

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 valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

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. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
M. Tebbe-Gholami (Domeingroep oncologie)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen

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
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2021 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

INHOUD

3 Voorwoord: Vliegende fakirs

WETENSCHAP

4 Richtlijn Actinische keratose (samenvatting)

7 Netwerk Meta-Analyse: behandeling actinische keratosen

10 Advies bij kinderen met huidafwijkingen: mogelijke kindermishandeling

16 Dosisreductie van biologics bij psoriasis

20 Opinie: Wat als dure geneesmiddelen niet meer duur zijn?

22 Gereviseerde CEAP-classificatie: update flebologie

25 PROM's en 'samen beslissen', of wordt het middel het doel?

28 Handreiking alopecia androgenetica en female pattern hair loss

30 Chronische urticaria: intervalverlenging bij omalizumab

34 COVID-19 vaccinatie: verdenking op allergische reactie

39 Eruptieve juveniele xanthogranulomen bij een gezonde baby

42 Exacerbatie van psoriasis guttata na COVID-19

44 Uit de academie: Vroege fase geneesmiddelenonderzoek met de DermaToolbox

48 Uit de academie: Zonbescherming van kinderen

51 In het Kort

VERENIGING

56 Standpunt tralokinumab

59 Standpunt: Vragenlijst screening ter preventie van BRMO-infecties bij poliklinische zorg

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 veeleenvoudigd, 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.



Vliegende fakirs

R.C. Beljaards

Dankzij snel toenemende inzichten in de immunologie en de daaraan gerelateerde klinische toepassingen is de dermatologische praktijk in de afgelopen grofweg tien jaar fors veranderd. Een kleine dertig jaar geleden had ik twee jongvolwassen broers onder mijn hoede, beiden met een zeer ernstige psoriasis. De impact op hun sociale leven en hun werk als golfprofessional was immens. Regelmatig braken ze door hun behandelingen heen en volgde weer een opname. In de klinische setting was uiteindelijk ook niet meer te bieden dan intensieve zalfbehandelingen met pix lithantracis of cignoline, onder de paarse lakens.

Vijftien jaar later hoorde ik professor Jan Bos voor het eerst over anti-TNF- α therapie spreken tijdens een symposium in de Efteling. Omgeven door de Vliegende Fakir, Python en de Dansende Waterlelies leek het bijkans wel een sprookje. En nu behandelen we onze patiënten met ernstige psoriasis met targeted therapy, alsof deze therapieën er altijd zijn geweest. Van TNF- α , via IL23- naar IL17-antagonisten, small molecules: in mijn brievenbus buitelen de advertenties van de farmaceuten over elkaar. En ondertussen breiden de indicatiegebieden snel uit: melanomen, cutane lymfomen, urticaria, atopisch eczeem, vitiligo.

In deze editie van het tijdschrift staan actinische keratosen centraal. Voor deze meest voorkomende aandoening in ons spreekuur bestaat echter geen high-end behandeling. We schuren, verdampen, etsen en vriezen er elke dag lustig op los. Ofschoon deze behandelingen als uit de gereedheidskist van een timmerman lijken te zijn gegrepen, zijn ook zij bijzonder. Immers, ze maken gebruik van een bijzonder mechanisme dat de huid als vrijwel het enige orgaan kent: dat van regeneratie.

In de evolutie is het een bekend mechanisme; snijdt een worm doormidden en er kruipen twee organismen weg. Helaas hebben wij mensen als hoog doorgedifferentieerde wezens dat kunstje verloren. De tandarts trekt een kies en er resteert een gapend gat. De oogarts verwijdert een lens maar zal dit met een kunstlens moeten oplossen. Echter hoezee voor dermatologen: wij kunnen de epidermis verwijderen en deze groeit zomaar opnieuw aan. Dagelijks maken wij er dankbaar gebruik van. Bijvoorbeeld bij de extractie van een nagel, of een Mohs' procedure op de neus met genezing per secundam. Dit sterke staaltje danken wij aan de kiemcellen die in de huid nog volop actief zijn. Best jammer dat we er niet meer gebruik van kunnen maken. Want, ofschoon de precieze origine van de cellen waaruit het basaalcelcarcinoom is opgebouwd nog immer niet is achterhaald, imponeren ook deze als kiemcellen. Stel je toch eens voor dat we het basaalcelcarcinoom niet als een maligniteit zouden zien maar als een door God gegeven bron van weefsel waar we bijvoorbeeld haarfollikels van zouden kunnen maken. De kalende man zou resoluut in de zon gaan zitten.

En hoe gaat het nu met de twee broers? Met dank aan hun biological gaan ze inmiddels met een PASI-score van nagenoeg nul door het leven. Wat een onwaarschijnlijke verbetering van de kwaliteit van leven. Wie had dat dertig jaar geleden kunnen bedenken?

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl





Richtlijn Actinische keratose, modulaire herziening 2021 (samenvatting)

M.H.E. Vos¹, W.A. van Enst², R.C. Beljaards³

De oorspronkelijke richtlijn Actinische keratose uit 2017 kreeg in 2020-2021 een modulaire herziening. Primaire aanleiding hiervoor was de gerandomiseerde studie van Jansen et al. (2019) waarin de auteurs de effectiviteit vergelijken van topisch imiquimodcrème (IMQ), 5-fluorouracil crème (5-FU), ingenolmebutaatcrème (IM) en (conventionele) fotodynamische therapie (PDT). [1]

Het onderzoek wierp nieuw licht op de behandeling van actinische keratosen (AK's). Daarnaast bleek uit de knelpuntenanalyse dat er zowel de medisch professional als de patiënt behoefte heeft aan handvatten voor duidelijke voorlichting over AK's. Tot slot smeedde de werkgroep de module 'rol van de huisarts' om tot een module 'organisatie van zorg' volgens de richtlijnvoorwaarden, opgesteld vanuit de Federatie Medisch Specialisten.

ALGEMEEN

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende, potentieel premaligne huidafwijking. AK's worden gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire, ruw aanvoelende verhoorning. [2,3] In de praktijk ziet men zowel solitaire AK's als actinische veldveranderingen. Chronische expositie aan ultraviolette straling is een belangrijke etiologische factor.

Natuurlijk beloop

AK's kunnen spontaan in regressie gaan ofwel evolueren in een keratinocyt maligniteit. Een systematische review van Werner et al. toonde aan dat de kans op regressie van een AK varieert van 15-63% per laesie per jaar. [4] Er is een relatie tussen AK's en het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom (PCC). De grootte van de gevonden relatie varieert sterk tussen verschillende studies. [4] Een hoog aantal AK's kan men zien als een indicator voor het ontwikkelen van een keratinocyt maligniteit. Ongeveer 10% van de patiënten met actinische keratose ontwikkelt een PCC, waarbij het relatieve risico op een PCC toeneemt met het aantal aanwezige actinische keratosen. [5]

BEHANDELING

Er zijn verschillende behandelopties voor AK's beschikbaar in

Nederland: cryotherapie, chemotherapeutische crèmes (5-fluorouracil, imiquimod), fotodynamische therapie (PDT), chemische peeling en lasertherapie. Het aantal AK's bepaalt grotendeels de keuze voor een behandeling. Om die reden maakt de werkgroep in deze herziening een onderscheid tussen de behandeling voor solitaire laesies en actinische veldveranderingen. Dit leidt tot aanbevelingen voor de behandelkeuze per aparte groep. Bij de keuze voor een behandeling spelen de volgende factoren een grote rol: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, leeftijd, comorbiditeit, mentale conditie en therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).

Een systematische literatuuranalyse identificeerde 47 studies met een vergelijking van de verschillende geïnccludeerde behandelingen, onderling dan wel met placebo. De geselecteerde uitkomstmaten betroffen curatie, tijd tot recidief, cosmetisch eindresultaat, bijwerkingen en kosten.

Behandeling solitaire laesies

Er is geen standaarddefinitie voor solitaire laesies. In de richtlijn wordt gesproken van een solitaire laesie als het aangedane veld zich beperkt één tot enkele laesies. De systematische literatuuranalyse identificeerde slechts drie studies waarbij men specifiek keek naar de effectiviteit van een behandeling per individuele laesie. Enkele andere studies rapporteerden zowel laesie-specifieke uitkomstmaten als effectiviteit binnen een aangedaan veld. Voor alle behandelopties is daarom gebruik gemaakt van indirect bewijs uit studies waarin veldveranderingen zijn onderzocht of studies waarbij het niet duidelijk was of het een solitaire laesie of een veld verandering

Namens de richtlijnwerkgroep Actinische keratose:

- ¹ Arts-onderzoeker NVDV en anios Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
- ² Klinisch epidemioloog NVDV
- ³ Dermatoloog Centrum Oosterwal en hoofdredacteur NTvDV

betrof. Vanwege deze indirecte bewijsvorm heeft het bewijs een lage bewijskracht.

Drie studies hadden betrekking op solitaire laesies waarin men aanwijzingen vond voor een vergelijkbaar effect van MAL conventionele PDT, MAL daglicht (DL-PDT), IMQ en cryotherapie.

Het is de ervaring van de werkgroepleden dat cryotherapie, met twee vries-dooicycli, waarbij twee millimeter vriesfront wordt aangehouden, zich goed leent voor één tot enkele solitaire laesie(s). Het lijkt een effectieve behandeling, met de keerzijde dat er een kans bestaat op littekenvorming, pigmentverschuivingen en pijn tijdens en/of na de behandeling. Langere vriesduur geeft een verhoogde kans op pigmentverschuivingen en littekenvorming. De vriesduur kan de dermatoloog per laesie afwegen op basis van locatie, graad en grootte.

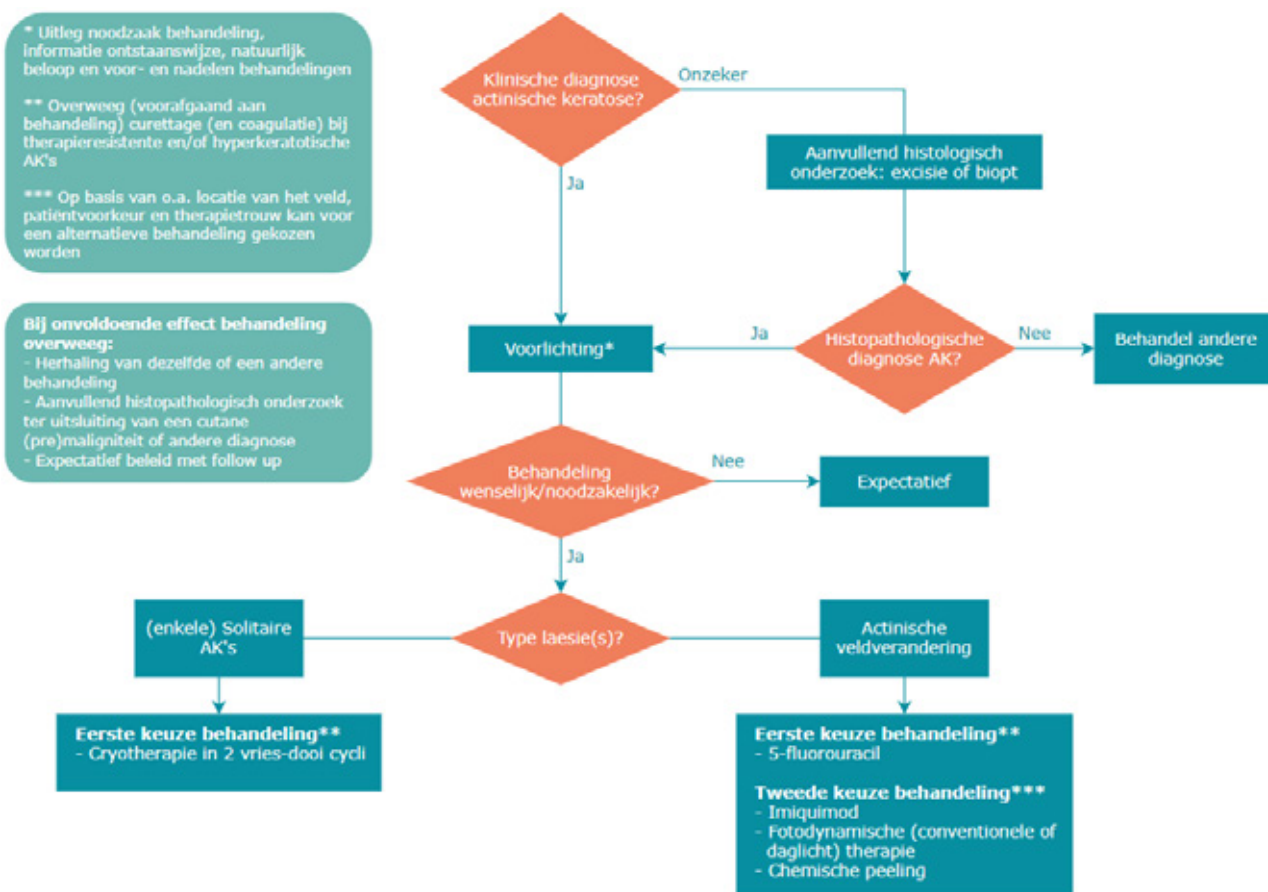
Concluderend lijken cryotherapie en curettage de meest geschikte behandelopties voor solitaire laesies gezien de effectiviteit, toepasbaarheid en lage kosten.

Het advies voor de behandeling van solitaire laesies is cryotherapie met twee vries-dooicycli, daarbij twee millimeter vriesfront aanhoudend.

Behandeling actinische veldverandering

De systematische literatuuranalyse toonde met redelijke bewijskracht aan dat gebruik van 5-FU het hoogste percentage remissie geeft van actinische veldverandering. Remissie was ook zichtbaar na toepassing van IMQ, conventionele en daglicht MAL-PDT, cryotherapie, laser en chemische peeling zij het in mindere mate. Alle behandelingen waren duidelijk effectief ten opzichte van placebo. Tevens werd een netwerk meta-analyse (NMA) uitgevoerd, waarbij de verschillende behandelingen op basis van effectiviteit werden gerangschikt. In deze rangschikking werd via direct en indirect bewijs aangetoond dat 5-FU de meest effectieve behandeling was. Voor de volledige NMA verwijzen we naar de separate publicatie op pagina 7.

Onder actinische veldveranderingen verstaat de werkgroep een gebied met uitgebreidere zichtbare en nog niet zichtbare actinische schade. De aanbeveling voor de behandeling van actinische veldveranderingen is 5-FU volgens het doseerschema tweemaal daags gedurende vier weken. Treedt een voldoende huidreactie vroegtijdig op, valt te overwegen eerder te stoppen. De belangrijkste graadmeter is hierbij de mate van het erytheem en erosief gebied. Imiquimod kan men overwegen als 5-FU eerder geen of onvoldoende effect heeft gehad of als de smeerfrequentie van 5-FU onhaalbaar blijkt. PDT kan overwogen worden als de patiënt het veld niet kan bereiken of non-compliant is.



Overige overwegingen behandeling

- Overweeg bij impetiginisatie ten gevolge van een behandeling chloorhexidinecrème of fucidinecrème als nabehandeling.
- Bij therapieresistente laesies, hyperkeratotische (graad III) laesies of lokalisatie op onderbenen: overweeg curettage (en coagulatie) als solitaire behandeling of in combinatie met een van de andere behandelingen.
- Bij actinische keratosen op de onderbenen lijkt cryotherapie niet de eerste keuze behandeling gezien het verhoogd risico op vertraagde wondgenezing (in het bijzonder bij arteriële en/of veneuze insufficiëntie)

VOORLICHTING PATIËNT

Essentieel is de patiënt te informeren over de diagnose en de behandeling van AK's. De richtlijn bevat een overzichtstabel van de verschillende behandelingen om de patiënt te ondersteunen bij het kiezen van een behandeling. Enkele vuistregels;

- Informeer de patiënt over het natuurlijk beloop van actinische keratosen.
- Bespreek de wens voor of noodzaak van behandeling.
- Informeer de patiënt over de voor- en nadelen van de behandelopties.
- Geef duidelijke instructies en uitleg bij het voorschrijven van een crème.
- Informeer de patiënt over de kans op een recidief en leg uit hoe hij of zij de huid moet inspecteren om nieuwe plekken of een recidief te herkennen.
- Adviseer een patiënt de blootstelling aan de zon te beperken gedurende de behandeling en in de toekomst. Geef daarbij het belang aan van adequate zonprotectie.
- Attendeer de patiënt op de informatie over AK's op www.thuisarts.nl en www.nvdv.nl.

ORGANISATIE VAN ZORG

De organisatie van de zorg rond de patiënt met AK's heeft met name betrekking op de samenwerking tussen de dermatoloog en de huisarts. Zie voor overwegingen, beleid en verwijzindicaties vanuit de eerste lijn de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen (2017). [6]

Follow-up

Er bestaat een kans op recidieven van behandelde laesies en op nieuwe actinische keratosen in de zonbeschadigde huid. Gezien de hoge prevalentie van actinische keratose onder de Nederlandse bevolking is het niet mogelijk om alle patiënten met actinische keratosen onder controle te houden. Het is van

belang de patiënt met AK er op te wijzen dat er een verhoogd risico bestaat op huidkanker. Daarom luidt het advies aan de patiënt om zelf de huid te controleren op verdachte huidafwijkingen. Bij het vermoeden op een verdachte huidafwijking luidt het advies contact op te nemen met de behandelend dermatoloog of huisarts.

Periodieke controle door een dermatoloog kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, uitgebreide actinische veldveranderingen en huidmaligniteiten in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immuun status. Men kan een controlefrequentie van bijvoorbeeld één keer per 6 tot 12 maanden aanhouden.

SAMENSTELLING WERKGROEP

R.C. Beljaards (NVDV), V. Sigurdsson (NVDV), K. Mosterd (NVDV), W.A. van Enst (NVDV), M.H.E. Vos (NVDV), Z. Damen-van Beek (NHG), E. Schilt (HN), C.B. den Hartog-Jorissen M-ANP (V&VN)

LITERATUUR

1. Jansen MHE, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 380.10(2019):935-946
2. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol.* 2007;48:67-74.
3. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149:31-3.
4. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169:502-18 doi: 10.1111/bjd.12420.
5. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1971-8. doi: 10.1038/jid.2013.134
6. NHG-werkgroep Verdachte huidafwijkingen. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen. *Huisarts Wet.* 2017;60(6):276-90.

CORRESPONDENTIEADRES

Loes Vos

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Netwerk Meta-Analyse: behandeling actinische keratosen

M.H.E. Vos¹, W.A. van Enst², R.C. Beljaards³

In de herziening van de richtlijn actinische keratosen (2021). [1] lag de nadruk op de behandeling van deze huidaandoening. Er zijn verschillende behandelopties voor actinische keratosen (AK's) beschikbaar in Nederland: cryotherapie, chemotherapeutische crèmes (5-fluorouracil, imiquimod), fotodynamische therapie (PDT), chemische peeling en lasertherapie. We onderzochten de effectiviteit van de verschillende behandelopties in een netwerk meta-analyse (NMA). Dat resulteerde in een rangorde van de beschikbare behandelingen op basis van effectiviteit.

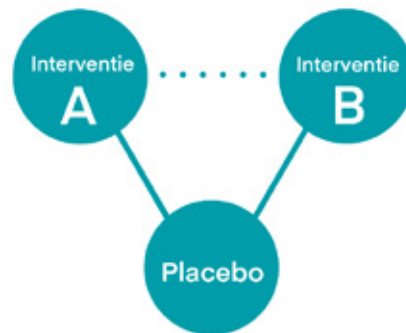
NETWERK META-ANALYSE ALGEMEEN

Een conventionele meta-analyse is een statistische techniek voor het kwantitatief samenvatten van vergelijkbare onderzoeken uit een systematische review. Een beperking van die techniek is dat men slechts twee interventies tegelijk kan vergelijken, en alleen de interventies die in onderzoek direct met elkaar zijn vergeleken. Een netwerk meta-analyse (NMA) is een techniek die een vergelijking van meerdere behandelingen in één analyse mogelijk maakt. Hierbij zijn zowel direct als indirect bewijs te combineren binnen een netwerk van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. Ook is het mogelijk te onderzoeken welk middel het meest effectief is door een rangorde te bepalen.

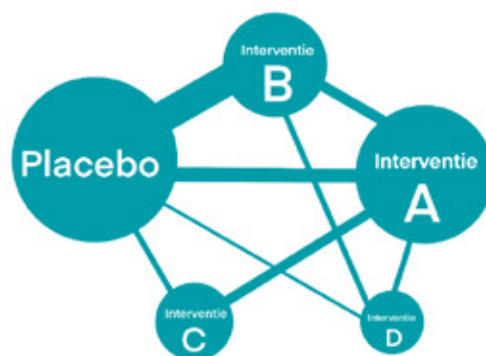
Wat is indirect bewijs? Als de vraag luidt: Wat is het effect van interventie A ten opzichte van interventie B, maar A en B zijn enkel vergeleken met een placebo, dan spreken we van indirect bewijs. A en B zijn immers niet in een studie direct vergeleken. Uit de directe vergelijkingen tussen A en placebo en B en placebo, kan men indirect bewijs verkrijgen over de vergelijking van A met B (figuur 1a).

Een netwerk kan uit een groot aantal interventies bestaan. Interventies worden direct met elkaar vergeleken en soms zijn er van twee interventies meerdere gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Interventies kan men daarnaast indirect vergelijken. Het komt ook voor dat veel van de geneesmiddelen direct zijn vergeleken met placebo. Zie hiervoor de geometrie van het netwerk (figuur 1b).

Als er sprake is van veel indirect bewijs, heterogeniteit of inconsistentie in het netwerk, een hoog risico op bias in de onderliggende onderzoeken of slechts een kleine hoeveelheid beschikbare gegevens, dan moeten de resultaten met voor-



Figuur 1a. Weergave van directe vergelijking tussen interventie A en placebo en interventie B en placebo. Met een netwerk-meta-analyse is het mogelijk om de indirecte vergelijking tussen interventie A en interventie B te schatten.



Figuur 1b. Weergave van een hypothetische netwerkgeometrie. De netwerkgeometrie laat zien welke interventies direct zijn vergeleken in RCT's, en welke alleen indirect kunnen worden vergeleken. De grootte van de bollen weerspiegelt het aantal patiënten dat is onderzocht. De dikte van de verbindingslijnen weerspiegelt het aantal vergelijkende onderzoeken dat beschikbaar is.

¹ Arts-onderzoeker NVDV en anios Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Klinisch epidemioloog NVDV

³ Dermatoloog Centrum Oosterwal en hoofdredacteur NTvDV

Tabel 1. Relatief behandeloeffect geordend voor alle studies complete remissie (complete clearance)

Rank							
1	5-FU 0.5%	-	-	-	-	-	28,62 (4,46; 183,53)
2	1,97 (0,23; 17,07)	5-FU 5.0%	3,25 (0,42; 24,90)	1,69 (0,46; 6,18)	-	12,00 (0,65; 221,28)	3,01 (0,42; 21,53)
3	2,37 (0,23; 17,64)	1,20 (0,37; 3,94)	MAL cPDT	0,67 (0,19; 2,36)	2,13 (0,44; 10,40)	4,42 (0,60; 32,43)	18,02 (7,30; 44,49)
4	2,40 (0,33; 17,19)	1,22 (0,42; 3,54)	1,01 (0,44; 2,34)	IMQ	-	65,14 (3,51; 1207,56)	10,74 (5,02; 22,99)
5	5,06 (0,39; 65,23)	2,57 (0,35; 18,58)	2,13 (0,44; 10,40)	2,11 (0,35; 12,68)	MAL dLPDT	-	-
6	14,12 (1,29; 154,42)	7,17 (1,30; 39,48)	5,95 (0,30; 27,33)	5,89 (1,26; 27,66)	2,79 (0,31; 25,16)	CRYO	5,15 (0,68; 39,18)
7	28,62 (4,46; 183,53)	14,52 (4,84; 43,61)	12,06 (5,66; 25,70)	11,94 (6,20; 22,99)	5,66 (0,98; 32,75)	2,03 (0,45; 9,14)	PLACEBO

Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse

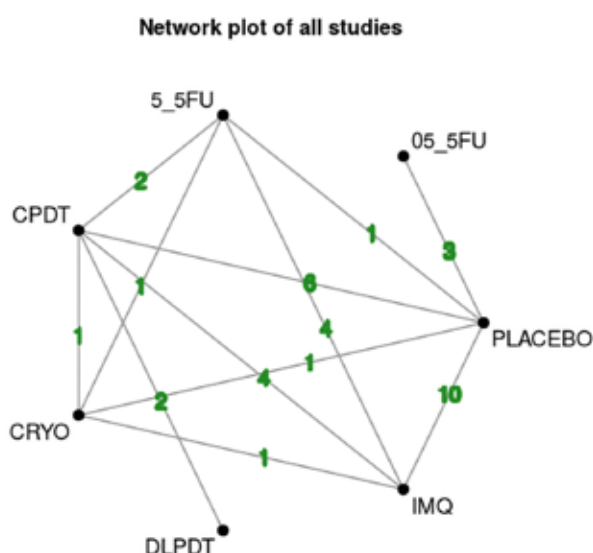
zichtigheid worden geïnterpreteerd. Het bepalen van de rangschikking kan in dat geval misleidend zijn.

