presentatie van BP aanvankelijk ernstiger kan zijn bij DPP4i geïnduceerde BP, verschilt de behandeling niet van het reguliere type, maar het staken van het anti-diabetische medicijn lijkt noodzakelijk.

Volgens de richtlijnen is ICIs-geïnduceerde BP een ernstige bijwerking waarbij het middel onmiddellijk moet worden gestaakt. Na het stoppen van de ICIs wordt geadviseerd om systemische immunosuppressiva, waaronder hoge doses corticosteroiden, te gebruiken. Er is nog altijd discussie over het gebruik van biologics in de behandeling van ICIs-geïnduceerde BP. Verschillende caseseries hebben het gunstige effect van biologics zoals rituximab en dupilumab beschreven bij de behandeling van ICIs-gerelateerde BP. [12] Echter, de veiligheid van deze strategie dient nog verder onderzocht te worden. [13]

LEERPUNTEN

- Patiënten met bulleus pemfigoïd zijn kwetsbare ouderen.
- De hoekstenen van de behandeling zijn lokale of systemische corticosteroiden.
- Er is een grote behoefte aan meer veilige en effectieve behandelingen voor deze patiëntengroep.

TREFWOORDEN

Bulleus pemfigoïd - kwetsbare ouderen – behandeling – prednison – rituximab - dupilumab

LITERATUUR

1. Meijer JM, Diercks GFH, De Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):158–65.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013 Jan;381(9863):320–32.
3. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2022 Oct 1;36(10):1689–704.
4. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018 Feb 21;66(1):6–17.
5. Kridin K, Bergman R. Mortality in patients with bullous pemphigoid: A retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato Venereologica.* 2018;0.
6. Verheyden M, Bilgic A, Murrell D. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica.* 2020;100(15):adv00224.
7. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi CC, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023 Aug 11;2023(11).
8. Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dabban A, Debarbieux S, Viguier MA, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. *Br J Dermatol.* 2024 Jan 23;190(2):258–65.
9. Toh WH, Lee HE, Chen CB. Targeting type 2 inflammation in bullous pemphigoid: current and emerging therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne).* 2023 Aug 8;10.
10. Learned C, Cohen SR, Cunningham K, Alsukait S, Santiago S, Lu J, et al. Long-term treatment outcomes and safety of dupilumab as a therapy for bullous pemphigoid: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug;89(2):378–82.
11. Tzanani I, Tzachy-Suissa I, Barzilai A, Pavlotsky F, Lyakhovitsky A, Baum S. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evaluation of clinical course and treatment response. *Clin Exp Dermatol.* 2023 Jul 21;48(8):873–80.
12. Shipman WD, Singh K, Cohen JM, Leventhal J, Damsky W, Tomayko MM. Immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid is characterized by interleukin (IL)-4 and IL-13 expression and responds to dupilumab treatment. *Br J Dermatol.* 2023 Aug 24;189(3):339–41.
13. Guerrero-Juarez CF, Goyal PK, Amber KT. Targeting interleukin (IL)-4/IL-13 in immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid: a cautionary note on the beneficial effect of T helper 2 immunity in melanoma and immunotherapy. *Br J Dermatol.* 2023 Dec 20;190(1):137–8.
14. Rashid, Hanan Autoimmune bullous diseases DOI: 10.33612/diss.219399495

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl



Benadering van de neonat met blaren

M.C. Bolling¹, A.H. Gostyński⁷, J. Duipmans³

Een neonat met blaren resulteert vaak in paniek op de (poli)kliniek. Is het mogelijk de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB)? Zo ja, hoe kan de diagnose worden bevestigd? Zo niet, wat zijn mogelijke alternatieve oorzaken? Het is cruciaal om snel onderscheid te maken tussen verschillende oorzaken, zodat een passende behandeling kan worden gestart en beslissingen genomen kunnen worden over het al dan niet in gang zetten van een palliatief beleid. Het artikel presenteert twee casus die dit onderscheid verduidelijken en biedt handvatten om het verschil te herkennen.

CASUS 1

De eerste casus betreft een jongetje van een week oud, geboren na een ongecompliceerde zwangerschap en bevalling als eerste kind van niet-consaguine ouders, met sinds enkele dagen huidloslating aan de handen. In de familie kwam geen blaarziekte voor. Zijn huid was gaaf bij de geboorte. Enkele dagen na geboorte ontstond een blaar op een vinger, met daarna gestaag uitbreiding over beide handen en voeten. Elders op het lichaam was geen sprake van blaren of huidloslating. Hij was verder niet ziek, had geen koorts en dronk goed. Bij lichamenlijk onderzoek werd, afgezien van de huidafwijkingen, een gezonde roze neonat gezien zonder dysmorfieën. Bij dermatologisch onderzoek werden op handen en voeten slappe en pralgespannen blaren met sereus vocht gezien, met daarnaast peeling van grotere stukken huid met daaronder alweer deels re-epithelialisatie en enkele gele crustae (figuur 1). De nagels zelf waren niet aangedaan. Er werden geen milia gezien en de



Figuur 1. Casus 1 - impetigo bullosa

skinrubtest (applicatie van stevige wrijving met ingetrokken ballpoint) was negatief op andere locaties van het lichaam. De slijmvliezen waren niet aangedaan.

Histopathologisch onderzoek van een blaardak toonde subcorneale splijting. Een kweek van het aangedane gebied toonde een *S. Aureus*. Onder de werkdiagnose impetigo bullosa was reeds gestart met fusidinezalf 3dd op de aangedane gebieden. De erosieve gebieden werden bedekt met niet-adhesieve verbanden en gefixeerd met buisverband. Hiermee ging het beeld binnen 1 week in remissie.

CASUS 2

De tweede casus betreft een meisje van bij opname in het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten 1 week oud. Zij werd opgenomen in verband met huidloslating met de vraagstelling of hier sprake was van EB of mogelijk van de infectieziekte staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS). Ze was het eerste kind van gezonde, niet-consanguine ouders. In de familie kwamen geen blaarziekten voor. Ze werd geboren na 35 weken zwangerschap door middel van een keizersnede (premature weeën en niet-vorderende partus) en had een goede start. Direct na de geboorte was al opgevallen dat er enkele nagels leken te missen en dat de huid bij de nagels erosief was. In de dagen erna ontstonden her en der op de extremiteiten pralgespannen blaren, die ook vanzelf weer indroogden. In de mond werd eveneens een blaar gezien. Ter plekke van waar de nagels hadden moeten zitten, ontstonden gele crustae. Er was reeds gestart met flucloxacilline p.o. zonder effect. Het meisje maakte geen zieke indruk en dronk ondanks de blaar in de mond goed.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een roze en, afgezien van de huid, gezonde neonat gezien zonder dysmorfieën. Op foto's van dag 1 (figuur 2a) werd afwezigheid van huid en nagels van meerdere vingertoppen gezien. Ten tijde van overname een

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)

³ Verpleegkundig specialist blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)



Figuur 2. Casus 2 - junctionele epidermolysis bullosa

week later zagen we op het nagelbed adherente gele crustae met erytheem en zwelling van de omliggende huid (figuur 2b). Op het onderbeen en op de rug werden erosies met rode bodem gezien. Geen milia. Intra-oraal was een grote blaar op de onderste gingiva zichtbaar. De skinrubtest was positief op de heup.

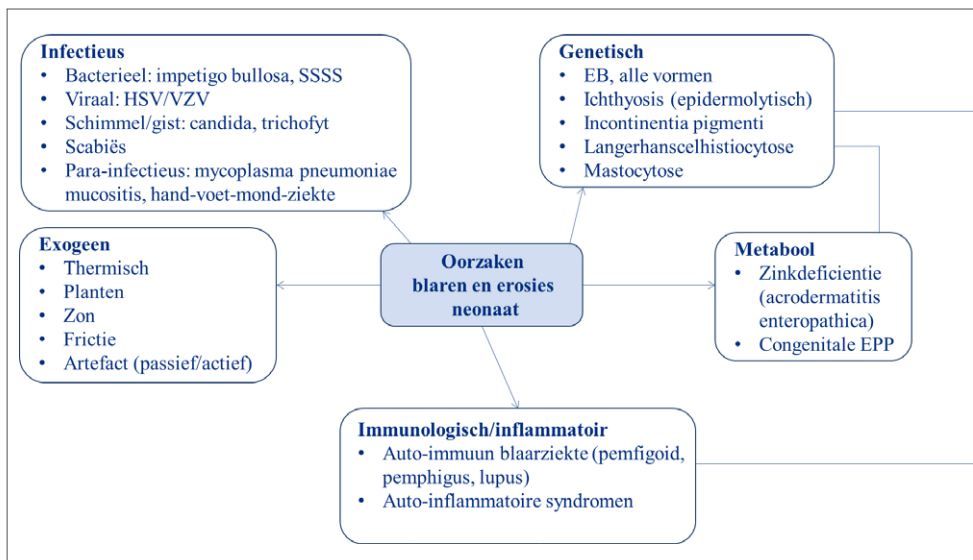
Onder de werkdiagnose 'vorm van EB' werd de daarbij behorende diagnostiek afgenomen. Dit omvat twee bipten voor immunofluorescentie (IF) onderzoek: 1 van niet-aangedane

huid voor eiwitexpressie en 1 van de rand van de blaar voor het slijtingsniveau; twee bipten voor elektronenmicroscopie van dezelfde locaties; bloed voor DNA-isolatie en onderzoek. Uit het IF-onderzoek bleek dat er sprake was van een junctionele slijting met volledige afwezigheid van het eiwit laminine-332, hetgeen diagnostisch is voor junctionele EB (JEB), severe (voorheen Herlitz): een vroeg letale vorm van EB. Uiteindelijk is patiënte overleden op de leeftijd van 5 maanden als gevolg van een combinatie van diepe anemie, recidiverende infecties en failure to thrive, zoals helaas bekend bij deze variant van EB.

Een neonaat met blaren boezemt vaak angst in, zeker omdat er potentieel zeer ernstige diagnoses aan ten grondslag kunnen liggen. Bovenstaande twee casus illustreren hoe gelijkend twee aandoeningen met toch een heel ander beloop zich kunnen presenteren.

Impetigo bullosa en SSSS zijn infectieuze aandoeningen veroorzaakt door een exotoxine producerende stam van *S. Aureus*, welke mits juist en tijdig behandeld restloos genezen. Terwijl EB een groep erfelijke aandoeningen betreft met als kenmerk huidfragiliteit door een defect intraepidermaal of ter plaatse van de basaalmembraanzone die met een leven lang blaren en (afhankelijk van het type EB) andere complicaties tot zelfs een verkorte levensverwachting gepaard gaan. EB kan variëren van milde vormen met normale levensverwachting zonder complicaties tot zeer ernstige, soms vroeg letale varianten met uitgebreide complicaties in verschillende tracteri. [1] Een tijdige diagnose is dus om verschillende redenen uitermate belangrijk. Uiteraard is de differentiaaldiagnose van een neonaat met blaren nog veel breder dan EB of impetigo/SSSS zoals te zien in tabel 1, echter gaat het te ver om deze hier in detail te bespreken. Het is belangrijk om te realiseren dat de meest voorkomende oorzaken van blaren bij een neonaat exogene oorzaken (veelal frictie en warmtebronnen) en infecties zijn en van voorbijgaande aard zijn.

Tabel 1. Oorzaken van blaren bij de neonaat.



KLINISCHE AANWIJZINGEN VOOR EB

In geval van blaren bij een neonat is een veelvoorkomende vraag of het impetigo bullosa betreft of een vorm van EB. Één van de aanwijzingen voor een vorm van EB (tabel 2) is de aanwezigheid van aplasia cutis congenita, vaak aan de extremiteiten, in combinatie met blaren op een andere locatie. Het ontstaan van nieuwe blaren zonder snel progressieve uitbreiding over een periode van meer dan een week is ook suggestief voor een vorm van EB. Bij impetigo bullosa/SSSS zal er nooit sprake zijn van blaren in de mond, terwijl dit EB wel voor kan komen, al is dit niet altijd het geval. Een belangrijke aanwijzing voor EB is mechanische fragiliteit van de huid op plekken ver van de blaren (te testen door stevig te wrijven met bijvoorbeeld een ingetrokken ballpoint: de skinrubtest). Genezing van de blaren met milia kan ook een aanwijzing zijn voor een vorm van EB. Als er sprake is van uitgebreide nagelbetrokkenheid met hypergranulatie en een paronychia beeld naast aanwezig zijn van blaren kan dit ook wijzen op een vorm van EB.

Tabel 2. Klinische clues ten aanzien van van EB versus impetigo / SSSS

| EB | Impetigo / SSSS |
|-------------------------|--------------------------------|
| Recidiverende blaren | 1 episode van blaren |
| Blaren ook oraal | Blaren uitsluitend cutaan |
| Skinrubtest positief | Skinrubtest doorgaans negatief |
| Milia bij genezing | Restloze genezing |
| Nagels ontbreken | Nagels intact |
| Hypergranulatie | Geen hypergranulatie |
| Aplasia cutis congenita | Geen aplasia cutis congenita |

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Als er getwijfeld wordt over de diagnose impetigo bullosa/SSSS danwel EB kan een eerste diagnosticum het insturen van een vers blaardak voor snelle beoordeling door de patholoog een goede optie zijn. Bij SSSS zal het blaardak alleen het stratum corneum bevatten, terwijl dit bij EB de hele epidermis bevat. Essentieel hiervoor is het nemen van een vers blaardak. Een alternatief is een PA-biopt, dit is echter invasiever en de uitslag laat langer op zich wachten. Bij verdenking op EB is het advies om patiënt te verwijzen naar het Expertisecentrum voor Blaarziekten in het UMCG, waar men namelijk de diagnostiek kan afnemen zoals bij bovenstaande casus beschreven. Het IF-onderzoek geeft vrijwel altijd binnen 24-48 uur duidelijkheid over de hoofdvorm van EB en is daarom te prefereren boven alleen DNA diagnostiek bij neonaten. [1,2] Nog niet gepubliceerde data van een kwalitatief onderzoek onder ouders van neonaten met EB over het diagnostisch traject heeft laten zien hoe essentieel het is voor deze ouders om zo snel mogelijk duidelijkheid te krijgen.

Bij de verdenking impetigo bullosa/SSSS zijn kweken van de juist locatie belangrijk. Goede plekken om te kweken zijn de gele crustae, of het gebied van initiële presentatie (vaak periorificiaal). Bij SSSS ontstaat de huidloslating namelijk door

hematogene verspreiding van de exotoxines en zal op sommige plekken de bacterie zelf niet te kweken zijn. Het vroegtijdig afnemen van kweken is belangrijk om, bij onvoldoende effect van antibiotica, gericht te kunnen switchen.

HUIDZORG NEONAT MET HUIDLOSATING

Er zijn enkele belangrijke basisbeginselen in de verzorging van een neonat met huidloslating: het vermijden van frictie waar mogelijk, geen adhesieve verbanden en geen warmtebron indien niet strikt noodzakelijk. [3] Een ander aandachtspunt is adequate pijnbestrijding alvorens huidzorg toe te passen. Het afdekken van open huid is belangrijk als pijnreductie. Als dit adequaat is gebeurd, is additionele medicamenteuze pijnbestrijding in rust vaak niet eens meer nodig. Bij (verdenking op) EB kunnen intacte blaren met een groot gat in het blaardak opengemaakt te worden, bijvoorbeeld met een opzuignaald, zodat de blaar zich kan ontlasten, omdat de druk van de blaar zelf de blaar groter maakt. Kapotte blaren en erosies worden afgedekt met niet-adhesief verband, vaak siliconen schuimverband, en vastgezet met windsel of buisverband. Als men toch adhesieve pleisters gebruikt of als die onvermijdelijk zijn, kunnen deze verwijderd worden met siliconenspray. De luier kan aan de binnenkant en op de randen ruim ingesmeerd worden met vaseline ter preventie van frictie. In de luier kan een vetgaas gelegd worden. Bij SSSS/impetigo bullosa hoeft het aanbrengen van verband maar eenmalig plaats te vinden, met eventueel bijverbinden waar nodig. Bij EB of andere chronische oorzaken van blaren kan de verbandwissel gemiddeld om de dag plaatsvinden. Neonaten met EB kunnen borstvoeding krijgen, ondanks blaren in de mond. Voor het protocol en verzorgingstips ten aanzien van een neonat met huidloslating kan contact worden opgenomen met het Expertisecentrum voor Blaarziekten (centrale UMCG 050-3616161; vragen naar José Duipmans of Birthe Ruiters; in de dienst via dienstdoende).

CONCLUSIE

Blaren bij een neonat worden meestal veroorzaakt door exogene factoren, veelal frictie of thermische bronnen, gevolgd door infecties, waarbij impetigo bullosa bovenaan staat. Het is belangrijk deze in een vroeg stadium te kunnen onderscheiden van een vorm van EB met een variabel en chronisch, levenslang beloop. Clues voor EB zijn aplasia cutis congenita, mechanische huidfragiliteit van gezond ogende huid, milia, intraorale blaren en nagelafwijkingen. Tijdige verwijzing en diagnostiek is essentieel voor het verdere beleid en prognose. De diagnostiek van EB is specifiek en vindt bij voorkeur plaats in het Expertisecentrum voor Blaarziekten.

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614-627.
2. Has C, Liu L, Bolling MC, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):574-592.
3. Saad R, Duipmans J, Yerlett N, et al. Neonatal Epidermolysis Bullosa: a clinical practice guideline. *Br J Dermatol.* 2024;1jae006.

LEERPUNTEN

- De meest voorkomende oorzaken van blaren bij een neonaat zijn exogeen van aard, of infectieus.
- Een vroege diagnose en onderscheid van de erfelijke blaarziekte EB is van belang voor behandeling, beleid en prognose - voor zowel kind als ouders.
- Een positieve skinrubtest (mechanische fragiliteit op gezond ogende huid) is suggestief voor EB.
- Een blaardak kan uitsluitel geven ten aanzien van het onderscheid tussen EB en impetigo bullosa waarbij de laatste een subcorneale blaar zien en de eerste een subepidermale blaar.
- Bij verdenking SSSS/impetigo bullosa dienen kweken

afgenomen te worden van meerdere locaties om de pakkans te vergroten en wel van de originele locatie van de huidafwijkingen en de gele crustae (meestal periorificaal). Dit is van belang als de eventuele initiële antibiotische behandeling niet aanslaat en een gerichtere therapie noodzakelijk is.

TREFWOORDEN

Neonaat - impetigo bullosa – SSSS - epidermolysis bullosa

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling

E-mail: m.c.bolling@umcg.nl



Gentherapie voor epidermolysis bullosa

J. Bremer¹, P.C. van den Akker²

Patiënten genezen van epidermolysis bullosa (EB): dit klinkt nu nog als toekomstmuziek. Kinderen met EB ervaren vaak bij de geboorte al blaren en ontvellingen, waardoor alledaagse activiteiten zoals aankleden en eten worden bemoeilijkt. Een behandeling voor deze ziekte is dan ook zeer gewenst. Hier beschrijven we recent goedgekeurde therapieën en wat kunnen we verwachten in de (wellicht nabije) toekomst.

Epidermolysis bullosa (EB) is een groep zeldzame, erfelijke huidziekten, veroorzaakt door genetische mutaties die de aanmaak van bepaalde eiwitten in de huid verstoren. Deze eiwitten zijn betrokken bij de aanhechting tussen cellen van de epidermis of aanhechting van epidermis aan de dermis. EB leidt tot extreme kwetsbaarheid van de huid, waardoor patiënten bij de minste wrijving of druk blaren en wonden krijgen van de huid en slijmvliezen. [1] Kinderen met EB worden vaak geboren met blaren en ontvellingen, en de aandoening gaat gepaard met veel complicaties. Alledaagse handelingen zoals aankleden, eten en spelen worden door de aandoening belemmerd en kunnen complicaties veroorzaken.

Helaas is er nog geen genezende therapie voor EB beschikbaar en de behandeling richt zich nog altijd op symptoomverlichting, infectiepreventie, het bevorderen van wondgenezing en vroeg opsporen van plaveiselcelcarcinomen. [2]

Momenteel zijn er vele (pre)klinische studies naar mogelijke behandelingen voor EB gaande. In dit artikel gaan wij in op de grootste succesverhalen van therapieontwikkeling voor EB. Recent zijn twee medicijnen goedgekeurd, namelijk Vyjuvek en Filsuvez. Daarnaast is een patiënt met ernstige EB succesvol getransplanteerd met *ex vivo* genetisch gecorrigeerde autologe huidtransplantaties. [3] In het UMCG onderzoeken we de potentie van een genetische behandeling voor EB, met veelbelovende resultaten.

VYJUVEK

In 2023 werd Vyjuvek (beremagene geperpavec (B-VEC)) als eerste gentherapie voor EB goedgekeurd door de FDA. Vyjuvek is een therapie ontwikkeld voor de ernstige recessief dystrofische vorm van EB (RDEB). RDEB wordt veroorzaakt door mutaties in *COL7A1* die leiden tot volledige afwezigheid van type VII collageen ter plaatse van de basale membraanzon-

ne. Vyjuvek is gebaseerd op een geïnactiveerd herpes simplex virus type 1 (HSV-1) dat een gezonde kopie van *COL7A1* aflevert aan keratinocyten (Figuur 1). Dit is vergelijkbaar in werking met een mRNA-vaccin.

Een fase 3 klinische trial naar Vyjuvek omvatte een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 31 patiënten met RDEB. [4] Vyjuvek liet een hogere kans op volledige wondgenezing na 3 en 6 maanden zien in vergelijking met placebo: 65% van de wonden die met Vyjuvek behandeld werden waren volledig gesloten na 24 weken, vergeleken met slechts 26% van de wonden die met placebo behandeld werden. De veiligheid van Vyjuvek werd eerder aangetoond in een fase 1/2 studie met 12 RDEB patiënten, waarbij Vyjuvek ook effectief bleek in het verminderen van wondoppervlakte, en duur van en tijd tot wondsluiting. [5]

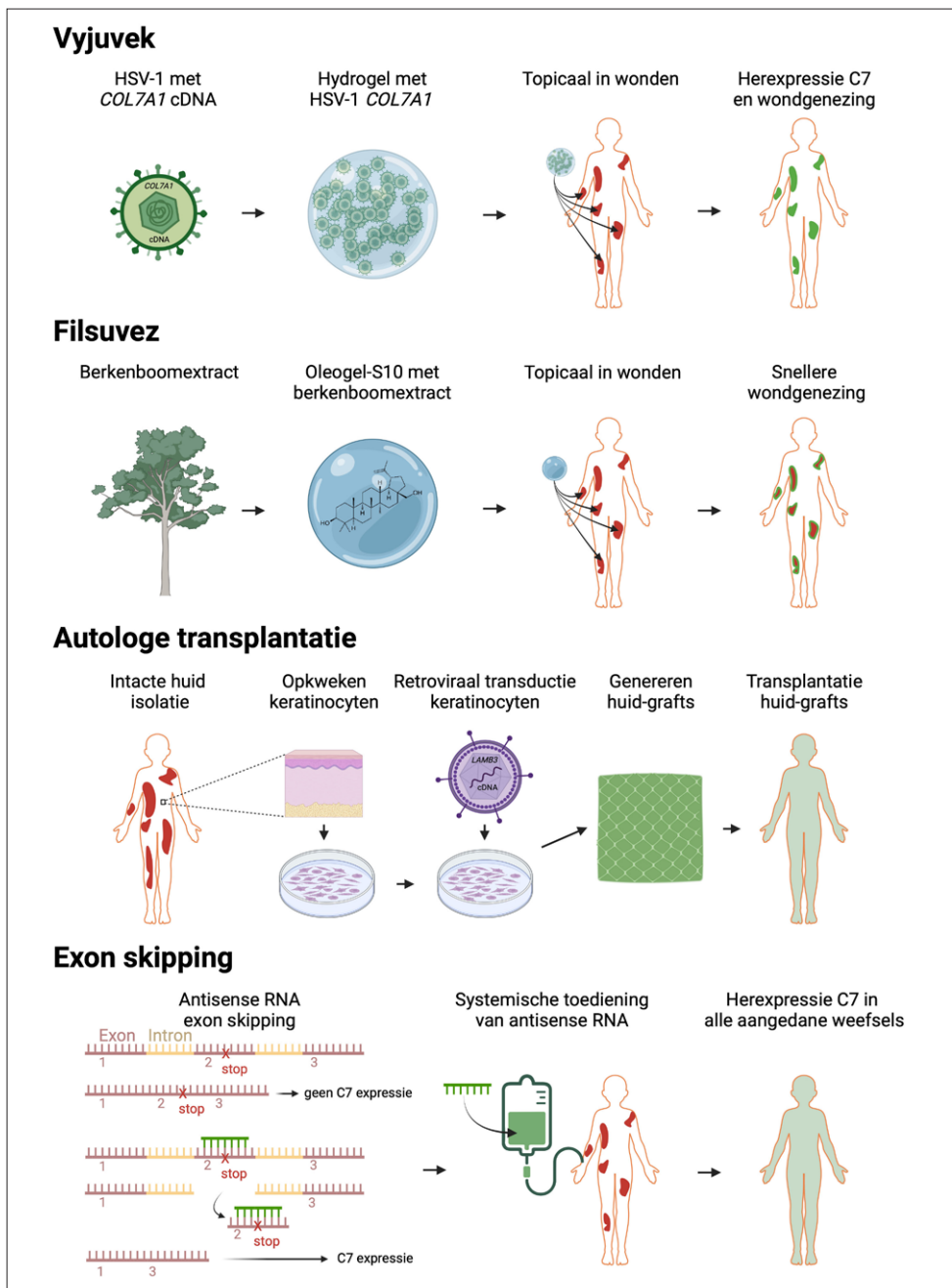
De goedkeuring van Vyjuvek door de FDA is een significante vooruitgang in het behandelperspectief van patiënten met DEB. In tegenstelling tot conventionele behandelingen, wordt verwacht dat Vyjuvek een langetermijneffect heeft, waardoor patiënten minder ziekenhuisbezoeken en medische ingrepen nodig hebben. Echter, Vyjuvek kan alleen gebruikt worden voor het behandelen van open wonden op de huid en kan daarmee het ontstaan van nieuwe blaren en wonden op huid en slijmvliezen niet voorkómen. De fabrikant is een procedure gestart om Vyjuvek ook door de EMA goedgekeurd te krijgen. Een uitspraak van de EMA wordt niet voor 2025 verwacht, waarna onderhandelingen met zorgverzekeraars moeten uitwijzen of Vyjuvek ook vergoed zal worden.