NMA BEHANDELING ACTINISCHE KERATOSEN

Voor de richtlijn Actinische keratosen was het mogelijk om voor twee uitkomstmaten een NMA uit te voeren. Hierin werden de in Nederland gangbare behandelingen vergeleken; MAL- (daglicht) PDT, imiquimod (IMQ), 5-fluorouracil (5-FU) en cryotherapie. Ook zijn de vergelijkingen van de verschillende behandelingen met placebo meegenomen in het netwerk. De behandelingen met laserablatie en chemische peeling werden buiten beschouwing gelaten gezien de beperkte beschikbaarheid en lage kwaliteit van literatuur om een vertekening van de resultaten te voorkomen. Voor de analyses werd gebruik gemaakt van de software R studio; CRAN.R package. [2,3]

Complete remissie

De eerste NMA beschrijft de complete remissie 'complete clearance' en is gedefinieerd als 100% remissie van de AK's. De NMA is gebaseerd op de systematische review van Gupta et al. uit 2013. [4] Uit deze review zijn de voor Nederland relevante behandelopties geselecteerd en studies die recenter zijn gepubliceerd zijn toegevoegd. In totaal zijn 28 studies geïncludeerd, waarvan 25 waarin twee behandelarmen zijn onderzocht en drie studies waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht. Het netwerk bestaat uit 5622 patiënten met zeven interventies. Het netwerk is weergegeven in figuur 2. De Odds Ratio's (OR's) en geassocieerde 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) voor de directe vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 1. Hierbij zijn de behandelingen gerangereerd van best naar slechtst. 5-FU (5,0%) lijkt het goed te doen waarbij het bewijs is gebaseerd op zowel directe als indirecte vergelijkingen. In de analyse komt 0,5% 5-FU bovenaan in de rangschikking. Echter betreft dit een enkele studie vergeleken met placebo en derhalve stoelen de overige vergelijkingen binnen het netwerk allemaal op indirect bewijs. Het is daar-



Figuur 2. Netwerkplot complete remissie

om een onbetrouwbaar resultaat. Er is meer vergelijkend onderzoek nodig om de effectiviteit van 0,5% 5-FU te onderbouwen. Op basis van de berekende kansen werden de interventies als volgt gerangschikt:

(5-FU 5,0% >) 5-FU 0.5% > IMQ ≈ MAL PDT rood licht ≈ MAL-PDT daglicht > cryotherapie > placebo

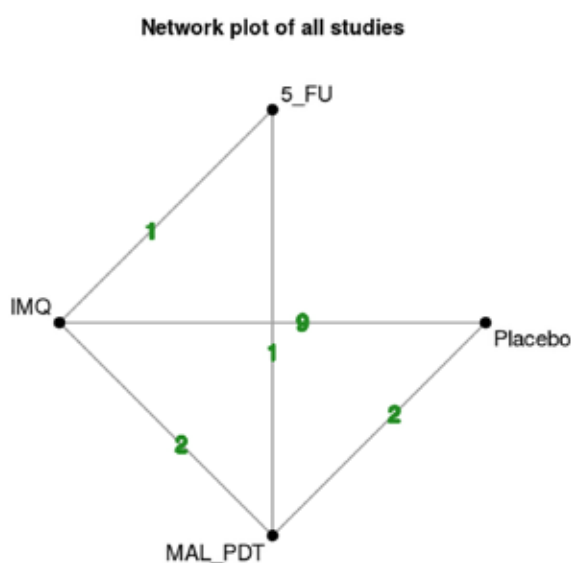
Partiële remissie

De tweede NMA beschrijft de partiële remissie 'partial clearance' en is gedefinieerd als ≥75% verbetering/remissie van de AK's. Er werden in totaal 13 studies geïncludeerd, waarvan 12 studies met twee behandelarmen en één studie waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht. Het netwerk bestaat uit 2790 patiënten met vier interventies. Er was direc-

Tabel 2. Relatief behandelingseffect geordend voor alle studies partiële remissie (partial clearance)

Rank				
1	5-FU 5%	1,92 (0,36; 10,29)	4,78 (0,90; 25,35)	-
2	3,00 (0,65; 13,90)	IMQ 5%	1,17 (0,34; 4,02)	15,06 (7,71; 29,41)
3	3,09 (0,67; 14,29)	1,03 (0,39; 2,70)	MAL cPDT	17,56 (4,45; 69,30)
4	46,77 (9,41; 232,36)	15,61 (8,32; 29,28)	15,11 (5,66; 40,36)	PLACEBO

Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse



Figuur 3. Netwerkplot complete remissie

te data voor vijf van de zes mogelijke vergelijkingen binnen het netwerk. Het netwerk is weergegeven in figuur 3. De OR's en geassocieerde 95% BI's voor de gepaarde vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 2. Hierbij zijn de behandelingen ook gerangeerd van best naar slechtst:

5-FU 0.5% > IMQ ≈ MAL PDT > placebo

In beide NMA's werden geen statistisch significante verschillen geobserveerd tussen direct en indirect bewijs. Indirect bewijs creëert echter wel een relatief grote mate van onzekerheid. Bij kritische evaluatie van de netwerken en de geïncludeerde studies blijkt sprake te zijn van een hoge mate van heterogeniteit. De studies tonen onder andere belangrijke verschillen binnen een behandeling (frequentie, dosering, duur) en follow-up periode. De geïncludeerde studies zijn van veelal van lage kwaliteit met een hoog risico op bias. Derhalve zijn resultaten niet geheel betrouwbaar en moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Concluderend uit de ranking van de NMA's van de verschillende behandelmogelijkheden zijn alle therapieën duidelijk effectiever dan placebo. De effecten van de behandelingen onderling liggen dichtbij elkaar en de netwerk analyses zijn opgemaakt zijn uit een beperkt aantal heterogene studies met tevens lage kwaliteit en hoog risico op bias. Hierdoor zijn andere afwegingen medebepalend voor de uiteindelijke keuze van een behandeling. Daarnaast is de rangschikking gebaseerd op de respons van een gedefinieerd veld en op basis van individuele laesies. Dit maakt dat de ranking mogelijk kan fluctueren gebaseerd op de gekozen uitkomstmaat. Enkele voorbeelden hiervan zijn de kosten van een behandeling, voorkeur van de patiënt, grootte van het behandelveld, toepasbaarheid en cosmetisch eindresultaat; zie ook de herziene richtlijn actinische keratosen 2021 [1] en de gepubliceerde samenvatting van de richtlijn op pagina 4. Een tweede belangrijke beperking is de relatief korte follow-up duur van de geïncludeerde studies (overwegend zes maanden tot één jaar). Het effect van de behandeling op lange termijn en het effect in de preventie van keratinocyt maligniteiten blijft tot op heden onbeantwoord.

LITERATUUR

1. Richtlijn actinische keratosen 2021 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
2. Owen, RK, Bradbury, N, Xin, Y, Cooper, N, Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Syn Meth.* 2019; 10: 569-581.
3. <https://CRAN.R-project.org/package=netmeta>
4. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169:250-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Loes Vos

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Advies bij kinderen met huidafwijkingen

L.C. De Bock¹, H.C. Terlingen², I.M. Russel³, J.A. Kamp⁴

Huidafwijkingen bij een kind kunnen allerlei oorzaken hebben, maar men moet altijd bedacht zijn op toegebracht letsel. Neem daarom een gedetailleerde anamnese af, beschrijf de afwijkingen volgens de PROVOKE-methodiek en voer een top-tot-teenonderzoek uit. Past de aard van het letsel niet bij de gegeven verklaring of bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind, overleg dan met medisch en forensisch deskundigen van bijvoorbeeld Veilig Thuis of het Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling (LECK). Het helpt om daarbij duidelijke, geanonimiseerde foto's mee te sturen via een veilige verbinding. Wanneer kindermishandeling niet kan worden uitgesloten door de aard van het letsel of door andere signalen, volg dan de KNMG-Meldcode.

Kindermishandeling signaleren is een complexe zaak. Soms wijzen symptomen of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek in die richting, en de aanwezigheid van risicofactoren of signalen in de interactie tussen ouders en kind kan een vermoeden van kindermishandeling in de hand werken. Huisartsen zien regelmatig kinderen met een huidafwijking. Dat kan een variatie van normaal zijn of een uiting van ziekte of letsel, en dat letsel kan accidenteel of toegebracht zijn. Dit onderscheid is relevant, want circa 1 op de 30 kinderen heeft te maken met een vorm van kindermishandeling. [1] Kindermishandeling signaleren is belangrijk. Het kan de mishandeling stoppen en ernstiger letsel of andere gevolgen op korte en langere termijn voorkómen. [2,3] Anderzijds kan de juiste duiding van een huidafwijking ook onrust bij huisarts en gezin wegnemen, als het een variatie van normaal of het gevolg van een ziekte blijkt te zijn en er geen andere signalen zijn die in de richting van kindermishandeling wijzen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat huisartsen de aard van letsels niet adequaat herkennen en dat ze het moeilijk vinden om lichamelijke mishandeling te signaleren. [4,5] Met dit artikel willen we de huisarts handvatten aanreiken om huidafwijkingen beter te duiden en aangeven waar huisartsen terecht kunnen voor advies in geval van twijfel.

DIAGNOSTISCHE PROCEDURE

Als bij een kind een huidafwijking wordt aangetroffen, ook al komt het voor iets anders, moet de afwijking onderzocht worden met de gebruikelijke routine van anamnese en lichamelijk onderzoek. Het is van belang de betrokkenen zo

Dit artikel is eerder dit jaar verschenen onder de titel *Wat zie ik? Advies bij kinderen met huidafwijkingen* in Huisarts Wet 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1038-x. Overname gebeurt met instemming van de auteurs en de redactie van *Huisarts&Wetenschap*. Hoewel het artikel primair is geschreven voor huisartsen, is de relevantie voor dermatologen evident.

gedetailleerd mogelijk te laten vertellen hoe de huidafwijking is ontstaan. Wees oprecht nieuwsgierig, doel is dat je voor je kunt zien wat er gebeurd is. Neem de tijd om ook het kind zelf te spreken. Kinderen kunnen vanaf de leeftijd van circa 4 jaar betrouwbaar een beschrijving geven van gebeurtenissen. [6] Stel geen suggestieve, maar open vragen om beïnvloeding te voorkomen. [7,8] Vraag details uit om te beoordelen of de anamnese bij herhaling consistent blijft. Vraag naar het ontwikkelingsniveau van het kind: wat kan het wel en niet qua motoriek? Documenteer de verkregen informatie zorgvuldig in de bewoordingen van ouders en kind, zonder interpretaties toe te voegen.

Als de anamnese gedaan is, bekijk en beschrijf dan de huidafwijking met behulp van een aangepaste versie van het acroniem PROVOKE: Plaats, Rangschikking, Omtrek, Vorm, Omvang, Kleur, Elders (huidafwijkingen Elders op het

¹ Projectmedewerker Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling, Utrecht (tevens waarnemend huisarts)

² Kinderarts en forensisch arts met aandachtsgebied kinderen. Nederlands Forensisch Instituut, Den Haag

³ Kinderarts sociale pediatrie, UMCU/Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

⁴ Huisarts, Huisartsenpraktijk Oostveel en Kamp, Huissen

CASUS A

Een vader komt met zijn 2-jarige dochter op het spreekuur. De huisarts ziet 2 crusteuze laesies in het gelaat [figuur 1]. Vader vertelt dat de plekken er enkele dagen zitten en de roodheid uitbreidt. De huisarts denkt aan impetigo, maar twijfelt of het zou kunnen passen bij sigarettenverbrandingen. Ze schrijft fusidinezuurcrème voor, maakt foto's en plant een vervolgspraak in. Vader en dochter verschijnen een week later niet op de afspraak. Bij nabellen vertelt vader dat de afwijkingen verdwenen zijn. Het niet nakomen van de afspraak versterkt bij de huisarts de twijfel of er niet toch sprake is van kindermishandeling.

CASUS B

Vader en moeder komen voor de tweede keer met hun dochter van 2 maanden op het spreekuur vanwege spugen na de meeste voedingen en veel huilen. Ze zijn bang dat hun kind reflux of een allergie heeft. Ze hebben van alles geprobeerd, zoals het schuin zetten van het bedje en het indikken van de voeding, maar het meisje huilt de laatste dagen alleen maar meer. Ouders geven aan erg moe te zijn. Het is hun derde kind. Ze is geboren na een normale zwangerschap en bevalling en de voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden. De huisarts besluit het kind van top tot teen na te kijken. Hij ziet een alerte, niet-zieke zuigeling. Het kind verkeert in een goede voedingstoestand en maakt contact. Bij onderzoek van hart, longen en buik vallen geen bijzonderheden op. Bij inspectie van de nek zijn in de nekplooi 2 scherp begrensde huidbeschadigingen met enigszins opgeworpen randen zichtbaar [figuur 2]. De huidbeschadigingen zijn circa 0,7 cm in doorsnede. Aanraken van de nek lijkt pijnlijk. In de hals is op de rechter onderkaakrand een onscherpe blauwgele verkleuring zichtbaar. Bij doorvragen geven de ouders aan niet te weten hoe de afwijkingen zijn ontstaan. Ze denken zelf aan een allergie.

CASUS C

Een 8-jarige jongen van Aziatische afkomst komt alleen op het spreekuur in verband met een verkoudheid. Hij vertelt dat zijn moeder niet mee kon komen omdat ze te druk is met zijn andere broertjes en zusjes. De huisarts belt de gezagdragende moeder om te verifiëren dat hij het jongetje mag zien en behandelen. Bij auscultatie van de longen ziet de huisarts meerdere blauwe verkleuringen op de onderrug ter hoogte van de ruggengraat. Bij navragen vertelt de jongen dat de plek er altijd al zat. De huisarts twijfelt of het gaat om mongolenvlekken of hematomen. Sommige van de plekken lijken drukpijnlijk, andere niet. De huisarts herkent geen patroon in de huidafwijking. De huisarts maakt een foto van de afwijkingen en belt de moeder om een vervolgspraak in te plannen voor een week later. Bij overleg met de jeugdarts, na toestemming van moeder, blijkt dat in het dossier inderdaad melding is gemaakt van een mongolenvlek op de rug.



Figuur 1. Een meisje met laesies in het gelaat



Figuur 2. Een meisje met huidbeschadigingen in de nek

lichaam). [9,10] Dit laatste is het 'top-tot-teenonderzoek' waarbij de hele huid van het kind beoordeeld wordt inclusief het behaarde hoofd, achter de oren, in de mond en in het anogenitale gebied. Een top-tot-teenonderzoek kan andere (onverklaarde) huidafwijkingen aan het licht brengen, maar ook zaken als *failure to thrive* en slechte hygiëne, die kunnen wijzen in de richting van mishandeling. [11,12] In casus B bracht het top-tot-teenonderzoek letsels aan het licht die het niet-pluisgevoel van de huisarts bevestigden. De PROVOKE-methodiek lijkt omslachtig, maar is nuttig om overhaaste conclusies te voorkomen. Om het beloop te volgen en voor het overleg met collega's is het belangrijk foto's te maken en die toe te voegen aan het dossier. [13]

Na het beschrijvende deel wordt de huidafwijking getypeerd (bijvoorbeeld 'erytheem', 'brandwond', 'hematoom') en vervolgens geduid als variatie van normaal, ziekte of letsel. [9] Hierbij kan het beloop helpend zijn, net als eerdere notities van huidafwijkingen die als variatie van normaal geduid zijn. In casus C hielp het overleg met de jeugdarts, wiens dossier een mongolenvlek op de rug beschreef, maar ook het beloop, aangezien een deel van de huidafwijkingen mettertijd verkleurde en verdween. Sommige huidafwijkingen verdwijnen of veranderen snel. Dat maakt het belangrijk het kind nog dezelfde dag te zien en zo nodig te volgen. Kan een afwijking niet geduid worden als een variatie van normaal of als ziekte, dan zijn 2 vragen van belang: 'Past het

LANDELIJK EXPERTISE CENTRUM KINDERMISHANDELING

Het Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling (www.leck.nu) is 24/7 bereikbaar via 0900-4445444 voor advies en duiding van medische bevindingen bij (een vermoeden van) kindermishandeling. Aan het advies zijn geen kosten verbonden. De adviesvrager overlegt de casus met de dienstdoende LECK-kinderarts zonder persoonsgegevens van het kind bekend te maken. Vervolgens worden de casus en eventuele foto's besproken met een forensisch arts en zo nodig worden ook andere medisch specialisten geraadpleegd. De adviesvrager ontvangt uiterlijk binnen 24 uur antwoord op de gestelde vraag.

letsel bij de gegeven verklaring?' en: 'Past het letsel bij de (ontwikkelings)leeftijd van het kind?' Als het antwoord op een van deze vragen 'nee' is of als de verklaring afwezig, vaag of wisselend is, moet toegebracht letsel overwogen worden. [14] In de casussen B en C pasten de verklaringen niet bij de bevindingen van het lichamelijk onderzoek.

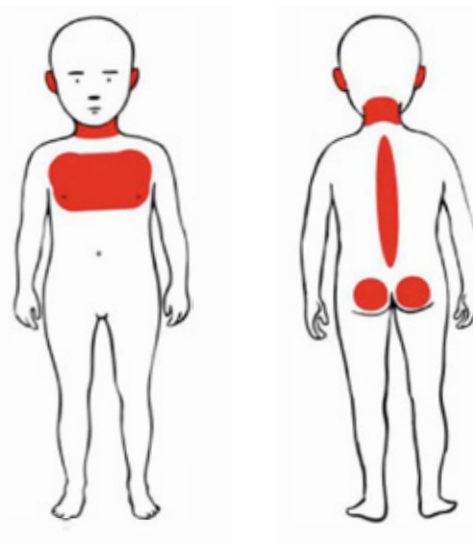
BLAUWE PLEKKEN

De meest voorkomende huidafwijkingen die twijfel oproepen over toegebracht letsel zijn blauwe plekken. [15] De differentiaaldiagnose is uitgebreid, van fysiologische blauwe verkleuringen (zoals een mongolenvlek), accidentele of toegebrachte hematomen en zeldzame aandoeningen tot bijvoorbeeld een kledingstuk dat afgeeft.¹³ Bepaalde kenmerken kunnen richting geven: mongolenvlekken zijn bijvoorbeeld niet pijnlijk bij aanraking en veranderen niet in de loop van weken. [15] Als er geen ziekte in het spel is, kan men accidentele hematomen onderscheiden van toegebrachte hematomen door te letten op de ontwikkelingsleeftijd: kinderen die nog niet zelfstandig voortbewegen, hebben zelden accidentele hematomen. [17] Ook aantal, locatie en clustering van de hematomen zijn van belang. Bepaalde locaties op het lichaam vergroten of verkleinen de kans op toegebracht letsel [figuur 3-5]. Een herkenbaar patroon, clustering op 1 locatie of meerdere hematomen zonder verklaring maken toegebracht letsel waarschijnlijker. [13]

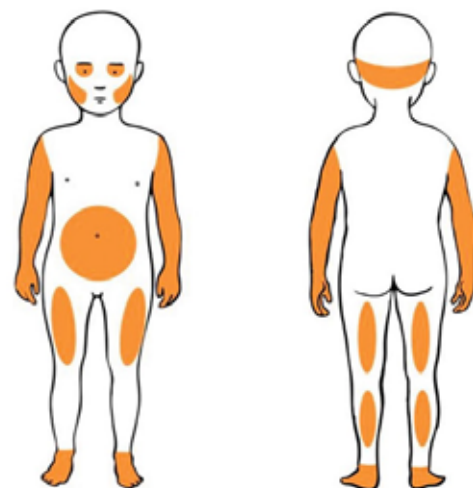
INSCHAKELN VAN EXPERTISE

Het kan zijn dat de aard van de huidafwijking onduidelijk blijft. Het is in dat geval zaak om advies te vragen. Behalve medische expertise (bijvoorbeeld kindergeneeskunde, dermatologie, infectiologie) om variaties van normaal en ziekte te herkennen, is daarbij ook forensische expertise noodzakelijk om accidenteel van toegebracht letsel te onderscheiden.

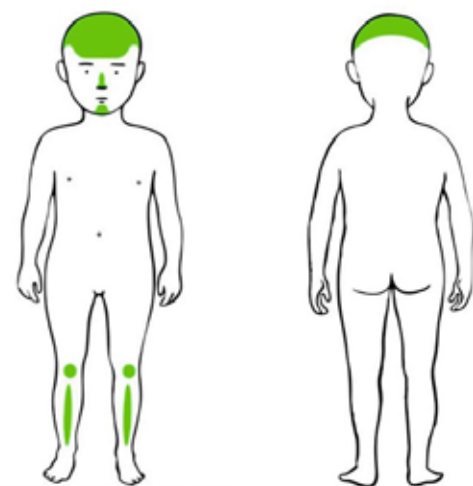
- Het Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling biedt advies op anonieme basis (zie kader).
- Bij een specifiek vermoeden van acut seksueel misbruik (tot en met 7 dagen na het incident) is het Centrum Seksueel Geweld de aangewezen instantie voor advies. [18,20]
- Huisartsen kunnen in dit stadium uiteraard ook de vertrouwensartsen van Veilig Thuis benaderen.



Figuur 3. Locaties met sterk verhoogde kans op toegebrachte blauwe plekken [13]



Figuur 4. Locaties met verhoogde kans op toegebrachte blauwe plekken [13]



Figuur 5. Meest voorkomende locaties van accidentele blauwe plekken [13]

Bij deze adviesaanvragen kunnen foto's van de huidafwijkingen helpend zijn. In de casussen A en B is dat gedaan, maar de huisarts had een meetlat kunnen meefotograferen om de maat van het letsel vast te leggen, en de foto's hadden scherper kunnen zijn door de macrostand op de camera te gebruiken en te zorgen voor goed licht. Het Nederlands Forensisch Instituut heeft een zakkaartje ontwikkeld met instructies voor het maken van goede foto's (www.leck.nu > expertise > documenten). Bij het maken en delen van foto's moeten de privacyregels van de AVG in acht genomen worden: maak liever geen foto's met de eigen smartphone, let erop dat de foto's nog dezelfde dag opgeslagen worden in het HIS en verwijderd worden van de camera, en stuur ze aan de expert via een veilige e-maildienst zoals Zorgmail of Zivver.

Indien niet uitgesloten kan worden dat de huidafwijking berust op toegebracht letsel, dan is de KNMG-Meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld van toepassing, wat betekent dat overlegd moet worden met Veilig Thuis. [19] Door vroegtijdig overleg met experts kan snel vastgesteld worden of de huidafwijking een variatie van normaal of ziekte betreft en kan, zo nodig in overleg met Veilig Thuis, besloten worden om de Meldcode af te sluiten als er naast de huidafwijking geen andere signalen zijn die kunnen wijzen op kindermishandeling.