FILSUVEZ

Filsuvez (Oleogel-S10) werd in 2022 door de EMA goedgekeurd voor DEB en junctionele EB (JEB). Het is een medicijn dat gemaakt is van berkenbast extract in zonnebloemolie (zie

¹ Biotechnoloog, hoofd Researchlab afdeling Dermatologie, Groningen Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Klinisch Geneticus, hoofd onderzoeksgroep genetische huidaandoeningen, afdeling Genetica, Groningen Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1. Samenvattend overzicht van Vyjuvek, Filsuvez, autologe huidtransplantatie en exon skipping. HSV-1: Herpes Simplex Virus type 1; C7: type VII collageen; cDNA: coderend DNA. Created with Biorender.com

figuur 1). De exacte werking van het medicijn is niet bekend, echter de triterpenen in berkenbast hebben een immunoregulerende eigenschap. Wat bekend is, is dat wondgenezing een complexe immunologische component bevat en dat de immunoregulerende werking van Filsuvez de wonden bij EB ook sneller geneest.

In klinische studies is Filsuvez getest tegen placebo en liet op korte termijn, 45 dagen, een significant verhoogd aantal patiënten complete wondsluiting zien ten opzichte van placebo. Echter, op langere termijn van 90 dagen werden deze verschillen steeds kleiner. Filsuvez heeft mogelijk ook een positief effect op pijnbeleving. Het is echter geen medicijn dat de oorzaak van de ziekte doet verhelpen en kan ook niet gebruikt worden om nieuwe blaren en wonden te voorkomen. [6]

TRANSPLANTATIE VAN EX VIVO GECORRIGEEDE AUTOLOGE EPIDERMAL GRAFTS

Een derde succesverhaal betreft een jongen van 7 jaar met laminine- β 3 deficiënte JEB die werd behandeld met een vrijwel gehele epidermale transplantatie. [3] De onderzoekers isoleerden eerst keratinocyten uit 4-cm² gemuteerde huid van de jongen en corrigeerden deze cellen vervolgens via gen-additie. Dat houdt in dat de cellen een transductieproces ondergingen met een retroviraal virus dat was voorzien van het wildtype cDNA van LAMB3, waardoor deze autologe cellen weer wildtype laminine- β 3 tot expressie brachten. Vervolgens werden de genetisch gecorrigeerde cellen gekweekt tot een indrukwekkende hoeveelheid van ~0,85 m² aan epidermale grafts, voldoende om een groot deel van het lichaamsoppervlak van de jongen te transplanteren, vergelijkbaar met de behande-

ling van brandwonden (zie figuur). Recent presenteren de onderzoekers een 5-jaars follow-up studie, waarin ze lieten zien dat het behandelde huidoppervlak nog steeds geen blaren maakt, terwijl de huid die destijds niet getransplanteerd kon worden nog steeds uiterst kwetsbaar is. [7] Een nadeel van deze behandeling is dat de transplantaties in meerdere operatieve ingrepen uitgevoerd moesten worden onder volledige anesthesie. Dit maakt dat transplantatie van een volledige, *ex vivo* gecorrigeerde epidermis niet snel een routinebehandeling voor EB zal worden.

Hoewel deze benadering veelbelovende resultaten heeft opgeleverd, blijven er vragen en onzekerheden bestaan met betrekking tot de langetermijneffecten van het viraal geïntegreerde gen in de getransplanteerde cellen. Echter, deze prestatie opent tegelijkertijd de deur naar mogelijk minder risicovolle genetische behandelingen. De transplantatiemethode kan namelijk gebruikt worden als vehikel om genterapie *ex vivo* toe te passen en naar patiënten te brengen zolang de effecten van *in vivo* genterapie nog onvoldoende bekend zijn, zoals toepassingen die gebruikmaken van CRISPR-Cas-gebaseerde gencorrectie technologie. [8]

WAT BRENGT DE TOEKOMST?

Er zijn vele andere innovatieve, met name genterapeutische, methoden in de preklinische fase. Zo onderzoekt onze onderzoeksgroep in het UMCG of exon skipping een systemische therapie voor RDEB zou kunnen vormen die type VII collageen weer tot expressie brengt in zowel huid als slijmvliezen, én nieuwe blaren en wonden kan voorkómen. Exon skipping maakt gebruik van synthetische RNA-moleculen om gemuteerde exonen uit RNA-transcripten te verwijderen, waardoor die transcripten weer in functioneel eiwit getransleerd worden. In een muismodel en een humaan huid explant model, hebben we reeds herexpressie van type VII collageen laten zien.[9]

Op <https://clinicaltrials.gov> zijn op het moment van schrijven 30 klinische studies gaande of gepland voor rekrutering. Deze studies zijn uiteenlopend van fase 3 stamceltransplantatie, tot cannabidiol tegen chronische jeuk. De ultieme therapie is er één die van binnenuit alle betrokken weefsels permanent corrigeert. Dat zou waarschijnlijk een genterapie zijn die de functie van het defecte gen herstelt. Er zijn meerdere onderzoeksgroepen op zoek naar dergelijke aanpakken, maar

een dergelijk wondermiddel lijkt nog ver weg. Daarom is het belangrijk dat ook onderzoek naar andere therapeutische opties, symptoombestrijding en wondzorg doorgaat.

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4), 614–627. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
2. Hou PC, Del Agua N, Lwin SM, Hsu CK, McGrath JA. Innovations in the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): current landscape and prospects. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2023;19:455–473. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S386923>
3. Hirsch T, Rothoef T, Teig, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327–332. <https://doi.org/10.1038/nature24487>
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı I, et al. (2022). Trial of beremagene gepervavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2211–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206663>
5. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nature Medicine.* 2022;28(4):780–788. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01737-y>
6. Kern JS, Sprecher E, Fernandez, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. *Br J Dermatol.* 2023;188(1):12–21. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac001>
7. Kueckelhaus M, Rothoef T, De Rosa, et al. Transgenic epidermal cultures for junctional epidermolysis bullosa - 5-Year outcomes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2264–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108544>
8. Berthault C, Gaucher S, Gouin, et al. Highly efficient ex-vivo correction of COL7A1 through RNP-based CRISPR/Cas9 and homology-directed repair to treat recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2023;S0022-202X(23)03117-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.10.035>
9. Bremer J, Bornert O, Nyström, A, et al. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping as a systemic therapeutic approach for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Molecular therapy. Nucleic acids;*2016;5(10):e379. <https://doi.org/10.1038/mtna.2016.87>

CORRESPONDENTIEADRES

Peter van den Akker

E-mail: p.c.van.den.akker@umcg.nl



Inflammatoire huidaandoeningen bij patiënten met huid van kleur: praktische tips voor herkenning

D.M.W. Balak

Er bestaan significante gezondheidsverschillen voor patiënten met een inflammatoire huidaandoening en huid van kleur. [1] Aandoeningen zoals dermatomyositis en cutane lupus erythematosus lijken onder patiënten met huid van kleur frequenter voor te komen en vaker gepaard te gaan met een ernstiger ziektebeloop in vergelijking met patiënten met lichte huidtypes. [2] Vertraging tot het stellen van de juiste diagnose en onderbehandeling lijken mede bij te dragen aan een verhoogd risico op complicaties in deze patiëntengroep. Er zijn aanwijzingen dat gebrek aan onderwijs en afbeeldingen in leerboeken over presentatie van huidaandoeningen op huid van kleur resulteren in initiële misdiagnosen. [3] Erytheem is een onbetrouwbare marker voor huidinflammatie op huid van kleur en draagt daardoor bij aan diagnostische uitdagingen, onderschatting van ziekte-ernst en vertraging in start van optimale behandelkeuzes. [4] Aandacht voor de unieke en soms subtiele manifestaties van inflammatoire huidaandoeningen op huid van kleur is belangrijk om de disproportionele ziekte-impact in deze patiëntenpopulatie te verminderen en zo gezondheidsverschillen te verkleinen. [5] In dit artikel wordt een praktisch overzicht gegeven van kenmerkende klinische uitingen van vijf inflammatoire huidaandoeningen bij patiënten met huid van kleur.

DERMATOMYOSITIS

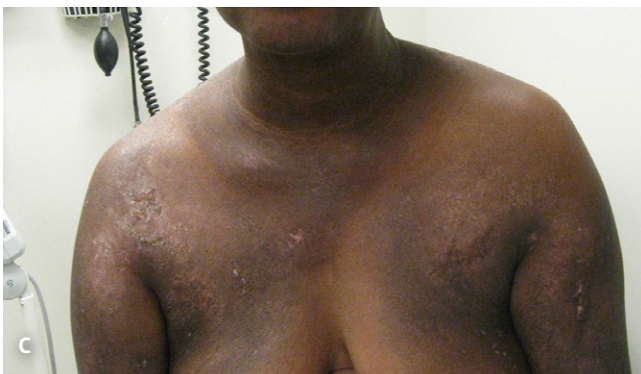
Onder patiënten met huid van kleur is de incidentie van dermatomyositis circa 3 keer hoger in vergelijking met patiënten met lichtere huidskleur. [6] De ziekte-ernst lijkt ook hoger te zijn bij patiënten met van huid van kleur. De onderliggende redenen voor de heviger ziekte-ernst zijn ook onduidelijk. Wel is bekend dat onvoldoende onderwijsmateriaal ertoe leidt tot zorgverleners zich minder bekwaam voelen om dermatomyositis op huid van kleur te diagnosticeren. [7] Dit kan resulteren in een delay tot stellen van de juiste diagnose en therapie. Een retrospectieve studie uit de VS rapporteerde een significant langere delay tot start van systemische therapie voor dermatomyositis patiënten met huid van kleur t.o.v. patiënten met lichtere huid. [8] Vooral voor de klinisch amyopathische vormen van dermatomyositis (voorheen bekend als dermatomyositis sine myositis) is herkenning van huidafwijkingen essentieel om de diagnose tijdig te stellen. Pathognomonische huidafwijkingen voor dermatomyositis zoals de heliotrope rash zijn zichtbaar op een licht huidtype vanwege de direct opvallende roodheid. Op donkere huidtypes presenteert dermatomyositis zich vaker subtieler met een donkerpaarsachtige tot zwarte verkleuring (figuur 1). De heliotrope rash uit zich ook meer met donkere verkleuring, soms gepaard gaand met peri-orbitaal oedeem, of soms alleen met peri-orbitaal oedeem. Hyperpigmentatie op de dorsum van de vingers ter hoogte van de gewrichten is een uiting van

Gottronse papels op de donkere huid die klinisch makkelijk te missen is. Bij ulceratie van deze Gottronse papels moet men beducht zijn op de mogelijkheid van een anti-MDA5 dermatomyositis, wat geassocieerd is met snel progressieve interstieel longziekte, vooral in patiënten van Aziatische afkomst. [6] Andere karakteristieke dermatomyositis-afwijkingen zoals de *V sign*, *shawl sign*, teken van Gottron en de *holster sign* uiten zich op de donkere huid vaker met hyperpigmentatie, excoriaties en lichenificatie. [7] Deze huidafwijkingen kunnen daardoor makkelijk aangezien worden voor constitutioneel of allergisch contacteczeem.

CUTANE LUPUS ERYTHEMATOSUS

Cutane lupus erythematosus (LE) is een veelvoorkomende inflammatoire aandoening bij patiënten met huid van kleur. [6] Huidafwijkingen kunnen subtiel zijn omdat erytheem en fotosensitiviteit bij de donkere huid lastiger te beoordelen zijn. Bij acute cutane LE kan de huidinflammatie zich presenteren met oedeem en schilfering. Verder kan de aanwezigheid van niet-specifieke LE-huidafwijkingen zoals het fenomeen van Raynaud en orale ulcera behulpzaam zijn de diagnose cutane LE te overwegen. Chronische discoïde LE (CDLE) wordt het vaakst gezien bij patiënten met huid van kleur. CDLE-laesies op de donkere huid resulteren vaak in atrofie en pigmentverschuivingen. Specifiek worden langdurig aanwezige vitiligo-achtige hypopigmentaties gezien bij CDLE op huid van

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden



Figuur 1: Dermatomyositis op een donker huidtype. A: heliotrope rash. B: Shawl sign. C: V sign (Bron: Ezeofor AJ et al. JAAD Case Rep (2023)) [7].

kleur. Deze hypopigmentaties worden gekenmerkt door de aanwezigheid van teleangiëctasieën in de witte verkleuring, roze-gekleurde of juist gehyperpigmenteerde randen en atrofie. [6] Daarnaast wordt in Amerikaanse studies gerapporteerd dat bij patiënten met donkere huid vaker betrokkenheid van de scalp en van de oren wordt gezien. Een verlittekende alopecia wordt ook frequent gezien bij scalp-betrokkenheid. Naast CDLE zijn er recentelijk nog een aantal varianten van chronische LE beschreven in patiënten met huid van kleur: melanotic LE en comedonic LE. Deze varianten zijn infrequent gerapporteerd in de literatuur met slechts enkele tientallen

casus, hoewel onderdiagnose en onderrapportage niet uitgesloten zijn. *Melanotic LE*, ook wel gepigmenteerde cutane LE genoemd, is een klinische variant van chronische cutane LE, waarin het beeld wordt gevormd door bruinige tot grijze verkleuring pigmentatie, zonder atrofie of verlittekening. [9] Differentiaal diagnoses bij deze LE-variant zijn onder andere melasma en lichen planus pigmentosus. *Comedogenic LE* wordt gekenmerkt door jeukende, acne-achtige huidafwijkingen, waarbij comedonen op de voorgrond staan. [10] De huidafwijkingen zitten vooral in het gelaat, scalp en de oren. *Comedogenic LE* is voornamelijk beschreven in jonge vrouwen met een auto-immuun-aandoening. [10]

PSORIASIS

De prevalentie van psoriasis wordt hoger gerapporteerd bij patiënten met lichte huidtypes. Onderrapportage van psoriasis in patiënten met huid van kleur echter kan niet worden uitgesloten doordat misdiagnoses kunnen optreden vanwege het ontbreken van erytheem en een klinische overlap met andere aandoeningen zoals tinea corporis, hypertrofische lichen planus en CDLE. [11] Meerdere studies beschrijven het klinisch beeld van psoriasis op huid van kleur met minder opvallend erytheem, dikkere plaques, meer schilfering en een hogere kans op pigment-verschuivingen. [12] Psoriasis-karakteristieke kenmerken als scherpe begrenzing en aanwezigheid van nagelafwijkingen kunnen helpen bij de diagnostiek van psoriasis op huid van kleur.

Erytheem kan zich bij psoriasis op de donkere huid uiten met grijzige tot zwarte huidverkleuringen. Wanneer huidafwijkingen vlak zijn en weinig schilfering vertonen, kan het klinisch lastig zijn om inflammatoir actieve plaques te onderscheiden van postinflammatoire hyperpigmentatie. Onder Aziatische populaties is een *small plaque* fenotype beschreven, waarbij het klinisch beeld bestaat uit vlakke psoriasis guttata-achtige plaques. [12] In tegenstelling tot de klassieke psoriasis guttata is deze psoriasis variant niet geassocieerd met een streptokokken-infectie en kent het juist een chronisch beloop. De pustulaire vormen van psoriasis, waaronder de gegeneraliseerde pustulaire psoriasis (GPP), worden vaker gezien bij patiënten van Aziatische afkomst. Er wordt beschreven dat scalp-psoriasis vaker ernstiger aanwezig is bij patiënten van Afro-Amerikaanse afkomst. Mogelijk spelen culturele factoren m.b.t. haarverzorging hierbij een rol. Postinflammatoire pigmentverschuivingen komen vaker voor bij patiënten met huid van kleur en resulteren in een disproportioneel grote impact op de kwaliteit van leven.

ECZEEM

Eczeem komt vaker voor bij patiënten met huid van kleur en kan zich op andere wijze manifesteren dan op lichte huidtypes. De papuleuze variant van eczeem met folliculaire accentuatie van de huidafwijkingen wordt frequent gezien bij donkere huidtypes. [13] De voorkeurslokaties die, in tegenstelling tot de diagnostische criteria van Hanifin-Rajka, worden beschreven bij patiënten met huid van kleur zijn de extensorgebieden van de extremiteiten en de romp. [13] Lichenificatie en xerosis cutis staan meer op de voorgrond bij donkere huidtypes. [14] Daarnaast hebben patiënten met huid van kleur een

hogere risico op nodulaire huidafwijkingen en postinflammatoire hypopigmentatie. [14] Belangrijke differentiaal diagnoses voor eczeem bij de donkere huid zijn lichen planus, lichen nitidus, en prurigo nodularis. [14] Bij patiënten van Aziatische afkomst is meer een psoriasiform eczeem-beeld beschreven, waarbij huidafwijkingen gekenmerkt worden door een scherpere begrenzing en prominentere schilfering. [15]

ROSACEA

Rosacea is een inflammatoire aandoening, die infrequent gerapporteerd wordt in personen met huid van kleur. Er zijn echter aanwijzingen dat rosacea ondergediagnosticeerd wordt door de breedgedragen maar onterechte assumptie dat rosacea alleen voorkomt bij de lichtere fototypes 1 en 2. [16] Ook speelt mee dat typische rosacea-klachten zoals faciaal erytheem en flushing minder zichtbaar zijn op donkere huid. Het kan daardoor lastig zijn om de diagnose rosacea te stellen op de donkere huid. Studies uit Afrika en Azië rapporteren wisselende prevalenties tot 10% onder hogere fototypes. [17] Onder patiënten met huid van kleur lijken phymateuze en granulomateuze vormen van rosacea vaker voor te komen. [16] Of dit komt door een langere delay tot diagnose of factoren gerelateerd aan genetische predispositie of omgeving is nog onduidelijk. Mogelijk speelt gebruik van topicale corticosteroiden in context van huidbleking een rol.

Een mogelijke diagnose van rosacea op huid van kleur is te overwegen wanneer patiënten klagen over een warm, brandend, stekend of trekkend gevoel in het gelaat en wanneer patiënten zich presenteren met een therapie-recalcitrant acne-achtig huidbeeld. Op de donkere huid uit rosacea zich vaker met een papulopustuleus beeld. Daarnaast zijn oedeem en hyperpigmentatie klinische uitingen van rosacea op huid van kleur. Fijne teleangiëctastieën op de gepigmenteerde huid kunnen beter gevisualiseerd worden met dermatoscopie. De klinische verdenking wordt vergroot door aanwezigheid van trigger-klachten, oogklachten passend bij oculaire rosacea en een positieve familieanamnese voor rosacea. [17]

CONCLUSIES

Inflammatoire huidaandoeningen treffen patiënten van elke huidtype, maar er zijn specifieke variaties in klinische manifestaties en impact van deze huidaandoeningen bij patiënten met huid van kleur. Het niet alleen vaker voorkomen, maar ook de ernstiger ziektebeloop en de vertraging in diagnose en behandeling benadrukken de noodzaak van gerichte aandacht voor deze groep patiënten. Een verhoogd bewustzijn en bekendheid met de unieke en soms subtiele klinische manifestaties zijn belangrijk om tijdige diagnose en juiste therapie-keuzes te ondersteunen. Aandacht in de dermatologie-opleiding en ontwikkeling van diverse educatie-materiaal zullen bijdragen om de zorg voor patiënten met inflammatoire huidaandoeningen en huid van kleur te verbeteren.

LITERATUUR

1. McKenzie S, Brown-Korsah JB, Syder NC, Omar D, Taylor SC, Elbuluk N. Variations in genetics, biology, and phenotype of cutaneous disorders in skin of color. Part II: Differences in clinical presentation and disparities in cutaneous disorders in skin of color. *J Am Acad*

Dermatol. 2022 Dec;87(6):1261-1270.

2. Shao K, Hooper J, Feng H. Racial and ethnic health disparities in dermatology in the United States. Part 2: Disease-specific epidemiology, characteristics, management, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Oct;87(4):733-744.
3. Syder NC, Omar D, McKenzie S, Brown-Korsah JB, Taylor SC, Elbuluk N. Gaps in medical education curricula on skin of color in medical school, residency, and beyond: Part 1. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Nov;89(5):885-892.
4. Abdlaty R, Hayward J, Farrell T, Fang Q. Skin erythema and pigmentation: a review of optical assessment techniques. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar;33:102127.
5. Ludwig RJ, von Stebut E. [Inflammatory dermatoses in skin of color]. *Dermatologie (Heidelb).* 2023 Feb;74(2):84-89.
6. Lee V, Sokumbi O, Onajin O. Collagen vascular diseases: A review of cutaneous and systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, and distinguishing features in skin of color. *Dermatol Clin.* 2023 Jul;41(3):435-454.
7. Ezeofor AJ, O'Connell KA, Cobos GA, Vleugels RA, LaChance AH, Nambudiri VE. Distinctive cutaneous features of dermatomyositis in Black adults: A case series. *JAAD Case Rep.* 2023 May 22;37:106-109.
8. Weisleder H, Valle A, Xie X, Mahmood S. Racial disparities in diagnosis and treatment of patients with dermatomyositis of different skin tones. *J Clin Rheumatol.* 2024 Jan 1;30(1):8-11.
9. Litaïem N, Rouai M, Slouma M, Rammeh S, Zeglaoui F. Melanotic lupus erythematosus: A review of a newly described clinical form of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2022 Nov-Dec;40(6):716-727.
10. da Silveira CSC, Lemos TB, Curty ERG, Sampaio AL, Alves MFGS, Antelo DAP, Gripp AC, Azulay-Abulafia L. Comedonic lupus, a rare variant of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE): case series and literature review. *Int J Dermatol.* 2023 Jul;62(7):924-932.
11. Khanna R, Khanna R, Desai SR. Diagnosing psoriasis in skin of color patients. *Dermatol Clin.* 2023 Jul;41(3):431-434.
12. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in skin of color: Insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Jun;19(3):405-423.
13. Adawi W, Cornman H, Kambala A, Henry S, Kwatra SG. Diagnosing atopic dermatitis in skin of color. *Dermatol Clin.* 2023 Jul;41(3):417-429.
14. Davis CM, Flohr C, Gupta MR, Koplin JJ. Managing atopic dermatitis in patients with skin of color. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 May;11(5):1376-1383.
15. Gan C, Mahil S, Pink A, Rodrigues M. Atopic dermatitis in skin of colour. Part 2: considerations in clinical presentation and treatment options. *Clin Exp Dermatol.* 2023 Sep 19;48(10):1091-1101.
16. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, high-lighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun;80(6):1722-1729.e7.
17. Maruthappu T, Taylor M. Acne and rosacea in skin of colour. *Clin Exp Dermatol.* 2022 Feb;47(2):259-263.

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@lumc.nl



De huidskleur doet ertoe in de dermatologie: a call to action

J.E. Zeegelaar

In 2020 verscheen in de *New York Times* een artikel met de kop: *Dermatology has a problem with skin color*. Hoe zit het hier in Nederland? Heeft de dermatologie in Nederland een probleem met huidskleur? Zijn wij voldoende geschoold in het herkennen van huidziekten in de donkere huid? Houden wij voldoende rekening met de veranderde samenleving? Zijn wij divers en inclusief? Zijn wij ons voldoende bewust van onze vooroordelen? Is onze beroepsgroep een goede afspiegeling van de maatschappij?

De moderne dermatologie heeft zich in de 19e en 20e eeuw vanuit een eurocentrisch beeld ontwikkeld waardoor bijna alle beschrijvingen van huidziekten en onderzoek naar huidziekten in de klassieke leerboeken vanuit een wit perspectief zijn gedaan. Dit heeft geleid tot matige beschrijvingen van huidziekten in meer gepigmenteerde huidtypes en daardoor tot slechte herkenning van veelvoorkomende huidziekten bij deze groep patiënten. [1,2] De Nederlandse demografie verandert steeds meer. Op 1 januari 2022 was bijna 15 procent van de Nederlandse bevolking in het buitenland geboren. Daarnaast heeft op dat moment bijna 12 procent van de bevolking ten minste één ouder die in het buitenland is geboren. De behoefte aan meer kennis op het gebied van de huid van kleur neemt toe en zal verder toenemen.