BESCHOUWING

Een vermoeden van kindermishandeling ontstaat op basis van verschillende signalen. Uit onderzoek blijkt een niet-pluisgevoel belangrijk om het proces van denken aan kindermishandeling in gang te zetten. [20] Het is dus zaak om alert te zijn op dit gevoel en er ook naar te handelen. Het gevoel moet dan wel geobjectiveerd worden: wat neem ik waar waardoor ik dit gevoel krijg?

De aanwezigheid van huidafwijkingen kan wijzen op toegebracht letsel en het is altijd belangrijk om dit na te gaan, maar ook zonder toegebracht letsel kan er nog steeds sprake zijn van kindermishandeling en is het nodig de Meldcode te volgen. Bij een kind dat frequent met accidentele letsels komt, kan er sprake zijn van verwaarlozing (te weinig toezicht). En ook al past de huidafwijking bij een variatie van normaal, dan nog kan er sprake zijn van bijvoorbeeld emotionele mishandeling bij een ouder met psychische problemen.

Als een huidafwijking richting toegebracht letsel wijst, maar ook indien andere signalen in de richting wijzen van (mogelijke) kindermishandeling blijft het zaak om de Meldcode te volgen. In alle hier gepresenteerde casussen waren die aanvullende signalen er.

We hebben beschreven hoe men volgens de literatuur en de richtlijnen zou moeten handelen als men huidafwijkingen aantreft bij kinderen. Vaak komen er bij een vermoeden op kindermishandeling echter gedachten en emoties kijken die het moeilijker maken zo te handelen. Dat maakt het noodzakelijk vooraf na te denken over de belemmeringen die je als huisarts ervaart met betrekking tot dit onderwerp, en hoe je hiermee kunt omgaan. Je kunt in de valkuil vallen te denken: 'Deze ouders ken ik al zo lang en ze zijn zo aardig, die mishandelen hun kind vast niet.' Of je vindt het idee dat mensen hun eigen baby mishandelen zo verschrikkelijk dat je er niet eens

naar de kinderarts voor medebeoordeling en eventuele vervolgonderzoeken. Tevens neemt hij, conform de Meldcode, contact op met Veilig Thuis voor advies. De kinderarts duidt de huidafwijkingen als sigarettenverbrandingen en een blauwe plek, en omdat het gaat om een kind < 2 jaar met een vermoeden van kindermishandeling worden een skeletstatus en beeldvormend onderzoek van de hersenen verricht. Op de skeletstatus worden klassieke metafysaire hoekfracturen gevonden die wijzen op toegebracht letsel. Er wordt een melding gedaan bij Veilig Thuis.

CASUS A, VERVOLG

Na overleg met een collega besluit de huisarts advies in te winnen bij het LECK. De huisarts presenteert de casus, zonder persoonsgegevens, telefonisch aan de dienstdoende LECK-kinderarts en verstuurt de foto's via beveiligde e-mail. De kinderarts en forensisch arts concluderen dat de laesies passen bij impetigo, gezien de zich uitbreidende roodheid rondom de centrale crusteuze laesie en de oppervlakkige aard. Bij een sigarettenverbranding zou men een diepere krater, een scherpere begrenzing, een rondere vorm en minder roodheid eromheen verwachten. Het LECK adviseert het meisje na het overleg terug te zien voor een top-tot-teenonderzoek met fotografische vastlegging van eventuele huidafwijkingen en andere bevindingen. Een sigarettenverbranding zal een litteken achterlaten, impetigo doorgaans niet. De huisarts volgt dit advies op. Het onderzoek was niet afwijkend en ze zag geen littekens op de wang, wat de diagnose 'impetigo' ondersteunt.

CASUS B VERVOLG

De huisarts vertelt de ouders dat hij de huidafwijkingen niet vindt passen bij een allergie en dat hij verder wil uitzoeken wat de oorzaak is. Hij geeft aan dat ook moet worden uitgezocht of iemand dit letsel bij hun kind heeft toegebracht. De huisarts verwijst het meisje

naar de kinderarts voor medebeoordeling en eventuele vervolgonderzoeken. Tevens neemt hij, conform de Meldcode, contact op met Veilig Thuis voor advies. De kinderarts duidt de huidafwijkingen als sigarettenverbrandingen en een blauwe plek, en omdat het gaat om een kind < 2 jaar met een vermoeden van kindermishandeling worden een skeletstatus en beeldvormend onderzoek van de hersenen verricht. Op de skeletstatus worden klassieke metafysaire hoekfracturen gevonden die wijzen op toegebracht letsel. Er wordt een melding gedaan bij Veilig Thuis.

CASUS C VERVOLG

Bij controle zijn sommige blauwe plekken verdwenen, andere zijn geelbruin verkleurd en een grotere plek is onveranderd aanwezig. Moeder geeft in eerste instantie aan dat de plekken zijn ontstaan doordat de jongen onvoorzichtig is met spelen. De huisarts concludeert dat er zowel een mongolenvlek als hematomen aanwezig zijn. Wanneer hij uitsprekt dat hij zich zorgen maakt omdat de hematomen op een plaats zitten waar ze vaker gezien worden als gevolg van slaan, én omdat de jongen alleen op het spreekuur kwam, barst moeder in huilen uit. De zorg is haar te veel geworden en toen de jongen lastig was heeft zij hem laatst geslagen met de stofzuigerslang die ze in haar handen had.

aan wilt denken. Juist door van een afstand te kijken, de differentiaaldiagnose van normaal, ziekte, accidenteel en toegebracht letsel in het oog te houden en op tijd advies te vragen kun je proberen niet in deze emoties mee te gaan.

Artsen ervaren soms een drempel om top-tot-teenonderzoek te verrichten. 'Ouders vinden het vast gek als ik ze vraag hun peuter helemaal uit te kleden. Dan denken ze dat ik het niet vertrouw.' Juist door top-tot-teenonderzoek te doen bij elk kind bij wie letsel in de differentiaaldiagnose staat, wordt het routine en daardoor minder beladen. Vaak ligt de schroom eerder bij de zorgverlener dan bij het kind of de ouders. [11] Die drempel wordt ook wel eens gevoeld bij het maken van foto's: het kost tijd, je voelt je een politieagent als je het wilt vastleggen. Ook die drempel is weg te nemen: je kunt uitleggen dat het noodzakelijk is voor het vervolg en voor eventueel overleg met collega's. Het maken van goede foto's kost met de juiste instructies weinig tijd.

Het is niet ongebruikelijk dat een huidafwijking door meerdere disciplines beoordeeld moet worden voordat duidelijk is wat de aard is. [15] Je hoeft het als huisarts dus zeker niet alleen af te kunnen en het is goed om bij twijfel advies te vragen. In casus B herkende de huisarts de afwijkingen niet direct als sigarettenverbranding, maar hij handelde wel adequaat door af te gaan op zijn niet-pluisgevoel en toegebracht letsel niet meteen uit te sluiten. Het is meestal goed mogelijk om advies te vragen zonder de persoonsgegevens van de patiënt bekend te maken.

Huisartsen hebben doorgaans weinig tijd voor een consult en het kan een uitdaging zijn om het hier beschreven beleid binnen die tijd uit te voeren. Maar niet alles hoeft in het eerste consult te gebeuren. Zoals aangegeven is het wel van belang huidafwijkingen direct vast te leggen, bij voorkeur fotografisch, en het top-tot-teenonderzoek nog dezelfde dag te verrichten. In de casussen A en C won de huisarts tijd door een foto te maken en een nieuwe afspraak in te plannen. Een vervolgconsult kan uitkomst bieden, juist om het beloop te volgen en te toetsen of de verklaring hetzelfde blijft. Je kunt dan een dubbel consult inplannen zodat er meer tijd is voor een uitgebreidere anamnese. Denk wel altijd na over de veiligheid: bij een baby met een blauwe plek moeten meteen stappen ondernomen worden.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat huisartsen die nascholing volgen zich beter in staat voelen om lichamelijke mishandeling te signaleren. [5]

CONCLUSIE

Bij kinderen met een huidafwijking zijn een gedetailleerde, niet-suggestieve anamnese, een goede omschrijving volgens PROVOKE en een top-tot-teenonderzoek noodzakelijk om te kunnen bepalen of de huidafwijking binnen de normale variatie past dan wel het gevolg is van een ziekte of van accidenteel of toegebracht letsel. Bij twijfel kan overleg met medische en forensische deskundigen, liefst aan de hand van (geanonimiseerde) foto's, duidelijkheid scheppen. Handel altijd op een niet-pluisgevoel, al is het alleen maar voor de eigen gemoedrust, en vergeet niet de Meldcode te volgen wanneer toegebracht letsel niet kan worden uitgesloten of wanneer er andere signalen zijn die op kindermishandeling kunnen wijzen.

KERNPUNTEN

- Wanneer een huidafwijking bij een kind niet binnen de normale variatie valt, ga dan na of de oorzaak een ziekte is dan wel accidenteel of toegebracht letsel.
- Maak dit onderscheid op basis van een gedetailleerde anamnese, een beschrijving volgens PROVOKE en een top-tot-teenonderzoek.
- Het verdient aanbeveling om zo duidelijk mogelijke foto's van de afwijking(en) te maken.
- Wanneer toegebracht letsel in de differentiaaldiagnose staat, is altijd de KNMG Meldcode Kindermishandeling en huiselijk geweld van toepassing.

LITERATUUR

1. Alink L, Prevoo M, van Berkel S, Linting M, Klein Velderman M, Pannebakker F. NPM-2017: Nationale prevalentiestudie mishandeling van kinderen en jeugdigen. Den Haag: Institute of Education and Child Studies/TNO Child Health, 2017.
2. Teeuw AH, Boer F. Somatische en psychische gevolgen van kindermishandeling. In: Van de Putte EM, Lukkassen IM, Russel IM, Teeuw AH, redactie. Medisch handboek kindermishandeling. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013. p. 507-17.
3. Felitti VI, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
4. Reijnders UJ, Van Baasbank MC, Van der Wal G. Diagnosis and interpretation of injuries: a study of Dutch general practitioners. *J Clin Forensic Med* 2005;12:291-5.
5. Ceelen M, Dorn T, Buster MC, De Keijzer JC, Reijnders UJ. Signaleren van lichamelijke mishandeling. *Huisarts Wet* 2010;53:479-83.
6. Lamb ME, Orbach Y, Hershkowitz I, Esplin PW, Horowitz D. A structured forensic interview protocol improves the quality and informativeness of investigative interviews with children: a review of research using the NICHD Investigative Interview Protocol. *Child Abuse Negl* 2007;31:1201-31.
7. Reedijk TP, van Houwelingen M, Visser MM. Praten met kinderen bij (een vermoeden van) kindermishandeling. In: Van de Putte EM, Lukkassen IM, Russel IM, Teeuw AH, redactie. Medisch handboek kindermishandeling. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013. p. 439-46.
8. Van Gemert M. Praktijkboek praten met kinderen over kindermishandeling. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2019. p. 75-93.
9. Nijs HG, Van den Bos AC. Letselbeoordeling en fotodocumentatie. In: Van de Putte EM, Lukkassen IM, Russel IM, Teeuw AH, redactie. Medisch handboek kindermishandeling. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013. p. 475-82.
10. Richtlijn forensische geneeskunde: forensisch-medisch letselonderzoek en letselverslag. Utrecht: Forensisch Medisch Genootschap, 2018.
11. Teeuw AH, Hoytema van Konijnenburg EM, Sieswerda-Hoogendoorn T, Molenaar S, Heymans HS, Van Rijn RR. Parents' opinion about a routine head-to-toe examination of children as a screening instrument for child abuse and neglect in children visiting the emergency department. *J Emerg Nurs* 2016;42:128-38.
12. Pless IB, Sibald AD, Smith MA, Russell MD. A reappraisal of the frequency of child abuse seen in pediatric emergency rooms. *Child Abuse*

Negl 1987;11:193-200.

13. Richtlijn Blauwe plekken bij kindermishandeling. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2016.
14. Kellogg ND. Evaluation of suspected child physical abuse. *Pediatrics* 2007;119:1232-41.
15. Van Rijn RR, Affourtit MJ, Karst WA, Kamphuis M, De Bock LC, Van der Putte EM. Implementation of the Dutch expertise centre for child abuse: descriptive data from the first 4 years. *BMJ Open* 2019;9:e031008.
16. AlJasser M, Al-Khenaizan S. Cutaneous mimickers of child abuse: a primer for pediatricians. *Eur J Pediatr* 2008;167:1221-30.
17. Kemp AM, Maguire SA, Nuttall D, Collins P, Dunstan F. Bruising in children who are assessed for suspected physical abuse. *Arch Dis Child* 2014;99:108-13.
18. Karst WA. Medisch-forensisch onderzoek bij seksueel misbruikte kinderen. *Bijblijven* 2019;35:40-5.
19. KNMG-Meldcode Kindermishandeling en huiselijk geweld. Utrecht: Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst, 2018.
20. Stolper E, Verdenius JP, Dinant GJ, Van de Wiel M. GPs' suspicion of child abuse: how does it arise and what is the follow-up? *Scand J Prim Health Care* 2020;38:117-23.
21. NVK-Richtlijn Kindermishandeling, diagnostiek bij (een vermoeden van) seksueel misbruik bij kinderen. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; 2016. 215p.

CORRESPONDENTIEADRES

Leonie de Bock

E-mail: l.c.debock-2@umcutrecht.nl



Dosisreductie van biologics bij psoriasis: stand van zaken en perspectieven

L.S. van der Schoot¹, M.E. van Muijen¹, J.M.P.A. van den Reek², E.M.G.J. de Jong³

In dit artikel willen wij de lezers informeren over de opmars van dosisreductie van biologics bij psoriasis, en een update geven over (inter)nationaal onderzoek naar dit onderwerp. Ook kijken we naar de toekomst en verdere implementatie van dosisreductie in de dagelijkse praktijk.

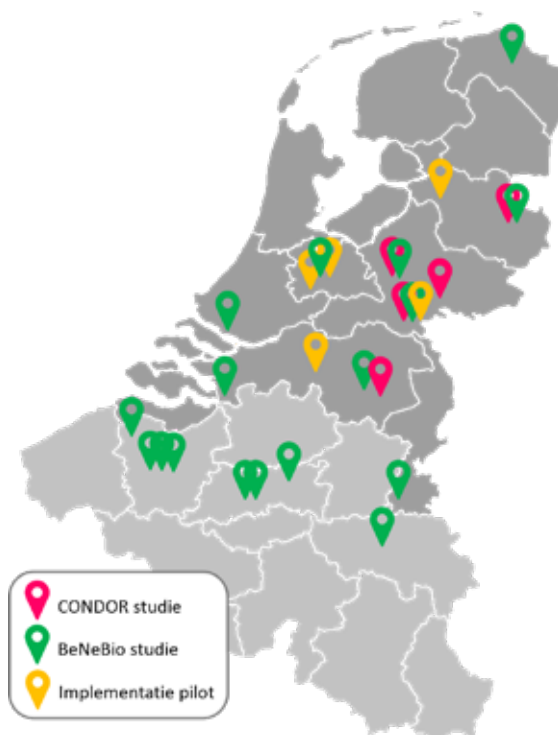
INTRODUCTIE

Met het beschikbaar komen van biologics is het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van psoriasis sterk gegroeid in de laatste twee decennia. Momenteel zijn er 11 geregistreerde biologics voor psoriasis, en worden er nog steeds nieuwe biologics ontwikkeld. Biologics zijn meestal zeer effectief als behandeling van matige-ernstige psoriasis. Desondanks kunnen er ook nadelen aan behandeling met biologics kleven, zoals bijwerkingen en hoge kosten. Biologics worden tot op heden volgens label in een standaarddosering voorgeschreven, terwijl uit onderzoek is gebleken dat niet iedere patiënt deze standaarddosis nodig heeft. Dosisreductie van biologics bij patiënten met lage ziekteactiviteit lijkt daarom een veelbelovende manier voor efficiënter gebruik. Echter, dosisreductie kan leiden tot exacerbaties. Het is daarom noodzakelijk dat het op een veilige manier gebeurt. Eerder publiceerden wij in dit tijdschrift de uitkomsten van een enquête onder Nederlandse dermatologen over het toepassen van dosisreductie. [1] In het huidige artikel geven wij een overzicht van de literatuur en gaan we in op toekomstperspectieven ten aanzien van dosisreductie.

EEN TERUGBLIK

Het principe van dosisreductie werd eerder uitgebreid onderzocht binnen de reumatologie. De dosis van biologics werd hierbij verlaagd op geleide van ziekteactiviteit. Voor reumatoïde artritis is een dergelijke 'tight controlled' strategie reeds opgenomen in richtlijnen. [2] Binnen de dermatologie duurde het ongeveer 10 jaar vanaf de introductie van biologics voor psoriasis totdat dosisreductie werd onderzocht. Het was namelijk bekend dat stoppen met een biologic resulteerde in snelle psoriasis exacerbaties. [3] In die tijd waren er weinig alternatieven beschikbaar bij falen van herbehandeling met de oorspronkelijke biologic, waardoor men voorzichtig was met het exploreren van dosisverlaging.

Afgelopen jaar is de beschikbare literatuur aangaande dosisreductie van biologics voor psoriasis samengevat in een scoping review. [4] De meeste beschikbare studies betroffen observationele studies die zich met name richtten op de 'oudere' biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab.



Figuur 1. Overzicht samenwerkende partijen binnen verschillende (inter)nationale projecten ten aanzien van dosisreductie van biologics bij psoriasis. Zie kader 1 voor een opsomming van de betrokken centra inclusief hoofdonderzoekers.

¹ Arts-onderzoeker (PhD-kandidaat), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker (Postdoc), afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Een uniforme dosisreductie strategie werd in de meeste studies niet vermeld, met als opmerking dat de meeste studies niet waren ontworpen om specifiek het effect van dosisreductie te evalueren. Dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab lijkt op basis van de beschikbare literatuur echter wel mogelijk en veilig bij een substantieel deel van de patiënten met lage ziekteactiviteit. In de meeste studies beschreven de auteurs een minimale behandelduur en/of het bereiken van stabiele lage ziekteactiviteit gedurende minstens 6 tot 12 maanden als criteria voor start met dosisreductie. De dosis van de biologic werd meestal verlaagd in vaste stappen, die echter verschilden per studie. Het merendeel van de patiënten bereikte weer een goede behandelrespons bij het gebruik van de standaarddosis na falen van dosisreductie. [5-7]

Uit de review bleek dat de enige gerandomiseerde, prospectieve studie naar dosisreductie werd uitgevoerd in Nederland; een studie in 2018 naar een dosisreductiestrategie van de biologics adalimumab, etanercept en ustekinumab (CONDOR studie), uitgevoerd in zes Nederlandse ziekenhuizen (zie figuur 1 en kader 1). [7] Deze strategie bestond uit verlaging van de dosis in twee stappen (tot 67% en 50% van de standaarddosis) door verlenging van het injectie-interval, op geleide van ziekteactiviteit (PASI) en kwaliteit van leven (DLQI). Men kon niet aantonen dat dosisreductie non-inferieur (e.g. niet slechter) was dan de standaarddosis wat betreft ziekteactiviteit (PASI). Wat betreft kwaliteit van leven gerelateerd aan huidaandoening (DLQI) was dosisreductie wel non-inferieur. Dosisvermindering was uiteindelijk na één jaar succesvol bij 53% van de patiënten, en bleek een substantiële daling van zorgkosten te geven. [8] Twee-jaar follow-up data lieten zien dat 18/44 (41%) Radboudumc-patiënten een lage dosis bleven gebruiken. Er was geen verschil in langdurige exacerbaties (PASI>5 gedurende ≥3 maanden) tussen de dosisreductiegroep en de controlegroep, en alle patiënten met een exacerbatie bereikten opnieuw een goed effect van dezelfde biologic (PASI<5). [9] Ook bekeek men of antistofvorming een rol speelt bij dosisreductie van adalimumab en ustekinumab. Hierbij werden er geen verschillen in ontwikkeling van anti-drug antistoffen gezien tussen de dosisreductie- en controlegroep. Voor etanercept werd er niet gekeken naar de rol van antistofvorming, omdat eventuele antistoffen die gevormd worden tegen etanercept niet-neutraliserend zijn. [preliminaire data CONDOR studie]

Er zijn weinig studies beschikbaar over dosisreductie van de 'nieuwere' generatie biologics (IL-17 en IL-23 remmers). [4] Echter laten trials waarbij werd gekeken naar volledig staken (*withdrawal*) van deze middelen gunstige resultaten zien ten aanzien het langdurige behoud van respons na staken, en/of het optreden van een goede respons bij herbehandeling. [10-15]

Naast resultaten uit klinisch onderzoek is het tevens van belang om te kijken naar toepassing van dosisreductie in de dagelijkse praktijk. Na het verkrijgen van de eerste resultaten uit de CONDOR studie werd daarom een soortgelijke dosisreductie strategie ingevoerd in de dagelijkse praktijk van het Radboudumc. [16] In plaats van twee-stappen-dosisreductie

Kader 1. Overzicht betrokken instellingen inclusief hoofdonderzoekers.

CONDOR STUDIE

Gelre ziekenhuizen Apeldoorn (M. Koetsier), Slingeland ziekenhuis Doetinchem (M. Berends), St Anna Ziekenhuis Geldrop (R. Mommers), ZGT Almelo/Hengelo (D. Njoo, P. Ossenkoppele), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek).

BeNeBio STUDIE

Nederland: Bravis ziekenhuis Bergen op Zoom (E. van der Voort), Catharina ziekenhuis Eindhoven (S. Dodemont), Erasmusmc (M. van Doorn), MUMC (P. van Lümmig), UMCG (B. Horváth), UMCU (M. de Bruin-Weller, C. de Jonge), Slingeland ziekenhuis Doetinchem (M. Berends), ZGT Almelo/Hengelo (D. Njoo, P. Ossenkoppele), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek).

België: AZ Maria Middelaars (L. Temmerman), AZ Sint-Lucas Gent (L. Dierckxsens), CHU Liège (A. Nikkels), Dermatologie Maldegem (S. Lanssens), UCL Saint-Luc Brussel (P-D. Ghislain), ULB Erasme Brussel (F. Willaert), UZ Gent (J. Lambert), UZ Leuven (T. Hillary).

IMPLEMENTATIE PILOT

Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis Tilburg (M. Bastiaens), Isala Zwolle (D. Enomoto), St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein (A. de Boer), Radboudumc Nijmegen (E. de Jong, J. van den Reek), NVDV, Psoriasispatiënten Nederland.

werd conservatief gestart met één stap (tot 67% van de standaarddosis). Van de 108 geschikte patiënten startten er 80 met dosisreductie. Van de 67 patiënten met één jaar follow-up gebruikten er twee derde nog steeds een lagere dosis na één jaar. Voor patiënten was de belangrijkste reden om te starten met dosisreductie het minimaliseren van medicatiegebruik. Van de patiënten die niet wilden starten met dosisreductie was de belangrijkste reden angst voor een toename van psoriasis. Patiënten werden voorafgaand aan het spreekuur gescreend op geschiktheid voor dosisreductie (onder andere lage ziekteactiviteit en behandeling met de standaarddosis gedurende ≥6 maanden); hiervoor was een extra tijdsinvestering nodig.

WAAR STAAN WE NU?

Momenteel wordt in 17 Nederlandse en Belgische ziekenhuizen een nieuwe gerandomiseerde studie uitgevoerd naar dosisvermindering van IL-17 en IL-23 remmende biologics (BeNeBio studie, NCT04340076) (figuur 1). De dosisreductie-strategie in deze studie is gebaseerd op die uit de CONDOR studie.