Belangrijk is te beseffen dat, ook wij in Nederland (onbewuste) vooroordelen hebben in termen van een positieve houding ten opzichte van witte mensen en een negatieve houding ten opzichte van zwarte mensen. [2,3] Dat kan van invloed zijn op ons handelen en leiden tot minder goede zorg voor zwarte mensen of mensen van kleur. [4] Deze vooroordelen houden onder andere mogelijk verband met diepgewortelde ideeën over biologische verschillen tussen zwarte en witte mensen. Zo bestaat nog steeds de overtuiging dat de zwarte huid dikker is dan de witte. Deze overtuiging komt mogelijk voort uit onderzoek naar rasgerelateerde verschillen. [5] Hoewel ras een sociale constructie is, zijn de biomedische wetenschappen (inclusief de dermatologische wetenschap) misbruikt om het idee te bevorderen dat ras een biologische basis heeft.

In de 18e en 19e eeuw brachten wetenschappers en artsen ten onrechte het idee naar voren dat zwarte mensen een dichtere huid hebben dan witte mensen. [6] Deze onjuiste bewering is blijven hangen, zelfs onder dermatologen, en heeft tot op de dag van vandaag tot verschillen in zorg geleid. [7] In een onderzoek in de VS uit 2016 was ongeveer 40% van de witte eerste- en tweedejaars geneeskundestudenten van mening dat de huid van zwarte mensen dikker is dan die van witte mensen. Uit deze studie blijkt dat deelnemers aan het onderzoek die van

Look how men flock around
the girl with the clear, bright, Nadinola-light complexion

If you want to be pretty and popular, begin with your skin. There is no beauty secret more important than a clear, bright NADINOLA-light complexion. Don't let dull, dark skin rob you of romance. Don't let oiliness, big pores, blackheads cheat you of charm. Don't let a poor complexion make you look less older than you are. For a change of face, try NADINOLA Bleaching Cream! Nothing—absolutely nothing—will improve your complexion so many ways, so fast!

NADINOLA contains wonder-working A-M! This remarkable medicated ingredient of NADINOLA penetrates the pores—works deep down within the skin to brighten and lighten it, combat blackheads and externally caused pimples. Soon your skin feels cleaned and cleared, fresh and fascinating, glowing and glamorous. Your friends will say you look years younger!

There are two types of NADINOLA. Buy whichever suits your skin—with our absolute guarantee of satisfaction. NADINOLA, Paris, Tennessee.

NADINOLA
BLEACHING CREAM

FOR OILY SKIN: Nadinola (Dark) is a non-oily formula. Brightens skin, breaks away of the same time. The No. 25

FOR DRY SKIN: The original Nadinola is enriched with fine cosmetic oils to restore dryness. The No. 27

biologische verschillen tussen zwarte en witte mensen uitgaan lagere pijnscores bij zwarte patiënten rapporteerden. [8]

Het idee dat mensen met een zwarte huid zwaardere botten, meer spieren of een dichtere huid hebben heeft tot in de jaren 60 geleid tot advies om bijvoorbeeld een hogere radioactieve bestraling aan zwarte patiënten ten opzichte van witte patiënten te geven. [9]

Er zijn zeker verschillen in huidandoeningen bij verschil-

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere.

lende etnische groepen. Haar- en hoofdhuidaandoeningen zijn bekende problemen bij mensen met kroeshaar. Maar ook sociologische, psychologische en culturele factoren kunnen van invloed zijn. Het gebruik van huidbleekmiddelen, glad maken van kroeshaar, ooglidoperaties (het zogenaamde *bleaching syndrome*) bij moslims zijn daar voorbeelden van. [10] Als praktiserende dermatologen moeten we ons bewust zijn van deze cultureel-bepaalde verschillen en de implicaties voor het omgaan met onze patiënten. Multiculturele competenties zou de kwaliteit van zorg kunnen verbeteren.

Hoe kunnen wij de dermatologie in Nederland diverser, gelijkwaardiger en inclusiever maken? [11]

Vanuit de NVDV-commissie 'diversiteit en inclusiviteit' zijn een aantal actiepunten geformuleerd, waaronder meer aandacht tijdens de nascholingen en het stimuleren van sprekers om afbeeldingen van de zwarte huid in hun presentaties op te nemen. Het is een onderwerp dat gezamenlijk opgepakt zou moeten worden.

Integreer waar het mogelijk en relevant is kennis van alle huid van kleur in het cursorisch onderwijs aan de aios en besteed aandacht aan het omgaan met cultuurverschillen en attitudevorming. Kijk waar het mogelijk of relevant is huid van kleur in onze richtlijnen mee te nemen en promoot meer inclusievere onderzoeksstudies.

Last but not least: kijk kritisch naar het aannamebeleid van onze aios. Uit onderzoek blijken de kansen om medisch specialist te worden zeer ongelijk te zijn. Artsen met een migratieachtergrond zijn bijvoorbeeld significant minder vaak BIG-geregistreerd specialist. [12] De dermatologie is ook geen afspiegeling van de samenleving. Zo waren er in 2021 minder dan 5 dermatologen in Nederland met een Turkse of Marokkaanse migratieachtergrond (minder dan 1% van alle dermatologen), terwijl deze bevolkingsgroep bijna 5% van de bevolking vormt. [12]

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Laura MB, Dekkers, Isik U, Sanders CJG, et al. Donkere huid zelden afgebeeld in Nederlandse dermatologieboeken. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2023;167.
2. Louie P, Wilkes R. Representations of race and skin tone in medical textbook imagery. *Social Science & Medicine.* 2018 (202):38-42.
3. <https://www.youtube.com/watch?v=YvRJvgxbeyA>
4. Hall WJ, Chapman MV, Lee KM, Yesenia M. Merino, et al. Implicit racial/ethnic bias among health care professionals and its influence on health care outcomes: A systematic review. *Am J Public Health.* 2015 December; 105(12).
5. Sadeghi NK, Adamson AS. The problematic legacy of skin-thickness measurement in race-based dermatology research. *Jama Dermatol.* December 13, 2023.
6. Villarosa L. Myths about physical racial differences were used to justify slavery — and are still believed by doctors today. *The New York times magazine.* aug 14;2019
7. Narla S, Heath CR, Alexis A, Silverberg JI. Racial disparities in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(5):1215–1223.
8. Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *PNAS.* 2016 apr 113 (16) 4296-4301.
9. Bavli I, Jones DJ. Race correction and the x-ray machine - The controversy over increased radiation doses for black Americans in 1968. *N Engl J Med.* 2022;387:10.
10. Hall RE. The bleaching syndrome among people of color: a worldwide dermatological pathos. *NTVDV* 2010;20(10):601-603.
11. Akhiyat S, Cardwell L, Sokumbi O. Why dermatology is the second least diverse specialty in medicine: How did we get here? *Clin Dermatol.* 2020 May-Jun;38(3):310-315.
12. Mulder L, Wouters A, Akwiiw EU, et al. Diversity in the pathway from medical student to specialist in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Open Access.* October 11. 2023DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100749>

CORRESPONDENTIEADRES

Jim Zeegelaar

E-mail: jezeegelaar@Flevoziekenhuis.nl



Origins and evolution of skin colour

C.J.G. Sanders

Er bestaat een grote variatie in menselijke huidpigmentatie en de dermatoloog komt in aanraking met huidproblemen tegen de achtergrond van deze diversiteit. Het is belangrijk om kennis te hebben van de evolutie, socioculturele factoren en leefwijzen die deze wisselende huidpigmentatie veroorzaken en ook van de dermatologische klinische presentaties, zo dat we iedereen en waar dan ook van waardige zorg kunnen voorzien

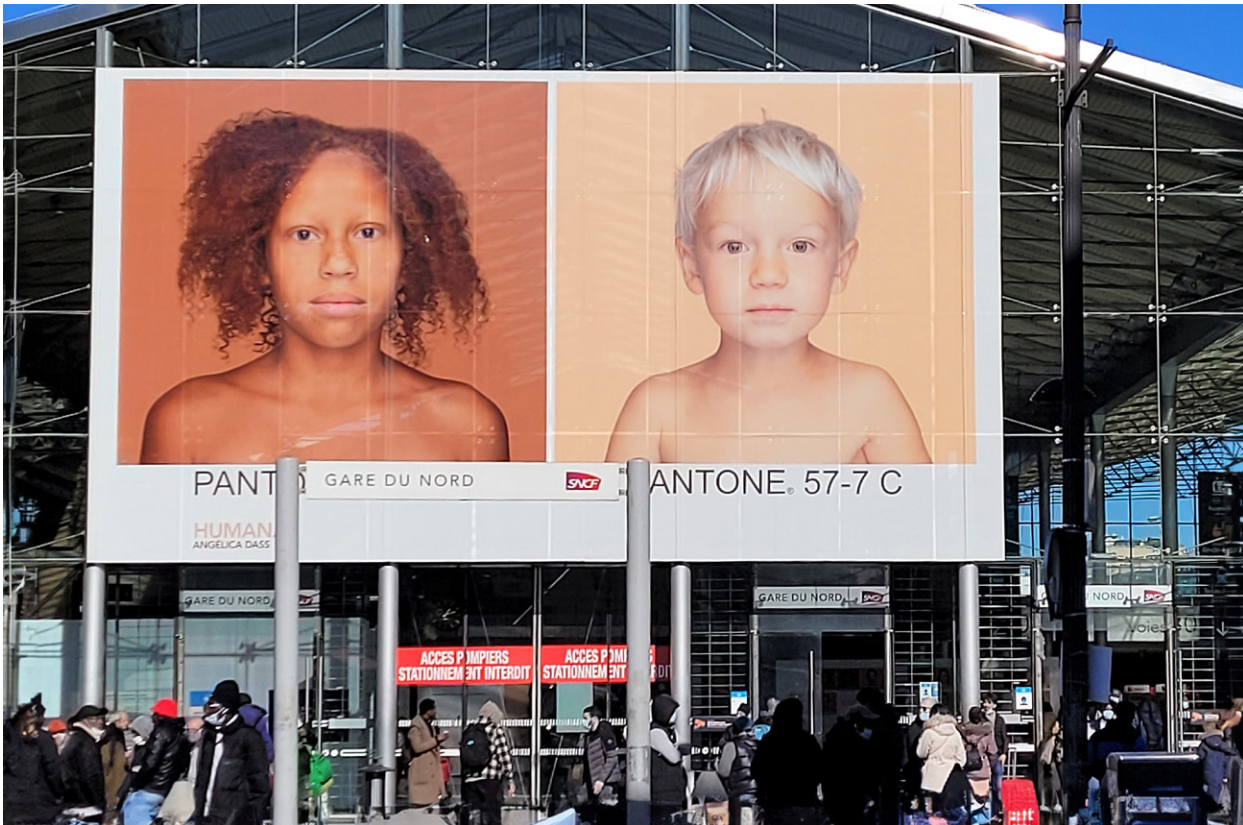
De mens heeft zich in eerste instantie ontwikkelt in Afrika en daar hebben we de bosrijke omgeving verlaten en zijn we vaker de savanne gaan bevolken, gebruikmakend van onze tweebeinige voortbeweging, het vervaardigen van instrumenten en het controleren van vuur. We hebben ons via natuurlijke selectie aangepast aan het leven onder zonnige en warme omstandigheden. Onze haargroei is duidelijk minder geworden en we hebben meer zweetklieren ontwikkeld die voor de nodige verkoeling tijdens inspanning kunnen zorgen. [1] Deze aanpassingen zorgden ervoor dat onze 'naakte' huid werd blootgesteld aan een grotere belasting van ultraviolet (UV-)straling. [1] Er zijn sterke aanwijzingen dat er een goede correlatie is tussen UV-belasting en menselijke huidpigmentatie. [2] De drijvende modus van dit evolutionair proces lijkt de UV geïnduceerde afbraak van folaten te zijn die belangrijk zijn voor o.a. de opbouw van DNA en ons zenuwstelsel. Het voorkómen van folaat-deficiëntie door toename van huidpigmentatie geeft dus een voordeel in het reproductieve succes van de mens. [1] Vanuit Afrika zijn mensen de rest van de wereld gaan bevolken en kwamen ze in gebieden met minder UV-belasting waardoor er minder evolutionaire druk is om huidpigmentatie te handhaven en er zelfs ongunstige effecten kunnen ontstaan. De omzetting van 7-dehydrocholesterol onder invloed van UV-straling in de huid is een belangrijke bron voor vitamine D₃ en hierdoor hebben we o.a. een adequate calciumstofwisseling en een functionerend immuunsysteem. Een gebrek aan vitamine D₃ door minder UV-straling en meer huidpigmentatie kan dus een evolutionaire stimulans voor expressie van genen die een lichtere huid faciliteren en reproductie succes vergroten. [3] Hierbij is het goed om te realiseren dat de menselijke huidpigmentatie een polygenetisch proces is waarbij een recente studie maar liefst 169 functioneel diverse genen identificeerde die betrokken zijn bij melanogenese in de menselijke huid. [4] De mate van huidpigmentatie wordt naast genetische factoren ook bepaald door sociaal-culturele factoren zoals kleding en mate van huidbedekking, en dieet, o.a. de hoeveelheid vitamine D die hiermee wordt opgenomen. Dit maakt de mate van huidpigmentatie en bruining na UV-blootstelling een complex fenotypisch kenmerk van de mens dat ook niet gefixeerd is maar nog steeds in ontwikkeling is (afbeelding). [1]

In het verleden is de mate van huidpigmentatie gebruikt om de menselijke soort in verschillende typen en 'rassen' in te delen. Er zijn in de evolutionaire biologie geen aanwijzingen dat er verschillende menselijke 'rassen' bestaan. Een van de restanten van deze indeling is het woord 'Kaukasisch', waarmee meestal mensen werden omschreven met een lichter huidtype. Woorden en definities zijn belangrijk en kunnen soms bijdragen aan het handhaven van een onjuiste gedachte zoals dat er een biologisch substraat bestaat voor diverse menselijke 'rassen'. Het is opvallend dat in de biomedische literatuur het woord 'Kaukasisch' vaak wordt gebruikt en dat het blijkbaar voor iedereen duidelijk is wat er mee wordt bedoeld. [5] Ik zou willen aanraden om andere en minder stigmatiserende woorden te gebruiken om een studiepopulatie aan te duiden.

Het is binnen de dermatologie gebruikelijk om de mate van huidpigmentatie aan te duiden volgens de indeling van Fitzpatrick in 6 fototypen van minder naar meer huidpigment. De indeling berust vooral op gerapporteerde mate van bruining en verbranding na UV-expositie en is mede hierdoor beperkt in het objectief vastleggen van de mate van individuele huidpigmentatie. [6] De indeling werd vooral gebruikt om mensen met lichter huidtype te classificeren m.b.t. hun reactie op UV-expositie en huidtype 5 en 6 werden later toegevoegd. [7] De indeling is wellicht voor verbetering vatbaar. Een recente suggestie werd gedaan door de ontwikkeling van de *Eumelanin Human Skin Colour Scale*, gebaseerd op de melanine-index van diverse menselijke populaties die werd vastgelegd met spectrometrie en dus een meer objectieve en gelijkwaardige maat zou kunnen geven. Verder onderzoek moet aantonen of we hiermee nog beter de variatie in huidpigmentatie kunnen aantonen. [6]

Er zijn vele epidemiologische en klinische onderzoeken verricht naar dermatologische ziektebeelden op zoek naar verschillen tussen diverse menselijke populaties en groepen. Bij onderzoek in de Verenigde Staten wordt, bij Afro-Amerikaanse, Aziatische en Latijns-Amerikaanse bevolkingsgroepen, een grotere prevalentie gevonden van acrolentigineus melanoom met een lagere frequentie van

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht



Portraits from project *Humanae* by Brazilian photographer Angélica Dass at Gare du Nord in Paris, March 2022 (https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Project_Humanae_in_Paris_1.jpg)

BRAF-mutaties. Dit zijn belangrijke gegevens die ook nog relevant kunnen zijn voor mogelijk beperktere therapeutische opties. [8] Verder zijn er veel studies verricht die vaak slecht gedefinieerde populaties of patiëntengroepen hebben geïnccludeerd met kleine aantallen die het trekken van definitieve duidelijke conclusies niet mogelijk maken. Een recente studie en meta-analyse naar de verschillen in epidermale dikte toont geen duidelijke verschillen tussen mensen met verschillende etnische origine of huid fototypen. Wel werd er een afname gezien van de epidermale dikte bij mensen van oudere leeftijd. [9] Ik geef dit voorbeeld om aan te geven hoezeer het basale onderzoek naar verschillen in huid fysiologie en pathofysiologie tussen mensen met diverse huid fenotypen nog in de kinderschoenen staat. Daartegenover staat dat er soms blinde vlekken zijn in onze werkwijzen, zoals b.v. bij het gebruik van zuurstof saturatiemeters aan de vingers. Deze werden vooral tijdens de COVID-19-pandemie veel gebruikt en er kwamen aanwijzingen dat deze meters minder nauwkeurig waren in het gebruik bij mensen met meer huidpigmentatie in vergelijking met lichtere huidtypen. Mogelijke oorzaken zijn o.a. dat deze meters vooral zijn onderzocht en gekalibreerd bij mensen met lichtere huidtypen en dit is een goede stimulans voor het meer inclusief maken van medische research. [10]

Het dermatologisch onderwijs en training van diverse studenten en (para)-medici heeft ook baat bij het meer inclusief en divers maken van tekstboeken en studiemateriaal om de lerende beter voor te bereiden op het leveren van goede zorg aan een diverse bevolking. In een recente studie werd onder-

zocht in hoeverre afbeeldingen van meer gepigmenteerde huid werden afgebeeld in Nederlandse dermatologieboeken. [11] We vonden in de vijf onderzochte dermatologieboeken in 87,6% van de afbeeldingen een lichte huid, in 7,0% een licht- tot mediumbruine huid, in 2,9% een medium- tot donkerbruine huid, en in 0,5% een donker- tot zeer donkerbruine huid. Er is ruimte om in toekomstige leerboeken afbeeldingen van huid-aandoeningen van verschillende huidtinten op te nemen om het onderwijs hierin te verbeteren.

We gaan er allemaal op vooruit als we onderwijs, onderzoek en zorg meer inclusief maken met aandacht voor onze verschillen en in vertrouwen dat we ook onze gemeenschappelijke waarden blijven respecteren.

LEERPUNTEN

- De menselijke huidpigmentatie is een complex fenotype veroorzaakt door evolutionaire factoren zoals UV-belasting, folaat-afbraak en vitamine D productie en ook leefwijzen en dieet.
- Huidproblemen kunnen zich op diverse manieren presenteren in de grote variatie van huidpigmentatie.
- Meer aandacht voor onderwijs en training in dermatologische problemen van mensen met wisselende huidpigmentatie zal betere zorg mogelijk maken en hopelijk ook bijdragen aan meer waardering voor deze diversiteit.

TREFWOORDEN

Huidpigmentatie – evolutie – UV-straling – folaat - vitamine D

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Jablonski NG. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34:707-29.
2. Chaplin G, Jablonski NG. *Environmental correlates of human skin color, revisited. American Journal of Physical Anthropology.* 2002;117:53.
3. Chaplin G, Jablonski NG. *The human environment and the vitamin D compromise: Scotland as a case study in human biocultural adaptation and disease susceptibility. Human Biology.* 2013;85:529–552.
4. Bajpai VK, Swigut T, Mohammed J, et al. *A genome-wide genetic screen uncovers determinants of human pigmentation. Science.* 2023;381:6658.
5. Jablonski NG. *Skin color and race. Am J Phys Anthropol.* 2021;175:437-47.
6. Dadzie OE, Sturm RA, Fajuyigbe D, Petit A, Jablonski NG. *The eumelanin human skin colour scale: a proof-of-concept study. Br J Dermatol.* 2022;187:99-104.
7. Fitzpatrick TB. *Soleil et peau. J Med Esthet.* 1975;2:33–4.
8. Brown-Korsah JB, McKenzie S, Omar D, et al. *Variations in genetics, biology, and phenotype of cutaneous disorders in skin of color - Part I: Genetic, biologic, and structural differences in skin of color. J Am Acad Dermatol.* 2022;87:1239-1258.
9. Lintzeri DA, Karimian N, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Epidermal thickness in healthy humans: a systematic review and meta-analysis. JEADV.* 2022;36:1191–1200.
10. Keller MD, Harrison-Smith B. *Skin colour affects oxygen-sensor accuracy. Nature.* 2022;610:449-51.
11. Dekkers LMB, Isik U, Sanders CJG, Dilaver G. *Donkere huid zelden afgebeeld in Nederlandse dermatologieboeken. Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167:D7332

CORRESPONDENTIEADRES

Koos Sanders

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl



Tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) therapie voor het gevorderd melanoom

T.T.P. Seijkens

Immunotherapie met checkpointremmers en doelgerichte therapie met BRAF/MEK-remmers hebben de behandeling van patiënten met een gevorderd melanoom in het afgelopen decennium gerevolutioneerd. Ondanks deze doorbraken is de overlevingskans voor patiënten met gevorderd melanoom na 5 jaar hooguit 50%, hetgeen de noodzaak voor aanvullende therapeutische strategieën benadrukt.

Adoptieve celtherapie met tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) is een methode die in de jaren 80 is ontwikkeld. Recente fase II/III-onderzoeken hebben veelbelovende en duurzame effecten van TIL therapie aangetoond bij patiënten met een gevorderd melanoom die resistent zijn tegen behandeling met checkpointremmers en/of BRAF/MEK-remmers. TIL therapie omvat de infusie van een autoloog celproduct bestaande uit intra-tumorale lymfocyten die zijn uitgebreid tot miljarden cellen via een ex vivo kweekproces van 4-6 weken, zonder de noodzaak van genetische modificatie. De heterogene populatie van lymfocyten in het TIL-product herkent vaak meerdere tumor-antigenen, wat een potentieel voordeel is van TIL-therapie in vergelijking met andere adoptieve celtherapieën, zoals T-celreceptor (TCR)- en chimeer-antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapieën die doorgaans een enkel (tumor) antigeen herkennen. De reactiviteit van TIL-producten tegen meerdere tumor (neo-)antigenen is een van de redenen is waarom deze therapie kan leiden tot langdurige volledige remissies, terwijl TCR- en CAR-T-celtherapieën tot nu toe bescheidener klinische activiteit hebben bij solide tumoren. Een tweede kenmerk van TIL-therapie is dat ten minste een deel van de T-celreactiviteit gericht is tegen kanker neoanti-

genen die volledig tumorspecifiek zijn, waardoor de kans op onbedoelde toxiciteit, die vaak wordt waargenomen bij CAR-T-celtherapieën voor solide tumoren die gedeelde tumor-geassocieerde antigenen richten, wordt verminderd.

In de presentatie zullen de immunologische principes van TIL therapie worden besproken, alsmede het productieproces en verschillende aspecten van de behandeling. De resultaten van de klinische studies naar TIL therapie bij patiënten met gevorderd melanoom zullen besproken worden om zodoende de plaats voor TIL therapie in de behandeling van patiënten met melanoom te bepalen. Ten slotte zullen enkele andere celtherapeutische opties voor het melanoom besproken worden alsmede strategieën om de effectiviteit van TIL therapie te verbeteren.

CORRESPONDENTIEADRES

Tom Seijkens

E-mail: t.seijkens@nki.nl



Huidkanker bij de immuun gecompromitteerde patiënt (in het bijzonder transplantatiepatiënten)

E.I. Plasmeijer

Patiënten die, om welke reden dan ook, immuungesupprimeerd zijn (iatrogeen door medicatie of vanwege hematologische ziekten) hebben een verhoogde kans op huidkanker ten opzichte van de immunocompetente populatie. In dit artikel zal een kort overzicht gegeven worden met de nadruk op patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan (OTP).

Het immuunsysteem heeft eigenschappen die tumorgroei kunnen remmen (immunosurveillance), maar ook versnellen (immuno-editing). Immuunsuppressieve medicatie modificeert deze processen, waardoor het risico op huidkanker kan toenemen. UV-gemedieerde immuunsuppressie kan dit risico nog verder verhogen. [1]

Het transplanteren van solide organen is alleen mogelijk door het gebruik van immuunsuppressieve medicatie en ondanks dat is rejectie nog vaak een probleem. De eerste niertransplantatie in 1954 werd mogelijk gemaakt door hoge dosis steroiden te geven. De introductie van azathioprine in de jaren 60 en ciclosporine in de jaren 80 maakten het mogelijk om meer transplantaties te verrichten met een langere levensduur van het orgaan. In de jaren 90 werden mycofenolaat mofetil (MMF) en tacrolimus toegevoegd aan het immuunsuppressieve arsenaal. [2]

Patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan, hebben een sterk verhoogd risico op het optreden van cutane maligniteiten. Afhankelijk van het onderzoek is het risico op plaveiselcelcarcinoom (PCC) 60-200x verhoogd, basaalcelcarcinoom (BCC) 6-15x verhoogd, melanoom 2x verhoogd en Merkelcelcarcinoom (MCC) tot 25 keer verhoogd risico.

Plaveiselcelcarcinomen van OTP komen vaker voor in het hoofd/halsgebied en zijn vaak groter dan 2 cm, hebben vaker perineurale groei en diepere invasiediepte dan PCC van immunocompetente patiënten. [3] Daarnaast is het risico op multipole plaveiselcelcarcinomen sterk verhoogd, met een 5-jaars risico op een tweede tot zesde SCC van 74 tot 92%. [4] Naast het krijgen van multipole tumoren is ook het risico op metastasering van een SCC is enigszins verhoogd. Dit risico hangt meest waarschijnlijk samen met het aantal PCC, omdat het risico toeneemt naarmate een patiënt meerdere PCC ontwikkelt. [5]

Het risico op huidkanker is het grootst in mannelijke, witte patiënten die veel UV-expositie hebben gehad en/of huidkanker voor de transplantatie. Transplantatie op oudere leeftijd is een risicofactor, evenals lange tijd na transplantatie. Patiënten met een thoracale transplantatie (hart en/of longen) hebben een hoger risico op huidkanker dan patiënten met een abdominale transplantatie, waarbij patiënten met een levertransplantatie het laatste risico hebben. [6] Hierbij lijkt de hoeveelheid medicatie een rol te spelen, maar mogelijk spelen er nog andere, onbekende factoren.

Immuunsuppressie bij transplantatie patiënten bestaat vaak uit een combinatie van 2 of 3 geneesmiddelen, waarbij een thiopurine/antimetaboliet (azathioprine of mycofenolaat mofetil) en een calcineurine remmer (ciclosporine of tacrolimus) gecombineerd kunnen worden met een steroid. Patiënten die langdurig azathioprine gebruiken/gebruikt hebben, hebben het hoogste risico op PCC, maar ook het gebruik van MMF leidt tot een verhoogd risico op PCC. [7,8] Ciclosporine en diens opvolger tacrolimus lijken een vergelijkbaar, mild verhoogd risico te hebben. [2]

Hoewel het gebruik van mTOR remmers het risico op PCC duidelijk verlaagt, is het gebruik ervan nooit zo groot geworden als verwacht, met name vanwege de soms forse bijwerkingen en risico op rejectie. [9] Belatacept, een CTLA4-antilichaam dat geïndiceerd is voor niertransplantatie patiënten lijkt in beperkte studies geen verhoogd risico op PCC te hebben. [10]

Het is belangrijk transplantatiepatiënten met het hoogste risico op huidkanker onder strikte follow-up te houden. Daartoe wordt aangeraden om alle patiënten in het eerste jaar na transplantatie te laten beoordelen door een dermatoloog, of later als er weinig risicofactoren zijn, waarna een passend follow-up schema gemaakt kan worden. [11] Patiënten met actinische keratosen en M. Bowen kunnen behandeld worden met cryotherapie of Efudix als secundaire preventie. Bij patiënten met multipole PCC is orale chemopreventie met acitretine aan

Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam & Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

te bevelen. Dit is effectief in het voorkomen van een volgend PCC, maar heeft vrij veel bijwerkingen, waardoor patiënten regelmatig stoppen. [12] Nicotinamide is waarschijnlijk, net als in de immunocompetente populatie, ook veilig en mogelijk effectief in het voorkomen van PCC bij transplantatiepatiënten, hoewel studies tot nu toe onvoldoende power hadden om dit aan te tonen. [13]

Als er sprake is van een irresektabel gemetastaseerd PCC (of melanoom) kan bij niertransplantatie patiënten CTLA4 of anti-PD1 immunotherapie (ICI) gegeven worden. Vanwege het risico op rejectie (ongeveer 50% bij NTP) wordt immunotherapie vrijwel niet toegepast bij organen waar geen vervangende therapie mogelijk is. In de grootste studie tot nu toe was er sprake van complete of partiële tumorrespons in 36% van de PCC en in 40% van de melanoom patiënten. [14]

Hoewel solide orgaantransplantaties levensreddend zijn, ontwikkelt een substantieel deel van de patiënten een vorm van huidkanker, met name PCC, die vaak een ernstiger beloop kent dan bij immunocompetente patiënten. Ervaring in het behandelen van deze patiëntengroep wordt dan ook aanbevolen.

LITERATUUR

1. Kreher MA, Noland MMB, Konda S, Longo MI, Valdes-Rodriguez R. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part I: Calcineurin inhibitors, thiopurines, IMDH inhibitors, mTOR inhibitors, and corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):521-30.
2. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive medications and squamous cell skin carcinoma: nested case-control study within the skin cancer after organ transplant (SCOT) cohort. *Am J Transplant.* 2016;16(2):565-73.
3. Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Chambers DC, Hopkins P, Soyer HP, et al. High-risk prognostic tumor features of squamous cell carcinomas in organ transplant recipients compared with the general population. *JAMA Dermatol.* 2023;159(8):854-8.
4. Eggermont CJ, Hollestein LM, Hollatz A, Louwman M, Mooyaart AL, Nijsten T, Wakkee M. Cumulative incidence and timing of subsequent cutaneous squamous cell carcinomas stratified for patients with organ transplantation and hematologic malignancies: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023.
5. Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):828-41.
6. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(3):296-303.
7. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3490-503.
8. Shao EX, Betz-Stablein B, Marquat L, Campbell S, Isbel N, Green AC, Plasmeijer EI. Higher mycophenolate dosage is associated with an increased risk of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2022;75:101698.
9. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;367(4):329-39.
10. Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):996-8.
11. Gomez-Tomas A, Bouwes Bavinck JN, Genders R, Gonzalez-Cruz C, de Jong E, Arron S, et al. External validation of the skin and UV neoplasia transplant risk assessment calculator (SUNTRAC) in a large european solid organ transplant recipient cohort. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):29-36.
12. Bottomley MJ, Massey PR, Thuraisingham R, Doyle A, Rao S, Bibee KP, et al. Interventions after first post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma: A proposed decision framework. *Transpl Int.* 2022;35:10880.
13. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, Eggins R, Chong AH, Fernandez-Penas P, et al. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2023;388(9):804-12.
14. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int.* 2021;100(1):196-205.

CORRESPONDENTIEADRES

Elsemieke Plasmeijer

E-mail: e.plasmeijer@nki.nl



Ontwikkelingen in de stadiëring van het plaveiselcelcarcinoom

M. Wakkee

De hoge en stijgende incidentie van het cutane plaveiselcelcarcinoom dwingt ons om kritisch te kijken naar de zorg die we leveren aan deze groep patiënten. Hiervoor is het belangrijk dat we hoog- en laag-risicopatiënten goed kunnen identificeren. Dit artikel beschrijft hoe goed we deze patiënten nou kunnen identificeren met de huidige stadiëringssystemen en welke veranderingen er op dit gebied aan gaan komen.

INTRODUCTIE

Het cutane plaveiselcelcarcinoom (PCC) is de op een na meest voorkomende huidkanker met in Nederland jaarlijks ruim 14.000 nieuwe patiënten en wereldwijd inmiddels 2 miljoen nieuwe patiënten per jaar. Bij 2-5% van de patiënten ontstaat er een metastase. [1-3] Ondanks dit lage relatieve risico, wordt geschat dat door de hoge incidentie van het PCC, het absolute aantal PCC gerelateerde sterfgevallen vergelijkbaar is met het melanoom. [4] Dit maakt het relevant om patiënten met een PCC goed te kunnen classificeren, zodat we waar mogelijk de impact van onnodige nacontroles voor laag-risicopatiënten kunnen reduceren en anderzijds hoog-risicopatiënten vroegtijdig kunnen identificeren.

Tot nu was het onderzoek naar PCC's vaak een beetje een ondergeschoven kindje en liep onze kennis over de progressie van het PCC achter ten opzichte van andere vormen van kanker. Een belangrijke uitdaging bij het bestuderen van het PCC was dan ook het vinden van representatieve databases voor epidemiologisch en translationeel onderzoek waarvan de bevindingen vervolgens ook valide zijn voor de dagelijkse praktijk. In dit artikel vindt u een beschrijving van de evaluatie van de meest gebruikte stadiëringssystemen en hoe dit uiteindelijk heeft geresulteerd in een absoluut risicopredictie model.

EVALUATIE HUIDIGE STADIËRINGSSYSTEMEN

Het meest gebruikte stadiëringssysteem voor het PCC is de TNM-classificatie van het American Joint Committee on Cancer (AJCC), maar door zijn suboptimale prestatie zijn er inmiddels ook andere stadiëringssystemen ontwikkeld zoals die van het Brigham and Women's Hospital (BWH). Onderzoek naar het functioneren van deze systemen zijn tot nu toe gebaseerd op relatief kleine, vaak academische databases. [5-7] In Nederland hadden we de unieke mogelijkheid om alle patiënten die met een eerste PCC in 2007/2008 waren geregistreerd door de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) te koppelen aan het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en daarmee mensen te kunnen opvolgen

in de tijd. Zo konden we door middel van een algoritme en aanvullende handmatige controles nagaan wie van die 14.000 PCC patiënten uiteindelijk een histopathologisch bevestigde metastase had ontwikkeld. [8] Door vervolgens deze 217 gemetastaseerde PCC-patiënten te matchen aan 217 willekeurige PCC-patiënten zonder metastasen uit deze zelfde dataset, ontwikkelden we een unieke nested case-controle studie voor validatie doeleinden en het ontwikkelen van een nieuw predictie model. Ook in Engeland kregen we toestemming voor gebruik van de Engels Kankerregistratie Data (National Disease Registration Service, NDRS). Zo lukte het voor het eerst om ook in de UK betrouwbaar de impact van het PCC te beschrijven en selecteerden we een nog grotere nested case-controle groep van 887 gemetastaseerde and 887 niet-gemetastaseerde PCC's.

Validatie van de huidige stadiëringssystemen via de nested case-controle studie uit Engeland liet zien dat de BWH de hoogste specificiteit had (92.8%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 90.8-94.3%), de AJCC8 de beste negatief voorstellende waarde (99.2%, 95% BI 99.2-99.3%), maar dat de grootste uitdaging zat in een goede positief voorspellende waarde (PPV). [9] Bij de BWH classificatie was dit 13.2%, (95% BI 10.6-16.2%) en bij de AJCC8 nog slechts 6.8% (95% BI 6.0-7.7). Deze lage PPV zorgt ervoor dat een grote groep patiënten met een laag risico PCC onterecht worden geclassificeerd als hoog risico. Verder vonden we dat in laag stadium PCC, op basis van de AJCC8 (stadium T1 en T2), uiteindelijk toch 30% van de metastasen ontstonden en bij laag stadium op basis van BWH (T1 en T2a) was zelfs 46% van de metastasen afkomstig uit deze laag-risicogroep.

VAN STADIËRING NAAR RISICOPREDICTIE

De huidige stadiëringssystemen lijken dus niet afdoende om hoog-risico PCC-patiënten te identificeren en bieden daarnaast ook geen schattingen van het absolute risico op het ontstaan van een metastase. De beschikbaarheid van de eerdergenoemde nested case-controle studies stelde ons in

Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/

Prediction of metastatic risk in patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)

This web-based calculator has been developed by the Skin Cancer Research Group of the Department of Dermatology at the Erasmus MC Cancer Institute in Rotterdam, and validated in an external cohort of cSCC patients, as described in [Rantioja-Pachico et al \(2023\)](#).
This model has only been developed and validated in cSCC and not in mucosal or genital SCC.

Patient characteristics

Age, in years:
Age, in years. Patients should be adults (18 years or older)

Sex:

Number of prior cSCCs:

Tumor location:

Tumor characteristics

Tumor diameter, in cm:
Macroscopic tumor diameter, as measured by a pathologist, in centimeters. Decimals are allowed e.g. 2.2

Tissue involvement:
Deepest layer of tissue involvement

Differentiation Grade:
Differentiation grade according to the adjusted Broder classification system: good/moderate differentiation 0-75% undifferentiated cells, poor/undifferentiated >75% undifferentiated cells.

Perineural or lymphovascular invasion:
Presence of perineural invasion (>=0.1mm) or lymphovascular invasion of any size

Predict

A patient with these characteristics has a probability of:

- 7.4 % of developing a metastasis within 1 year
- 13.2 % of developing a metastasis within 3 years
- 14.8 % of developing a metastasis within 5 years

DISCLAIMER: Currently, this calculator can only be used for research purposes. It cannot be used as a medical device. Erasmus MC has no liability for any medical decision taken based on the information provided by the calculator.

Figuur 1. Voorbeeld van gebruik van het risicopredictiemodel bij een hypothetische patiënt met een plaveiselcelcarcinoom.

staat om voor het eerst een absoluut risicopredictiemodel voor metastasen te ontwikkelen en te valideren. Hiervoor hebben we van de Nederlandse nested case-control studie alle tumorblokjes opgevraagd bij PALGA, nieuwe coupes gesneden en zijn alle tumoren opnieuw beoordeeld door een dermatopatholoog. Ook is het Nederlandse cohort gekoppeld aan de Nederlandse Transplantatie Stichting om alle transplantatiepatiënten te identificeren. In het model zijn vervolgens elf klinische patiëntkenmerken en routinematig beschikbare tumorkenmerken meegenomen. [10] Na toepassen van een gewogen backward Cox regressiemodel, gewogen om aan te passen voor het nested case-control design, bleven uiteindelijk acht clinicopathologische kenmerken in het model over. Dit betreft leeftijd, geslacht, aantal eerdere PCC's, tumor locatie, tumor diameter, weefsel invasie, differentiatie en perineurale groei *en/of* lymfovasculaire invasie. Breslow dikte, immunosuppressie op basis van een orgaantransplantatie of hematologische maligniteit en morfologische subtype (acatholytisch, desmosplastisch of spoelcellige tumor) hadden uiteindelijk geen toegevoegde waarde in het model ten opzichte van de andere variabelen en werden daarom geëxcludeerd.

Het wegvallen van immunosuppressie en in het bijzonder orgaantransplantatie als risicofactor is opvallend, maar wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat het aantal PCC's in de voorgeschiedenis een sterkere predictor is. Deze variabele is immers ook weer een proxy voor immunosuppressie op basis van een orgaantransplantatie. Met het predictiemodel kan zowel het 1-, 3- als 5-jarig risico op metastasen worden berekend en het model is zowel intern als extern (met de Engelse data) gevalideerd.

Het risicopredictiemodel is toegevoegd aan de concept module risicoclassificatie van Nederlandse Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom en is ook online beschikbaar: <https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/> (zie figuur). Met het model is het mogelijk om een meer accurate, gepersonaliseerde risicoschatting te geven van het risico op een metastase. Dit kan ondersteunend werken in bijvoorbeeld keuzes voor aanvullende diagnostiek, (aanvullende) behandelingen of bepaling van de intensiteit van het follow-up schema. De komende tijd zal verdere ervaring in de praktijk helpen te bepalen welke afkapwaarden ondersteunend zijn bij deze keuzes.

LEERPUNTEN

- De huidige stadiersystemen hebben een laag positief voorspellende waarde (maximaal 13%) voor metastasen.
- Bij de AJCC8 en BWH stadiëring wordt 30-46% van de PCC's die metastaseren geïdentificeerd als een laag-risico plaveiselcelcarcinoom.
- Er is nu een gevalideerd, online absoluut risicopredictiemodel beschikbaar die het 1-, 3-, en 5-jaars risico op metastasen voorspelt bij een PCC.
- Dit risicopredictiemodel biedt een gepersonaliseerde, meer nauwkeurige schatting van het risico op een metastase en kan daarmee ondersteunend zijn in diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een PCC.

TREFWOORDEN

Plaveiselcelcarcinoom – metastase – stadiëring – risicoclassificatie - predictiemodel

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

- Hoofdonderzoeker op een Health Holland TKI Subsidie genaamd de StepIdent-CSCC study (A stepwise prediction model integrating high-risk clinicopathological characteristics and genomics to identify advanced cutaneous squamous cell carcinoma) in samenwerking met SkylineDx.
- Hoofdonderzoeker van de Dutch Keratinocytic Cancer Collaborative Studie, een investigator initiated studie gesponsord door Sanofi en Regeneron.

LITERATUUR

1. Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):331–8.
2. Urban K, Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017. *JAAD Int.* 2021;2:98–108.
3. Chong CY, Goh MS, Porceddu S V, Rischin D, Lim AM. The current treatment landscape of cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(1):25–40.
4. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):957–66.
5. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):819–825.
6. Canueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women's Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(1):106–113 e102.
7. Roscher I, Falk RS, Vos L, et al. Validating 4 staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma using population-based data: A nested case-control study. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):428–434.
8. Tokez S, Wakkee M, Kan W, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Feb;86(2):331–338.
9. Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, Leigh IM, Nijsten T, Wakkee M. Validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems using nationwide data. *Br J Dermatol.* 2022 May;186(5):835–842.
10. Rentroia-Pacheco B, Tokez S, Bramer EM, Venables ZC, van de Werken HJG, Bellomo D, van Klaveren D, Mooyaart AL, Hollestein LM, Wakkee M. Personalised decision making to predict absolute metastatic risk in cutaneous squamous cell carcinoma: development and validation of a clinico-pathological model. *EClinicalMedicine.* 2023 Aug 19;63:102150.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl



Flebologie als onderdeel van de dermatologie

R.I.F. van der Waal^{1*}, C. van Montfrans^{2*}

Flebologie is onlosmakelijk onderdeel van de dermatologie en betreft het onderzoek en de behandeling van veneuze aandoeningen. Dermatologen zijn experts in veneuze huidafwijkingen en de DD en hebben de afgelopen decennia actief bijgedragen aan zorginnovaties op flebologisch gebied met de introductie van patiëntvriendelijker, minimaal invasieve technieken. Hiermee helpen ze het aantal patiënten met ulcus cruris als eindstadium van chronisch veneuze insufficiëntie te reduceren, sneller te genezen en de kwaliteit van leven voor patiënten te vergroten. Dermatologen dragen zo bij aan behoud van kwaliteit van leven van patiënten met chronisch veneuze ziekte, tegen maatschappelijk noodzakelijk lagere zorgkosten bij de gaande zijnde dubbele vergrijzing in Nederland.

FLOW IN FLEBOLOGIE

Eb en vloed wisselen elkaar af, zo ook de aantrekkingskracht van een verdiepingstage flebologie voor de aios. Als we de interesse van de aios als parameter nemen voor de positie van de flebologie, dan zien wij als domeingroep flebologie momenteel weer een periode van vloed. Samen met de aios hebben wij dan ook een lans gebroken voor het behouden van eindtermen voor flebologische vaardigheden en is het COCOM Flebologie voor gevorderden weer vast onderdeel van het aios curriculum. Met nascholingen als IntoVeins en de Benelux Vereniging voor Flebologie in samenwerking met de Dutch College of Phlebology organiseren wij ook voor Nederlandse dermatologen nascholingen. Het nieuwe *Leerboek flebologie* en update van modules van de richtlijn Veneuze pathologie tonen dat er volop flow in de flebologie zit. [1,2] Graag delen wij in dit artikel ons enthousiasme voor de flebologie en beargumenteren we waarom dit deelgebied onlosmakelijk verbonden is en blijft met de dermatologie.

RELEVANTIE VAN FLEBOLOGIE

Flebologie is het deelgebied van de geneeskunde dat zich richt op het onderzoek en de behandeling van veneuze aandoeningen. Chronisch veneuze ziekte (CVZ) van de onderste extremititeiten komt vaak voor en neemt toe met het vorderen van de leeftijd. [3] Met de dubbele vergrijzing in Nederland is een groeiende zorgvraag op flebologiegebied dan ook gaande. CVZ heeft voor patiënten grote impact op hun kwaliteit van leven en brengt aanzienlijke zorgkosten met zich mee.

DERMATOLOOG ALS HUIDEXPERT

Flebologische inventarisatie kan uitstekend door de dermatoloog worden verricht en behelst anamnese, lichamenlijk



© Curioso.Photography/Shutterstock

onderzoek en duplex-onderzoek. De dermatoloog is bij uitstek specialist in het herkennen van huidveranderingen die passen bij veneuze ziekte en is expert in de differentiaal diagnose van huidafwijkingen. Sinds de introductie van compacte duplex-machines zijn dermatologen door training thuis in veneus duplex-onderzoek. Duplex-onderzoek is ook opgenomen in de flebologische eindtermen van de opleiding tot dermatoloog.

INNOVATIE: NIEUWE BEHANDELTECHNIKEN

Vanaf het nieuwe millennium hebben dermatologen, ook in Nederland, een belangrijke rol gespeeld bij de introductie van nieuwe, minimaal invasieve behandeltechnieken voor varices. Endoveneuze thermale ablatie, met laser (EVLA) of radiofrequentie (RFA), is door Nederlandse dermatologen

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

* Mede namens de overige leden van de NVDV Domeingroep Vaten: J.G. Geerdink, L. Timmer-de Mik, S.K. van der Velden, M.B. Visch

Tabel: Nieuwe eindtermen flebologie

| | | |
|--|---------|----------|
| Duplex oppervlakkig systeem | | EPA 4 |
| inclusief <i>oriënterende</i> duplex van het diepe systeem | | EPA 4 |
| Interpreteren van enkel/arm-index | | EPA 4 |
| Duplex diep systeem (abdominaal, VFC, VF, VFP en VPOP, vv gastrocn.) | EPA 2* | |
| Uitvoeren van een enkel-arm-index | EPA 3* | |
| Uitvoeren van een teendrukmeting | EPA 3* | |
| Scleroseren met liquid | EPA 2** | |
| Echo-geleid schuimscleroseren | EPA 2** | |
| Ambulante flebectomie volgens Muller | | EPA 3*** |
| Endoveneuze behandeling (bv EVLT,RFA) | | EPA 3*** |
| Ambulante compressietherapie aanbrengen | EPA 2 | |
| Punch grafting | EPA 3 | |

* oa COCOM Flebo instructie, ** Een van deze op EPA 3, *** Een van deze minimaal EPA 4

direct omarmd voor de behandeling van stamvarices van de VSM en VSP. In tegenstelling tot conventionele chirurgie kan endoveneuze thermale ablatie in poliklinische setting onder plaatselijke verdoving plaatsvinden. Deze ablatie-interventies zijn even effectief als conventionele chirurgie (strippen) en besparen patiënten algehele of regionale anesthesie met de daaraan gekoppelde risico's. Met minder postoperatieve pijn, minder down time en lagere kosten zijn EVLA/RFA waardevolle verbeteringen van de flebologische zorg. Inmiddels is endoveneuze thermale ablatie in Nederland en elders in Europa de eerste behandelkeuze bij stamvarices van de VSM en VSP, en is beperkter plaats voor conventionele chirurgie. [2,4]

FOAMSCLEROSE EN AMBULANTE FLEBECTOMIE

Begin van deze eeuw is de nieuwe techniek van echogeleide foam sclerocompressietherapie (ESCT of foamsclerose) voor varices ontwikkeld. Hoewel minder effectief dan endoveneuze thermale ablatie, is ook deze minimaal invasieve techniek - die geen verdoving behoeft - door dermatologen omarmd als weinig belastende en uitermate geschikte behandeling bij kronkelige venen en recidief varices. [2] Dermatologen beheersen ook ambulante flebectomie als behandelkeuze bij deze indicatie. [2,5]

ROL VAN DE DERMATOLOOG

De dermatoloog paart expertise van veneuze huidafwijkingen en de DD aan kennis en uitvoering van de diverse behandelmethoden bij chronisch veneuze pathologie. Het stellen van de diagnose en het opstellen van het behandelplan bij flebologie vergt een manier van klinisch redeneren waarin de dermatoloog excelleert. Daarmee kan de dermatoloog optimaal adviseren of en wanneer inzet van de verschillende behandeltechnieken of combinaties hiervan wenselijk is.

SAMENWERKING MET VAATCHIRURGIE

Open chirurgie blijft het werkterrein van de vaatchirurg maar wordt steeds minder uitgevoerd. Inmiddels zijn door de beschreven ontwikkelingen op veel plaatsen in Nederland prettige samenwerkingen ontstaan tussen dermatologen en vaatchirurgen in spatadercentra. Hierin bundelen zij hun -

deels overlappende - expertise en kunnen ze behandeling op maat bieden aan flebologiepatiënten.

VERANKERING IN DE OPLEIDING

Flebologie maakt sinds jaren deel uit van de dermatologie en is ook in de opleiding tot dermatoloog verankerd. Recent zijn de nieuwe eindtermen flebologie vastgesteld door het concilium, maar moeten nog worden geformaliseerd in een daarop aangepast Landelijk Opleidingsplan, dat door CGS goedgekeurd moet worden (zie tabel). Ambulante flebectomie of endoveneuze thermale ablatie kunnen zelfstandig worden uitgevoerd. Voorts kan een aios scleroseren met indirecte supervisie. Rekening houdend met opleidingssetting hopen wij hiermee de stap naar het zelfstandig functioneren als fleboloog zo klein mogelijk te maken.

TOEKOMSTBESTENDIGE ZORG

CVZ neemt door de dubbele vergrijzing meer en meer toe. PROMS, zoals bijvoorbeeld de Villalta score voor posttrombotisch syndroom, helpen een beter beeld te krijgen van de ziektelast en kunnen aanleiding zijn tot verdere diagnostiek en interventies, bijv. stenting van DVT in referentiecentra. De toename aan flebologische zorgvraag vereist (vroeg)tijdige inzet van minimaal invasieve behandelingen om chronische, hoge zorgkosten en verlies van kwaliteit van leven bij ulcus cruris venosum als eindstadium van veneuze insufficiëntie te voorkomen. Eerdere behandeling van oppervlakkig veneuze insufficiëntie bij ulcus cruris venosum kan de genezingsduur verkorten en de kans op recidief verkleinen. Samen beslissen en zinnig en zuinig gebruik van zorg leiden vaak tot de keuze voor uitschakelen van stamvarices met endoveneuze thermale ablatie. Bij kwetsbare patiënten wordt eerder foamsclerose gekozen.

Leefstijlgeneeskunde maakt steeds meer onderdeel uit van het werk van de dermatoloog, ook in de flebologie. Bij ulcus cruris moet m.b.t. leefstijladvies ten minste aan de volgende punten aandacht worden gegeven: vermijden van immobiliteit, stimuleren van gebruik van de kuitspierpomp, aandacht voor het stimuleren van therapietrouw, vermijden van overgewicht, stimuleren van adequate voeding en ontraden van roken.