Tot op heden zijn er weinig richtlijnen of leidraden over dosisreductie gepubliceerd. Een zoektocht door internationale richtlijnen liet zien dat de optie van het verlagen van de dosis bij een goed effect in enkele richtlijnen werd genoemd. [17,18] Ondanks dat er lange termijn gegevens ontbreken, er weinig data over IL-23 en IL-17 remmers zijn, en dosisreductie niet is opgenomen in de Europese en Nederlandse psoriasis-

richtlijn, bleek uit een inventarisatie onder een deel van de Nederlandse dermatologen dat men al frequent dosisreductie toepast. [1] De motivatie voor toepassen van dosisvermindering bestond uit kostenbesparing, veiligheid en op verzoek van de patiënt. Echter, criteria voor het toepassen ervan en de manier waarop liepen sterk uiteen. De belangrijkste redenen voor het niet toekomen aan dosisvermindering waren de overtuiging dat patiënten het niet willen, vergeten om dosisvermindering te bespreken, of onvoldoende tijd hebben om dosisvermindering in te zetten. Er was onder de respondenten behoefte aan een richtlijn of leidraad over dosisreductie, met aandacht voor wetenschappelijk bewijs en praktische criteria.

BLIK OP DE TOEKOMST

Samenvattend lijkt de beschikbare literatuur erop te wijzen dat dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab mogelijk en veilig is bij een groot deel van de psoriasispatiënten met lage ziekteactiviteit. Meer lange termijn data zijn van belang voor het aanvullen van het wetenschappelijk bewijs. Dosisreductie wordt al wel toegepast in de dagelijkse praktijk, echter er is behoefte aan meer sturing.

In de toekomst ligt de uitdaging bij het verder implementeren van dosisreductie. Aandachtspunten hierbij zijn het defi-

niëren van een optimale strategie die aansluit bij zowel de dagelijkse praktijk als de patiënt. Momenteel wordt er daarom een pilotproject opgezet in samenwerking met de NVDV, patiëntpartners, regionale ziekenhuizen en onderzoekers van het Radboudumc, waarbij men bekijkt of de voorgestelde dosisreductie-strategie vanuit eerder onderzoek toepasbaar is in de dagelijkse praktijk van enkele ziekenhuizen (figuur 1 en kader 1).

Ook zal er in samenwerking met de NVDV een Delphiprocedure worden opgezet om consensus te verkrijgen over criteria voor dosisreductie van biologics bij psoriasis. Nederlandse dermatologen zullen worden uitgenodigd voor deelname. Een Delphiprocedure is een methode om expert opinie te verzamelen via een serie vragen of statements, met als doel het verkrijgen van consensus. Deze vragen moeten klinisch relevant en praktisch van aard te zijn, omdat deze vaak niet in klinische studies worden beantwoord. De criteria waarover consensus wordt bereikt kunnen uiteindelijk worden samengevat tot aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Hopelijk leidt dit tot meer uniformiteit en standaardisering van het toepassen van dosisreductie in de Nederlandse praktijk. Wordt vervolgd!

LEERPUNTEN

- Dosisreductie van adalimumab, etanercept en ustekinumab bij psoriasispatiënten met lage ziekteactiviteit lijkt mogelijk en veilig op basis van de huidige literatuur.
- Dosisreductie wordt reeds toegepast in de dagelijkse praktijk, maar er is behoefte aan meer sturing. In samenwerking met de NVDV zal een consensusrapport worden opgesteld via een Delphiprocedure.
- In een samenwerking van meerdere Nederlandse en Belgische ziekenhuizen wordt op dit moment onderzoek gedaan naar dosisreductie van IL-17 en IL-23 remmende biologics.
- Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar implementatie van dosisreductie in de dagelijkse Nederlandse praktijk.

TREFWOORDEN

biologics – psoriasis – dosisreductie - samenwerking

KEYWORDS

biologics – psoriasis – dose reduction - collaboration

BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstrengelingen.

Met dank aan alle samenwerkende partijen binnen verschillende dosisreductie-projecten.

REFERENTIES

1. van Muijen ME, van der Schoot LS, Bovenschen HJ, Dodemont SRP, van Lümg PPM, van Enst WA, et al. Dosisvermindering van biologics voor psoriasis. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2021;31(1):22-6.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
3. Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1098-106.
4. Michielsens CAJ, van Muijen ME, Verhoef LM, van den Reek J, de Jong E. *Dose Tapering of Biologics in Patients with Psoriasis: A Scoping Review. Drugs*. 2021.
5. Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):346-50.
6. Piaserico S, Gisondi P, De Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P, et al. Down-titration of Adalimumab and Etanercept in Psoriatic Patients: A Multicentre Observational Study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):251-2.
7. Atalay S, van den Reek J, den Broeder AA, van Vugt LJ, Otero ME, Njoo MD, et al. Comparison of Tightly Controlled Dose Reduction of Biologics With Usual Care for Patients With Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020.
8. Atalay S, van den Reek J, Otero ME, Njoo MD, Mommers JM, Ossenkoppele PM, et al. Health Economic Consequences of a Tightly

Controlled Dose Reduction Strategy for Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab Compared with Standard Psoriasis Care: A Cost-utility Analysis of the CONDOR Study. *Acta Derm Venereol.* 2020.

9. Atalay S, van den Reek J, Groenewoud J, van de Kerkhof P, Kievit W, de Jong E. Two-year Follow-up of a Dose Reduction Strategy Trial of Biologics Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab in Psoriasis Patients in Daily Practice. *J Dermatolog Treat.* 2020:1-23.
10. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(4):345-56.
11. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):273-86.
12. Blauvelt A. Secukinumab withdrawal leads to loss of treatment responses in a majority of subjects with plaque psoriasis with retreatment resulting in rapid regain of responses: A pooled analysis of two phase 3 trials. *J AM ACAD DERMATOL.* 2016.
13. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-31.
14. Langley RG. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. *American Academy of Dermatology Annual Meeting; Washington* 2019.
15. Kimball AB, Papp KA, Reich K, Gooderham M, Li Q, Cichanowitz N, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol.* 2019.
16. Atalay S, van der Schoot LS, Vandermaesen L, van Vugt LJ, Eilander M, van den Reek J, et al. Evaluation of a One-step Dose Reduction Strategy for Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab in Patients with Psoriasis in Daily Practice. *Acta Derm Venereol.* 2021.
17. Puig I, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):694-709.
18. Hamadah IR, Al Raddadi AA, Bahamdan KA, Fatani MI, Alnahdi A, Al Rakban AM, et al. Saudi practical guidelines on biologic treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):223-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Lara van der Schoot

E-mail: lara.vanderschoot@radboudumc.nl



Wat als dure geneesmiddelen niet meer duur zijn?

T.E.C. Nijsten

De ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen en nieuwe medische technologieën gaan razendsnel en bieden perspectief aan patiënten met ernstige aandoeningen. Keerzijde van deze medaille is echter dat hiermee hoge kosten gepaard gaan. Ze krijgen in toenemende mate aandacht omdat ze een bedreiging vormen voor kostenbeheersing en toegankelijkheid van de zorg. [1]

Terugkijkend is het ongelukkig deze innovaties te hebben gelabeld als 'dure geneesmiddelen' (DG). De meerwaarde van een geneesmiddel blijkt uit de relatie tussen prijs en gezondheidswinst voor een patiënt en niet uit louter de prijs. Bovendien is de prijs sterk afhankelijk van de patentstatus en dus de tijd. In een recente Kamerbrief maakt het kabinet inzichtelijk hoe het geneesmiddelenbeleid ervoor moet zorgen dat patiënten optimaal toegang hebben tot effectieve geneesmiddelen tegen aanvaardbare kosten. [2] Veel van deze initiatieven zijn erop gericht om 'goedkoop als het kan, duur als het moet' te stimuleren, maar kaart niet aan dat nieuwere geneesmiddelen soms ook binnen de eerste keuze moeten vallen.

Het Europees Medicijn Agentschap (EMA) heeft, bij de goedkeuring van DG bij inflammatoire aandoeningen, een belangrijke rol gespeeld in het aanjagen van vergelijkende studies van nieuwe geneesmiddelen ten opzichte van de standaardbehandeling en/of de selectie van 'high need patients'. In Nederland is het bij veel inflammatoire ziekten, in tegenstelling tot de oncologie, gebruikelijk om de 'step up' benadering te gebruiken. Eerst worden de conventionele geneesmiddelen (bijvoorbeeld methotrexaat, azathioprine of ciclosporine) ingezet en bij falen en/of contra-indicaties daarvan over te gaan naar de nieuwere middelen (zogenoemde biologicals). Aangezien de gezondheidswinst, afweging van effectiviteit en toxiciteit, van de DG gemiddeld genomen beter is dan dat van de conventionele middelen is de voornaamste motivator van deze hiërarchie het verschil in kosten.

Sinds de introductie van de TNF-alfaremmers eind jaren '90 gebruiken meer dan 50.000 Nederlanders deze behandeling voor met name reumatische aandoeningen, psoriasis en inflammatoire darmaandoeningen. [3] Ze vormden jarenlang de categorie met de grootste budgetimpact in Nederland met een totale omzet in 2016 van meer dan €600 miljoen. Tussen 2015-2018 zijn de drie meest voorgeschreven TNF-alfaremmers uit patent gegaan waardoor, onder invloed van de komst van biosimilars, de prijzen met 60 à 70% kelderden. Terwijl er in

2009 twee TNF-alfaremmers in de top 3 van geneesmiddelen met hoogste uitgaven stonden, zijn ze tien jaar later volledig uit de top 10 verdwenen. [4,5] Net zoals geneesmiddelen niet innovatief blijven, zo blijven ze (meestal) ook niet duur. Hoewel het uitgangspunt 'goedkoop als het kan, duur als het moet' een goede leidraad is, verandert de prijs in de loop der tijd en zouden geneesmiddelen moeten verschuiven in de 'step-up' benadering.

Een klinisch voorbeeld is psoriasis. De nieuwere biologicals zijn klinisch superieur aan de oudere conventionele behandelingen. Sinds een aantal jaren zijn de TNF-alfaremmers, die een revolutie hebben veroorzaakt voor de behandeling van vele inflammatoire huid-, darm- en reumatische aandoeningen, uit patent gegaan. [3] De directe geneesmiddelenkosten zijn van circa €30.000 naar minder dan €10.000 per jaar gegaan. De huidige prijs van bijvoorbeeld adalimumab is nog altijd veel hoger dan methotrexaat maar vergelijkbaar geworden met ciclosporine (gemiddeld genomen €7.500/jaar/patiënt). Hoewel er bij de introductie van de biologicals bezorgdheid was voor ernstige bijwerkingen (met name serieuze infecties en kanker) blijkt dit 25 jaar later erg mee te vallen. Zeker als je dit afzet tegen de conventionele behandelingen met ernstige idiosyncratische reacties (bijvoorbeeld aplastische anemie of interstitiële pneumonitis bij methotrexaat) of cumulatieve dosisgerelateerde bijwerkingen (bijvoorbeeld hypertensie, nierinsufficiëntie en hematologische en huidmaligniteiten bij ciclosporine). Vanuit een doelmatigheidsperspectief - waarbij de (fysieke) controles, bloedtesten en kosten van bijwerkingen verrekend worden - is het conventionele systemische geneesmiddel, ciclosporine, waarschijnlijk duurder dan TNF-alfaremmers.

Dus als de prijs niet meer het belangrijkste onderscheidend vermogen vormt tussen klassen van geneesmiddelen en nieuw niet langer nieuw is, zouden onze keuzes weer gebaseerd moeten zijn op klinisch relevante paramaters als effectiviteit, toxiciteit en gebruikersgemak. Toch positioneren

Dermatoloog en afdelingshoofd Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam

de huidige richtlijnen voor reumatoïde artritis, psoriasis en inflammatoire darmziekten alle 'non-biologicals' nog altijd als één groep vóór alle, ook de uit patent zijnde, biologicals. [6-8] Het is tijd om adjectieven zoals duur, nieuw en innovatief te vervangen als het kan en onze richtlijnen daarop aan te passen.

LITERATUUR

1. Visiedocument. Dure Geneesmiddelen. Federatie Medisch Specialisten 2016. [https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_visiedoc_DureGeneesmiddelen_vdef\(lr\).pdf](https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_visiedoc_DureGeneesmiddelen_vdef(lr).pdf)
2. Kamerbrief over voortgang algemeen geneesmiddelenbeleid 2021 | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl. <file:///C:/Users/604721/Downloads/kamerbrief-over-voortgangsbrief-geneesmiddelenbeleid.pdf>
3. Sectoronderzoek TNF-alfaremmers. Autoriteit Consument & Markt. <https://www.acm.nl/sites/default/files/documents/2019-09/sectoronderzoek-tnf-alfaremmers.pdf>
4. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2019. <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2019>
5. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2010. <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten/data-en-feiten-2010>
6. Psoriasis richtlijn. Richtlijnen database. Federatie Medisch Specialisten. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/psoriasis/startpagina_-_psoriasis.html
7. Reumatoïde artritis richtlijn. Richtlijnen database. Federatie Medisch Specialisten. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/reumatoide_artritis_ra/startpagina_-_reumatoide_artritis.html
8. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Diagnostiek-en-behandeling-van-inflammatoire-darmziekten-bij-volwassenen-1.0-12-06-2009.pdf>

CORRESPONDENTIEADRES

Tamar Nijsten

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl



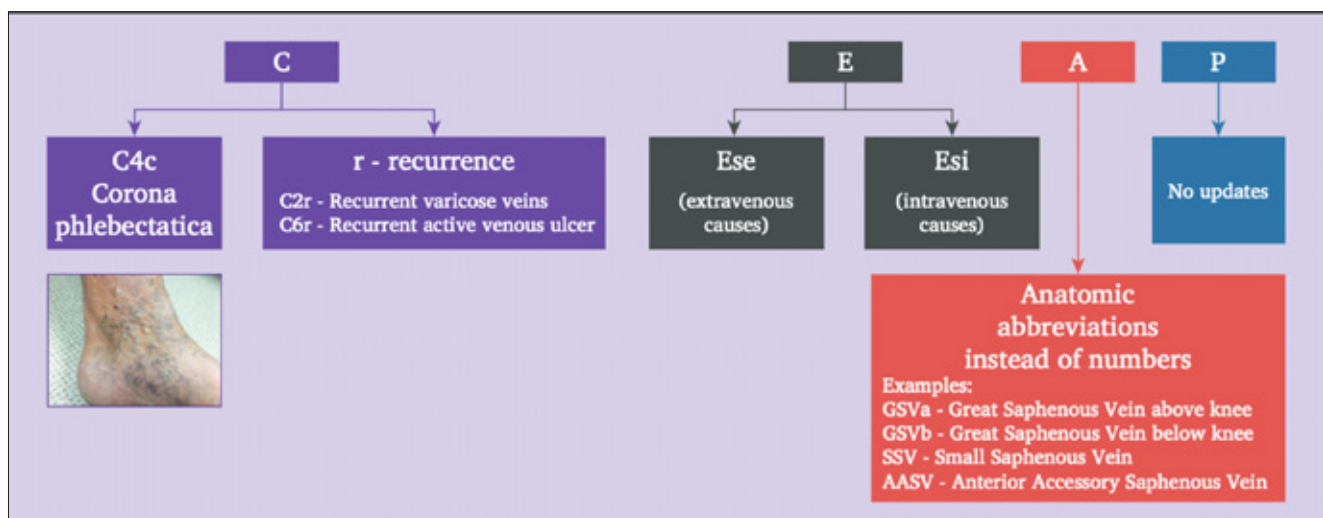
Gereviseerde CEAP-classificatie

Domeingroep Vaten

De CEAP-classificatie is een internationaal geaccepteerde beschrijvende classificatie die belangrijk is voor een reproduceerbare klinische rapportage in de dagelijkse praktijk bij patiënten met chronisch veneuze ziekte. De classificatie werd in 1993 ontwikkeld en is inmiddels frequent geüpdatet. In 2020 verscheen de huidige, gereviseerde CEAP-classificatie. [1]

Nieuwe inzichten in chronisch veneuze ziekte en het soms lastig kunnen toepassen van de huidige CEAP-classificatie hebben het American Venous Form doen besluiten de CEAP-classificatie task force in 2017 op te richten. Met als belangrijkste doel: het behoud van de reproduceerbaarheid van de CEAP-classificatie. Met behulp van een Delphi-procedure heeft de task force een aantal veranderingen aangebracht.

De belangrijkste veranderingen zijn: toevoeging van corona flebectatica als aparte categorie (C4c), recidief varices (C2r), recidief actief venous ulcer (C6r), onderscheid in secundaire oorzaken; extravenous (Ese) of intravenous (Esi) en anatomische afkortingen in plaats van nummers (VSMa; VSM boven de knie) (zie figuur 1). In de P groep vond als enige geen aanpassing plaats.



Figuur 1. Uit: Lurie F, Maeseneer MGR. The 2020 Update of the CEAP Classification: What is New? EJVES 2020;59:859-860

Het voorstel vanuit de domeingroep Vaten is vanaf heden de volgende CEAP-classificatie te gebruiken:

C klasse	Omschrijving
C0	Geen zichtbare of palpabele tekenen van chronisch veneuze ziekte (CVZ)
C1	Teleangiëctasieën of reticulair varices
C2	Zijtakvarices
C2r	Recidief zijtakvarices
C3	Oedeem
C4	Verandering van huid of subcutane weefsel secundair aan CVZ
C4a	Pigment of eczeem
C4b	Lipodermatosclerose of atrophie blanche
C4c	Corona flebectatica
C5	Genezen veneus ulcus
C6	Actief veneus ulcus
C6r	Recidief actief veneus ulcus

E klasse	Omschrijving
Ep	Primair
Es	Secundair
Esi	Secundair – intraveneus*
Ese	Secundair – extraveneus**

*elke intraveneuze aandoening die schade aan de venewand en/of klep veroorzaakt zoals bijvoorbeeld diep veneuze trombose, traumatische arterioveneuze fistels of primair intraveneus sarcoom.

** aandoening waarbij de veneuze hemodynamiek lokaal of systemisch wordt beïnvloed zoals centrale veneuze hypertensie (onder andere obesitas, nutcracker, pelvic en veneuze congestie), extrinsieke compressie door massa effect (onder andere extraveneuze tumor, lokale fibrose) of spierpomp dysfunctie door motorische stoornissen (onder andere paraplegie, arteritis, frozen enkel of chronische immobilisatie).

LITERATUUR

1. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-52.

A klasse	Omschrijving
As	Superficieel
	Tel Teleangiëctasieën
	Ret Reticulaire varices
	VSMa Vena Saphena Magna boven knie
	VSMb Vena Saphena Magna onder knie
	VSP Vena Saphena Parva
	VSAA Vena Saphena Accessoria Anterior
	NSV Geen saphena vene
Ad	Diep
	IVC Vena cava inferior
	CIV Vena iliaca communis
	IIV Vena iliaca interna
	EIV Vena iliaca externa
	PELV Bekkenvenen
	CFV Vena femoralis communis
	DVF Vena femoralis profunda
	FV Vena femoralis (superficialis)
	POPV Vena poplitea
	TIBV Vena tibialis
	PRV Peroneale venen
	ATV Vena tibialis anterior
	PTV Vena tibialis posterior
	MUSV Musculaire venen
	GAV Venae gastrocnemius
	SOV Venae soleus
Ap	Perforator
	TPV Dijbeen perforator vene
	CPV Onderbeen perforator vene
An	Geen veneuze anatomische locatie geïdentificeerd

P klasse	Omschrijving	P klasse
Pr	Reflux	Pr
Po	Obstructie	Po
Pr,o	Reflux en obstructie	Pr,o
Pn	Geen pathofysiologie waargenomen	Pn

CORRESPONDENTIEADRES

Simone van der Velden

E-mail: s.vd.velden@mohsa.nl



PROM's en samen beslissen, of wordt het middel het doel?

M.B. Visch¹, K-P de Roos²

PROM's raken steeds meer ingeburgerd maar lijken ook steeds meer verplicht om onze patiënten aan te bieden. Tijd voor herbezinning van het nut en doel van de PROM's in het algemeen en een generieke PROM in het bijzonder.

UITKOMSTGERICHTE ZORG EN PROM

In de computerprehistorie - eind jaren zeventig van de vorige eeuw - werden pc's voorzien van ROM: een *read-only memory*. Te gebruiken als men een programma wilde bewaren ook als het apparaat uitstaat. De opvolger werd de PROM: een programmeerbare versie van dit geheugen.

De moderne betekenis van de afkorting PROM die sinds het begin deze eeuw zijn intrede deed in de Nederlandse gezondheidszorg is de Patient Reported Outcome Measures (PROM). In goed Nederlands: Patiënt Gerapporteerde Uitkomstmaat. De eerste soort PROM's waren vragenlijsten waarmee men meer zicht wilde krijgen in de uitkomsten die patiënten ervaren, om zo invulling te geven aan het 'samen beslissen' in de spreekkamer. In 2009 publiceerde het Nivel samen met het Centrum Klantervaringen Zorg de zogenaamde ConsumerQuality of CQ-indexen als meetinstrument. Daarin werd patiënten gevraagd hun mening te geven over de geleverde zorg met behulp van zo'n honderd vragen. Verzekeraars verspreiden deze vragenlijsten onder hun patiënten, waarna centrale evaluatie volgde; deze PROM's waren dus per definitie niet bruikbaar in de spreekkamer. De CQ-index chronische huidaandoening bevatte destijds 97 vragen, waarvan slechts vijf vragen over de huid gingen.

Inmiddels vond de aangewakkerde behoefte te komen tot meer inzicht in de resultaten van medisch specialistische zorg ook een plek in het Hooflijnen Akkoord MSZ 2018-2022, gekoppeld aan de ambitie om 50% van de ziektelast inzichtelijk te maken in het kader van uitkomstgerichte zorg (zie kader) [1,2]. Daarmee verschoof de aandacht van *evidence based medicine* naar door de patiënt gerapporteerde resultaten. Volgens het Zorginstituut richten PROM's zich op voor de patiënt daadwerkelijk belangrijke uitkomsten en minder op het proces en door medici gerapporteerde uitkomstmaten (Doctor Reported Outcome Measures, de DROM). PROM's zouden zich goed lenen voor het gesprek in de spreekkamer. [3]

De PROM wordt inmiddels veel ingezet, met name bij spe-

cifieke behandelingen en daarbij hebben orthopeden het voortouw genomen. En dat is begrijpelijk omdat er bij orthopedisch interventies, zoals bijvoorbeeld een heupvervanging, klachten voor en na de ingreep kunnen worden vergeleken. Bij dermatologische patiënten is het veel lastiger om PROM's in te zetten. Dat heeft met de heterogeniteit van de ziektebeelden te maken, maar ook met het feit dat huidziekten zich veel moeilijker laten vertalen in objectieve klachten dan in de orthopedie (loopafstand, pijnvrij lopen).

Op zoek naar een praktisch instrument dat inzetbaar is bij een brede patiëntengroep, en gestimuleerd om hierin eigen verantwoordelijkheid te nemen, richtte het bestuur van NVDV een werkgroep Generieke PROM op, om te inventariseren of er plaats is voor een korte, generieke PROM voor dermatologische patiënten. Uitgangspunt voor deze generieke PROM was maximaal vijf vragen om de belasting voor patiënt en zorgverlener te minimaliseren. Het werden er vier. Vervolgens werd deze PROM in vijf verschillende praktijken uitgetest met de vraagstelling: geeft een korte, generieke PROM in een brede patiëntenpopulatie voldoende inzicht in de uitkomst van zorg? Een neven doel van dit onderzoek was inzicht te verkrijgen in de bereidheid van patiënten om de PROM in te vullen.

DE ONTWIKKELING NAAR UITKOMSTGERICHTE ZORG HEEFT TWEE DOELEN:

- Het bevorderen van 'samen beslissen' op basis van uitkomstinformatie. Dit kan bijdragen aan het verbeteren van levenskwaliteit voor de patiënt.
- Het leveren van kwaliteit door en het verhogen van werkplezier van de zorgprofessional.

SAMENVATTING ONDERZOEK

Tussen januari en april 2019 werd in de generieke dermatologische PROM (figuur 1) voorafgaand aan het eerste consult

¹ Dermatoloog, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem

² Dermatoloog, DermaPark, Uden

Vragenlijst generieke PROM Dermatologie



Naam: _____

Geslacht: _____

Geboortedatum: _____

Datum: _____

Deze vragen gaan over uw ervaringen van de afgelopen week. U kunt uw antwoord aankruisen op de lijn.