De dermatoloog die flebologische zorg levert kan in samenwerking met de patiënt met CVZ vaak een waardevolle bijdrage leveren met minimaal invasieve behandelingen van varices en met leefstijladvisering, daarmee bijdragend aan de maatschappelijk noodzakelijke beheersing van zorgkosten en behoud van kwaliteit van leven voor patiënten met veneuze pathologie.

TREFWOORDEN

Flebologie – dermatologie – opleiding –
leefstijlgeneskunde - toekomstbestendige zorg

LITERATUUR

1. De Roos KP, van den Bos RR, van Rijn MJE (eds). *Leerboek Flebologie - Diagnostiek en behandeling van veneuze ziekten* Uitgeverij Prelum Utrecht: 3e herz ed, 2022.
2. *Richtlijn Veneuze pathologie. NVDV/NVVH. Utrecht:2024.*
3. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. *Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol. 2012;31:105-15.*
4. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 - Clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63:184-267.*
5. *Evaluatie standpunt 2014 en afsprakendocument 2017 over invasieve behandeling van varices. Zorginstituut Nederland, 2021.*

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger van der Waal

E-mail: rvanderwaal@tergooi.nl



Update lymfologie

K.F. van Duinen, R.J. Damstra

Lymfoedeem kan in meerdere vormen worden onderscheiden op basis van verschillen in overbelasting van het lymfesysteem. Gezien lymfoedeem een symptoom is het belangrijk om de oorzaak en diagnose te stellen alvorens een behandeling op te stellen. Voor een complexe casus of bij primair lymfoedeem zou dat via een interdisciplinair team moeten.

UPDATE LYMFOVASCULAIRE GENEESKUNDE ('LYMFOLOGIE')

Lymfoedeem is een aandoening die gedefinieerd wordt als zwelling van een gedeelte van het lichaam veroorzaakt door een disbalans tussen filtratie naar het interstitium enerzijds en de afvoer door het lymf systeem anderzijds. Sinds de ontdekking van de glycocalyx, een geleïachtige beschermende laag aan de binnenzijde van de bloedcapillairen, is er robuust bewijs dat het gefiltreerde vocht vanuit de bloedcapillairen naar het interstitium voor 100% via het lymf systeem wordt afgevoerd. [1] Er liggen verschillende pathofysiologisch mechanismen aan ten grondslag.

Pathofysiologie

Tegenwoordig wordt veelal de verzamelnaam van chronisch oedeem gebruikt waarbij oedeem langer dan 3 maanden aanwezig is. Lymfoedeem is een vorm van chronisch oedeem. [2] Chronisch oedeem kan zowel ontstaan door sterk verhoogde filtratie van vocht (verhoogde 'preload') zonder afwijkingen van het lymf systeem maar ook door een functionele of anatomische beperkingen van het lymf vaatstelsel met een normale filtratie (verhoogde 'afterload'). Regelmatig worden combinaties hiervan gezien. Verschillende oorzaken staan beschreven in tabel 1.

Bij secundair lymfoedeem is het lymf systeem in aanleg normaal, maar is het door een extrinsieke oorzaak beschadigd geraakt. Wanneer het lymf systeem voor langere tijd overbelast raakt kan dit irreversibel beschadigd raken met een verhoogde afterload tot gevolg. Er treedt dan een disbalans op in de aanvoer en afvoer, zodat er oedeem kan ontstaan. Bij lymfoedeem is aangetoond dat belangrijke risicofactoren als overgewicht en gebrek aan mobiliteit bijdragen aan het ontstaan of doen verergeren van het lymfoedeem. [3] Lymfoedeem kent 3 stadia: Stadium 1 is met alleen pitting oedeem, stadium 2 is pitting oedeem maar ook al vervetting van de weefsels (non-pitting) en stadium 3 bestaat vooral uit non-pitting oedeem en eventueel huidveranderingen.

Diagnostiek

Voor een goede diagnose is eerst een anamnese belangrijk. Bij secundair lymfoedeem moeten de externe factoren worden

bekeken. Als er kanker in de voorgeschiedenis was, moet een recidief worden uitgesloten. Verder worden bijkomende factoren in kaart gebracht zoals ontsteking, overgewicht en lifestyle. Dit geldt ook voor primair lymfoedeem. Het kan worden veroorzaakt door een specifieke genetische mutatie of optreden in het kader van een syndroom en is een familieanamnese belangrijk. Ook ontstaat dit vaak op jonge(re) leeftijd. Genetisch onderzoek wordt op indicatie verricht als er een vermoeden bestaat op een genetische aandoening. In 2024 zijn er 51 genen bekend die geassocieerd zijn met lymfoedeem. Een voorbeeld is de aandoening ziekte van Milroy, waarbij eenmaal de genetische afwijking is aangetoond, geen aanvullend onderzoek meer nodig is. Daarentegen is bij Emberger syndroom juist meer diagnostiek en follow-up noodzakelijk. Daar er bij primair lymfoedeem veel ontwikkelingen zijn in diagnostiek en behandeling en het als een zeldzame aandoening is erkend, is bundeling van kennis en ervaring belangrijk. De EU heeft het European Reference Network (ERN) opgezet vanuit nationaal erkende expertisecentra. Binnen de ERN is er een werkgroep voor primair en pediatrisch lymfoedeem. Binnen deze werkgroep worden maandelijks patiëntenbesprekingen gehouden.

Aanvullend onderzoek bestaat bij volume/omtrekmeting, bepaling van lengte en gewicht (BMI) en functionele testen rond activiteitsniveau en vragenlijsten voor b.v. kwaliteit van leven. De meest gebruikte beeldvormende techniek is lymfscintigrafie om de functie en verloop van lymfebanen te tonen. Deze techniek toont kwalitatief het lymf systeem, maar geeft ook kwantitatieve gegevens van de transportsnelheid van geïnjecteerde tracer. Met deze techniek alleen kan niet echt een onderscheid worden gemaakt tussen primair en secundair lymfoedeem. Een andere techniek is *near-infrared fluorescentie*. De fluorescentietechniek met indocyanine groen kan het lymf systeem visualiseren tot maximaal 2-3 cm in de huid.

Het aanvullende onderzoek met *near-infrared fluorescentie* kan op indicatie worden ingezet bij research doeleinden en als reconstructieve chirurgie wordt overwogen. Deze lymfechirurgie voor lymfoedeem gaat er van uit dat normaal functionerende lymfevaten, die beschadigd worden door bijvoorbeeld een operatie of een ongeval waardoor er een nieuwe afvloed

Dermatologen, afdeling Dermatologie, flebologie en lymfologie, ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten en Lid Europese expertisecentra Primair en pediatrisch lymfoedeem (PPL-VASCERN)

Tabel 1. Oorzaken van chronisch oedeem, ingedeeld naar pathofysiologisch mechanisme

| Toename veneuze druk |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Diepe veneuze trombose (acuut) - Chronisch veneuze insufficiëntie - Deficiënte spierpomp* - Decompensatie cordis - Overgewicht |
| Afname van lymfeafvoer |
| Primair lymfoedeem <ul style="list-style-type: none"> - Onder andere ziekte van Milroy Secundair lymfoedeem <ul style="list-style-type: none"> - Lymfeklierresectie - Radiotherapie - Trauma - Metastasen - Infiltratieve tumoren Chronische aandoening van de lymfvaten <ul style="list-style-type: none"> - CVI en posttrombotisch syndroom - Deficiënte spierpomp* - Recidiverende cellulitis en erysipelas - Minder bewegen - Overgewicht |
| Toename weefseldruk |
| <ul style="list-style-type: none"> - Verhoogde capillaire infiltratie - Ontstekingsmediatoren zoals bij erysipelas, zonnebrand of trauma - Hyperpermeabiliteit - Minder fysiek activiteiten - Overgewicht |
| Afname capillair-osmotische druk |
| <ul style="list-style-type: none"> - Nefrotisch syndroom - 'Protein-loosing' enteropathie - Hypoproteïnemie (metabool geïnduceerd) |

CVI = chronisch veneuze insufficiëntie

*Bedoeld wordt: verminderde werking van de kuitspieren, door immobiliteit, trauma, een orthopedische ingreep of spierziekten.

wordt geconstrueerd. Een reconstructie zal niet zinvol zijn bij patiënten met een aangeboren lymfoedeem, omdat immers het gehele lymfesysteem niet goed functioneert. Deze technieken bevinden zich nog in een experimentele fase. Een ander beeldvormend onderzoek is MRI-lymfangiografie wat gebruikt kan worden bij centrale lymfawijkingen (b.v. in de romp/darmen e.d.). Dit is een MRI waarbij een contrastvloeistof in een lymfklier wordt gespoten (gadolinium) dat anatomische informatie over het lymfesysteem geeft. Het wordt toegepast in het kader van de diagnostiek en soms behandeling van chyleuze syndromen en gegeneraliseerde lymfatische aandoeningen. [4]

Behandeling

In het algemeen kent de behandeling van lymfoedeem twee fasen: de initiële en de onderhoudsfase. In de eerste fase is dat vaak compressie, oefenen en bewegen, zelfmanagement aanleren en een gezonde lifestyle met aandacht voor gewicht. In de onderhoudsfase wordt een therapeutisch elastische kous gedragen en wordt zelfmanagement en lifestyle adviezen

doorgevoerd. Hierbij zijn kennis en gezondheidsvaardigheden belangrijk.

Manuele lymfdrainage is erg naar de achtergrond gegaan en alleen nog zinvol bij lymfoedeem van het hoofd-hals gebied. Helaas wordt manuele lymfedrainage (MLD) nog langdurig toegepast als behandelmodaliteit bij verschillende vormen van lymfoedeem binnen de Decongestieve Lymfatische Therapie (DLT). Hoewel deze behandeling nog wel als behandeling wordt toegepast, heerst er een actueel debat over de meerwaarde van MLD binnen deze multimodale therapievorm waarvoor geen robuuste wetenschappelijke onderbouwing bestaat. Tessa de Vrieze et al [5] onderzocht in een grootschalige vergelijkende multicentrische, gerandomiseerde studie de effectiviteit van de fluoroscopie-gestuurde *Fill & Flush MLD*, traditionele MLD en een placebo MLD boven op de andere componenten van de DLT bij patiënten met borstkanker-gerelateerd lymfoedeem. Hierin werd geen significant verschil gezien tussen de drie behandelgroepen voor reductie in oedeemvolume en verbetering in algemene levenskwaliteit. In de Nederlandse richtlijn lymfoedeem is opgenomen dat MLD eventueel slechts kortdurend op strikte indicatie in de initiële fase kan worden toegepast en er in de onderhoudsfase geen indicatie bestaat. [6]

Bij het zeldzame primair lymfoedeem en complexe casussen is het advies deze door een expertisecentrum te laten beoordelen door een interdisciplinair team. Dit geldt ook voor patiënten met secundair lymfoedeem waarbij de behandeling niet vordert na 10-12 weken. Een behandeling kan ambulante plaats vinden in de eerste lijn maar ook in een expertisecentrum. Wanneer er sprake is van de late fase van lymfoedeem (stadium 3) met vetvorming en fibrose is 'circumferential suction assisted lipectomy' (CSAL) effectief om een volledig volumereductie te bereiken waarbij al het vet wordt verwijderd. Onderzoek heeft laten zien dat CSAL een blijvend goed effect heeft en de erysipelas aanvallen sterk vermindert wanneer de patiënten nadien levenslang compressiemiddelen toepassen. [8] Om een goede inschatting te maken welke benadering het beste bij een patiënt past (Personalised care) is de health monitor ontwikkeld door Sjaak Bloem. Het betreft een functioneel model om te gebruiken bij chronische aandoeningen zoals lymfoedeem. Het geeft een persoonlijke gezondheidsbeleving met acceptatie en controle over de aandoening per maand. Hierop kan de zorg worden toegespitst al naar gelang wat de patiënt nodig heeft.

LEERPUNTEN

- Lymfoedeem is geen diagnose, maar een symptoom.
- Diagnostiek en behandeling bij primair lymfoedeem en complexe casus dient in een expertisecentrum plaats te vinden.
- Diagnostiek vindt plaats binnen een bio-psycho-sociaal model (ICF).
- Weten wat de waarde is van beeldvormend onderzoek van het lymfestelsel.
- Er is een beperkte meerwaarde van MLD bij de behandeling van lymfoedeem.

TREFWOORDEN

Lymfoedeem - chronisch oedeem secundair – chronisch oedeem primair

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Oliver G, Kipnis J, Randolph GH, Harvey NL. The lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell*. 2020;23;182:270-96
2. Moffatt CJ, Keeley V, Franks PJ, et al. Chronic oedema: a prevalent health care problem for UK health service. *Int Wound J*. 2017;14(5):772-81
3. DiSipio T, Rey S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;4:500-15
4. Itkin M. Lymphatic intervention is a new frontier of IR. *J. Vasc Interv radiol*. 2014;25(9):1404-5
5. De Vrieze T, Vos L, Gebruers N, et al. Protocol of a randomised controlled trial regarding the effectiveness of fluoroscopy guided manually lymph drainage for the treatment of breast cancer-related lymphoedema (EforT-BCRL TRIAL). *European Journal of Obstetrics, Gynecology, And reproductive Biology*. 2017
6. Nederlandse richtlijn voor lymfoedeem, herzien 2024
7. Mackie H, Thompson B, Heydon-White A, et al. The prevalence of the axillo-inguinal lymphatic pathway in lymphedema of the extremities and potential therapeutic implications. *Lymphat Res Biol*. 2023 Oct;21(5):495-500.
8. Schaverien MV, Munnoch DA, Brorson H. Liposuction treatment of lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018;3242-7

CORRESPONDENTIEADRES

Kirsten van Duinen

E-mail: k.duinen@nijsmellinghe.nl



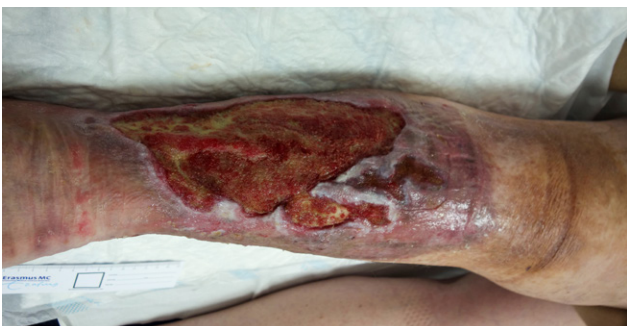
Verhoogde druk in het veneuze stelsel

C. van Montfrans

In het integraal zorgakkoord van 2022 maakte het kabinet duidelijk dat wij, om de zorgvraag onder controle te houden, de komende jaren in moeten zetten op preventiebeleid: stoppen met roken, meer bewegen en een gezonder gewicht. Op ons flebologisch spreekuur zien wij steeds vaker patiënten met overgewicht. Met dit artikel wil ik aan de hand van een casus nagaan wat de invloed van obesitas is op het veneuze systeem, op de diagnostiek en op de flebologische behandeling. Tot slot bespreek ik tips voor de dagelijkse praktijk: wat kunnen wij wel en ook wat niet bijdragen aan preventie vanuit flebologisch perspectief? Graag verwijst ik ook naar het hoofdstuk over preventie uit de derde, herziene editie van het *Leerboek Flebologie*, geschreven door Audrey Meulendijks en Kees-Peter de Roos.

CASUS

Een 61-jarige man, bekend met DM II en hypertensie, werd verwezen via een collega dermatoloog vanwege sinds een jaar bestaande, niet-pijnlijke ulcera op het rechteronderbeen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een suprarenale vena cava atresie met 3x een DVT van het rechterbeen. Pijnklachten had hij wel in het rechterbeen bij traplopen. Bewegen deed hij weinig bij zijn fulltime kantoorbaan. Hij droeg therapeutisch elastische kous klasse II AD bdz. Qua flebologische behandelingen had hij een EVLT van de VSM en VSP rechts ondergaan. Hij gebruikte acenocoumarol, metformine, enalapril en metoprolol. Zijn voornaamste klacht was de frequent voorkomende wondroos van zijn rechteronderbeen, waarvoor hij dan antibiotica kreeg. Bij lichamelijk onderzoek waren er een drietal ulcera op het rechteronderbeen, waarvan de grootste 19-12 cm mat. Tevens was er pitting en non-pitting oedeem tot de knie (teken van Stemmer positief), en lipodermatosclerose met hyperpigmentatie. Zijn BMI was 39 kg/m². Duplexonderzoek van de benen toonde rechts een continue flow in de vena femoralis communis, trabekels in de vena femoralis profunda en distaal geen flow in de v. femoralis en v. poplitea. Zijn buik was niet goed te onderzoeken door de buikomvang. Op een MRV waren er post-trombotische afwijkingen in de v. iliaca communis en externa, v. femoralis communis, v. femoralis



Figuur 1. Wond voorafgaand aan punches.



Figuur 2. Wond na punches.



Figuur 3. Wond twee weken na punches.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

profunda en v. femoralis rechts. Afvloed van de infrarenale vena cava inferior en renale venen liep via een collateraal naar het rechteratrium. Een veneuze stentplaatsing was niet mogelijk, gezien de slechte veneuze inflow vanuit de benen in de v. femoralis communis. Concluderend was er sprake van een post-trombotisch syndroom van het obstructieve type van de v. poplitea tot en met de v. iliaca communis rechts met een Villalta score van 20 en veneuze ulcera crures rechterbeen bij obesitas en beperkte mobiliteit. Ter preventie van infecties werd profylactisch antibiotica gegeven. Behandeling met een kleefpleisterverband om het oedeem te reduceren voor punchgraft plaatsing leidde tot een afname van de grootte van het ulcus. Afvallen bleek geen wens van patiënt en ook konden wij hem niet motiveren om meer te gaan bewegen.

OBESITAS EN HET VENEUZE SYSTEEM

Met deze casus willen wij een aantal punten aan de orde stellen, te beginnen met het verhoogde gewicht van onze patiënt. Volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie is er bij een BMI 25–30 kg/m² sprake van matig overgewicht, bij een BMI 30–40 kg/m² van ernstig overgewicht oftewel obesitas en bij een BMI ≥40 kg/m² van morbide obesitas. In Nederland heeft de helft van de volwassenen overgewicht. Iets meer dan 15% van de volwassenen heeft ernstig overgewicht (obesitas). Bij de besproken patiënt was er dus sprake van ernstig overgewicht. Bij patiënten met verdenking chronisch veneuze ziekte (CVZ) blijkt het meten van de tailleomtrek relevanter dan de BMI voor het bepalen van abdominaal overgewicht/obesitas. [1] Een tailleomtrek bij mannen >102 cm en bij vrouwen >88 cm is een risicofactor voor de gevorderde stadia van CVZ en correleert met verslechterde veneuze hemodynamica (zoals een significant grotere diameter van de v. femoralis en een verminderde veneuze amplitude). [2]

Overgewicht is een risicofactor voor het ontwikkelen van diep veneuze trombozes, veneuze staminsufficiëntie, en specifiek ook voor een veneus ulcus. [3,4] Klachten veroorzaakt door chronisch veneuze insufficiëntie zijn vaak ernstiger van aard bij obesitas. Ook zijn bij de ontwikkeling van het post-trombotisch syndroom, zoals bij de bovenbeschreven casus, de klachten ernstiger van aard. Met name is dit het geval als er sprake is van een toegenomen tailleomtrek. [5] Het feit dat er vaak een verminderde mobiliteit is bij overgewicht, met onvoldoende gebruik van de kuit- en voetspierpomp, leidt ook tot een zogenaamde 'functionele' veneuze insufficiëntie of verhoogde veneuze druk. Ook zien we regelmatig dat de voet niet goed afgewikkeld wordt bij het lopen. Gewrichtsklachten, mogelijk veroorzaakt door artrose bij obesitas, kunnen hierbij een rol spelen. [6]

Bij een toename van vetweefsel ontstaat een verhoging in ontstekingsfactoren en toegenomen abdominale druk. Dit resulteert in een verhoogde druk in de veneuze macro- en microcirculatie. [7] Ook de diameter van de venen neemt toe en de veneuze stroomsnelheid neemt af. Naast veneuze stase neemt de kans op een DVT toe door endotheliale disfunctie door ontstekingsfactoren, een afname in fibrinolyse activiteit en verhoogde plasmaconcentraties van stollingsfactoren. Een

DVT is ook lastiger te diagnosticeren omdat d-dimeer waardes vaker verhoogd zijn in obese patiënten.

Tot slot komt ook een cellulitis frequenter voor bij obesitas, zeker als er ook een niet genezend ulcus cruris is. [8] Obese patiënten worden ook vaker hiervoor opgenomen in het ziekenhuis. Het behoeft geen betoog dat een - vaak recidiverende - cellulitis een serieuze, mogelijk levensbedreigende complicatie is. Bovendien verergert een cellulitis, het mogelijk reeds aanwezige, door obesitas veroorzaakte lymfoedeem: door zowel mechanische als inflammatoire effecten bij obesitas, vermindert het lymfetransport en wordt er een vicieuze cirkel gecreëerd van lymfestase, lokale adipogenese, en fibrose. [9] Een huidbeeld dat wij bij obesitas en chronisch secundair lymfoedeem kunnen zien is elefantiasis nostras verrucosa (ENV), met name op plaatsen waar de zwaartekracht een rol speelt. [10]

FLEBOLOGISCH ONDERZOEK BIJ DE OBESIE PATIËNT

Om bij het lichamelijk onderzoek de benen geheel te inspecteren moet een patiënt zelfstandig kunnen gaan staan of liggen op de onderzoeksbank. Men dient eerst na te gaan of het gewicht van de patiënt gedragen kan worden door de onderzoeksbank.

Voor het duplexonderzoek dient de patiënt zelfstandig het onderzoekstrapje op te komen en gedurende wel 10 minuten te kunnen blijven staan. Knelpunten kunnen bestaan uit onvoldoende ruimte tussen de benen voor de probe en gevaarlijke situaties bij een vasovagale reactie voor zowel de patiënt als de onderzoeker. Bovendien maakt de buik- en beenomvang het vaak moeilijk om de venen in beeld te krijgen, met name in de liesregio en abdominaal.

BEHANDELING VAN OEDEEM, VARICES EN CELLULITIS

Vergeleken met patiënten met een normaal gewicht hebben patiënten met obesitas meer recidiefvarices en slechtere behandeluitkomsten in klinische score en kwaliteit van leven. Bij een BMI van 46 kg/m² of meer waren in een meta-analyse de behandeluitkomsten zo slecht, dat het advies luidde om eerst gewichtsreductie te overwegen alvorens varices te behandelen. [11,12] Bij het aanbrenge van adequate compressietherapie zijn er vaak technische problemen. Patiënten kunnen bijvoorbeeld door de omvang van hun buik niet bij hun voeten komen om elastische kousen of klittenband device zelfstandig aan- of uit te doen. Ook kan de vorm van hun benen conisch zijn of plotse overgangen in omvang hebben, waardoor compressietherapie met regelmaat niet goed past of afzakt. Er wordt dan ook een lagere therapietrouw gezien. Vanwege de vaak verminderde mobiliteit is de compressietherapie ook nog eens minder effectief. Bij een endoveneuze behandeling kan het aanprikken moeilijker zijn, soms simpelweg omdat de naald te kort is. Ook is het risico op een diep veneuze trombose verhoogd. Wij geven bij een BMI >30 standaard trombose profylaxe gedurende 7 dagen na een endoveneuze behandeling. Voor het genezen van ulcera cruris is obesitas een stagnerende factor en wordt er een langere duur tot genezing gezien. [13] Bij een cellulitis dient nagegaan te worden of de dosering van de antibiotica aangepast moet worden op basis van het gewicht. [14]

ADVIEZEN VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Ten eerste is het van belang dat u toestemming heeft van de patiënt om over zijn gewicht vragen te stellen en de tailleomtrek te meten. Voor het verrichten van het lichamelijke en duplexonderzoek kunt u bespreken in welke houding dit mogelijk is. Vergeet niet na te gaan of uw onderzoeksbank/trap berekend is op het gewicht. Bij het duplexonderzoek kunt u de hulp van patiënt zelf inroepen (bv. buik optillen), en meer druk op de probe zetten. De diepte instellingen van het duplex apparaat kan u aanpassen en de twee benen met elkaar kan u met elkaar vergelijken, om te zien of er verschillen zijn. Roep de hulp van een collega in voor compressie van de kuit en blijf niet tot uit den treure proberen om zelf iets te visualiseren: vraag sneller aanvullend onderzoek aan.

Bij het stellen van de diagnose kunt u de tailleomtrek en het BMI betrekken als factoren die de klachten dan wel veroorzaken dan wel verslechteren. Bepaal ook hoe groot u de component inschat van de bijdrage van het gewicht/buikomvang aan de klachten. Dit helpt om in te schatten of en zo ja, welke behandeling gericht op het verminderen van de veneuze verhoogde druk u adviseert. Betrek hierbij ook het nastreven van een gezond gewicht, en verwijst hiervoor naar de huisarts of een gecombineerd leefstijl-interventieprogramma. Aan alle patiënten die wij zien met een post-trombotisch syndroom adviseren wij naast een gezond gewicht ook om dagelijks in totaal een uur te wandelen. In het ideale geval geeft de arts die de diagnose diep veneuze trombose stelt daar ook direct een advies over, om de kans op het ontwikkelen van een post-trombotisch syndroom te verkleinen.

Bij een cellulitis kunt u overleggen met de infectioloog/microbioloog over de dosering en duur van de behandeling. Wat betreft compressietherapie is het inschakelen van een ervaren bandagist van toegevoegde waarde, om het type compressietherapie en eventuele aan- en uittrekhulp te selecteren. Ervaring in motiverende gespreksvoering kan u helpen, om therapietrouw bijvoorbeeld bij het dragen van compressietherapie te bevorderen. Of onze antibiotica profylaxe daadwer-

kelijk zorgt voor minder infecties beoordelen wij over enkele maanden.

Onze patiënt leek helaas niet gemotiveerd om af te vallen en om meer te bewegen, waarna wij met hem bespraken dat het genezen van het ulcus, en afname van de klachten van het post trombotisch syndroom in onze ogen pas een realistisch doel werden als hij een gezond gewicht had bereikt.

LITERATUUR

1. Meulendijks AM, Tjin EPM, Schoonhoven L, Neumann HAM. Risk factors in patients with chronic venous disease, the role of waist circumference and mobility. In: Meulendijks AM. Patients at risk of the progression of chronic venous disease. Utrecht, 2021:100-15.
2. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2010;52:664-68.
3. Davies HOB, Poppellwell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease – The epidemic of phlebesity. *Phlebology*. 2016;32(4):227-233
4. Meulendijks AM, de Vries FMC, van Dooren AA, Schuurmans MJ, Neumann HAM. A systematic review on risk factors in developing a first-time venous leg ulcer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1241-48.
5. Rattazzi M, Callegari E, Sponchiado A, Galliazzo S, Pagliara V, Villalta S, Pauletto P. Visceral obesity, but not metabolic syndrome, is associated with the presence of post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2015;136:225-228.
6. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/overgewicht_en_obesitas_bij_volwassenen_en_kinderen/
7. Meulendijks AM, Franssen WMA, Schoonhoven L, Neumann HAM. A scoping review on chronic venous disease and the development of a venous leg ulcer: the role of obesity and mobility. *J Tissue Viability*. 2020;29:190-96.
8. Cheong HS, Chang Y, Joo E-J, Cho A, Ryu S. Metabolic obesity phenotypes and risk of cellulitis: A cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8:953.
9. Faerber G. Adipositas und sekundäres Lymphödem. *Dermatologie*. 2023;74:588-593.
10. Figenshau KG, Lindquist MB. Disease specific to chronic lymphedema and class III obesity case reports. *Medicine*. 2019;2020:1-3.
11. Deol ZK, Lakhanpal S, Franzon G, Pappas PJ, Greenbelt MD. Effect of obesity on chronic venous insufficiency treatment outcomes. *J Vasc Surg: Venous and Lymphatic Dis*. 2020;8(4):617-623.
12. Chudek J, Kocelak P, Ziąja D, Owczarek A, Ziąja K. The influence of Body Mass Index on chronic venous disorders therapy. *IntAngiol*. 2013;32:471-78.
13. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: Overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med*. 2021;10:29.
14. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375:248-51.

LEERPUNTEN

- Obesitas kan diep veneuze tromboses, veneuze staminsufficiëntie, en een veneus ulcus veroorzaken.
- Bij een obese patiënt komt een cellulitis vaker voor.
- Tailleomtrek meten, naast bepalen van BMI, bij flebologische zorgvraag.
- Bij lichamelijke en duplexonderzoek rekening houden met gewicht.
- Bepaal hoe groot u de component inschat van de bijdrage van het gewicht/buikomvang aan de klachten bij het behandeladvies.

TREFWOORDEN

Obesitas – tailleomtrek - post trombotisch syndroom - chronisch veneuze insufficiëntie

CORRESPONDENTIEADRES

Bibi van Montfrans

E-mail: c.vanmontfrans@erasmusmc.nl



Digitale dermatologie onvermijdelijk grensoverschrijdend

M. Tjioe

Met de vergrijzing, verandering van zorgvraag en het aankomend zorginfarct is het zoeken naar mogelijkheden om de zorg zoveel mogelijk aan te kunnen. Enerzijds is dat zorg verplaatsen naar anderhalvelijnszorg of huidtherapeuten, taakherschikking door gebruik te maken van physician assistants en verpleegkundig specialisten, anderzijds naar digitale zorg. Digitale zorg bestaat uit de welbekende teleconsultaties, telemonitoring, maar ook steeds meer naar Artificial Intelligence toepassingen, waar de andere auteurs in dit nummer overschrijven. Doordat in de digitale wereld landsgrenzen verdwijnen, gebeurt dat in de zorg voor onze patiënten ook. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van wat er nu al speelt, wat er mogelijk komen gaat en de beperkingen die ons als dermatologen in Nederland worden opgelegd om hier goed op in te kunnen spelen.

Nederland is aan het vergrijzen (CBS). [1] En helaas is het zo dat hoe ouder je wordt hoe meer zorg je nodig hebt. Daarnaast wordt er nergens in de EU zo veel parttime gewerkt als in Nederland en de zorgsector steekt de kroon. [2,3] Het capaciteitsorgaan zag al in 2019 dat meer artsen in parttimefuncties willen gaan werken, tegen betere arbeidstijndvoorwaarden. [4] En na de coronacrisis lijkt dit fenomeen te zijn toegenomen. Dit zorgt ervoor dat er steeds minder dermatologen zullen zijn om de zorg te bieden die nodig is; daar komen naast de vergrijzing ook nog eens factoren bij als verandering van zorgvraag/consumptie.

De NVDV is daarom al langere tijd bezig om te kijken hoe een dermatologisch zorginfarct te vermijden is en heeft het dus over taakherschikking (inzet van physician assistants en verpleegkundig specialisten) en zelfs afstaan van eenvoudige zorg aan huidtherapeuten (substitutie). [5]

Gebruik van digitale zorg kan er in theorie voor zorgen dat zorg effectiever en efficiënter kan worden ingezet, maar wat beleidsmakers nogal eens willen vergeten is dat voor veel vormen van digitale zorg toch inzet van medische professionals nodig is en dat dat dus ook capaciteit vergt. De enige oplossing hiervoor zou uiteindelijk de inzet van Artificial Intelligence (AI) zijn. AI zal uiteindelijk zorg uit handen kunnen nemen, door betere/snellere diagnostiek al dan niet op afstand, efficiënter inzetten van behandelingen en uithanden nemen van screening/diagnostiek/opvolging en begeleiding van patiënten, zodat dermatologen meer tijd hebben voor patiënten die *hands-on* behandelingen en begeleiding nodig hebben.

In dit artikel gaan we in op telemedicine, zorg op afstand. Bijna iedereen kent en gebruikt al een vorm van teleconsulta-

tie (b.v. van zorgdomein of Ksyos). Dit zijn zogenaamde *store en forward* teleconsulten, dat houdt in dat foto's en patiëntinformatie worden opgeslagen en daarna worden doorgestuurd naar de dermatoloog. Op dit moment gaat het overgrote deel van deze zorg via de huisarts, meestal als een vorm van anderhalvelijnszorg. De huisarts maakt foto's en stuurt deze met een ingevulde vragenlijst door naar de dermatoloog. De dermatoloog kan naar aanleiding hier van een behandeladvies geven, waar de huisarts weer mee verder kan.

Er is echter al jaren een trend gaande waarbij de consument verwacht dat zaken digitaal en direct kunnen worden afgehandeld/besteld. Dit wordt de *on-demand economy* genoemd, en zoals iedereen in het dagelijks leven ervaart is dit *booming business* en worden er steeds meer diensten en producten online aangeboden. Veel mensen gaan niet meer naar het reisbureau om een reis te boeken, of naar een verzekeringsagent om een verzekering af te sluiten. Gemak dient de mens...

Deze trend heeft ook invloed op de manier waarop wij zorg blijven bieden. Diverse chatapps hebben hun intrede in de zorg gedaan, waarbij patiënten direct met hun zorgverlener kunnen appen, de meest bekende is de Beterdichtbij app. Ook dermatologen krijgen hiermee te maken. Volgens de NZA mag je als dermatoloog zorg op afstand declareren mits de patiënt bij je bekend is (naar je verwezen is). Dat mag eindelijk ook voor eerste consulten via chat, TC of videoconsulten. [6] Dus dit is zorg geïnitieerd vanuit de huisarts of specialist.

Echter met de *on-demand* economie is er steeds meer vraag naar *direct to consumer* (DTC) teledermatologie diensten. En ondanks dat de NZA dat officieel nog steeds niet toestaat zijn er wel steeds meer aanbieders in Nederland, zoals huidconsult.nl en 247dermatologist.com. Deze aanbieders bieden

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis Ziekenhuis Bergen op Zoom / dermaTeam Middelburg



Figuur 1. Teledermatologie volgens Dall-E, een generatief AI-programma (met duidelijk onvolkomenheden).

store and forward teledermatologie of webcamconsulten aan voor een relatief klein bedrag direct te voldoen via iDeal. Huidconsult was al in 2006 begonnen met het aanbieden van direct to consumer teledermatologie (DTC), maar werd al snel teruggefloten door de NZA, aangezien het volgens artikel 35 van de Wet marktordening gezondheidszorg niet toegestaan is voor een zorgaanbieder om verzekerde of onverzekerde zorg in rekening te brengen voor een prestatie waarvoor geen prestatiebeschrijving door de NZA is vastgesteld. [7] Deze wet is nog steeds niet aangepast en voor DTC teledermatologie is nog geen prestatiebeschrijving vastgelegd, met als gevolg dat elke aanbieder van DTC teledermatologie in Nederland het risico loopt de deuren te moeten sluiten of, net zoals huidconsult, besluit om als koploper of aanjager van nieuwe ontwikkelingen dit maar kosteloos aan te bieden. Het is natuurlijk mogelijk om patiënten die zonder verwijzing komen, het pas-antentariaf te laten betalen, maar als je alleen zulke patiënten hebt is het de vraag hoelang de NZA deze achterdeur zal blijven toestaan.

Inmiddels hebben ook aanbieders van buiten Nederland onze markt ontdekt en de duidelijke vraag naar *on-demand*

zorg. Zo richten bijvoorbeeld SkinDr (België) en Dermanostic (Duitsland) zich specifiek op de Nederlandse markt. Onduidelijk is hoe de NZA wet- en regelgeving bij deze niet in Nederland geregistreerde bedrijven wil of kan handhaven. Je kunt je voorstellen dat dit, met de open grenzen van de EU en de verreгаande internationalisering van de *on-demand* economie, de Nederlandse initiatieven zou kunnen benadelen.

Een groot deel van de bevolking gebruikt hun smartphone (of tablet) als belangrijkste tool voor toegang tot de *on-demand* economie. Als je kijkt welke apps zich in de Nederlandse App/Play Store bevinden die zich op DTC teledermatologie richten, sta je versteld. Er zijn tientallen apps beschikbaar voor digitale consulten, zowel algemeen, maar ook specifiek voor dermatologie. Deze apps komen voornamelijk uit de Verenigde staten, maar ook uit Duitsland, Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, België, India en Australië.

In de Verenigde Staten waren er bijvoorbeeld in 2018 al tenminste 40 aanbieders van *on-demand* teledermatologie. [8] En dat zijn er alleen maar meer geworden na de COVID-19-pandemie. Bij de meeste kun je met je creditcard betalen,

foto's opsturen en een vragenlijst invullen. Of er is direct een afspraak voor een videoconsult te maken, en soms kun je al binnen enkele minuten terecht. *On-demand* DTC teledermatologie is ook voor dermatologen een interessant verdienmodel. Volgens de New York Times is er onder dermatologen zelfs meer vraag om zich aan te sluiten bij zulke aanbieders dan dat er plaats voor is, ook met name weer vanwege de gunstige arbeidsvoorwaarden, namelijk werken als het je uitkomt en goede betaling. [9]

Niets belet Nederlandse patiënten om ook daar of in andere landen een teleconsultatie aanbieder te raadplegen. Zeker niet met initiatieven die de internationale dermatologenmarkt ontsluiten zoals marktplaatsachtige sites als doctor2go.online. We ontkomen er niet aan dat patiënten met adviezen van buitenlandse artsen bij ons komen, al dan niet als first dan wel second opinion. En met de beperkingen van de huidige wet- en regelgeving is het mogelijk zelfs zinvol om als dermatoloog die DTC teledermatologie services wil bieden juist vanuit het buitenland te opereren.

TREFWOORDEN

On demand economy – teledermatologie - direct to consumer - ehealth

BELANGENVERSTRENGELING

M. Tjioe is mede-eigenaar van Webcamconsult BV en Doctor2Go.

LITERATUUR

1. Centraal Bureau voor de Statistiek. Ouderen 2024. <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/leeftijd/ouderen> (accessed January 9, 2024).
2. *Wie werken het vaakst in deeltijd? - Nederland in cijfers 2022* | CBS n.d. <https://longreads.cbs.nl/nederland-in-cijfers-2022/wie-werken-het-vaakst-in-deeltijd/> (accessed January 16, 2024).
3. *Gelijk in Europees perspectief? - Emancipatiemonitor 2022* | CBS n.d. <https://longreads.cbs.nl/emancipatiemonitor-2022/gelijk-in-europees-perspectief/> (accessed January 16, 2024).
4. van Twillert M. Capaciteitsplan: artsen willen steeds vaker 'gewone' werktijden | medischcontact. *Med Contact*. (Bussum) 2019. <https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/capaciteitsplan-artsen-willen-steeds-vaker-gewone-werktijden> (accessed January 9, 2024).
5. NVDV. Leidraad taakherschikking 2022.
6. NZA. Wegwijzer bekostiging digitale zorg 2024. 2023.
7. van Heyningen R. Email correspondentie met NZA 2023.
8. Yim KM, Florek AG, Oh DH, McKoy K, Armstrong AW. *Teledermatology in the United States: An update in a dynamic era. Telemedicine and E-Health*. 2018;24:691-7. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0253>.
9. *I Sent My Doctor a Selfie. Intentionally.* - The New York Times n.d. <https://www.nytimes.com/2023/11/13/style/telehealth-dermatology-skin-care.html> (accessed January 9, 2024).

CORRESPONDENTIEADRES

Milan Tjioe

E-mail: m.tjioe@dermateam.nl



AI in de dermatologie: Waar staan we anno 2024?

T.E. Sangers

De ontwikkelingen omtrent artificiële intelligentie (AI) in de geneeskunde gaan razendsnel. Dit artikel schetst de laatste updates en geeft een beknopt overzicht van waar we anno 2024 staan wat betreft de implementatie van AI in de dermatologie, hoe we morgen al verder gebruik van deze technologie kunnen maken, en waarom we momenteel terughoudend moeten zijn met het gebruik van de nieuwe 'Vision'-functie van ChatGPT voor dermatologische diagnostiek.

Artificiële intelligentie (AI) is de afgelopen jaren zonder twijfel een van de meest besproken onderwerpen geweest in zowel de medische literatuur als de algemene nieuwsbladen. Hoewel er sinds 2017 al veel vooruitgang wordt geboekt in de ontwikkeling van *deep learning* algoritmes kwam de echte doorbraak van AI met de introductie van ChatGPT (OpenAI, San Francisco, VS), een chatbot die gebruik maakt van een *large language model* (LLM) om te fungeren als digitale assistent voor een groot scala van gebruikstoepassingen. [1] Het is dan ook niet verrassend dat de medische literatuur, waaronder de grote wetenschappelijke dermatologische tijdschriften, in het teken stonden van potentiële toepassingen van LLMs in de geneeskunde. Ook het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* stond nog maar kortgeleden volledig in het teken van AI. [2]

Het tempo van innovaties op dit gebied lijkt zo hoog te liggen dat het, zelfs voor de AI-fanaten onder ons, een uitdaging blijft om op de hoogte te blijven van de laatste ontwikkelingen. In dit artikel schets ik een beknopt overzicht van waar we anno 2024 staan wat betreft AI in de dermatologie, met een specifieke nadruk op LLMs.

LARGE LANGUAGE MODELS (LLM)

Wat is een LLM?

Een LLM is een vorm van AI die gespecialiseerd is in het begrijpen en generen van taal. Als je onder de motorkap van een LLM zou kunnen kijken zouden artificiële neurale netwerken zichtbaar zijn die op basis van een input tekst (*prompt*) een tekst kunnen generen door één voor één een volgend woord te voorspellen, net zolang tot de tekst compleet is. Deze neurale netwerken doen hun voorspelling op basis van een training waarbij de neurale netwerken worden geleerd om verbanden te leggen tussen woorden en zinnen, patronen in taal te herkennen, en de context van de gegeven input te begrijpen. Deze training omvat het verwerken van grote hoeveelheden tekst, waarbij de modellen patronen en taalstructu-



Illustratie 1. De samenwerking tussen LLMs en dermatologen biedt talloze kansen om de dermatologische zorg te verbeteren.

ren leren uit een divers scala aan bronnen, zoals boeken, artikelen, en websites. Het resultaat is een model dat niet alleen nauwkeurig woorden en zinnen kan genereren, maar ook in staat is complexe taken uit te voeren zoals het beantwoorden van vragen, het schrijven van essays, vertalen, en het oplossen van medische casuïstiek. De prestaties van een LLM hangen sterk af van de kwaliteit en diversiteit van de trainingsdata, alsmede van de architectuur van de neurale netwerken. Hoe geavanceerder het model, hoe beter het in staat is subtiele nuances in taal te begrijpen en adequaat te reageren op meer complexe en abstracte vragen of opdrachten.

Welke toepassingen zijn beschreven?

LLMs lijken een zeer brede functie te kunnen gaan vervullen in de geneeskunde, waaronder dermatologie. Van adminis-

Aios dermatologie LUMC, Leiden en promovendus dermatologie Erasmus MC, Rotterdam

tratieve taken, zoals het samenvatten van consulten in de spreekkamer, het assisteren bij het schrijven van patiëntbrieven, tot diagnostische toepassingen en klinisch redeneren. [3,4] Een recente studie gepubliceerd in *NEJM AI* liet bijvoorbeeld zien dat ChatGPT-4 complexe klinische casuïstiek beter wist op te lossen in vergelijking met lezers van de wetenschappelijke bladen waar deze casuïstiek in gepubliceerd stond. [5] Hierbij moet worden benadrukt dat vrijwel alle studies op dit moment nog in 'steriele' onderzoeksomgevingen worden uitgevoerd en nog geen resultaten uit de klinische praktijk rapporteren.

Ondertussen blijven de ontwikkelingen in LLMs volop gaande. Zo zijn er inmiddels al enige tijd geruchten over een nieuw LLM van OpenAI ('project Q-star'). Dit model zou nog beter in staat zijn om casuïstiek op te lossen waar niet specifiek op getraind is. Het kan dus zomaar zijn dat we, zodra we de eerste resultaten uit de klinische praktijk zien van GPT-4, er meteen verder gewerkt kan worden om het nieuwe Q-star model in de klinische praktijk te testen.

Zijn LLMs toepasbaar voor beeldherkenning?

De meeste lezers zullen ongetwijfeld kennis hebben gemaakt met LLMs door via een chatinterface te communiceren met Google Bard, ChatGPT of Microsoft Copilot. Toch gaat de interactie met een LLM verder dan alleen communicatie via tekst of spraak. Zo lanceerde ChatGPT in september 2023 een Vision-functie waarbij gebruikers een foto kunnen uploaden als *prompt* en vervolgens vragen kunnen stellen over deze afbeelding. OpenAI publiceerde zelf bij de introductie van deze Vision-functie over de mogelijkheid om röntgenfoto's te laten beoordelen door GPT. [6] Het zal u dan ook niet verbazen dat de mogelijkheid om medische beelden te laten beoordelen door ChatGPT ook binnen de dermatologie snel werd getest.

Vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werd direct na de introductie van de Vision-functie een exploratieve studie uitgevoerd naar de diagnostische nauwkeurigheid van deze nieuwe functie in het herkennen van melanomen op basis van dermatoscopische beelden. Een willekeurige selectie van dermatoscopische foto's van naevi en melanomen van een openbare dataset werd voorgelegd aan ChatGPT Vision. De resultaten van deze studie, onlangs gepubliceerd in het *Journal of the American Academy of Dermatology*, toonden aan dat ChatGPT Vision nog lang niet klaar is voor de klinische praktijk. ChatGPT Vision bleek melanomen nauwelijks beter te herkennen dan het opgooien van een muntje, gegeven de gemeten 56% sensitiviteit en 53% specificiteit. [7] Hoewel deze resultaten suggereren dat er nog een lange weg te gaan is alvorens ChatGPT Vision ingezet kan worden voor diagnostische toepassingen op basis van beelden lijkt de service toch op korte termijn al bruikbaar te zijn in de dagelijkse dermatologische praktijk zoals bijvoorbeeld het beschrijven van dermatologische beelden, hetgeen een tijdsbesparing kan opleveren voor de dermatoloog.

Hoe inzetbaar zijn LLMs in de praktijk?

Ondanks de grote aandacht voor LLMs in de medische literatuur lijkt de implementatie van deze technologie nog zeer beperkt in de dagelijkse dermatologische praktijk. Toch lijken er tal van kansen te liggen om morgen al de dermatologische praktijk met deze technologie te verbeteren. Een goed voorbeeld hiervan is de *GPT Store* die in november van 2023 werd aangekondigd door OpenAI. [8] De *GPT Store* geeft elke gebruiker van ChatGPT de mogelijkheid om zelf een LLM te configureren op basis van specifieke toepassingen. Denk hierbij aan een GPT voor het schrijven van wetenschappelijke artikelen en een GPT voor het helpen van tieners bij het oplossen van rekensommen. De configuratie die aan

SkinCoach
Uw assistent bij vragen over constitutioneel eczeem

Welke behandelingen bestaan er voor atopisch eczeem?

Hoe gebruik ik de vingertopmethode correct?

Kan constitutioneel eczeem genezen worden?

Wat kan ik zelf doen om mijn eczeem te verlichten?

Message SkinCoach...

You
Mijn kindje van 3 jaar heeft constitutioneel eczeem. Mijn dermatoloog heeft een behandeling met triamcinolonacetonide crème voorgesteld waarbij ik de vingertopmethode moet gebruiken. Leg dit kort aan mij uit.

SkinCoach
Het is goed dat u meer wilt weten over de vingertopmethode voor het aanbrengen van triamcinolonacetonide crème bij uw kind met constitutioneel eczeem. Deze methode helpt bij het bepalen van de juiste hoeveelheid crème die u moet gebruiken.

De vingertopmethode (FTU, finger tip unit) houdt in dat u een hoeveelheid crème gebruikt die past op het topje van uw wijsvinger, vanaf het begin van de vinger tot het eerste gewricht. Deze hoeveelheid komt overeen met ongeveer 0,5 gram.

Voor een kind van 3 jaar geldt volgens de richtlijnen dat u voor verschillende lichaamsdelen de volgende hoeveelheden gebruikt:

- Gezicht en hals: 1,5 FTU
- Een arm en hand: 2 FTU
- Een been en voet: 3 FTU
- Voor- en achterkant van de romp: elk 3 FTU

In totaal heeft een kind van 3 jaar ongeveer 18 FTU nodig om het hele lichaam eenmaal in te smeren, wat overeenkomt met ongeveer 65 gram zalf per week als u dagelijks smeert.

Figuur 1. Voorbeeld van een GPT ('SkinCoach') getraind op de NVDV-richtlijn en patiëntenfolders over constitutioneel eczeem.

gebruikers wordt geboden biedt een groot voordeel, namelijk de mogelijkheid om zelf informatie te uploaden die gebruikt moet worden als trainingsdata voor de betreffende GPT.

Het blijkt betrekkelijk eenvoudig om een potentieel waardevolle GPT te bouwen voor dermatologische toepassingen. Zo bouwde ik onlangs op een zaterdagochtend een 'SkinCoach' GPT met als specifieke toepassing het informeren en instrueren van patiënten met constitutioneel eczeem. Getraind op basis van de NVDV-richtlijn en patiëntenfolders kan deze GPT patiënten assisteren bij vragen over hun diagnose en behandeling (figuur 1). Uiteraard fungeert dit slechts als illustratie voor wat een GPT in ons vakgebied kan betekenen en is deze tool niet gevalideerd voor gebruik in de praktijk. Gezien de kansen die LLMs zowel dermatoloog en patiënt kunnen bieden en tevens de mogelijkheid om deze GPTs voor heel Nederland in te zetten zou een gecoördineerde training van deze bots vanuit de NVDV wenselijk zijn om een breed draagvlak te creëren voor de inzet van deze chatbots in ons vakgebied.

TREFWOORDEN

Artificiële intelligentie - Large Language Models - GPT

BELANGENVERSTRENGELING

De auteur meldt geen directe belangenverstremgeling te hebben voor de onderzoeksresultaten die in dit artikel worden besproken. Buiten de resultaten beschreven in dit artikel werkt de auteur aan onderzoeksprojecten die gefinancierd zijn via een onderzoeksbeurs (zonder restricties) verleend door SkinVision BV aan de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC.

CONCLUSIE

LLMs lijken dé grote doorbraak van AI in zowel de algemene bevolking als de medische wereld. Ook voor de dermatologie biedt deze technologie talloze kansen om onze zorg efficiënter en beter te maken voor zowel dermatoloog als patiënt. Met dit artikel, en mijn presentatie tijdens de Dermatologendagen, hoop ik uw enthousiasme aan te wakkeren voor de kansen die AI kan bieden. Als zorgprofessionals zijn we aan zet om deze kansen optimaal te benutten en de implementatie van deze nieuwe technologie in goede banen te leiden.