Vraag 1
Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn sociale leven.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
nooit altijd

Vraag 2
Ik maak me zorgen dat mijn huidaandoening ernstig is.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
nooit altijd

Vraag 3
a. Ervaart u pijn?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
geen pijn ergst denkbare pijn

b. Ervaart u jeuk?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
geen jeuk ergst denkbare jeuk

Hartelijk dank voor het invullen van de vragenlijst. Wij sturen u graag eenmalig de vragenlijst na. Wilt u deze ontvangen en terugsturen? Ja / Nee

Zo ja, wilt u in dit vlak uw e-mailadres of (indien gewenst) postadres noteren?

Figuur 1. Vragenlijst generieke PROM Dermatologie

aangeboden aan alle nieuwe patiënten in de deelnemende praktijken. [4] Patiënten ontvingen de tweede PROM via post, e-mail, of in de praktijk voorafgaand op het tweede consult. Twee praktijken werkten met een papieren formulier, twee praktijken lieten de PROM digitaal invullen, één praktijk begon op papier, maar wisselde na acht weken naar een digitale versie. Na het onderzoek kregen de artsen een evaluatie-enquête toegestuurd.

Van de 10.400 patiënten vulden 1.776 (17,1%) de PROM in bij het eerste consult. Van die laatste groep vulden 823 patiënten (46%) de korte vragenlijst opnieuw in bij het tweede consult, of stuurden die op via de post. Deelnemers waren gemiddeld 57,5 jaar oud (SD ±18,9). Op baseline varieerden de klachten tussen een score van 1,90 en 3,72 (op een schaal van 0 tot 10) (tabel 1). De papieren versie van de PROM bleek effectiever te implementeren. Van de praktijken die de PROM op papier lieten invullen, konden wij alle resultaten evalueren. Bij praktijken die (deels) digitaal werkten, gingen veel resultaten verloren. Eén praktijk kon geen resultaten terughalen uit het systeem, een andere praktijk had problemen ondervonden met het versturen van de vervolgprom, hierdoor leverde deze

Tabel 1. Baseline karakteristieken

Factor	Baseline	95% BI of range
1. Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn sociale leven	2,80	2,58 tot 3,03
2. Ik maak me zorgen dat mijn huidaandoening ernstig is	3,72	-3,53 tot 3,93
3. Ervaart u pijn?	1,90	1,71 tot 2,08
4. Ervaart u jeuk?	3,62	3,38 tot 3,85

praktijk slechts negen resultaten bij het tweede consult. In de praktijk die acht weken met een papieren versie en daarna overging naar een digitaal systeem, kon men de digitale data niet uit het systeem halen.

De papieren resultaten konden worden geëvalueerd. Bij het tweede consult waren klachten van patiënten gering verbeterd. Een voor- en nameting toonde voor alle vier vragen een kleine, maar statistisch significante afname van de klachten (tabel 2). Slechts zes (18%) van de totaal 33 zorgverleners vulden de evaluatie-enquête in; deze zes kwamen uit drie verschillende praktijken. Het invullen van de PROM bij de patiënt nam volgens de respondenten gemiddeld 1 minuut en 40 seconden in beslag. De resultaten van de PROM besprak de dermatoloog (totaal 6) in 29% van de consulten met de patiënt. Redenen om de PROM niet te bespreken, waren 'tijdgebrek', 'technische problemen', 'geen goede bijdrage leverend aan het consult' en 'scores waren goed'. Hoewel men het bespreken van de PROM als relevant tot zeer relevant zag, bestempelde de helft van de zorgverleners de PROM als vrijwel niet ondersteunend bij de behandelkeuze. Respondenten vonden de PROM bruikbaar als indicator en het merendeel vond het mogelijk bruikbaar voor wetenschappelijk onderzoek.

Tabel 2. Overzicht van verschilscores per vraag in sensitiviteitsanalyse

Factor	Gemiddeld verschil	95% BI of range	T-test
1. Mijn huidaandoening beïnvloedt mijn sociale leven	-1,04	-0,82 tot -1,26	<0,05
2. Ik maak me zorgen dat mijn huidaandoening ernstig is.	-1,46	-1,24 tot -1,68	<0,05
3. Ervaart u pijn?	-0,98	-0,79 tot -1,18	<0,05
4. Ervaart u jeuk?	-1,21	-1,00 tot -1,43	<0,05

DISCUSSIE

Dit onderzoek is een eerste poging om te bepalen wat de uitdagingen zijn bij de introductie van PROM's in de dagelijkse dermatologische praktijk bij de gehele patiëntenpopulatie en werd uitgevoerd onder een relatief grote groep patiënten. Het laat zien dat er, naast praktische en technische implementatie problemen (papier werkte vreemd genoeg het beste), nog veel onduidelijkheid is over de plaats en inzetbaarheid van PROM's. In een groot Engels onderzoek onder 131.447 patiënten was 85,1% bereid om na een heupoperatie een postoperatieve vragenlijst in te vullen. [5] Daarentegen vonden Peters et al. bij 4.484 Engelse patiënten met chronische ziekten (astma, COPD, diabetes, epilepsie en hart en vaatlijden) een *response rate* van slechts 38,4% die bij vervolgmeting verder afnam tot 25,3%. [6] De verklaring voor dit grote verschil ligt waarschijnlijk bij het soort interventie. Bij een heupvervangende operatie is dat moment van de interventie eenduidig, terwijl dat bijvoorbeeld bij eczeem niet zo duidelijk is. In het eerste voorbeeld zijn de vervolgprom's eenvoudig uit te zetten. In het tweede voorbeeld wordt een interventiemiddel voorgeschreven (zalf of orale medicatie) dat moet worden geleverd door de apotheek en dat tijd nodig heeft om een zichtbare ver-

betering te geven bij de patiënt. Therapietrouw kan hier niet in worden meegenomen. Het is dan veel lastiger om het effect bij verschillende patiënten te vergelijken. Ander onderzoek in Nederland laat zien dat men een PROM wisselend inzet voor benchmarking van response scores, de focus ligt hierbij veel minder op gebruik in de spreekkamer. [7] Dit draagt niet bij tot een betrouwbaar en zeker niet tot een veilig meetinstrument. En als laatste ook niet tot goedkopere zorg: als de zorginstelling betere response scores nastreeft, zal men vaker op de wens van patiënten ingaan, ook als dit niet overeenkomt met richtlijnen of uitgaat van goedkopere zorg. 'Samen beslissen' impliceert voor de patiënt dat de behandeling die hij voor ogen heeft, ook uitgevoerd moet worden, en dat dit onder verzekerde zorg valt.

In veel ziekenhuizen voert men PROM's digitaal in, zonder dat deze makkelijk in het EPD vindbaar zijn. PROM's worden sinds jaar en dag gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek, en dan met name bij operatieve interventies, zoals urologische, gynaecologische en orthopedische ingrepen. Bij invulling van een PROM voor en na een behandeling zou daaruit idealiter kunnen voortvloeien wat het effect is van de behandeling, de zorg of de ondersteuning voor de patiënt. Dat resulteert in een beoordeling van de interventie: 'Na een heupvervangende operatie daalt de pijnscore van 7,4 naar 2,1.' Op basis hiervan is de patiënt beter geïnformeerd en kan samen met de arts besluiten wat voor hem of haar de beste keuze is.

Zoals wel vaker is de dagelijkse praktijk helaas weerbarstiger. Zo wijkt het ideale plaatje regelmatig af van wat arts en patiënt samen voor ogen hadden. Bijvoorbeeld omdat steeds meer keuzes niet meer vergoed worden of omdat er leveringsproblemen bij de apotheek zijn. Ook hier komt weer de vraag naar voren: wat meet je dan met een PROM? Voor patiënten met chronische huidziekten, zoals Peters et al. bij chronische aandoeningen lieten zien, is er niet één moment na behandeling, maar is er sprake van chronische behandeling of, zoals bij eczeem, periodes met exacerbaties en remissies. De PROM lijkt derhalve veel minder geschikt voor chronische met exacerbaties verlopende aandoeningen. Ook heeft een deel van de nieuwe patiënten geen 'meetbare' klachten, dus kan er ook geen verbetering gemeten worden. Alhoewel maar een klein percentage van de dermatologen de enquête invulde, gaf de helft aan de PROM niet te gebruiken in de behandelkeuze. Een goede reden hiervoor zou kunnen zijn dat 'samen beslissen' al een dagelijkse routine is geworden in de spreekkamer. 'Samen beslissen' kreeg immers veel aandacht in de afgelopen jaren en leeft onder veel artsen.

Het ministerie van VWS heeft € 70 miljoen uitgetrokken voor het programma *Uitkomstgerichte zorg*. Dit met onderbouwing dat "een goede behandeling past bij de persoonlijke situatie van een patiënt. En dat kan voor iedereen anders zijn. Zorgprofessional en patiënt horen samen te kunnen beslissen wat voor die persoon de beste behandeling is. En te overleggen waar de kwaliteit het beste is". [2] De PROM staat hierin centraal. Vooralsnog ontbreekt echter het wetenschappelijk bewijs dat het gebruik van PROM's effectief bijdraagt aan

de kwaliteit van de gezondheidszorg. [7] Op dit moment is 'Uitkomstgerichte zorg' vooral bedoeld om 'samen beslissen' te bevorderen op basis van uitkomstindicatoren. Maar, zoals uitkomstgerichte zorg ook meldt, kan een goede behandeling voor iedere patiënt anders zijn. Voor eczeempatiënten zou een app die regelmatig de jeuk score meet, veel meer inzicht kunnen geven hoe het met de patiënt gaat. Er bestaan chatbots voor verschillende aandoeningen die vragen stellen en beantwoorden en de arts signalen geven bij de overschrijding van grenswaarden. Dit zou een uitkomst kunnen zijn bij chronische aandoeningen met een minder voorspelbaar verloop en waarschijnlijk zinvoller zijn, dan bij ieder bezoek de uitgebreidheid van het eczeem in scores vast te leggen. Het Zorginstituut stelt dat PROM's geschikt zijn om "factoren hoe het leven van een patiënt eruit ziet na een behandeling" in kaart te brengen. [3] Misschien zijn PROM's wel een gepasseerd station als het om chronische aandoeningen gaat.

Het is in ieder geval duidelijk dat de implementatie van PROM's alsook de rol van PROM's diverse uitdagingen biedt en zeker in de dermatologie vooralsnog niet wezenlijk lijkt bij te dragen waarvoor het bedoeld is. Dit laat onverlet dat we op de ingeslagen weg verdergaan en proberen oplossingen te vinden voor te nemen barrières. Een daarvan is de normtijd voor een dermatologisch consult die bij de introductie van de DBC-systematiek is vastgesteld. De respondenten geven aan dat het bespreken van PROM's zo'n 20% van de consulttijd inneemt. De in dit artikel beschreven ontwikkelingen laten in ieder geval zien dat die aan een grondige herijking toe zijn.

LITERATUUR

1. Hoofdpijnen Akkoord Medisch Specialistische zorg 2018-2022.
2. www.uitkomstgerichtezorg.nl; datum raadpleging 24/5/2021.
3. Zorginstituut Nederland. PROMs in de spreekkamer. [www.zorginstituutnederland.nl: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/10/26/proms-in-de-spreekkamer-succesfactoren-en-faalfactoren-en-lessen-voor-implementatie](http://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/10/26/proms-in-de-spreekkamer-succesfactoren-en-faalfactoren-en-lessen-voor-implementatie). 2018.
4. Visch MB, de Roos K-P, Otters EFM, Oosting AJ, Gaastra MTW, van Ernst AE, Geelen K. Evaluatierapport implementatie van generieke PROM's in de dermatologische praktijk. NVDV, Utrecht 2021.
5. Hutchings A, Neuburger J, Grosse Frie K, Black N, van der Meulen J. Factors associated with non-response in routine use of patient reported outcome measures after elective surgery in England. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2012 Mar 30; 10:34. Doi:10.1186/1477-7525-10-34.
6. Peters M, Crocker H, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. *Br Med J Open*. 2014;4(2):e003968. Doi:10.1136/bmjopen-2013-00396.
7. Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *Br Med J Qual Saf*. 2014; 23(6):508-18. Doi:10.1136/bmjqs-2013-002524.

CORRESPONDENTIEADRES

Birgitte Visch

E-mail: bvisch@rijnstate.nl



Handreiking alopecia androgenetica en *female pattern hair loss*

Namens de domeingroep Haar en nagels:

T.H. van Dongen¹, P.K. Dikrama², R. Waalboer-Spuij², L. Plusjé³

Haarziekten worden door veel dermatologen als diagnostisch en therapeutisch zeer uitdagend ervaren. De vraag naar een duidelijke richtlijn is dan ook groot. Daarentegen is de evidentie voor veel behandelingen beperkt en van zeer matige kwaliteit. De verwachting is dat een richtlijn alopecia van de NVDV nog enige tijd op zich laat wachten. Om dermatologen en hun patiënten niet langer met de handen in het haar te laten zitten, brengt de domeingroep Haar en nagels een serie met korte handreikingen uit voor de meest voorkomende vormen van alopecia.

In de dagelijkse praktijk gebruikt men de diagnose alopecia androgenetica (AAG) vaak voor zowel mannen als vrouwen, maar omdat de rol van androgenen in het onderliggende pathologische proces bij vrouwen minder uitgesproken is, wordt er in dat geval liever gesproken van *female pattern hair loss* (FPHL). AAG en FPHL zijn de meest voorkomende vormen van non-cicatriciële alopecia waarbij de incidentie bij mannen overeenkomt met de leeftijd (60% bij de leeftijd van 60 jaar) en bij vrouwen toeneemt na de menopauze en ongeveer 55% van de vrouwen bij de leeftijd van 80 jaar betreft. Het karakteriseert zich door progressief verlies van anagene haren op de scalp en kan al ontstaan vanaf de puberteit. Bij mannen is het haarverlies het meest prominent frontotemporaal en ter plaatse van de vertex, terwijl bij vrouwen de voorste haarlijn vaak gespaard blijft met een meer diffuus apicaal verlies met breder wordende middenscheiding, de zogenaamde kerstboomconfiguratie. Het omzettingsproduct van testosteron dihydrotestosteron (DHT) speelt samen met de androgeenreceptor een belangrijke rol bij het haarverlies. Daarnaast blijken een verminderde doorbloeding van de scalp door tractie aan de galea-aponeurotica door de schedelspijzen en andere factoren zoals prostaglandine D₂ ook een belangrijke rol te spelen. [1,2] Deze factoren betreffen waarschijnlijk deels een genetische aanleg.

DIAGNOSTIEK

Voor het stellen van de diagnose is met name de anamnese, kliniek en trichoscopie van belang waarbij er, afhankelijk van de mate van progressie, bij zowel AAG als FPHL een toename in kaliberverschil tussen de anagene haren gezien wordt met verder een afname van het aantal haren per folliculaire unit, *lonely hairs* en miniaturisatie (figuur 1). Histopathologisch

onderzoek is over het algemeen niet bijdragend en niet wenselijk. Daarnaast is het bij verdenking op een andere vorm van alopecia belangrijk om niet uit een gebied met uitgesproken AAG of FPHL te bioteren omdat dit de histologische interpretatie kan bemoeilijken. In het geval van verdenking op hyperandrogenisme (tekenen van virilisatie, acne-klachten, onregelmatige menstruele cyclus) bij FPHL, bijvoorbeeld in het kader van het polycysteus ovariumsyndroom, is verwijzing naar de gynaecoloog ter bevestiging hiervan geïndiceerd omdat dit consequenties kan hebben voor de therapiekeuze.

THERAPIE

Alopecia androgenetica

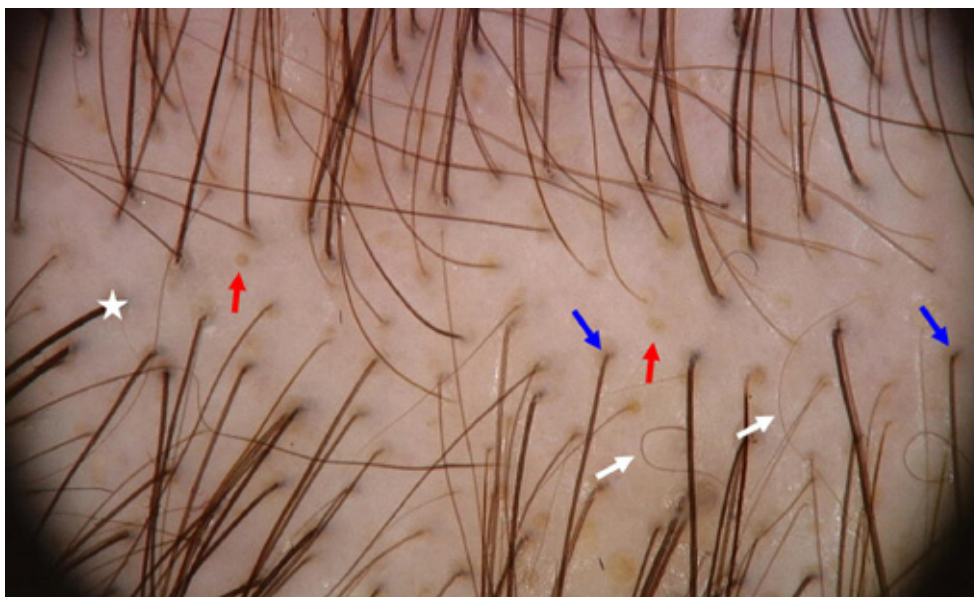
De hoeksteen van de behandeling is minoxidil 5% schuim 2dd. De lotion-variant kan als alternatief gebruikt worden, maar bevat propyleenglycol waardoor deze vaker voor irritatie op de scalp kan zorgen. Adviseer de gehele bovenzijde van de scalp in te smeren en attendeer de patiënt op de shedding-fase die op kan treden. Dit is een periode waarbij na enkele weken een toename van haarverlies optreedt en enkele weken kan aanhouden maar waarbij wel ook al hergroei op kan treden. Minoxidil moet ten minste 6 maanden worden gebruikt voordat evaluatie van het effect aan de orde is. Als minoxidil onvoldoende effectief is of bij verder gevorderde stadia van haarverlies kan finasteride 1mg 1dd worden toegevoegd. Dit is een 5- α reductaseremmer die de omzetting van testosteron naar DHT vermindert. Van belang is hierbij de mogelijke seksuele bijwerkingen te vermelden (verminderd libido, erectiele dysfunctie, verminderde vruchtbaarheid), waarbij deze bijwerkingen over het algemeen altijd verdwijnen na het staken van de behandeling. Als finasteride onvoldoende effectief is, valt te overwegen om te switchen naar dutasteride

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam. Lid domeingroep Haar en nagels.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk en Erasmus MC, Rotterdam.

Voorzitter domeingroep Haar en nagels.



Figuur 1. Trichoscopisch beeld bij alopecia androgenetica en female pattern hair loss met >20% van de haren met een dunnere diameter ten opzichte van een referentiehaar met normale dikte (ster), lonely hairs (blauwe pijlen), geminiaturiseerde haren (witte pijlen) en lege ostia (rode pijlen).

0,5mg 1dd, een potentere 5-alpha reductase remmer met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. [3] Naast bovenstaande behandelingen kan frequent gebruik van ketoconazol shampoo, ook in de afwezigheid van seborrhoïsche dermatitis op de scalp, een gunstig effect hebben als additief in verband met de anti-androgene werking en vermindering van eventuele inflammatie. [4] Bij verder gevorderde stadia van alopecia androgenetica kan een haartransplantatie overwogen worden waarbij bovengenoemde behandelingen een complementaire rol kunnen hebben.

Female pattern hair loss

Ook bij female pattern hair loss is de hoeksteen van de behandeling minoxidil 5% schuim 1-2dd, eventueel in combinatie met ketoconazol shampoo (zie onder alopecia androgenetica). Geef tevens uitleg over de kans op hypertrichose in het gelaat als mogelijke bijwerking. Indien minoxidil onvoldoende effectief is of bij hyperandrogenisme en/of een verder gevorderd stadium van haarverlies kan men een systemisch antiandrogeen toevoegen waarbij spironolacton de voorkeur heeft boven cyproteronacetaat in verband met het ongunstiger bijwerkingenprofiel van cyproteronacetaat, waaronder zeldzame (multipole) meningeomen (0,01%-0,1%). Hierbij kan gestart worden met een dosering van 25mg 2dd die afhankelijk van de bijwerkingen na 2 weken opgehoogd kan worden naar 50mg 2dd. Van belang is om tijdens deze opbouwfase frequent de bloeddruk, nierfunctie en het serum kalium te

controleren. Antiandrogene middelen zijn effectiever in geval van hyperandrogenisme. [5] Let verder op dat zowel topicale minoxidil als systemische medicatie niet tijdens de zwangerschap gecontinueerd kunnen worden. Een haartransplantatie is bij verder gevorderde stadia vaak minder goed mogelijk in verband met diffuser haarverlies en hierdoor een minder geschikte donorsite. Attendeer patiënten in dit geval op de mogelijkheid en gedeeltelijke vergoeding van een haarwerkje.

LITERATUUR

1. Tellez-Segura R. Involvement of mechanical stress in androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2015 Jul-Sep; 7(3):95-9.
2. Garza LA, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med*. 2012 Mar; 4(126):126-34.
3. Lee S, et al. Adverse sexual effects of treatment with finasteride or dutasteride for male androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2019 Jan; 99(1):12-7.
4. Pièrard-Franchimont C, et al. Ketoconazole shampoo: Effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology*. 1998; 196(4):474-7.
5. Brough KR, Togerson RR. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Mar; 3(1): 53-57.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan van Dongen

E-mail: t.vandongen@erasmusmc.nl



Intervalverlenging bij omalizumab behandeling van patiënten met chronische urticaria

M.A.J. Meertens¹, M. Alizadeh Aghdam², R.H. Pieterse³, P.A. Kentie⁴, F. Rijken⁵, A.C. Knulst⁵, H. Röckmann⁵

Deze studie bevat een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met onderliggende actieve ziekte. De resultaten van deze studie zijn in 2020 in *JACI in practice* gepubliceerd. We presenteren hier een samenvatting van de meest belangrijke data voor Nederlandse collega's.

INLEIDING

Patiënten met de diagnose chronisch spontane urticaria (CSU) kunnen volgens de meest recente richtlijn klachten vertonen van urticaria, angio-oedeem (AO) of een combinatie. Als de symptomen langer dan 6 weken bestaan, is er sprake van chronische urticaria (CU). CU kan door fysische triggers zoals koude, warmte, druk, water of inspanning worden geïnduceerd; dit noemen we chronisch induceerbare urticaria (CINDU). Bij CSU treden de klachten spontaan op zonder fysische trigger. [1]

De eerste stap in de behandeling van CSU bestaat uit tweede generatie, niet-sederende antihistaminica, die volgens de richtlijnen tot de viervoudige standaarddosering gegeven kunnen worden. [1,2] De ziekteactiviteit en het effect van behandeling worden gemeten via gevalideerde scorelijsten, namelijk de Urticaria Control Test (UCT), Urticaria Activiteit Score per 7 dagen (UAS7) en Angio-oedeem Activiteit Score (AAS). [2-4] Als behandeling met viermaal daags antihistaminica niet voldoende effectief is, kan als add-on therapie gestart worden met omalizumab, een monoklonaal antilichaam tegen IgE. [1,7] De aanbevolen dosering van omalizumab is 300mg per 4 weken. In de praktijk past men de dosering of de intervallen vaak aan, waarbij intervallen worden verkort bij patiënten die onvoldoende effect ervaren en verlengd bij patiënten met een goede respons op de behandeling en goede ziektecontrole. [5,6] Er zijn echter nog geen duidelijke protocollen over het aanpassen van dit interval bij patiënten met een goede respons. Omalizumab is een duur geneesmiddel en met het verlengen van intervallen zouden de kosten kunnen worden gereduceerd vanwege een lager aantal giften en minder ziekenhuisbezoeken.