LITERATUUR

1. OpenAI. *Introducing ChatGPT 2022*. Available from: <https://openai.com/blog/chatgpt>.
2. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. *Themanummer AI*. September 2023.
3. Topol EJ. *Machines and empathy in medicine*. *Lancet*. 2023;402(10411):1411.
4. Singhal K, Azizi S, Tu T, Mahdavi SS, Wei J, Chung HW, et al. *Large language models encode clinical knowledge*. *Nature*. 2023;620(7972):172-80.
5. Eriksen Alexander V. MS, Ryg Jesper. *Use of GPT-4 to diagnose complex clinical cases*. *NEJM AI*. 2024.
6. OpenAi, Achiam J, Adler S, Agarwal S, Ahmad L, Akkaya I, et al. *GPT-4 Technical report*. *arXiv e-prints*. 2023:arXiv:2303.08774.
7. Shifai N., Van Doorn, R., Malveyh, J., Sangers, TE. *Can ChatGPT vision diagnose melanoma? An exploratory diagnostic accuracy study*. *J Am Acad Dermatol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.062>
8. OpenAI. *Introducing the GPT Store 2023*. Available from: <https://openai.com/blog/introducing-the-gpt-store>.

CORRESPONDENTIEADRES

Tobias Sangers

E-mail: t.sangers@lumc.nl



Digitale transformatie en nieuwe spelers op de markt

X. Liu, H. Martens

Anno 2024 heeft digitale transformatie meerdere aspecten van onze samenleving drastisch veranderd. Onze muziek en videocollectie hebben we ingeruild voor streamingdiensten; reisbureaus zijn verdwenen uit het straatbeeld en vervangen door online bookingplatforms; hypotheeken sluiten we tegenwoordig online af via beeldbellen, etc., etc. Maar hoe zit het met de zorg? En specifiek, wat is er gaande op het gebied van digitale transformatie binnen de dermatologie?

Teledermatologie is het bekendste en oudste voorbeeld van digitale transformatie in ons vak. In Nederland maken we vooral gebruik van de 'store and forward' variant van teledermatologie. Hierbij stuurt bijvoorbeeld de huisarts een consult met foto's en een beknopte anamnese naar de specialist, die vervolgens op een voor hem of haar geschikt moment een antwoord formuleert. De zender en ontvanger werken asynchroon waarbij er vaak wel afspraken zijn binnen hoeveel tijd de huisarts een antwoord mag verwachten. Het voordeel van deze variant van teledermatologie is dat het goed in te passen is in de dagelijkse workflow van de specialist en dat het relatief weinig tijd kost om een consult te beantwoorden. Het nadeel is dat er minimale interactie is met de verwijzer en dat er een vertraging zit in het antwoord. [1] Real-time teledermatologie zou meer interactie opleveren en sneller zijn, maar is minder flexibel en tijdrovender voor de specialist. Ksyos, een ons allen bekende digitale zorginstelling, is sinds een aantal maanden ook gestart met een pilot 'Snel consulten dermatologie'. Hierbij worden teleconsulten van de huisartsen binnen 15 minuten beantwoord door een dermatoloog. Het voordeel hierbij is dat de huisarts direct een terugkoppeling krijgt en binnen de consulttijd een patiënt nog van een antwoord kan voorzien. Dit zou het gebruik van teleconsultatie moeten stimuleren om onnodige verwijzingen te voorkomen. Evaluaties moeten nog gaan uitwijzen of het beoogde doel ook inderdaad gehaald wordt.

Behalve tussen de zorgverleners is Direct-to-Consumer teledermatologie (DTC) ook een opkomende trend. Tijdens de COVID-19-pandemie is de populariteit van deze DTC diensten wereldwijd enorm toegenomen wegens de maatregelen om sociaal afstand te houden en de toegenomen wachttijden in de zorg. [2] De Zorgverzekeringswet in Nederland regelt dat elke inwoner recht heeft op zorg uit het basispakket. Hierin wordt dermatologische specialistische zorg standaard vergoed, mits men een verwijzing heeft van de huisarts of een andere arts. DTC omzeilt hierbij de huisarts en speelt in op de behoefte

van patiënten om zelf de regie in handen te hebben en snel hoogwaardige zorg te ontvangen.

Skindr is een voorbeeld van zo'n DTC in België. Bij huidproblemen kan een patiënt een foto met vragen in de app uploaden waarbij binnen 48 uur antwoord komt van een aangesloten dermatoloog. Een eventueel voorschrift van medicatie kan gekoppeld worden aan de identiteitskaart waarmee men in Belgische apotheken medicijnen kan ophalen. Het consult kost, afhankelijk de gewenste snelheid van het antwoord, tussen de 39 en 99 euro. Ter vergelijking: in een Belgische dermatologie praktijk betaalt men tussen de 50 en 90 euro voor een consult waarbij men 26 euro terug kan krijgen via de zorgverzekering.

In Nederland was tot voor kort geen vergelijkbaar initiatief. Dit komt mede doordat het voorschrijven van geneesmiddelen volgens Artikel 67 van de Geneesmiddelenwet verboden is als "de voorschrijver de persoon nog nooit persoonlijk heeft ontmoet". Dit artikel is in 2007 opgenomen in de wet nadat er incidenten zijn geweest waarbij geneesmiddelen via het internet zijn aangeboden. Destijds werd internet amper gebruikt door de reguliere zorg en was er vrees voor misbruik. Tijdens de coronapandemie werd het niet naleven van dit artikel van de wet tijdelijk gedoogd, omdat men gedwongen werd om op afstand te werken. Hierbij heeft men ook ervaren dat een fysiek consult lang niet altijd nodig is om goede zorg te verlenen. Daarom is er op 27 maart 2023 een beleidsregel gepubliceerd over het niet-handhavend optreden tegen overtreding van artikel 67 in het geval van voorschrijven via internet. Hierbij moet de voorschrijver wel beschikken over de geactualiseerde medicatiehistorie conform de basisset medicatiegegevens. Het voornemen van de regering is om het absolute verbod te vervangen door een genuanceerde norm. Door een dergelijke aanpassing in de wet zou de digitale zorgverlening verder gestimuleerd worden.

Digitale dermatologen

Sinds kort is dan ook 24/7 dermatoloog actief in Nederland waarbij patiënten tegen betaling binnen 24 uur antwoord krijgen op vragen over hun huidproblemen van een Nederlandse dermatoloog. Net als bij Skindr is dit op eigen initiatief zonder tussenkomst van de huisarts en daarmee dus niet vergoed vanuit de zorgverzekering.

Binnen de vergoeding volgens de zorgverzekeringswet is er momenteel een ander initiatief actief: MediHealthGroup. Dit is een eerstelijnsorganisatie die, met name, diagnostische onderzoeken aanbiedt op een aantal gezondheidsthema's. Op het gebied van dermatologie is er een thema huidkanker. Het gaat dus enkel om plekjes die een patiënt niet vertrouwt. Hij/zij vult een online vragenformulier in en maakt een afspraak bij een fysieke locatie van MediHealth om gestandaardiseerde en dermatoscopische foto's te laten maken. Een huisarts die verbonden is aan deze eerstelijnsorganisatie stuurt vervolgens deze informatie door naar een dermatoloog, waarna er een terugkoppeling komt met 'geen actie', 'ga naar uw huisarts (voor bijvoorbeeld cryotherapie)' of 'verdacht, bezoek aan dermatoloog nodig'. Dit heeft als voordeel voor de patiënt dat de plek direct door een specialist wordt bekeken. In het algemeen is het betrouwbaar beoordelen van verdachte plekken op afstand via teledermatoscopie echter een uitdaging, met name omdat de specialist erg afhankelijk is van de kwaliteit van de foto's, die vaak verbazingwekkend slecht zijn. [3] Het MediHealth diagnosemodel zou dit probleem kunnen verhelpen mits de kwaliteit van de foto gewaarborgd is. De vraag is echter waar dit past binnen het huidige zorglandschap. Het blijft een vreemde gang van zaken om de eigen huisarts te moeten omzeilen voor toegang tot snellere en/of betere zorg te krijgen. De vraag kan ook omgedraaid worden: moet het zorglandschap dan aangepast worden om aan de behoeftes van deze tijd te voldoen?

Dit zijn voorbeelden van huidige initiatieven waarbij nog steeds een dermatoloog betrokken is bij elke casus. Met de opkomende technologie en schaarste in de zorg zijn er ook

steeds meer initiatieven waarbij een deel van het zorgproces wordt vervangen door artificiële intelligentie. Elders in deze editie wordt daar uitgebreider over gesproken.

Concluderend is het dermatologische landschap volop in beweging. De vele nieuwe initiatieven geven aan, dat er veranderende behoeften van onze patiënten zijn die binnen het huidige zorgstelsel moeilijk vervuld kunnen worden. Het is aan ons als zorgprofessionals om samen met onze patiënten te zoeken naar passende oplossingen om de juiste zorg op de juiste plek te leveren.

TREFWOORDEN

E-health - digitale dermatologie – teledermatologie

LITERATUUR

1. Tensen E, van der Heijden JP, Jaspers MW, Witkamp L. Two decades of teledermatology: current status and integration in national healthcare systems. *Current dermatology reports*. 2016;5:96-104.
2. Ranpariya V, Kats D, Lipoff JB. Direct-to-consumer teledermatology growth: A review and outlook for the future. *Cutis*. 2022 Apr;109(4):211-7.
3. van der Heijden JP, Thijssing L, Witkamp L, Spuls PI, de Keizer NF. Accuracy and reliability of teledermatoscopy with images taken by general practitioners during everyday practice. *Journal of telemedicine and telecare*. 2013 Sep;19(6):320-5.

CORRESPONDENTIEADRES

Xiaomeng Liu

E-mail: xmxmliu@gmail.com



Therapeutic vaccination against human papillomavirus type 16 for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in hiv+ men

K.C.M. Gossens^{1,2,3}, S.H. van der Burg⁴, M.J.P. Welters⁴, S. Boekestijn⁴, N.M. Loof⁴, W.G.V. Quint^{5†}, C.J.M. van Noesel⁶, A.C. van der Wal⁶, O. Richel^{3,7}, W.J.T.A. Krebber⁸, C.J.M. Melief⁸, H.J.C. de Vries^{1,9}, J.M. Prins³

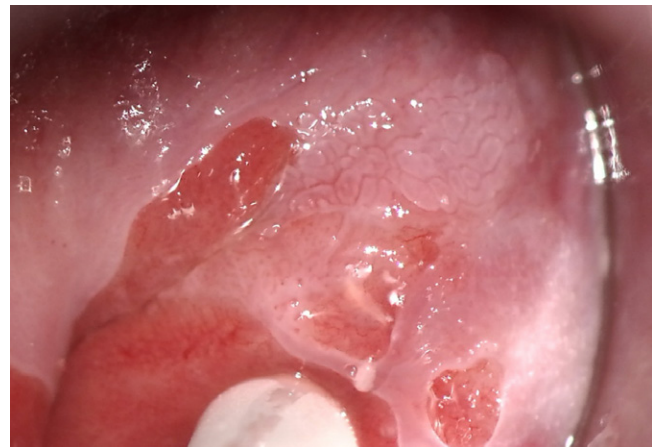
Proctologie is een verplicht onderdeel binnen de opleiding tot dermatoloog. Naast de veel voorkomende problematiek zoals hemorroïden wordt de proctologische oncologie steeds belangrijker omdat de incidentie van anuskanker stijgt. Dit betreft in het bijzonder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM), maar ook bij vrouwen met gynaecologische maligniteiten en bij patiënten met immunosuppressiva komt anuskanker steeds vaker voor. [1]

Anuskanker gaat gepaard met een hoge mortaliteit en morbiditeit, niet in de laatste plaats ten gevolge van de mutilerende behandelingen zoals radiotherapie van het anale kanaal.

De oorzaak van anuskanker is een infectie met het humaan papilloma virus (HPV), waarbij het hoog risico HPV type 16 het frequentst voorkomt. Op termijn kan een HPV-infectie leiden tot voorstadia van anuskanker (anale intra-epitheliale neoplasie, AIN). Sinds 2022 weten we - door een in de NEJM gepubliceerde RCT onder ruim 4000 mensen met hiv - dat de behandeling van hooggradige AIN-progressie naar anuskanker ook daadwerkelijk voorkomt. [2] Echter brengt dit ons bij een ander probleem, namelijk dat de effectiviteit van de AIN-behandelingen, zoals elektro-coagulatie, teleurstellend is. [3]

Inmiddels maken therapeutische vaccins binnen de oncologie grote ontwikkelingen door. Voortbordurend op de resultaten bij voorstadia van vulvakanker (vulvaire intra-epitheliale neoplasie, VIN) [4] zou therapeutische HPV-vaccinatie een fraaie alternatieve behandelstrategie kunnen zijn bij (voorstadia van) anuskanker.

Wij hebben een fase I-II onderzoek (VACCAIN-T studie) verricht naar de klinische en immunologische effectiviteit en de veiligheid van het therapeutisch HPV-16 vaccin (SLP-HPV-01)

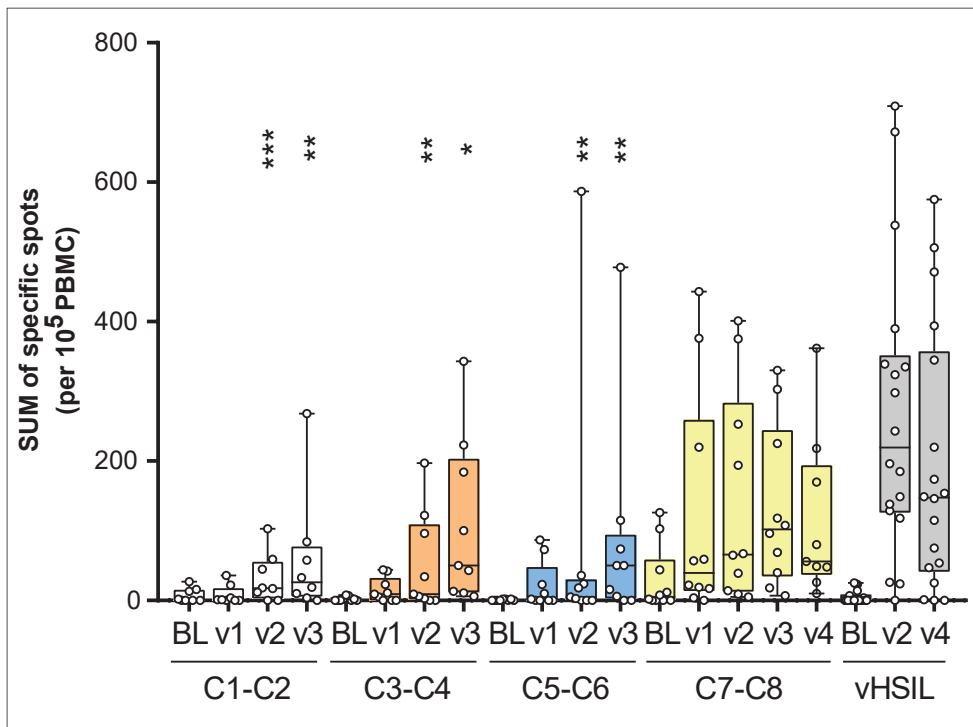


Afbeelding 1. Hoge Resolutie Anoscopie van een studiepatiënt (in stevensnedeliggig) met 3% azijnzuur: Op de Transformatiezone zien we links anterior (2 uur) mozaïcisme en links lateraal (3 uur) punctaties. Histopathologisch onderzoek toont bij beide hooggradige AIN.

bij hiv+ msm met persisterende of recidiverende hooggradige AIN veroorzaakt door HPV-16. Het betrof een dose-finding studie met 4 dosis-levels en 10 patiënten per dosis-level, 5 met en 5 zonder de toediening van het adjuvans peg-interferon- α .

1. Amsterdam UMC, afdeling Dermatologie, Amsterdam, Onderzoeksinstituut Infectie en Immunitet (AII), Amsterdam
2. Mauritskliniek, afdeling Dermatologie, Amsterdam
3. Amsterdam UMC, afdeling Interne geneeskunde, divisie Infectieziekten, Amsterdam.
4. Leiden UMC, afdeling Medische Oncologie, Oncode Institute, Leiden.

5. DDL Diagnostisch laboratorium, Rijswijk
6. Amsterdam UMC, afdeling Pathologie, Amsterdam
7. Radboud UMC, afdeling Interne geneeskunde, Nijmegen
8. ISA Pharmaceuticals, Oegstgeest
9. Centrum Seksuele Gezondheid, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam



Figuur: VACCAIN-T studie

HPV16-specifieke T-cel respons bij de verschillende dosis-levels. Voor elke patiënt wordt per bloedafname tijdstip (BL= baseline, v1= na 1e vaccinatie, v2= na 2e vaccinatie, v3= na 3e vaccinatie, en indien van toepassing v4 na 4e vaccinatie) de som van de specifieke spots gemeten per 100.000 perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC) voor de 6 geteste HPV-16 E6 en E7 peptide pools weergegeven per dosis-level (DL): DL1 (n= 8): cohort (C)1 en C2, DL2 (n= 9): C3 en C4; DL3 (n= 9): C5 en C6; DL4 (n= 10): C7 en C8.

De respons per dosis-level voor de tijdstippen v2, v3 en v4 werd vergeleken met het tijdstip waarin de hoogste respons bij de eerder gevaccineerde patiënten met hooggradige VIN (n=17) [4] gemeten was (v2).

Nonparametrische Mann-Whitney test *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$.

Bij 53 van de 134 gescreende patiënten met hooggradige AIN (39,6%) waren de laesies HPV-16 positief. Na exclusie van 13 patiënten werden 40 patiënten geïncludeerd. In het hoogste dosis-level werden significante HPV16-specifieke T-cel responsen gezien (zie figuur). Klinische responders toonden een sterkere immuunrespons. Bij follow-up tot 18 maanden was de klinische respons in het hoogste dosis-level 4/10 (40%). Toevoeging van het adjuvans toonde geen significant verschil. Het vaccin werd goed verdragen. Eén patiënt ontwikkelde een gegeneraliseerde rash.

Samenvattend is er behoefte aan alternatieve behandelingen voor hooggradige AIN om progressie naar anuscarcinoom te voorkomen. Therapeutische HPV-16 vaccinatie in het hoogste dosis-level is veilig, immunogeen en geassocieerd met klinische respons in door HPV-16 veroorzaakte hooggradige AIN-laesies en kan derhalve van toegevoegde waarde zijn.

Deze paper verscheen eerder in *Clinical Cancer Research* 2023;29:4109-17.

LITERATUUR

1. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
2. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386: 2273-82.
3. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14: 346-53.
4. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009;361: 1838-47.

CORRESPONDENTIEADRES

Karien Gosens

E-mail: k.c.gosens@amsterdamumc.nl



Invloed van pathogene filaggrine-varianten op dupilumab-behandeling bij constitutioneel eczeem

J.M.K. Clabbers

SAMENVATTING

Achtergrond Pathogene varianten in het filaggrine (*FLG*) gen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op constitutioneel eczeem (CE). Een relatief nieuwe effectieve systemische behandeling voor CE is dupilumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-4 receptor subunit- α , die de IL-4/13 signaaltransductie inhibeert in de Th2-pathway. In huid aangedaan door CE zorgt dupilumab voor een verhoogde *FLG*-expressie en expressie van genen (waaronder *FLG*) betrokken bij epidermale differentiatie, barrièrefunctie and lipiden metabolisme. Dit suggereert dat dupilumab ook in patiënten met mono-allelische pathogene *FLG*-varianten in staat is om de barrièrefunctie van de huid te verbeteren door toename van *FLG*-expressie, echter niet in patiënten met bi-allelische pathogene *FLG* varianten vanwege het aangeboren onvermogen om profilaggrine te produceren. Er zijn echter geen eerdere data beschreven over de relatie tussen *FLG*-varianten en de effectiviteit van dupilumab op CE.

Doel Evalueren van de invloed van *FLG*-varianten op de effectiviteit van dupilumab-behandeling in CE.

Methoden In deze prospectieve observationele studie werden volwassen CE-patiënten geïncludeerd die met dupilumab werden behandeld in de BioDay Registry. *FLG* werd geanalyseerd met small molecule Molecular Inversion Probes (smMIPs) targeted sequencing. SmMIPs-NGS is een relatief nieuwe techniek om het *FLG*-gen te analyseren, waarbij het volledige gen in kaart gebracht kan worden. Nieuwe mutaties werden bevestigd met Sanger sequencing. De Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Global Assessment (IGA), Numeric Rating Scale (NRS) pruritus, Dermatology Quality of Life Index (DLQI) en Patient Oriented Eczema Measure (POEM) werden gemeten voorafgaand en in week 16 en week 52 van behandeling.

Resultaten Genetische analyse van totaal 285 geïncludeerde patiënten toonde bi-allelische pathogene *FLG*-varianten (*FLG*-/-) bij 41 patiënten (14%), mono-allelische pathogene *FLG*-varianten (*FLG*-/+) bij 64 patiënten (23%) en wild-type *FLG* alle-

len (*FLG*+/-) bij 180 patiënten (63%). Drie nieuwe pathogene varianten (c.1951G>T p.(Glu651*), c.8318del p.(Ser2773Thrfs*34), en c.10086del p.(His3364Ilefs*27)) werden vastgesteld. Er werden geen klinisch relevante verschillen geobserveerd in EASI, IGA, NRS pruritus, DLQI en totale POEM scores bij patiënten met en zonder pathogene *FLG*-varianten op alle meetpunten. De *FLG*-/- groep toonde significant hogere POEM schilfering en droogheid scores in week 16 ($p < 0.001$ en $p = 0.002$) en week 52 ($p < 0.001$ en $p = 0.016$) vergeleken met de *FLG*+/- groep, alsook significante verschillen vergeleken met *FLG*-/+, echter de verschillen in deltascores waren niet significant.

Conclusie Deze studie toont dat de effectiviteit van dupilumab behandeling bij CE niet werd beïnvloed door pathogene *FLG*-varianten. Patiënten met bi-allelische pathogene *FLG*-varianten hadden echter neiging tot een drogere huid voorafgaand en gedurende dupilumab behandeling vergeleken met patiënten met mono-allelische pathogene *FLG*-varianten of wild-type *FLG* allelen. In deze groep is het extra belangrijk om het belang van frequente applicatie van emolliëns voor en tijdens dupilumab behandeling te bespreken, en mogelijk kan dit bijdragen aan betere drug survival

SUMMARY

Background Pathogenic variants in the filaggrin (*FLG*) gene are associated with an increased risk of atopic dermatitis (AD). A relatively new effective systemic treatment for AD is dupilumab, a monoclonal antibody that targets the IL-4 receptor subunit- α and inhibits IL-4/13 signaling in the Th2-pathway. In AD skin, dupilumab treatment showed an increased *FLG* expression and expression of genes (e.g. *FLG*) involved in epidermal differentiation, barrier and lipid metabolism. This suggests that also in patients with mono-allelic pathogenic *FLG* variants dupilumab is able to improve the skin barrier function by increasing *FLG* expression, while in patients with bi-allelic *FLG* variants this cannot be achieved due to their inability to encode native profilaggrin. However, data on the relationship between *FLG* variants and the effectiveness of dupilumab on AD have not been previously described.

PhD candidate, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ en dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haga ziekenhuis / Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag (per 1 april 2024 dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+)

Objective To evaluate the influence of *FLG* variants on the effectiveness of dupilumab treatment in AD.

Methods This prospective observational study included adult AD patients treated with dupilumab from the BioDay Registry. *FLG* was analysed with small molecule Molecular Inversion Probes (smMIPs) targeted sequencing. The smMIPs-NGS method is a relatively novel technique to analyse the *FLG* gene, which allows sequencing of the complete gene. Novel mutations were confirmed by Sanger sequencing. Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Global Assessment (IGA), Numeric Rating Scale (NRS) pruritus, Dermatology Quality of Life Index (DLQI) and Patient Oriented Eczema Measure (POEM) were assessed at baseline, week 16 and 52.

Results Genetic analysis of 285 included patients showed bi-allelic pathogenic variants (*FLG*^{-/-}) in 41 patients (14%), mono-allelic pathogenic variants (*FLG*^{-/+}) in 64 patients (23%) and wild-type alleles (*FLG*^{+/+}) in 180 patients (63%). Three novel pathogenic variants (c.1951G>T p.(Glu651*), c.8318del p.(Ser2773Thrfs*34), and c.10086del p.(His3364Ilefs*27)) were found. We observed no clinically relevant differences in EASI, IGA, NRS pruritus, DLQI and total POEM scores for patients

with and without pathogenic *FLG* variants at all time points. The *FLG*^{-/-} group showed significantly higher POEM flaking and dryness scores at week 16 (p<0.001 and p=0.002, respectively) and week 52 (p<0.001 and p=0.016, respectively) compared to the *FLG*^{+/+} group, and also significant differences compared with *FLG*^{-/+}, while differences in delta scores were non-significant.

Conclusion In this study, the effectiveness of dupilumab treatment in AD patients was not influenced by pathogenic *FLG* variants. However, patients with bi-allelic pathogenic *FLG* variants tended to have a drier skin before and during dupilumab treatment compared to patients with mono-allelic pathogenic *FLG* variants or wild-type *FLG* alleles. In this group, addressing the importance of frequent application of emollients before and during dupilumab treatment remains important and might contribute to better drug survival.