In een aantal retrospectieve studies met een klein aantal patiënten (n=7-20) is intervalverlenging bij patiënten met een actieve ziekte onderzocht. [8-11] Deze studies suggereren dat intervalverlenging bij de meerderheid van de patiënten mogelijk is, dan wel dat behandeling uiteindelijk gestopt kan worden bij afwezigheid van ziekteactiviteit. [9] Het mediane interval in de studie van Montjoye et al. (2018) was 6,8 weken. [8] Naast het kleine aantal patiënten is er maar beperkte informatie beschikbaar over het verlengen van behandelintervallen bij patiënten met een actieve ziekte, waarbij het niet mogelijk is om behandeling te beëindigen. [4,8] Derhalve was onze doelstelling te onderzoeken wat het maximale effectieve omalizumab behandelinterval is in een grote populatie patiënten met CU bij wie het vanwege actieve ziekte niet mogelijk is om omalizumab volledig te staken.

METHODEN

We includeerden alle patiënten van het Universitair Medisch Centrum Utrecht met chronische urticaria behandeld met omalizumab in de periode februari 2012 tot oktober 2019. Patiëntgegevens werden verzameld uit de elektronische medische dossiers. Het onderzoek werd goedgekeurd en beoordeeld als niet-WMO plichtig door de Medisch Ethische Commissie (WAG/mb/18/028735).

De patiënten werden volgens de internationale en Nederlandse richtlijnen initieel behandeld met 300mg omalizumab per 4 weken. [1,6] De ziekteactiviteit werd gemeten via de UCT, UAS7 en AAS-vragenlijsten. Goede ziektecontrole werd beschouwd als UAS7 ≤ 6 of UCT ≥ 12. Matige tot ernstige ziekteactiviteit

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³ Student, Universiteit Utrecht, Utrecht

⁴ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

werd gedefinieerd als $UAS7 \geq 16$, $UCT < 12$ of $AAS \geq 25$. [2-4] Volgens het UMCU-behandelprotocol, gebaseerd op internationale richtlijnen, werd bij goede ziektecontrole het behandelinterval na 6 giften omalizumab verlengd door na iedere gift het interval te verlengen met een week. [6] Behandeling met omalizumab eindigde bij een goede ziektecontrole na een behandelinterval van 8 weken. In individuele gevallen was het noodzakelijk om omalizumab behandeling met intervallen langer dan 8 weken voort te zetten. Bij het ontwikkelen van klachten tijdens een verlengd behandelinterval werd het interval verkort naar het laatste klachtenvrije interval.

Om het risico op bias vanwege een korte behandelperiode te verkleinen, werden patiënten met een behandelperiode van 16 maanden of korter (ST groep) geëxcludeerd van de analyses. Hierdoor hebben patiënten ten minste de minimale behandelperiode van 12,5 maanden en een follow-up periode van 2 maal 8 weken (*steady-state*) doorlopen.

Steady state interval

Om het maximale effectieve omalizumab interval per patiënt te bepalen, werd het steady-state interval vastgesteld. Dit werd gedefinieerd als het langste behandelinterval met goede ziektecontrole ($UCT \geq 12$ of $UAS7 \leq 6$) gedurende tenminste 2 achtereenvolgende giften. Dit interval mocht eenmalig worden onderbroken door een langer onsuccesvol interval als de patiënt daarna terugkeerde naar een klachtenvrij *steady-state interval*.

Studiepopulatie

De studiepopulatie werd ingedeeld in vier groepen:

1. Patiënten waarbij omalizumab werd beëindigd vanwege goede respons (Good response, GR-stop).
2. Patiënten waarbij omalizumab aanvankelijk werd beëindigd vanwege goede respons, maar later herstart vanwege een terugval (Good response, restart, GR-RS).
3. Patiënten met continue omalizumab behandeling (Continuous treatment, CT).
4. Patiënten waarbij omalizumab werd beëindigd vanwege slechte respons (Poor response, PR).

Voor de GR-RS groep werden behandelperiodes gedifferentieerd in een eerste behandelperiode vooraf aan discontinuatie

van omalizumab (GR-RS1), en een tweede behandelperiode na herstart met omalizumab (GR-RS2).

In de GR-stop en de GR-RS1 groep werd omalizumab behandeling beëindigd vanwege afwezigheid van ziekteactiviteit. In de GR-RS2 en CT-groep was het voor patiënten nodig om de behandeling te herstarten, of niet mogelijk om omalizumab behandeling te beëindigen vanwege onderliggende actieve ziekte. Met de term 'onderliggende actieve ziekte' wordt een status aangegeven waarbij de symptomen onderdrukt worden door behandeling, maar de ziekte zelf nog aanwezig is. In dit artikel zal dit verder benoemd worden als 'actieve ziekte'.

Statistische analyse

De verschillen in ziekteactiviteit scores werden geanalyseerd via een *Wilcoxon matched-pairs signed rank test*. De subgroepen werden met elkaar vergeleken via een chi-kwadraat toets en Mann-Whitney U test.

RESULTATEN

Er werden 238 patiënten die zijn behandeld met omalizumab tussen februari 2012 en oktober 2019 geselecteerd, waarvan 132 patiënten werden geïncludeerd:

1. 38 patiënten (29%) in de GR-stop groep;
2. 26 patiënten (20%) in de GR-RS groep;
3. 58 patiënten (48%) in de CT groep;
4. 10 patiënten (4%) in de PR groep;

Van de 238 geselecteerde patiënten werden 106 patiënten vanwege een behandelduur of follow-up van minder dan 16 maanden geëxcludeerd.

Patiëntkarakteristieken

De populatie ($n=132$) bestond uit overwegend vrouwelijke patiënten (72%) en de mediane leeftijd van de gehele populatie was 41,5 jaar. Het merendeel van de patiënten had de hoofddiagnose CSU (81%). Omalizumab behandeling werd gestart na een mediaan van 3,0 jaar na start van CU symptomen. Er waren geen significante verschillen in de baseline karakteristieken (tabel 1) tussen de verschillende groepen.

De ziekteactiviteit van de geanalyseerde populatie (GR-stop, GR-RS1, CT en PR) toonde een significante verbetering tijdens

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Totaal n=132	GR-stop n=38	GR-RS1 n=26	CT n=58	PR n=10
Vrouw	95(72%)	31(82%)	16(62%)	43(74%)	5(50%)
Leeftijd ^a	41.5(14.6)	40.0(15.3)	45.2(16.3)	42.1(12.4)	36.2(18.3)
Ziekte duur ^b	3.0(1-7)	2.50(1-7)	3.00(1-8)	3.20(2-7)	1.88(1-6)
Hoofddiagnose^c					
CSU-galbulten	107(81%)	35(92%)	22(85%)	43(74%)	7(70%)
CSU-AO	18(14%)	1(3%)	4(15%)	11(19%)	2(20%)
CindU	7(5%)	2(5%)	0(0%)	4(7%)	1(10%)

a. Leeftijd bij start behandeling, mediaan ($\pm SD$) in jaren; b. Ziekte duur in jaren voor start omalizumab, mediaan (IQR 25-75). c. Hoofddiagnose geeft aan welke vorm van CU er op de voorgrond staat. Het kan voorkomen dat patiënten een combinatie van verschillende soorten CU hebben.

Tabel 2. Percentage patiënten die een specifiek (of langer) steady-state interval hebben bereikt

	Geanalyseerd n=132	Actieve ziekte n=84	GR-RS2 n=26	CT n=58
3 weken of langer	121(92%)	76(91%)	19(73%)	57(98%)
4 weken of langer	119(90%)	74(88%)	19(73%)	55(95%)
5 weken of langer	108(82%)	63(75%)	19(73%)	44(76%)
6 weken of langer	96(73%)	50(60%)	18(69%)	32(55%)
7 weken of langer	87(66%)	38(45%)	15(58%)	23(40%)
8 weken of langer	75(57%)	21(25%)	10(39%)	11(19%)
9 weken of langer	68(52%)	10(12%)	6(23%)	4(7%)
10 weken of langer	68(52%)	9(11%)	5(19%)	4(7%)
11 weken of langer	66(50%)	5(6%)	3(12%)	2(3%)
12 weken of langer	65(49%)	3(4%)	2(8%)	1(2%)
Niet vastgesteld	1(1%)	8(10%)	7(27%) ^a	1(2%) ^b

De GR-stop en GR-RS1 groep zijn niet apart weer-gegeven in deze tabel aangezien al deze patiënten een steady-state interval van 12 weken of langer hebben bereikt (100%). De PR groep is niet weer-gegeven in deze tabel omdat er bij deze patiënten geen steady-state interval bereikt kon worden. Geanalyseerde populatie = GR-stop, GR-RS1, CT, PR groepen. Actieve ziekte = combinatie van GR-RS2 en CT groep. Met actieve ziekte wordt hier een status aangegeven waarbij de symptomen onderdrukt worden door behandeling, maar waarbij de ziekte zelf nog aanwezig is.

^a Vanwege korte behandelduur in de tweede behan-delepisode.

^b Vanwege onduidelijkheid in activiteitscores.

behandeling. De UAS7 scores verbeterden van een mediane score van 27 punten bij baseline naar 0 punten bij het einde van de behandeling of bij data lock ($p < 0,001$). De UCT scores verbeterden van een mediane score van 4 naar 16 punten ($p < 0,001$) en de AAS scores verbeterden van een mediane score van 23 naar 0 punten ($p = 0,07$).

Steady-state interval

Het mediane *steady-state interval* van patiënten met een actieve ziekte (GR-RS2 en CT) was 7 weken (IQR 5-8). Het mediane *steady-state interval* was langer bij patiënten die waren gestopt en herstart, vergeleken met patiënten met continue behandeling, respectievelijk 8 en 6 weken (GR-RS2 vs. CT, $p < 0,001$). Daarnaast werd er in 60% van de patiënten met actieve ziekte een steady-state interval bereikt van 6 weken of langer, en bij 25% een *steady-state interval* van 8 weken of langer. Slechts bij 25% van de patiënten was het niet mogelijk om het interval te verlengen (tabel 2). Patiënten die waren gestopt en herstart, bereikten significant eerder hun steady-state interval dan patiënten met continue behandeling ($p < 0,001$). Verder zagen wij dat bij patiënten met herstart (GR-RS2) het percentage dat een steady-state interval van 8 weken of langer kon bereiken groter was (39%) dan bij patiënten met continue behandeling (19%, $p = 0,005$, tabel 2).

Bij 73% van de patiënten die voor de eerste keer gestart waren met omalizumab (GR-stop, GR-RS1, CT en PR) kon een steady-state interval van 6 weken of langer worden bereikt, en bij 57% een *steady-state interval* van 8 weken of langer. Slechts bij 18% van deze patiënten was het niet mogelijk om het interval te verlengen (tabel 2).

Patiënten met een vroege goede klinische respons op omalizumab behandeling (UCT $\geq$ 12 binnen een maand) hadden meer kans op het bereiken van een steady-state interval van 6 weken of langer vergeleken met patiënten met een late respons (87% versus 70%, $p = 0,023$).

DISCUSSIE

Succesvolle implementatie van intervalverlenging bij omalizumab behandeling van patiënten met CU is eerder beschreven in meerdere onderzoeken met kleine patiëntenaantallen. [8-11] Echter zijn gedetailleerde data over aangepaste omalizumab behandelintervallen in patiënten met actieve ziekte beperkt. Twee eerdere studies toonden aan dat behandelintervallen konden worden verlengd tot ten minste 6 weken in respectievelijk 80% ($n=20$) [11] en 43% ($n=7$) [9,10] van de patiënten met actieve ziekte. Uysal et al. (2014) toonden aan dat 30% van de patiënten kon worden behandeld met een 8 weken interval [11], wat vergelijkbaar is met onze data van 25% patiënten met actieve ziekte met een interval van 8 weken of langer.

Dit is de eerste studie met een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met actieve ziekte. Bij 75% van de patiënten met actieve ziekte zijn de behandelintervallen succesvol verlengd: bij 60% naar 6 weken of langer en bij 25% naar 8 weken of langer. Onze data bevestigen in een grote populatie de resultaten van eerdere studies [9,10,12] dat er eenvoudig en effectief gebruik kan worden gemaakt van protocollaire intervalverlenging op patiënt-niveau, met behoud van adequate ziektecontrole.

Intervalverlenging heeft ook een gunstige invloed op de kosten van de behandeling. Door intervalverlenging neemt het aantal giften van omalizumab af. Daarnaast kan dit ook zorgen voor een afname in ziekenhuisbezoeken en reistijd.

CONCLUSIE EN AANBEVELING

De doelstelling van ons onderzoek was in een grote populatie te onderzoeken wat het maximale omalizumab behandelinterval is bij patiënten met CU, met behoud van goede ziektecontrole. Bij 73% van de geanalyseerde patiënten kon intervalverlenging worden bereikt met een *steady-state interval* van 6 weken of langer. Slechts 18% van de patiënten met

respons op behandeling was niet in staat om het interval voorbij 4 weken te verlengen. Onze resultaten toonden daarnaast aan dat intervalverlenging het meest succesvol was bij patiënten met een vroege klinische respons en bij patiënten die zijn herstart met omalizumab na eerdere beëindiging van de behandeling.

Door gebruik te maken van protocollaire verlenging van intervallen kan dit eenvoudig worden geïmplementeerd in het zorgproces. De behandeling wordt inzichtelijker voor de patiënt, doordat er een eindpunt wordt aangehouden, namelijk beëindiging van de behandeling met omalizumab bij een *steady-state interval* van 8 weken. Daarnaast is onze ervaring

dat het benoemen van de data van het onderzoek kan zorgen voor een toenemend vertrouwen van de patiënt in intervalverlenging. Men dient wel rekening te houden met dat iedere intervalverlenging per individuele situatie moet worden bekeken. Bij sommige patiënten kan omalizumab niet definitief worden gestaakt na 8 weken, maar dient dit te worden gecontinueerd, waarbij het interval in de praktijk varieert van 9-12 weken.

Kortom, intervalverlenging is een waardevolle toevoeging aan de behandeling met omalizumab, en dit kan bij een merendeel van de patiënten met CU succesvol worden uitgevoerd.

AANDACHTSPUNTEN

- Patiënten met chronisch spontane urticaria (CSU) waarbij omalizumab geïndiceerd is, worden initieel behandeld met 300mg, met een interval van 4 weken. Intervalverlenging bij omalizumab lijkt gunstig en effectief. Echter, hierover zijn maar beperkte data beschikbaar.
- Deze studie bevat een gedetailleerde analyse van omalizumab behandelintervallen in een grote populatie met onderliggende actieve ziekte.
- In onze studie werd er bij 75% van de patiënten (96/132) een *steady-state interval* van 6 weken of langer bereikt.
- Iedere intervalverlenging vereist een individuele beoordeling.
- Kortom, intervalverlenging is een waardevolle toevoeging

aan succesvolle behandeling met omalizumab, dit kan bij een merendeel van de patiënten met CU succesvol worden uitgevoerd.

TREFWOORDEN

chronische urticaria - omalizumab - intervalverlenging - gepersonaliseerde behandeling

KEYWORDS

chronic urticaria - omalizumab - intervals - personalized treatment

BELANGENVERSTRENGELING

Geen financiële belangenverstrengelingen.

LITERATUUR

1. Zuberbier TAW, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(5).
2. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
3. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
4. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. 2014. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(5):1365-72.1372.e1-6.
5. Alizadeh Aghdam M, van den Broek F, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1426-1427.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.018. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678293.
6. Urgert MC. Multidisciplinaire evidence based richtlijn chronische spontane urticaria. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2016;26(1):6.
7. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):527-30.
8. de Montjoye L, Herman A, Dumoutier L, Lambert M, Tromme I, Baeck M. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A real-life experience of dose and intervals adjustments in Belgium. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):620-2.
9. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):168-73.
10. Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Bilo MB, Antonicelli L. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: patient-tailored tapering or planned discontinuation? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):147-8.
11. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindeslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):914-5 e2.
12. Niemeyer-van der Kolk T, van Maaren MS, van Doorn MBA. Personalized omalizumab treatment improves clinical benefit in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(6):1992-4.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl



Verdenking op allergische reactie op COVID-19 vaccinatie: praktische overwegingen

M.A.J. Meertens¹, A. Versluis², A.C. Knulst³, H. Röckmann³

Momenteel wordt er in de strijd tegen COVID-19 wereldwijd massaal gevaccineerd, ook in Nederland. Deze massale vaccinatie brengt ook vragen met zich mee over mogelijke allergische reacties die op kunnen treden. In dit artikel geven we een beknopt overzicht van de huidige beschikbare data over allergische reacties op COVID-19 vaccins. Daarnaast geven we een advies voor de dagelijkse praktijk.

Sinds de start van de massale COVID-19 vaccinaties in januari 2021 zijn er over de hele wereld meerdere meldingen gedaan over ernstige allergische reacties op de vaccinatie. Klachten die kunnen optreden bij een allergische reactie zijn onder andere uitgebreide urticaria, angio-oedeem, gegeneraliseerde jeuk, kortademigheid, en bloeddrukdalend/wegraken. Bij een ernstige systemische allergische reactie, ofwel anafylaxie, treden er binnen minuten tot enkele uren levensgevaarlijke symptomen op zoals glottisoedeem, respiratoire insufficiëntie en/of circulatoire collaps. [1, 2] Deze ernstige allergische reacties op een vaccinatie zijn echter zeldzaam. De incidentie van ernstige, acute allergische reacties op een vaccinatie in het algemeen varieert tussen 1:100.000 tot 1:1 miljoen, afhankelijk van het vaccin en de bestudeerde populatie. [3] Kort na introductie van de eerste COVID-19 vaccins zijn er tussen 14 en 23 december 2020 in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk 21 gevallen van anafylaxie gemeld na toediening van de 1.893.360 eerste doses van het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin. Dit komt overeen met 11,1 gevallen per 1 miljoen doses. [4] Bij het Moderna COVID-19 vaccin werden er tussen 21 december 2020 en 10 januari 2021 10 gevallen van anafylaxie gemeld na toediening van de 4.041.396 eerste doses, overeenkomend met 2,5 gevallen per 1 miljoen doses. [4]

Een reactie op een vaccin kan worden veroorzaakt door het vaccin zelf, door de hulpstoffen, of door het oplosmiddel. [3] Een allergische reactie op een actief ingrediënt is echter zeldzaam. Als er een allergische reactie plaatsvindt, wordt deze meestal veroorzaakt door hulpstoffen. Hulpstoffen in de COVID-19 vaccins zijn onder andere polyethyleen glycol-2000 (PEG-2000), Polysorbaat 80 en trometamol. Dit zijn momenteel de enige hulpstoffen met een erkend, echter zeldzaam, allergeen potentieel. [5] PEG's met verschillende ketenlengtes

worden gebruikt als hulpstoffen in onder andere geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en cosmetica. De COVID-19 vaccins van Pfizer-BioNTech en Moderna bevatten beide PEG-2000, de vaccins van AstraZeneca en Janssen bevatten PEG-derivaat polysorbaat 80 en het Moderna vaccin bevat trometamol (tabel 1). [6] Recent heeft een onderzoeksgroep van het Verenigd Koninkrijk een PEG-allergie aangetoond in een van de eerste gevallen van ernstige allergische reactie op het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin. [7] Derhalve wordt een PEG-allergie gezien als een contra-indicatie voor vaccinatie. Echter is sensibilisatie voor PEG zeer zeldzaam en lastig om te testen in verband met de beperkte beschikbaarheid van PEG-2000 en de nog onbekende voorspellende waarde van de huidtesten met alternatieve PEG derivaten. [5,9] Hoewel er kruisreactiviteit mogelijk is tussen PEG en polysorbaat 80 allergie, wordt een PEG-allergie niet gezien als een contra-indicatie voor een polysorbaat 80-houdend vaccin. Bij deze patiënten kan er onder extra toezicht vaccinatie plaatsvinden. Dit geldt ook andersom, bij een polysorbaat 80 is een polysorbaat 80-houdend vaccin gecontra-indiceerd, maar een PEG-houdend vaccin niet. [9]

PRAKTISCHE OVERWEGINGEN

Naar aanleiding van de vragen over het aantal reacties deed het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verder onderzoek naar een mogelijk risicoprofiel voor het ontwikkelen van een allergische reactie op COVID-19 vaccins. Belangrijk is dat er, hoewel zeldzaam, bij elke patiënt een reactie op kan treden, ongeacht het profiel van de patiënt, waardoor men standaard een observatie van 15 minuten adviseert. Echter kan men wel een inschatting maken of er een verhoogd risico aanwezig is. [10,11] Hieronder geven wij een overzicht van mogelijke situaties waarin men een risicobeoordeling kan overwegen.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Adviezen hieromtrent verschillen per land en worden vaak aangepast naarmate de ervaring toeneemt en meer data verschijnen.

ALLERGISCHE REACTIE IN VOORGESCHIEDENIS

Het EMA heeft geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn dat patiënten met een inhalatie-, voedsel-, insectengif-allergie, mastocytose of een medicijnenallergie zonder anafylaxie in de voorgeschiedenis een verhoogd risico hebben op een allergische reactie op COVID-19 vaccinatie. Ook de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) adviseert dat patiënten met dergelijke allergieën het COVID-19 vaccin mogen krijgen. [12,13] Vaccinatie van deze patiënten kan veilig plaatsvinden in een reguliere setting. [9,14] Gebaseerd op de huidige beschikbare informatie is er wel een verhoogd risico op een ernstige allergische reactie op COVID-19 vaccinatie bij patiënten die een (verdenking op) allergie hebben voor een van de bestanddelen van het vaccin. Voor deze patiënten wordt er aangeraden om deze vooraf aan de eerste vaccinatie door te verwijzen naar een allergiespecialist voor een risicobeoordeling. [15-17] Deze risicobeoordeling is ook zinvol bij patiënten met een eerdere ernstige allergische reactie (passend bij anafylaxie) op meerdere geneesmiddelen of vaccinaties. [18] Bij deze patiënten zal er via de anamnese, zo nodig aangevuld met huidtesten, een inschatting worden gemaakt van het risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie. Aan de hand van deze beoordeling kan men zich een oordeel vormen of en hoe vaccinatie zou kunnen plaatsvinden en zo ja, met welk vaccin.

REACTIE OP EERSTE COVID-19 VACCINATIE

Indien een patiënt klachten heeft gehad na de eerste COVID-19 vaccinatie is het van groot belang om duidelijk onderscheid te maken in het type en de ernst van de klachten (bijwerkingen versus stress/vasovagale reactie versus mogelijk allergische symptomen). Klachten van hoofdpijn, koorts, spierpijn, een lokale reactie en milde gastro-intestinale symptomen wijzen op milde bijwerkingen. Als een patiënt deze klachten ervaart na het toedienen van de eerste dosis, kan deze de tweede vaccinatie veilig in dezelfde setting (vaak GGD) krijgen. Klachten van uitgebreide urticaria, angio-oedeem, gegeneraliseerde jeuk, kortademigheid, en bloeddrukdaling/wegraken die optreden binnen een uur na vaccinatie wijzen op een allergische reactie. Gebaseerd op de huidige beschikbare informatie is er bij patiënten met een ernstige allergische reactie op de eerste dosis van het vaccin een verhoogd risico op een ernstige allergische reactie op de tweede COVID-19 vaccinatie. [15-17] Het advies is om deze patiënten te verwijzen naar de allergiespecialist voor een risicobeoordeling en advies ten aanzien van een eventuele tweede vaccinatie. Afhankelijk van de opgetreden reactie kan er ook bij deze patiënten worden besloten om vaccinatie onder toezicht te laten plaatsvinden, of om eerst huidtesten met het vaccin zelf en de relevante hulpstoffen uit te voeren voorafgaande aan het besluit over de tweede vaccinatie. Als er een zeer ernstige reactie is opgetreden, kan worden besloten om geen tweede vaccinatie te laten toedienen, of te vaccineren met een ander type vaccin.

Tabel 1*. Bestanddelen van het Pfizer-BioNTech vaccin, Moderna vaccin, AstraZeneca vaccin en Janssen vaccin.

Vaccin	Bestanddelen
Pfizer-BioNTech	• mRNA (30 µg) • Lipiden - (4-hydroxybutyl)azanediylbis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) - 2[(polyethyleen glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine - Cholesterol • Kaliumchloride • Kaliumdiwaterstoffosfaat 0-water • Dinatriumwaterstoffosfaat 2-water • Natriumchloride • Saccharose • Water voor injectie
Moderna	• mRNA (100 µg) • Lipiden - 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 - Cholesterol - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-Phosphocholine [DSPC] • Trometamol en trometamolhydrochloride • Azijnzuur • Natriumacetaat 3-water • Saccharose • Water voor injectie
AstraZeneca	• Recombinant ChAdOx1-S, geproduceerd in HEK 293 cellen • L-histidine • L-histidinemonohydrochloride 1-water • Magnesiumchloride 6-water • Dinatriumedetaat 2-water • Natriumchloride • Polysorbaat 80 • Ethanol • Saccharose • Water voor injecties
Janssen	• Recombinant Ad26.COVS-2 • Hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD) • Citroenzuur 1-water • Ethanol • Trinatriumcitraat 2-water • Zoutzuur • Polysorbaat-80 • Natriumchloride • Natriumhydroxide • Water voor injecties.

* Deze tabel bevat informatie uit de productinformatie van de vaccins van het CBG. [6]

VERWIJZING NAAR ALLERGOLOOG

Een aantal centra gespecialiseerd in geneesmiddelenallergie heeft de mogelijkheid om huidtesten met het betreffende vaccin uit te voeren en te vaccineren. Deze centra maakten afspraken met het RIVM om vaccins beschikbaar te stellen voor deze doeleinden. Op dit moment betreft dit het UMC Utrecht, UMC Maastricht, UMC Groningen, Erasmus MC, Elisabeth Ziekenhuis Tilburg en het Rijnstate Ziekenhuis. Hierbij wordt er rekening gehouden met een zo effectief mogelijke inzet van vaccins.

Na doorverwijzing zal er door de betreffende arts een risicobeoordeling plaatsvinden. Indien er een laag of geen verhoogd risico is op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie kan de patiënt worden terugverwezen met het advies om

de tweede vaccinatie in reguliere setting bij de GGD te laten gebeuren, eventueel met een verlengde observatie van 30 minuten. Bij een verhoogd risico zullen eventuele huidtesten en de vaccinatie (*full dose* of in twee stappen) onder strikt toezicht plaatsvinden in het centrum.

Op dit moment wordt er met het RIVM afgestemd of het mogelijk is vaccins breder beschikbaar te stellen en meer centra te betrekken bij deze zorg.

ERVARINGEN IN HET UMC UTRECHT

Sinds de beschikbaarstelling van COVID-19 vaccins aan een beperkt aantal ziekenhuizen zijn in het UMCU circa 120 patiënten vanuit de regio Utrecht beoordeeld. Een groot deel van hen (ongeveer 75%) kreeg het advies zich bij de GGD te laten vaccineren met de eerste dan wel tweede vaccinatie. Circa 30 patiënten met een zeer divers risicoprofiel werden in het UMCU gevaccineerd waarbij er geen allergische klachten werden geobserveerd, op enkele uitzonderingen na. Bij een groot deel van de patiënten leek angst een grote rol te spelen, waarbij ook exacerbatie van onderliggend astma werd gezien. Een

patiënt ontwikkelde mild angio-oedeem van de bovenlip na de tweede vaccinatie met het COVID-19 vaccin van Moderna, net zoals bij de eerste vaccinatie. Een patiënt met ernstige anafylaxie na de eerste vaccinatie met het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin, liet bij huidtesten uitgebreide positieve reacties zien op PEG en polysorbaat 80. Hierbij werd afgezien van een tweede vaccinatie.

CONCLUSIE

Allergische reacties op COVID-19 vaccins zijn zeldzaam. Bij patiënten met een ernstige allergische reactie op injecteerbare geneesmiddelen, vaccinaties of op een van de bestanddelen van de COVID-19 vaccins in de voorgeschiedenis en bij patiënten met een suggestieve allergische reactie op de eerste COVID-19 vaccinatie is er de mogelijkheid om de patiënt te verwijzen naar een van de specialistische centra. Daar zal er verdere beoordeling plaatsvinden van het risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie en van de mogelijkheid om de vaccinatie met eventuele aanpassingen en onder bewaking toch te laten plaatsvinden.

LEERPUNTEN

- De massale vaccinatie tegen COVID-19 brengt vragen met zich mee over allergische reacties op de vaccins.
- Ernstige allergische reacties op COVID-19 vaccinaties zijn zeldzaam; er zijn slechts enkele gevallen van anafylaxie gemeld na de wereldwijde introductie van de eerste COVID-19 vaccins.
- Patiënten met een inhalatie-, voedsel-, insectengif-allergie, mastocytose of een medicijnenallergie zonder anafylaxie hebben geen verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie.
- Patiënten met een bewezen ernstige allergische reactie op een specifiek geneesmiddel in de voorgeschiedenis hebben geen verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie.
- Patiënten met een suggestieve anamnese voor een allergische reactie op de eerste COVID-19 vaccinatie hebben een mogelijk verhoogd risico op een allergische reactie op een volgende COVID-19 vaccinatie. Bij deze patiënten is een beoordeling zinvol door een allergiespecialist.

- Patiënten met anafylactische reacties na eerdere vaccinaties, onbegrepen anafylactische reacties na verschillende geneesmiddelen of PEG-houdende geneesmiddelen hebben een mogelijk verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie. Bij deze patiënten is een risicobeoordeling zinvol.
- Het advies is om patiënten bij wie een risicobeoordeling nodig is te verwijzen naar een allergiespecialist. Daar zal er een verdere beoordeling plaatsvinden van de noodzaak van aanvullende diagnostiek met huidtesten en de mogelijkheid om de vaccinatie met eventuele aanpassingen toch te laten plaatsvinden.

TREFWOORDEN

COVID-19 vaccinatie - allergische reactie - risicoprofiel

KEYWORDS

COVID-19 vaccination - allergic reaction - risk profile

REFERENTIES

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045.
2. Simons FER. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2,Supplement 2):S161-S181.
3. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 868-78.
4. CDC COVID-19 Response Team (January 2021). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020 – January 10, 2021" (PDF). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 70 (4): 125-29. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1.
5. Garvey LH, Nasser S. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*. 2021 Mar;126(3):e106-e108. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.020. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33386124; PMCID: PMC7834677.
6. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Nederlandstalige productinformatie vaccins tegen COVID-19. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:Po_DOMAIN,Po_LANG:H,NL. Bezocht op 08-07-2021.

7. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jun;51(6):861-863. doi: 10.1111/cea.13874. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33825239; PMCID: PMC8251011.
8. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 Jun;76(6):1629-1639. doi: 10.1111/all.14739. PMID: 33452689; PMCID: PMC8013422.
9. Allergy & Asthma Care of Fairfield County. Updated guidance on risk of allergic reactions to COVID-19 vaccines. <https://www.allergyandasthma.org/2021/04/updated-guidance-on-risk-of-allergic-reactions-to-covid-19-vaccines.html>. Bezocht op: 29-06-2021.
10. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(1):83.
11. Greenberger PA. Most children and adolescents will survive an episode of severe anaphylaxis, but we need to be better at prevention, risk reduction, and early treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(7):2250-1.
12. NVvAKI. De Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) adviseert dat patiënten met een ernstige of chronische allergie wel het Pfizer vaccin mogen krijgen. 11 december 2020.
13. Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines.
14. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1423-1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33388478; PMCID: PMC7948517.
15. European Medical Agency. EMA/660602/2020; EMEA/H/C/005735; 21.12.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>. Bezocht op: 29-06-2021.
16. World Health Organization. mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2. The 22nd of December 2020. Background document for the extraordinary meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) - the 5th of January 2021. Bezocht op: 29-06-2021.
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorisation (EUA) of the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (Covid-19). Bezocht op: 29-06-2021.
18. College of Allergy, Asthma, and Immunology. COVID-19 Vaccine FAQs: Getting Vaccinated and Contraindications. Updated May 19, 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: H.Rockmann@umcutrecht.nl



Eruptieve juveniele xanthogranulomen bij een gezonde baby

R.E.J. Roach¹, P.C. Clahsen², S. Badeloe³

Het juveniel xanthogranuloom is de meest voorkomende non-langerhanscelhistiocytose van de kinderleeftijd. Het presenteert zich doorgaans als een solitaire papel op het hoofd of de romp die binnen vijf jaar spontaan involueert. Wij presenteren hier een zeldzame casus van een zes maanden oude jongen met multipele juveniele xanthogranulomen.

CASUS

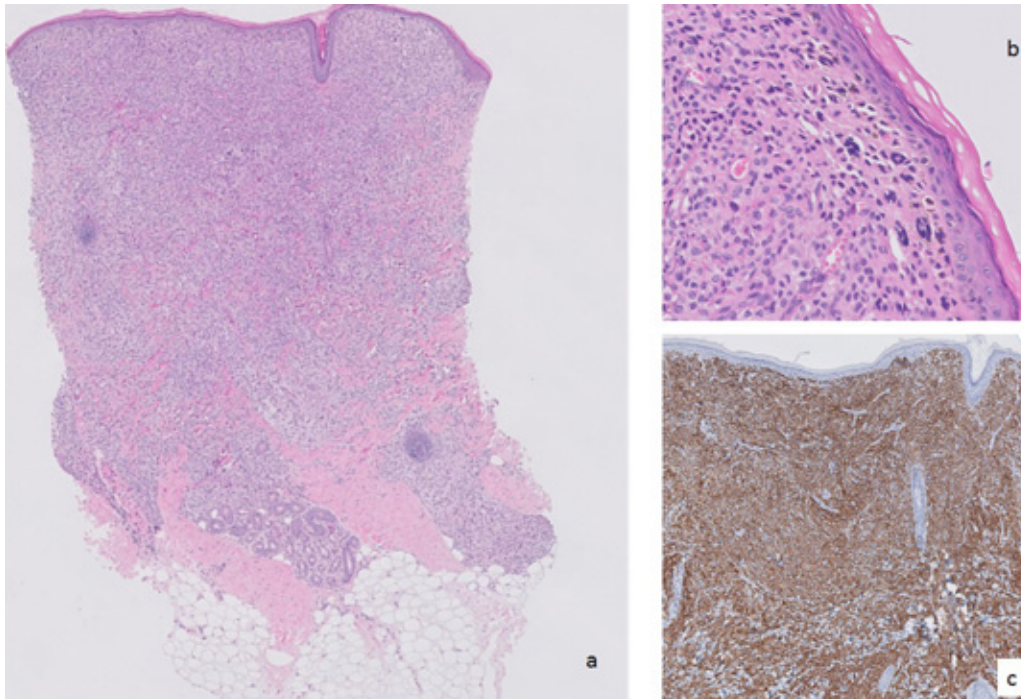
Een jongen van zes maanden oud met een blanco voor- en familiegeschiedenis werd verwezen naar de polikliniek dermatologie. Hij had sinds enkele maanden plusminus 100 uitbreidende, asymptomatische gelige tot oranje papels in zijn gelaat, op het hoofd en in mindere mate op de romp. De papels waren scherp begrensd, rond en voelden stevig aan (figuur 1). De rest van de huid toonde geen afwijkingen.

Op basis van het klinisch beeld werd primair gedacht aan juveniele xanthogranulomen. Vanwege het grote aantal afwijkingen dachten wij differentiaal diagnostisch ook nog aan een gegeneraliseerde eruptieve histiocytose, een langerhanscelhistiocytose, benigne cefale histiocytose, molluscen of pilomatrixomen. Voor de bespreking van een deel van deze differentiaal diagnose verwijzen wij naar een artikel van Lardinois et al. dat in 2018 in dit tijdschrift verscheen. [1]



Figuur 1: Multipele huidkleurige tot oranje, deels confluerende papels op het hoofd en de romp.

- ¹ Dermatoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; voorheen aios Dermatologie, LUMC, afdeling Huidziekten, Leiden
- ² Patholoog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag
- ³ Dermatoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag



figuur 2. a. Huidbiopsie met een normale epidermis waarin een dermale proliferatie van mononucleaire cellen wordt gezien. b. Mononucleaire cellen met ruim, slecht afgrensbbaar cytoplasma en ook enkele meerkernige reuscellen. c. Sterk positieve CD68 kleuring

Histologie

Een huidbiopsie werd afgenomen van het behaarde hoofd. Daarin werd een dermale proliferatie van mononucleaire cellen met ruim, slecht afgrensbbaar cytoplasma gezien en verspreid ook meerkernige reuscellen (figuur 2). De dermale celproliferatie toonde een zeer uitgebreide positieve aankleuring van CD68, zonder aankleuring van S100, melan-A of SOX10. Dit beeld is kenmerkend voor het juveniel xanthogranuloom.

BESPREKING

Juveniel xanthogranuloom is een zeldzame, benigne, non-langerhanscelhistiocytose van onbekende etiologie. [2,3] Het ziektebeeld presenteert zich al bij de geboorte of in het eerste levensjaar met een papel, plaque of nodus op het hoofd of op de romp. [2] Deze is aanvankelijk roodbruin en verkleurt na verloop van tijd geel tot oranje. Doorgaans ziet men spontane regressie binnen 1-5 jaar. De afwijkingen kunnen echter genezen met atrofie of anetodermie, of hyperpigmentatie achterlaten. [4] Juveniele xanthogranulomen worden vaker gezien bij jongens dan bij meisjes in een verhouding van 1,5:1. [3] In de meeste gevallen komen de afwijkingen solitair voor. Bij 4-10% van de patiënten is er, zoals bij onze patiënt, sprake van multiple huidafwijkingen. [4,5] Deze kinderen hebben een verhoogde kans op de ontwikkeling van de zeldzame oculaire of systemische varianten van juveniele xanthogranulomen. [2,5]

De oculaire variant wordt bij ongeveer 0,5% van alle patiënten gezien en is bijna altijd unilateraal. [3,6] Vanwege de kans op hyphema (een bloeding in de voorste oogkamer), glaucoom en verlies van gezichtsvermogen is het van belang om oculaire betrokkenheid te diagnosticeren. [6] Hiertoe kan men patiën-

ten met perioculaire afwijkingen en patiënten met multiple afwijkingen verwijzen naar de oogarts.

De incidentie van systemische klachten varieert in de literatuur van 1 tot 4%. In dit geval kunnen de lever, longen, milt, lymfeklieren, het skelet en het centrale zenuwstelsel zijn aangedaan. [2,5] Deze afwijkingen zijn meestal asymptomatisch en, net als de cutane variant, zelflimiterend. In de literatuur geeft men wisselende adviezen over of en wanneer screening op systemische betrokkenheid geïndiceerd is. Gezien de zeldzaamheid van deze klachten lijkt verwijzing naar de kinderarts echter alleen aan te bevelen bij kinderen met multiple cutane afwijkingen of onverklaarde systemische klachten.

Hoewel juveniele xanthogranulomen meestal geïsoleerd voorkomen, worden deze gezien bij 5-10% van patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1). [1] Bij NF1-patiënten jonger dan 1 jaar is de incidentie van juveniele xanthogranulomen zelfs 30%. [1,7] Om die reden is het goed om volledige huidinspectie te verrichten bij alle kinderen met een juveniel xanthogranuloom, met bijzondere aandacht voor de cutane kenmerken van NF1. In het verleden vermoedde men een associatie tussen multiple juveniele xanthogranulomen, NF1 en juveniele myelomonocytaire leukemie. [3,8] Recente literatuur heeft deze associatie echter ontkracht. [9]

Beloop

Bij totale huidinspectie van onze patiënt zagen wij geen café au lait maculae of andere kenmerken van NF1. Vanwege het grote aantal juveniele xanthogranulomen en vanwege enkele peri-oculaire afwijkingen, volgde verwijzing naar de oogarts.

Oogheelkundig onderzoek toonde geen oculaire lokalisaties. Bij volledig lichamelijk onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek door de kinderarts werden ook geen aanwijzingen voor systemische lokalisaties gevonden. In overleg met

ouders zijn halfjaarlijkse dermatologische controles afgesproken totdat de afwijkingen in regressie gaan. Als er systemische klachten of aanwijzingen voor NF1 ontstaan, zullen wij patiënt opnieuw verwijzen naar de kinderarts.

LEERPUNTEN

- Het juveniel xanthogranuloom is een zeldzame non-langerhanscelhistiocytose van de kinderleeftijd.
- De meest voorkomende presentatie is een solitaire papel in het hoofd-halsgebied of op de romp die binnen vijf jaar spontane regressie vertoont.
- Tot 7% van de kinderen heeft meerdere afwijkingen.
- Op indicatie (perioculaire afwijkingen, meerdere afwijkingen) is screening door een oogarts of kinderarts aan te bevelen om oculaire en systemische betrokkenheid uit te sluiten.

TREFWOORDEN

juveniel xanthogranuloom - non-langerhanscelhistiocytose - histiocyten - baby

KEYWORDS

juvenile xanthogranuloma - non-langerhans cell histiocytosis - histiocyte - baby

LITERATUUR

1. Lardinois AJPM, Dodemont S, Demeyere TBJ, Nagtzaam IF. Een baby met bijzondere bultjes. *NTVDV*. 2018;28:49-53.
2. Samuelov L, Kinori M, Chamlin SL, et al. Risk of intraocular and other extracutaneous involvement in patients with cutaneous juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:329-335.
3. Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:355.
4. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:123.
5. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:579-593.
6. Samara WA, Khoo CT, Say EA, et al. Juvenile xanthogranuloma involving the eye and ocular adnexa: tumor control, visual outcomes, and globe salvage in 30 Patients. *Ophthalmology*. 2015;122:2130-8.
7. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21:97.
8. Paulus S, Koronowska S, Folster-Holst R. Association between juvenile myelomonocytic leukemia, juvenile xanthogranulomas and neurofibromatosis type 1: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:114-8.
9. Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A, Pope E, Parkin P, Lara-Corrales I. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: a retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1084-1087.

CORRESPONDENTIEADRES

Rachel Roach

E-mail: r.roach@haaglandenmc.nl



Exacerbatie van psoriasis guttata na COVID-19

M. Buntinx¹, F.A. Vuijk², C.A. Verburgh³

Wij zagen een 53-jarige patiënte die zich, na een symptoomvrije periode van meer dan 20 jaar, presenteerde met een uitgebreide vorm van psoriasis guttata. Later bleek dat zij een aantal dagen voorafgaand aan het ontstaan van de klachten positief was getest op het SARS-CoV-2 virus. We beschrijven hier een casus van een uitgebreide vorm van psoriasis guttata na COVID-19.

INTRODUCTIE

Psoriasis guttata is een psoriasis subtype dat zich onderscheidt door zijn kenmerkende klinisch beeld. Patiënten presenteren zich doorgaans met scherp begrensde, druppelvormige of ronde erythematosquameuze papels en plaques. Deze vorm van psoriasis wordt het meest gezien op kinderleeftijd en in de vroege adolescentie. Diverse factoren dragen bij aan de pathofysiologie van de ziekte, waaronder genetische, immunologische en omgevingsfactoren. Eén van de meest beschreven triggers van (een exacerbatie van) psoriasis guttata is een groep A-streptokokkeninfectie, die resulteert in een faryngitis. [1] Sinds de COVID-19 pandemie zijn er verscheidene huidafwijkingen beschreven die mogelijk geassocieerd zijn met een coronavirusinfectie. [2] Echter, het nieuw ontstaan of optreden van een exacerbatie van psoriasis (guttata) secundair aan COVID-19 is een relatief onbekend fenomeen. [3,4] We beschrijven een casus van een uitgebreide vorm van psoriasis guttata na COVID-19.

CASUS

Een 55-jarige vrouw presenteerde zich met over het gehele lichaam verspreide, jeukende huidlaesies. Haar klachten ontstonden 3 maanden voorafgaand aan het bezoek op de polikliniek. Tijdens een eerder bezoek aan de huisarts was behandeling met topische corticosteroiden (mometasonfuroaat 0,1%, één keer daags gedurende 5 dagen per week) geadviseerd, waarna geen verbetering optrad. Patiënte had hiervoor een eenmalige episode van psoriasis guttata doorgemaakt in 1996, toentertijd succesvol behandeld met PUVA. Na deze episode bleef zij de volgende 25 jaar klachtenvrij. Patiënte vertelde dat zij een aantal dagen voor het optreden van de huidafwijkingen last had van keelpijn, kortademigheid en hoofdpijn. Een PCR test bevestigde een infectie veroorzaakt door het coronavirus SARS-CoV-2.

Bij lichamelijk onderzoek werden over het gehele lichaam gedissemineerde nummulaire en ronde, matig-scherp



Figuur 1. Op de schouder/bovenrug links nummulaire, ronde matig-scherp begrensde erythematosquameuze plaques, die bij patiënt over het hele lichaam verspreid zaten. Deze foto is gemaakt een aantal weken na de start van de door ons ingestelde behandeling met bèta-methasonzalf en is derhalve niet geheel overeenkomstig met het huidbeeld dat wij zagen tijdens de eerste presentatie op de polikliniek.

begrensde erythematosquameuze plaques gezien met positief kaarsvetfenomeen (figuur 1). Er was geen sprake van nagelafwijkingen. De PASI-score was 14,8. Op basis van deze klinische bevindingen stelden wij de diagnose psoriasis guttata.

¹ Aios Dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

² PhD-student, afdeling Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Omdat topicale behandeling met een klasse III corticosteroid eerder ineffectief bleek en de verspreiding van de huidlaesies over het gehele lichaam, besloten we tot behandeling met UVB-lichttherapie in combinatie met bètamethasonzalf op de niet-belichtingsdagen. Patiënt onderging in totaal 20 behandelingen met UVBTL-01 (cumulatieve dosis 34,18 J/cm²), waarna zij volledig klachtenvrij was.

DISCUSSIE

Meerdere factoren veroorzaakt door de COVID-19 pandemie kunnen leiden tot een exacerbatie van psoriasis. Niet enkel de infectie zelf, maar ook de gevolgen van de quarantainemaatregelen en baanonzekerheid kunnen leiden tot stress; een bekende trigger voor psoriasis (guttata). [5]

Een actieve infectie met het SARS-CoV-2 virus veroorzaakt (onder andere) cytokine-overproductie. Omdat inflammatie een belangrijke rol speelt in de pathogenese van psoriasis, is het aannemelijk dat het beloop van psoriasis beïnvloed kan worden door de hyperinflammatie veroorzaakt door COVID-19. [6] Op basis hiervan en eerdere *case reports*, kan men stellen dat COVID-19 het beloop van psoriasis kan verslechteren en geheel nieuwe episoden kan uitlokken, zelfs na een lange symptoomvrije periode. [3,4]

In het specifieke geval van psoriasis guttata is er vaak sprake van toename van het aantal T-cellen in de huid, veroorzaakt door de antigenen die worden gepresenteerd door infectie met de welbekende groep-A bèta-hemolytische streptokok.

Echter kan er op basis van deze theorie gesuggereerd worden dat niet enkel bacteriële maar ook virale antigenen de ziekte kunnen uitlokken of verergeren. Deze hypothese wordt ondersteund door een recente studie van Sbidian *et al.*, waarin patiënten met luchtweginfecties werden geïncludeerd. [7] In deze studie werd een viraal pathogeen gevonden in 21 van de 25 patiënten, tegenover een bacteriële infectie of een andere trigger in slechts 2 patiënten. Hoewel deze studie geen causaal verband aantoonde tussen virale pathogenen en psoriasis, is het wel de eerste *case series* waarin een virale infectie de mogelijke trigger van psoriasis guttata is. Daarnaast beschreef men in eerder onderzoek het mogelijke mechanisme hierachter. [8,9] Dit onderzoek suggereert een pathogene rol van de toll-like receptor 3 antagonist (vergelijkbaar met het RNA van respiratoire virussen) die (na stimulatie) cytokine(interleukine-36)- en chemokine(CXCL8)productie veroorzaakt en hierdoor leidt tot een overproductie van keratinocyten. Dit veroorzaakt uiteindelijk de exacerbatie van veelvoorkomende vormen van psoriasis.