CORRESPONDENTIEADRES

Julia Clabbers

E-mail: julia.clabbers@mumc.nl



Dweilen met de kraan open

A.F.S. Galimont – Collen

De huisarts verwijst een baby van 4 maanden naar het eczeemspreekuur: moeder wenst een definitieve oplossing zonder hormooncrème voor haar kind en wil ook graag een uitgebreid onderzoek naar de oorzaken van het eczeem. Zelf denkt ze aan tekorten in de voeding. Binnenkort is de doop en zo kan het kindje niet op de foto.

In het gesprek blijkt vrijwel direct dat haar opvattingen over constitutioneel eczeem vooral berusten op die van de buurvrouw. Die buurvrouw gelooft niet meer in de reguliere zorg. Want haar man kreeg een nare bijwerking van een medicijn tegen hoge bloeddruk, terwijl de dokter natuurlijk de oorzaak van de hypertensie had moeten zoeken in te veel zout. Dokters, zo meende de buurvrouw, leren niets meer over ziekten. Geneeskunde studeren gaat alleen nog maar over medicijnen verkopen en dokters staan ook allemaal onder invloed van Big Farma. Big Farma is er natuurlijk niet op uit om de patiënten beter te maken, maar juist om ze ziek te houden om zo meer medicijnen te kunnen verkopen. Dat bleek allemaal in de Coronatijd, met al die vaccinaties.

Dat was even slikken voor deze dermatoloog.

Verder had moeder zich aangesloten bij een Facebookgroep. Het uitgangspunt van die groep is dat aanpassing van de voeding goede resultaten geeft bij de kindjes met eczeem. Dat de huisarts dat soort informatie niet doorgeeft, komt omdat er aan voeding niets te verdienen valt en artsen het ook helemaal niet leren in de opleiding. Het nichtje van de buurvrouw had bovendien via een influencer gehoord dat je beter supplementen en shakes kan nemen dan pillen. Verder had ze al voor meer dan 500 euro crèmes aangeschaft, die helaas niet hielpen. Ze vroeg zich nu af ik als dermatoloog een eczeemcoach kon aanraden voor een definitieve oplossing. In het verloop van het gesprek kwam ik er verder achter dat ze van haar skincoach hoorde dat lekkende darmen blijvende littekens in de huid konden achterlaten, die een medeoorzaak van het eczeem zouden vormen.

De moeder barstte uiteindelijk in tranen uit want ze wist het allemaal niet meer. Hoewel dit een extreem voorbeeld is, is dit in toenemende mate dagelijkse kost voor dermatologen op hun eczeemspreekuur. Artsen, dus ook dermatologen, dreigen weg te zinken in het drijfzand van desinformatie. Welke factoren spelen zoals een rol, zonder dat ik de illusie heb volledig te zijn?

DUBBELROLLEN

De toegankelijkheid van de zorg staat onder druk door de toegenomen zorgvraag en door een tekort aan personeel. Het

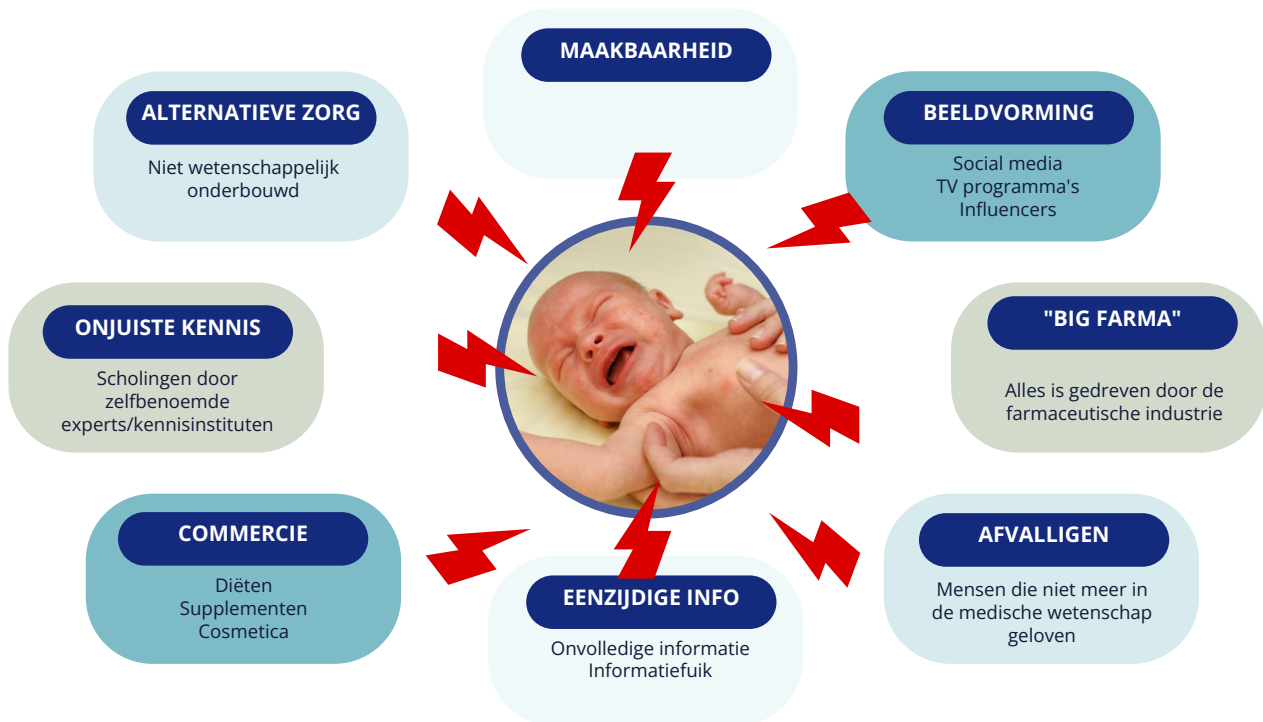
Integraal Zorgakkoord heeft als doel de zorg in de toekomst goed, toegankelijk en betaalbaar te houden. Kortom, de best passende zorg voor de patiënt te leveren, de medewerkers in de zorg te houden en de samenwerking tussen zorgaanbieders te stimuleren. Een belangrijk onderdeel van dit akkoord is zorgen dat er minder onzinnige, niet-bewezen zorg gegeven wordt. Het leveren van reguliere zorg is dan ook gebonden aan strikte regels om een veilige en effectieve zorg te waarborgen.

De grens tussen wetenschappelijk onderbouwde en niet wetenschappelijk onderbouwde informatie vervaagt echter met rasse schreden. Dit komt niet alleen door medinfluencers (influencer op medisch gebied) en media die populistische en foutieve informatie over aandoeningen delen, maar ook door het toelaten van alternatieve zorg in de aanvullende pakketten in de ziektekostenverzekering. Ziedaar de januskop van de overheid en zorgverzekeraars: enerzijds belijden te streven naar kwalitatief onderbouwde zorg, anderzijds alle ramen en deuren openzetten voor scholing c.q. behandeling op basis van dubieuze uitgangspunten. Hier bovenop komt het feit dat er een wirwar van allerlei keurmerken is ontstaan waarbij het behalen van een keurmerk doet voorkomen dat alles voldoet aan de stand van de wetenschap.

NASCHOLINGSRUIS

Een bijkomend probleem is het faciliteren en accrediteren van opleidingen en nascholingen die wars zijn van wetenschappelijke onderbouwing en zelfs haaks staan op de reguliere zorg. In de alternatieve wereld is de stand van de wetenschap en opleiding voor professionals op wetenschappelijke basis immers vaak geen issue. Voor de zorgverleners in de flankerende beroepsgroepen wordt het zo langzamerhand schier onmogelijk om de informatie te kunnen volgen die men in de reguliere zorg steeds aanpast. Dit vertaalt zich in het feit dat nascholingen en opleidingen voor deze beroepsgroepen steeds vaker doorspekt zijn van foutieve en tegenstrijdige informatie. De accreditaties van nascholingen die leden van een beroepsgroep nodig hebben voor hun herregistraties zijn vaak belegd bij instanties buiten de beroepsgroepen. De medewerkers zijn vaak niet geschoold in het detecteren van onjuiste informatie waardoor men vaak alleen procesmatig naar de nascholingen kijkt.

Dermatoloog bij Bravis Ziekenhuis en bestuurssecretaris NVDV



Zodoende druppelt en gutst allerhande desinformatie vanuit internet, reguliere media, en alternatieve opleidingen, geaccrediteerde scholingen vanuit de flankerende beroepsgroepen in de reguliere zorg.

PRAKTIJKARENA

Dit alles culmineert in de spreekkamer waar patiënt en zorgverlener samen zoeken naar de best passende zorg in het kader van 'samen beslissen'. Gedegen informatievoorziening, wederzijds vertrouwen en heldere communicatie zijn daarbij ijkpunten. Iedere zorgverlener heeft daarentegen ook een aantal rechten die vastgelegd zijn. Een zorgverlener heeft het recht zijn eigen beslissingen te nemen, op basis van zijn/haar deskundigheid en overtuiging. Hij/zij hoeft niet zonder meer te doen wat een patiënt hem vraagt. Een zorgverlener mag weigeren een behandeling of onderzoek uit te voeren, als hij/zij vindt dat dit medisch niet noodzakelijk is. Daarentegen heeft een zorgverlener de plicht doelmatige zorg te verlenen. Dit kan haaks komen te staan op de denkbeelden die leven bij de patiënt voor wie steeds meer informatie beschikbaar is. Of de gevonden informatie deugdelijk onderbouwd is, is voor een leek nauwelijks in te schatten. In het grijze gebied schuilt niet alleen een potentieel gevaar voor commerciële belangen. Zo kan er ook kostbare tijd verloren gaan en de informatie kan leiden tot een zorgvraag die niet zinnig en passend is. Daarnaast doet conflicterende informatie afbreuk aan de vertrouwensband tussen zorgverlener en patiënt.

Het is zaak in de spreekkamer het vertrouwen te herstellen. Daar waar zorgverleners in de spreekkamer hun best doen om samen met de patiënt de hulpvraag helder te hebben, is het nu tijd om tezamen de informatie helder te krijgen en samen zorgvuldig te wegen.

TIJDSGEWRICHT

Het is een overbekend knelpunt: de steeds grotere toename van desinformatie op het internet. Mensen gaan op internet op zoek naar informatie over hun klachten en hun aandoeningen. De kans dat ze terecht komen op websites met niet-gevalideerde zelftesten en bij therapeuten die onzinnige onderzoeken doen, wordt steeds groter. Het aanbod aan onjuiste informatie is inmiddels vele malen groter dan het aanbod van wetenschappelijk onderbouwde informatie. Influencers, media en tijdschriften bieden een ruim podium. Ook de alternatieve geneeskunde, een miljardenindustrie, heeft grote budgetten ter verspreiding van niet-onderbouwde informatie. Dat is nu eenmaal het tijdsgewricht binnen welke wij leven met zijn hypergeïndividualiseerde manier van denken. Ik vrees dat de tik-tok-gekte maakt dat de klok verder tik-takt richting informatiechaos.

Het idee heerst steeds vaker dat mensen na hun eigen onderzoek op internet de onderzoeken en de behandelingen vinden die passen bij hun klachten. Of de dokter dat maar even wil doen Bij binnenkomst in de spreekkamer kan een gesprek voelen als een examinering en een discussie met internet. En als een doktersadvies niet strookt met wat mensen willen, dan benoemen zij wetenschap als zijnde 'ook maar een mening'. Daarna gaan ze op zoek naar een zorgverlener die past bij hun wensen.

HOE VERDER?

De gedachtegang binnen welke mensen denken te weten wat de beste zorg is gebaseerd op een ongefundeerde waterval van onzin, staat haaks op zinnige, gepaste en betaalbare zorg. Bij het opstellen van het Integraal Zorgakkoord is er eenzijdig gekeken naar het aanbieden van zorg. Maar niet naar de zorg-

vragers zelf en de overweldigende hoeveelheid desinformatie met zijn negatieve effect op de zorgvrager, de zorgverlener en hun onderlinge vertrouwensband. Om de werelden van de patiënt en de arts te verenigen, is het zaak om de patiënt mee te nemen in de wereld van de arts en dat de arts meebeweegt in het leven de patiënt die verstrikt raakt in een kluwen van (des)informatie (zie illustratie). Daar waar artsen in de spreekkamer hun best doen om samen met de patiënt de hulpvraag helder te hebben, is het nu tijd om tezamen de informatie helder te krijgen en samen zorgvuldig te wegen. Hier ligt ook een taak van de overheid om het verspreiden van desinformatie aan banden te leggen, net zoals bij het aan banden leggen van financiële informatie door influencers.

Het totale maatschappelijke belang van beheersing van de zorgkosten kan en mag niet uitsluitend op de individuele dokter in de spreekkamer afgewenteld worden. Een belangrijke bijdrage kunnen ziektekostenverzekeraars leveren door te stoppen met het vergoeden van nonsensbehandelingen.

Het is verder de taak van het ministerie te beoordelen of alternatieve HBO-opleidingen en nascholingstrajecten een toegevoegde waarde hebben of juist het tegenovergestelde bewerk-

stelligen. Flankerende paramedische beroepsgroepen zoals zorgverleners in de huid-, haar- en nagelverzorgingsbranche moeten zich daarnaast terdege realiseren dat hun geaccrediteerde opleidingen kunnen leiden tot het verspreiden van desinformatie. Als we de bron van scholing en nascholing van al de alternatieve behandelingen kunnen droogleggen, zal de medische misinformatie in de maatschappij uiteindelijk afnemen.

Hoop ik ...

Met dank aan Jan Keppel Hesselink, arts niet-praktiserend, farmacoloog en medisch bioloog, voor het meedenken over dit onderwerp en het verstrekken van een mooi voorbeeld van desinformatie.

Deze column is geschreven op persoonlijke titel.

CORRESPONDENTIEADRES

Annemie Galimont

E-mail: annemiegaimont@outlook.com



Een duurzamer tijdschrift

Bestuur NVDV

In tijden dat de woorden 'duurzaamheid' en 'klimaat' dagelijks in de media opduiken, kon de vraag niet uitblijven: Is het mogelijk het NTVDV duurzamer te produceren en te verspreiden? Het antwoord is: 'Ja, dat kan'.

Vanaf nu zullen we de nummers niet langer verspreiden in de vertrouwde plasticfolie. Weliswaar was die verpakking beter afbreekbaar dan 'gewoon' plastic, maar niet volledig. Voortaan verpakken we de nummers in zogenaamde biofolie, gemaakt van suikerriet en/of aardappelzetmeel. Dat is volledig biologisch afbreekbaar en dus duurzamer.

Datzelfde biopapier zullen we voortaan gebruiken voor het omslag van het tijdschrift, terwijl we voor het binnenwerk (de pagina's in het nummer) niet langer papier afkomstig uit Afrika gebruiken, maar FSC-papier dat klimaatneutraal is geproduceerd met hout uit Zweden.

Met die alles zetten we een grote stap naar een duurzamer uitgegeven tijdschrift. Eind goed, al goed? Nog niet helemaal. Want productie van papier geeft altijd nog een CO₂ belasting. Ook die vervolgstap is gezet. We kunnen nu hardop zeggen dat elk nummer geheel CO₂ neutraal wordt geproduceerd.



De CO₂-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

Een duurzamer beleid is klimaatvriendelijk maar leidt altijd tot meerkosten. Het bestuur heeft hiervoor graag de gelden vrijgemaakt.

CORRESPONDENTIEADRES

Bestuur NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Op naar een Green Team en een groen pensioen!?

NVDV-Commissie Duurzaamheid Dermategroen

Amber Goedkoop is sinds 2007 dermatoloog in het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein en Utrecht en sinds maart 2023 voorzitter van de Stichting Pensioenfonds Medisch Specialisten (SPMS). In beide posities zet Goedkoop zich in voor het thema duurzaamheid. Hoe zijn haar ervaringen?

Geen issue dat zo vaak in de media opduikt als het thema duurzaamheid. Een begrip dat in eerste instantie nogal abstract overkomt. Hoe dat in te vullen, is aan ieder individueel mens. Daarbij gaat het – zeker voor medisch professionals als dermatologen – om het eigen gedrag op zowel de werkplek als privé. Hoe kijken individuele dermatologen aan tegen deze materie? Hoe geven zij vorm aan duurzaamheid? De Commissie Duurzaamheid bevaart enkele collega's hierover.

Hoe pas jij zelf duurzaamheid toe in het dagelijks werk als dermatoloog?

“Ik ben lid van de Stuurgroep Duurzaamheid van het Sint Antonius Ziekenhuis. In die rol denk ik mee over het duurzaamheidsbeleid van het ziekenhuis. Hierbij gaat het om diverse onderwerpen die vaak raakvlakken hebben met dermatologie.” Ze noemt desgevraagd een voorbeeld van vraagstukken die de Stuurgroep behandelde: “Hoe stimuleren we digitale zorg waardoor patiënten minder (met de auto) naar het ziekenhuis hoeven te komen? Is papier op de behandelafel wel nodig? Kunnen we wasbare OK-mutsen gebruiken in plaats van disposables? En: hoe kunnen we afval op de (P)OK scheiden?”

Je noemt digitale zorg als voorbeeld. Staan alle dermatologen achter het streven naar meer digitale consulten of leeft er nog een soort koudwatervrees?

“De dermatologen binnen onze maatschap zijn overtuigd van de meerwaarde van consulten op afstand zijn. Dat kunnen digitale teleconsulten zijn via de huisarts, maar ook digitale of telefonische consulten met de patiënt.”

Ze vervolgt: “Daarnaast stimuleert de Stuurgroep de aanpak van duurzaamheid op de verschillende afdelingen in het ziekenhuis via de zogenaamde *Green Teams*. Een van de doelstellingen van ‘Duurzaam Antonius’ is het realiseren van 49 procent CO₂-reductie in 2030 en 95% in 2050. Een andere doelstelling is 50% minder primaire grondstoffen gebruiken in 2030 en het streven naar circulair grondstoffengebruik in 2050.”



Amber Goedkoop is zowel beleidsmatig als concreet actief bezig met duurzaamheid.

Heeft de Stuurgroep draagvlak binnen de maatschap dermatologie en zo ja, waaruit blijkt dat?

“De Stuurgroep houdt veel contact met de *Green Teams* op de werkvloer om op te halen wat er leeft en om draagvlak te vinden voor vernieuwingen op het gebied van duurzaamheid. De maatschap dermatologie is momenteel bezig een eigen *Green Team* op te richten om ook een bijdrage te leveren aan de duurzaamheidsdoelstellingen van het ziekenhuis. Het blijkt dat de dermatologie een van de grootverbruikers is van papier op de behandelafels, genoeg reden dus om te kijken of dit ook wat minder gebruikt kan worden.”

Zou je als voorzitter van pensioenfonds SPMS ook iets kunnen vertellen over de initiatieven van SPMS inzake duurzaamheid? Klopt het dat er niet meer belegd wordt in ondernemingen actief in de sector fossiele brandstoffen?

“SPMS sluit aan bij de klimaatdoelstellingen van Parijs. Het duurzaamheidsbeleid van SPMS staat voor het zoeken naar een evenwicht tussen financieel economische resultaten, transparantie, sociale belangen en het milieu. De SPMS richt zich daarbij op drie pijlers: het inspelen op de transitie naar een duurzamere economie, het verkleinen onze negatieve impact en het vergroten onze positieve impact op het milieu.”
“De transitie naar een duurzamere economie doen we door bedrijven die te weinig doen of te langzaam de transitie maken kritisch te beoordelen en eventueel uit te sluiten. Een belangrijke stap in het verkleinen van negatieve impact is het terugbrengen van CO₂ uitstoot. Wij willen dat onze beleggingen uiterlijk in 2050 in lijn zijn met het Parijse Klimaatakkoord. Voor een positieve impact kiest SPMS voor beleggingen die naast een financieel rendement ook een intentioneel gunstige invloed op de maatschappij hebben. Uiterlijk in 2025 wil SPMS minimaal 10% van haar vermogen onderbrengen in deze zogenoemde impactbeleggingen. Een thema als biodiversiteit heeft hierbij speciale aandacht.”

Beleid maken is mooi, doelstellingen voor de toekomst formuleren evenzeer, maar het klinkt vooral ook als verre toekomstmuziek. Laten we proberen het concreet te maken voor het hier en nu. Wat kunnen alle dermatologen volgens jou gemakkelijk doen om te verduurzamen?

“Denk goed na of het wel nodig is wat je overdag gebruikt aan disposables. Is het dragen van handschoenen wel altijd nodig? Zijn alle materialen die voor een ingreep klaar gelegd worden wel nodig? En een andere tip: sluit je aan bij een Green Team om ook op structurele basis te werken aan verduurzaming in je ziekenhuis!”

Welke concrete maatregelen heeft de vakgroep dermatologie tot op heden genomen?

“De dermatologie is nu bezig het oprichten van een *Green Team*. Dit team zal in kaart brengen waar de grootste winst te behalen is op duurzaamheid, bijvoorbeeld door het scheiden van operatie-afval. De zogenaamde blue wraps om steriele sets worden al apart gehouden. Deze worden door het ziekenhuis niet langer afgevoerd als brandbaar bedrijfsafval maar verzameld voor recycling. Er wordt nagedacht over een vervanging van de zogenaamde celstofmatjes.”

Op welke wijze geef je privé het goede voorbeeld?

“Ik scheid mijn afval en probeer zoveel mogelijk producten zonder plastic verpakking te kopen. Ook eten we met het gezin een paar dagen per week bewust geen vlees”.

Wat doe je graag in je vrije tijd? En speelt duurzaamheid ook een rol in je hobby's?

“Mijn hobby is paardrijden. Ik heb een eigen paard waar ik dagelijks op rijd. En dan gebruik ik dus maar 1 PK, erg duurzaam dus!”

CORRESPONDENTIEADRES

Mirte Siemerink

E-mail: m.siemerink@antoniusziekenhuis.nl



Affiche met huidspreuken

Redactie

Op initiatief van dermatoloog Roland Mommers (Anna Ziekenhuis / Radboudumc) willen we inventariseren of er belangstelling bestaat voor een affiche met spreekwoorden met betrekking tot de huid.

In de spreekkamer van Roland Mommers in Geldrop hangt al twintig jaar een bijzonder affiche. Op dat affiche staat een trits Nederlandse spreekwoorden en gezegden met betrekking tot de huid. Mommers: "Hoewel het al een oudje is, vergeeld en behoorlijk versleten, krijg ik regelmatig nieuwsgierige vragen of enthousiaste reacties van patiënten op het affiche. Maar het affiche is zó vervaagd, dat het niet goed leesbaar meer is. Ik zou hem graag 'verversen'. Dat deed bij mij de vraag rijzen: zou er onder dermatologen behoefte zijn aan een nieuwe versie van dit affiche?"

Mensen gebruiken spreekwoorden vaak om advies te geven of om iets duidelijk te maken. Een gezegde bevat meestal geen echte 'wijsheid' en bestaat dan ook bijna nooit uit een volledige zin. Een gezegde heeft meestal een figuurlijke betekenis en geen letterlijke. Spreekwoorden echter zeggen veel over de manier waarop wij naar de huid kijken. Omdat spreekwoorden ook modegevoelig zijn, kunnen spreekwoorden ook uit de mode raken en dan dreigt vergetelheid. Zonde. Om die reden is op het affiche, ultrakort, de betekenis van een spreekwoord toegevoegd. Daarmee is het affiche dus een bijzondere vorm van patiëntenvoorlichting aan de wand.

Het affiche uit 1995 werd gemaakt op initiatief van de Vereniging van Mensen met Chronisch Eczeem. Op suggestie van Roland Mommers willen we graag inventariseren of er behoefte is aan een nieuwe uitgave van het affiche, in een veel modernere vormgeving. We willen een mogelijke heruitgave realiseren zonder commerciële sponsoring. Belangstellenden zullen we vermoedelijk wel een kleine bijdrage vragen voor de verzendkosten. Wie belangstelling heeft kan een mail sturen naar redactie@nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Redactie NTvDV

E-mail: redactie@nvdv.nl

Iemand door de *huid* heen zien

Wordt gezegd van iemand die ontzettend tener is

Zijn *huid* redden

Zich in veiligheid trachten te brengen door te luchten

In de *huid* van een ander kruipen

Iets vanuit het standpunt van een ander bekijken

Iemand de *huid* volschelden

Iemand flink uitschelden/uitkafferen

Dicht op elkaars *huid* zitten

Intiem met elkaar omgaan

Ergens zijn *huid* aan wagen

Ergens zijn leven voor op het spel zetten

Een *huid* als een olifant hebben

Ongevoelig zijn voor beledigingen

Zij *huid* duur verkopen

Zich tot het uiterste verdedigen

Iemand de *huid* over de oren halen.

Iemand afzetten.

Iemand op de *huid* zitten

Iemand aflossen, hinderlijk volgen, lastigvallen

Met *huid* en haar

Volledig, geheel en al (zoals een kat een muis opeet)

Elk moet zijn *huid* naar de looier

Ieder moet zijn eigen belangen behartigen

In een slechte *huid* steken

Niet gezond zijn

In iemands *huid* steken

In iemands plaats, positie verkeren

Bang voor zijn *huid* zijn

Bang voor slaag of het leven zijn

Tot op de *huid* nat worden

Door en door nat worden

Het komt niet om het *huidje*, maar om het duitje

Wordt gezegd wanneer iemand voor een rijke partner kiest die verder weinig aantrekkelijks heeft.