Concluderend kan er gesteld worden dat niet enkel bacteriële (groep-A-streptokokken) infecties, maar ook virusinfecties zoals COVID-19 kunnen leiden tot de aanvang of exacerbatie van psoriasis guttata. Het is daarom zinvol om psoriasis (guttata) patiënten de juiste voorlichting te geven over deze mogelijke oorzakelijke factor.

LEERPUNTEN

- Psoriasis guttata kan uitgelokt worden door COVID-19
- Niet enkel bacteriële maar ook virale infecties kunnen leiden tot de aanvang of verergering van psoriasis klachten

TREFWOORDEN

psoriasis - psoriasis guttata - COVID-19 - SARS-CoV-2 - coronavirus

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Maruani A, Samimi M, Stembridge N, Abdel Hay R, Tavernier E, Hughes C, et al. Non-antistreptococcal interventions for acute guttate psoriasis or an acute guttate flare of chronic psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):Cdo11541.
2. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13549.
3. Gananandan K, Sacks B, Ewing I. Guttate psoriasis secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8).
4. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13632.
5. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1165-72.
6. Elmas Ö F, Demirbaş A, Kutlu Ö, Bağcıer F, Metin MS, Özyurt K, et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13858.
7. Sbidian E, Madrange M, Viguier M, Salmons M, Duchatelet S, Hovnanian A, et al. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1304-6.
8. Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, Laza-Stanca V, Johnston SL. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. *J Virol*. 2005;79(19):12273-9.
9. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraïtag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Maren Buntinx
E-mail: m.buntinx@lumc.nl



Vroege fase geneesmiddelenonderzoek met de DermaToolbox

T. Niemeyer – van der Kolk

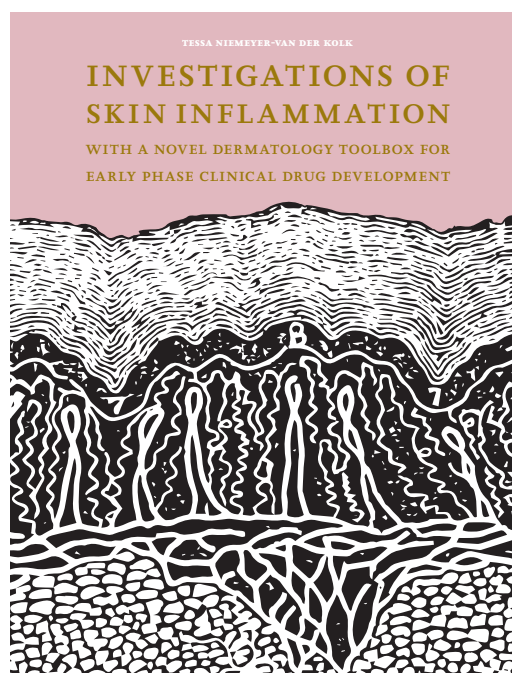
Op 16 maart 2021 verdedigde Tessa Niemeyer – van der Kolk haar proefschrift met de titel *Investigations of skin inflammation with a novel dermatology toolbox for early phase clinical drug development*. Haar promotor was prof. dr. Koos Burggraaf (Centre for Human Drug Research, Leiden) en haar copromotoren waren dr. Martijn van Doorn (afdeling Dermatologie, Erasmus MC) en prof. dr. Robert Rissmann (Centre for Human Drug Research & Leiden Academic Center for Drug Research, Universiteit Leiden).

In de algemene introductie wordt besproken dat er een grote behoefte is aan nieuwe geneesmiddelen voor chronische immuun-gemedieerde inflammatoire huidziekten. De slaagingspercentages van ontwikkelingstrajecten voor nieuwe geneesmiddelen voor auto-immuun ziekten zijn erg laag (6,3%). Dit komt voornamelijk door de afwezigheid van voldoende klinische informatie over het geneesmiddel in de vroege fase van ontwikkeling. Het is bijvoorbeeld onbekend wat de actieve dosis is, onduidelijk wat het regime moet zijn en onzeker wat de farmacologische activiteit van het middel is. Gezien de sterke toename van het aantal potentiële nieuwe geneesmiddelen zijn nieuwe strategieën nodig om het proces van ontwikkeling te optimaliseren. Dit wordt 'rationele ontwikkeling van geneesmiddelen' genoemd. Recentelijk hebben wij een voorstel gedaan voor rationele vroege fase geneesmiddelenstudies binnen de dermatologie. Dit omvat de volgende vijf hoekstenen: i) het onderzoeken van farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel in de huid en systemisch ('wat doet het lichaam met het geneesmiddel'), ii) het onderzoeken van de farmacodynamische eigenschappen ('wat doet het geneesmiddel met het lichaam') inclusief dosis-respons van het geneesmiddel, iii) het gebruik van gevoelige en objectieve eindpunten in onderzoek, iv) het profileren van de ziekte en de reactie van de ziekte op het geneesmiddel door middel van een multimodale aanpak en v) multidisciplinaire samenwerking voor uitvoer van het onderzoek. Dit proefschrift is op deze hoekstenen gebaseerd.

RATIONELE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Huidinflammatiemodellen als 'tool' voor bewijs

Onderzoek naar de farmacodynamiek van anti-inflammatoire geneesmiddelen in gezonde vrijwilligers die niet lijden aan een inflammatoire huidziekte is lastig. In dit geval kan een farmacologisch 'challenge' model gebruikt worden dat, in ieder geval de belangrijkste, oorzakelijke kenmerken van de inflammatoire huidziekte nabootst. Zo'n model kan inzicht geven in de wisselwerking van een geneesmiddel met het



beoogde doel-eiwit ('target engagement') en dosis-respons relaties. Binnen de dermatologie zijn er veel geneesmiddelen in ontwikkeling met een immunomodulatoir werkingsmechanisme. Preklinische diermodellen worden vaak gebruikt om de farmacodynamische eigenschappen in vivo (in het leven) te onderzoeken, bijvoorbeeld in muismodellen met imiquimod en lipopolysaccharide. Deze modellen geven een idee van het effect maar de voorspellende waarde voor activiteit in de daadwerkelijke doelpopulatie in de mens blijft echter laag. Daarom zijn modellen in de mens die huidinflammatie nabootsen noodzakelijk om belangrijke vragen te kunnen beantwoorden omtrent de toekomstige ontwikkeling van een geneesmiddel. Bijvoorbeeld vragen over geneesmiddelprofilering, dosis of doseerschema en het vinden van een goede

Senior Clinical Scientist bij het Centre for Human Drug Research, Leiden

doelpopulatie voor het geneesmiddel. De antwoorden op deze vragen beïnvloeden direct de volgende stappen in het ontwikkelingstraject van het geneesmiddel.

In hoofdstuk 2 worden twee modellen onderzocht die een lokale inflammatoire respons van de huid opwekken door het activeren van het aangeboren immuunsysteem, namelijk: 1) imiquimod aanbrengen onder occlusie (afdekking van de huid) en 2) tapestrippen (het verwijderen van een deel van de bovenste laag van de huid met speciaal plakband) van de huid voor aanbrengen van imiquimod onder occlusie. [1] De inflammatoire respons van de huid in deze modellen werd gemeten met een 'toolbox' vol nieuwe meetapparatuur en biomarkers om de inflammatoire respons vanuit verschillende perspectieven in kaart te brengen, namelijk: klinisch (scoren van erytheem door arts), beeldvorming (erytheem (roodheid) van de huid door middel van 2D foto-analyse), biofysisch (perfusie [doorbloeding] van de huid door middel van Laser Speckle Contrast Imaging), moleculair (gen-expressie van verschillende biomarkers in huidbiopten), cellulair (immunohistochemische kleuringen van huidbiopten) en patiënt gerapporteerde uitkomsten (jeuk en pijn). Beide modellen wekten een lokale, tijdelijke inflammatoire respons zoals wij hadden verwacht, die bij de tapestripping sneller en sterker opkwam. De opgewekte inflammatoire respons was volledig omkeerbaar na het stoppen van de behandeling.

Om de toepasbaarheid van het ontwikkelde imiquimodmodel te testen werd een interactiestudie uitgevoerd van het imiquimodmodel met omiganan, een antimicrobieel peptide (AMP) in gel-vorm voor lokale aanbrenging met immunomodulaire eigenschappen. Dit is terug te lezen in hoofdstuk 3. [2] Extra behandeling met omiganan versterkte de antivirale inflammatoire respons van imiquimod. De resultaten zijn in lijn met de eerder uitgevoerde mechanistische *in vitro* studies, en deze studie ondersteunt daarom een studie waarbij de combinatie van imiquimod/omiganan onderzocht wordt in patiënten met een virale huidziekte, bijvoorbeeld externe genitale wratten.

Objectieve klinische eindpunten

Klinische scores spelen nog steeds een zeer grote rol in alle fasen van geneesmiddelenonderzoek bij inflammatoire huidziekten. Deze scores uitgevoerd door de arts geven een algemene gestandaardiseerde schatting van ziekte-ernst en zijn verplicht gesteld door de regelgevende organisaties. Echter, klinische scores hebben ook verschillende nadelen, zoals een beperkte objectiviteit door de afhankelijkheid van de arts die het onderzoek uitvoert, en de beperkte gevoeligheid om kleine effecten van potentiële geneesmiddelen op te sporen, wat juist heel belangrijk is in vroege fase geneesmiddelenonderzoek. Tegenwoordig zijn er veel nieuwe technieken beschikbaar, wat een objectievere beoordeling van een geneesmiddel mogelijk maakt in klinische onderzoeken binnen de dermatologie.

Hoofdstuk 4 beschrijft de ontwikkeling en toepassing van een elektronisch dagboek (e-dagboek) zoals een telefoonapp met herinneringsfunctie om therapietrouw en patiënt-gerapporteerde uitkomsten te vervolgen in een klinische studie.



Tessa van der Kolk met haar copromotoren Robert Rissman (links) en Martijn van Doorn.

[3] Het is bekend dat de therapietrouw bij plaatselijk aangebrachte geneesmiddelen in de praktijk zeer laag is, met 25% als dieptepunt. In klinische studies binnen de dermatologie zijn de meeste geneesmiddelen in deze vorm, en zullen vaak thuis aangebracht moeten worden op de huid. Om uitspraken te kunnen doen over de veiligheid en effectiviteit van een geneesmiddel is het essentieel om betrouwbare data te verkrijgen over therapietrouw. Om dit op te volgen worden vaak papieren vragenlijsten gebruikt, die een lage betrouwbaarheid hebben. Deze vragenlijsten worden ook gebruikt voor het verzamelen van patiënt-gerapporteerde uitkomsten, bijvoorbeeld over pijn en jeuk. De therapietrouw (aantal daadwerkelijke toedieningen gedeeld door het aantal verwachte toedieningen) voor het e-dagboek was uitstekend, namelijk 98%. Daarnaast werden ook patiënt-gerapporteerde uitkomsten toegevoegd aan het e-dagboek om jeuk en pijn te monitoren. Dit had ook een uitstekende therapietrouw (89% voor jeuk en 94% voor pijn).

Een andere potentiële nieuwe biomarker voor meerdere huidziekten is de huidmicrobiota (de specifieke micro-organismen die aanwezig zijn op de huid). Om uit te zoeken of analyse van de huidmicrobiota interessant zou zijn als biomarker in onze multimodale aanpak werd een systematische literatuurreview uitgevoerd, waarin we de potentie van de huidmicrobiota als biomarker onderzochten in zes verschillende huidziekten met een inflammatoire component: atopisch eczeem, acne vulgaris, psoriasis vulgaris, hidradenitis suppurativa, seborroïsch eczeem/hoofdroos en ulcus cruris. Hoofdstuk 5 laat zien dat er in het algemeen een hoge variabiliteit was in onderzoekszopzet en manier van materiaalafname tussen de studies, wat een vergelijking lastig maakte. Een standaard onderzoekszopzet (met standaard manier voor materiaalafname, verwerking en analyse) voor huidmicrobiota studies is gewenst voor toekomstige studies. [4] Voor twee indicaties, namelijk atopisch eczeem en acne vulgaris, zijn er meerdere studies gevonden die de toevoeging van de huidmicrobiota

als ziekte- of geneesmiddel-specifieke biomarker ondersteunen, omdat er een duidelijke relatie tussen verandering in de huid microbiota en ziekte-activiteit is.

In hoofdstuk 6 is de huidmicrobiota van lesionale en niet-lesionale huid van patiënten met atopisch eczeem over tijd gekarakteriseerd. [5] De mate van variatie van de microbiële diversiteit tussen en binnen patiënten was groot. De grote inter-patient en intra-patiënt variabiliteit voor lesionale huidmicrobiota werd bevestigd door huidmicrobiota data van een extra set materiaal van patiënten met atopisch eczeem. Daarom is een hoge frequentie van materiaalafname, bijvoorbeeld een keer per week, nodig om betrouwbaar inzicht te krijgen in de huidmicrobiota in klinische studies.

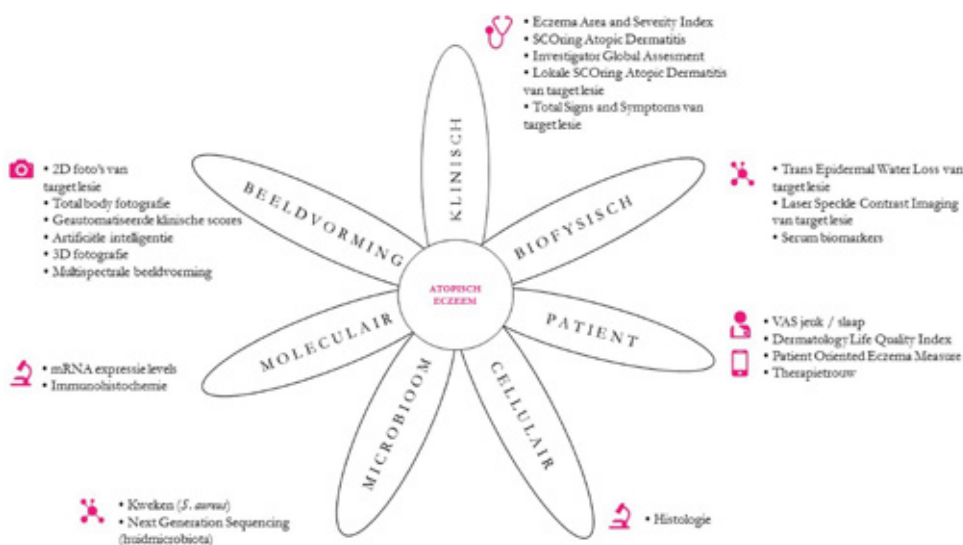
Multimodale profilering

Door het toenemende aantal beschikbare meetinstrumenten bestaat de mogelijkheid om een geneesmiddeleffect uitvoerig te bestuderen op verschillende domeinen (multimodale profilering, figuur 1) in plaats van te focussen op één (meestal klinisch) eindpunt. Deze verschillende domeinen omvatten klinische uitkomsten, beeldvorming, biofysische uitkomsten, cellulaire en moleculaire biomarkers met hierbij ook door de patiënt gerapporteerde uitkomsten. Het samenvoegen van de resultaten van alle domeinen kan een zeer gedetailleerd en mechanistisch profiel vormen van de effecten van een geneesmiddel.

In hoofdstuk 7 worden de farmacodynamiek, effectiviteit en veiligheid van omiganan (een nieuw synthetisch antimicrobieel peptide) in twee verschillende concentraties (1% en 2,5%) op één eczeemplek bij 36 patiënten met atopisch eczeem onderzocht. [6] Deze onderzoeksplek werd zeer uitgebreid geëvalueerd op verschillende domeinen inclusief de huidmicrobiota (figuur 1). In de omiganan 2,5% groep werden significante verbeteringen gevonden op de oSCORAD van de onder-

zoeksplek en ochtendjeuk ten opzichte van de placebogroep. Daarnaast vond er een verschuiving plaats van lesionaal microbiotaprofiel naar niet-lesionaal microbiotaprofiel op de onderzoeksplek, door een afname van *Staphylococcus* en toename van microbiële diversiteit in de omiganan-groepen ten opzichte van placebo. In deze kleine studie waarbij het middel voor het eerst toegediend werd aan mensen konden wij met multimodale metingen op één onderzoeksplek bewijs van farmacodynamische activiteit van omiganan verkrijgen. Verrassend genoeg correleerde de verbetering van de oSCORAD van de onderzoeksplek niet met de verbetering in de huidmicrobiota, terwijl dit in eerdere studies wel gezien werd bij behandeling met lokale corticosteroiden en emolliëns.

In hoofdstuk 8 wordt de farmacodynamiek, effectiviteit en veiligheid van omiganan gel tweemaal daags in drie concentraties (1%, 1,75% en 2,5%) op alle eczeemplekken in 80 patiënten met atopisch eczeem geëvalueerd. [7] In deze studie werden grotendeels dezelfde uitkomstmaten gebruikt als in hoofdstuk 7, met enkele toevoegingen zoals het kweken van *S. aureus* en *S. aureus* analyse. Alle drie omiganan-concentraties herstelden de dysbiose van lesionale huid door een verschuiving van lesionaal naar niet-lesionaal huidmicrobiota-profiel. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door een afname van *S. aureus* in zowel de kweken als op basis van de microbiota-analyse. De klinische eczeemscores en patiënt-gerapporteerde uitkomsten bleven stabiel of verslechterden tijdens de behandelperiode. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat dysbiose naar alle waarschijnlijkheid een secundair effect is in de ontstaanswijze van atopisch eczeem. De huid wordt gevoeliger voor *S. aureus* kolonisatie door een defecte huidbarrière, veroorzaakt door een verstoring van het immuunsysteem van de huid (primaire effect). Deze hypothese wordt verder ondersteund door het feit dat behandeling met lokale corticosteroiden en teerbehandeling dysbiose in atopisch eczeem kan normaliseren zonder dat deze producten antimicrobiële eigenschappen hebben. Door



Figuur 1. Multimodale patiënt profilering van atopisch eczeem. Door metingen uit te voeren vanuit verschillende perspectieven kan een uitgebreid profiel gemaakt worden van de ziekte.

het onderdrukken van de inflammatoire reactie van de huid kan de huidbarrière helen, wat leidt tot een lagere gevoeligheid voor *S. aureus* kolonisatie en dus voor normalisatie van de huidmicrobiota. Gezien het afwezige klinische effect van omiganan bij atopisch eczeem zullen toekomstige studies zich richten op indicaties waarbij *S. aureus* een bewezen centrale rol speelt, bijvoorbeeld bij geïnfecteerd atopisch eczeem of de behandeling van dragers van multiresistente *S. aureus*. Totté et al. lieten eerder de werkzaamheid van een topisch endolysine zien in een 'case series' studie van drie patiënten met aan *S. aureus* gerelateerde huidafwijkingen. Bacteriële resistentie van omiganan is nog niet eerder beschreven *in vitro* en *in vivo*. Daarom zou omiganan mogelijk ook een vervanger kunnen zijn voor lokale antibiotica waarbij resistentie een groot probleem is.

CONCLUSIES

In dit proefschrift wordt een nieuwe aanpak voor rationele geneesmiddelontwikkeling voor inflammatoire huidziekten beschreven met focus op drie belangrijke hoekstenen: 1. De ontwikkeling van huidinflammatiemodellen voor vroege fase geneesmiddelenstudies, waarbij bewijs van farmacodynamische activiteit centraal staat; 2. De toevoeging van objectieve klinische eindpunten in een klinische studie; en 3. Het profileren van een ziekte op een multimodale manier om geneesmiddeleffecten zeer grondig te kunnen onderzoeken. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat de toevoeging van deze aanpak in een ontwikkeltraject van een geneesmiddel direct de volgende stappen in het traject kunnen beïnvloeden. Natuurlijk heeft elk geneesmiddel een op maat gemaakte aanpak nodig, echter dienen de bovengenoemde drie hoekstenen overwogen te worden bij het ontwerpen van het ontwikkeltraject. Dit zal uiteindelijk leiden tot een meer rationele, efficiënte en duurzamere manier van geneesmiddelontwikkeling.

Het volledige proefschrift is te downloaden:

<https://chdr.nl/library/investigation-of-skin-inflammation-with-a-novel-dermatology-toolbox-for-early-phase-clinical-drug-development/download>

LITERATUUR

1. van der Kolk T, Assil S, Rijneveld R, Klaassen ES, Feiss G, Florencia E, et al. Comprehensive, multimodal characterization of an imiquimod-induced human skin inflammation model for drug development. *Clin Transl Sci*. 2018 Nov;11(6): 607-615. doi: 10.1111/cts.12563
2. Niemeyer-van der Kolk T, Assil S, Buters TP, Rijsbergen M, Klaassen ES, Feiss G, et al. Omiganan enhances imiquimod-Induced inflammatory responses in skin of healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2020 May;13(3):573-579. doi: 10.1111/cts.12741. Epub 2020 Feb 13.
3. Rijsbergen M, Niemeyer-van der Kolk T, Rijneveld R, Pinckaers JHFM, Meshcheriakov I, Bowes Bavinck JN et al. Mobile e-diary application facilitates the monitoring of patient-reported outcomes and a high treatment adherence for clinical trials in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1506-1512. doi: 10.1111/jdv.15474. Epub 2019 Mar 12.
4. Niemeyer-van der Kolk T, van der Wall HEC, Balmforth C, Van Doorn MBA, Rissmann R. A systematic literature review of the human skin microbiome as biomarker for dermatological drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2178-2193. doi: 10.1111/bcp.13662. Epub 2018 Jul 19.
5. Niemeyer-van der Kolk T, van den Munckhof E, van der Wall H, van Alewijk D, van Doorn MBA, Burggraaf J et al. Inter- and Intra-patient variability over time of lesional skin microbiota in adult patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 7;100(1):adv00018. doi: 10.2340/00015555-3373.
6. Niemeyer-van der Kolk T, van H, der W, Hogendoorn GK, Rijneveld R, et al. Pharmacodynamic effects of topical omiganan in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a randomized placebo-controlled phase II trial. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep;13(5):994-1003. doi: 10.1111/cts.12792. Epub 2020 May 1.
7. Niemeyer-van der Kolk T, van der Wall HEC, Buters T, Krouwels L, Boltjes J, de Kam ML, et al. Topical anti-microbial peptide omiganan recovers cutaneous dysbiosis but does not improve clinical symptoms in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis in a phase 2 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 30;S0190-9622(20)32659-1. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.132

CORRESPONDENTIEADRES

Tessa Niemeyer – van der Kolk

E-mail: tvdkolk@chdr.nl



Inzichten, uitdagingen en kansen

Zonbescherming van kinderen

K.A.H.J. Thoonen

Op 29 april 2021 verdedigde Karlijn Thoonen, psycholoog en gedragswetenschapper aan de Universiteit Maastricht, haar proefschrift getiteld: *Breaking through the clouds. Towards understanding sunburn, sun exposure and sun protection of children in the Netherlands*. Haar promotor was prof. dr. Hein de Vries (hoogleraar health communication, vakgroep Health Promotion, Maastricht University) en haar copromotoren dr. Liesbeth van Osch en dr. Francine Schneider (vakgroep Health Promotion, Maastricht University).

Huidkanker is sinds het einde van de jaren '80 dramatisch toegenomen in Nederland en we horen al ruime tijd tot de landen met de hoogste huidkankercijfers ter wereld. De excessieve toename van huidkanker in Nederland kan gedeeltelijk worden verklaard door veranderingen in ons gedrag ten aanzien van de zon. Initiatieven om zonbeschermend gedrag te verbeteren in onze samenleving zijn daarom noodzakelijk, waarbij vooral het beschermen van kinderen tegen de schadelijke effecten van de zon cruciaal is. Een essentiële rol is weggelegd voor ouders en verzorgers, aangezien kinderen (nog) niet in staat zijn om zich zelfstandig tegen de zon te beschermen. Zonbescherming bestaat uit complexe, meerdere gedragingen die afhankelijk zijn van verschillende factoren zoals de hoogte van de uv-index, het huidtype en de tijdsduur van blootstelling aan de zon. Momenteel laat internationale literatuur zien dat de zonbescherming van kinderen suboptimaal is, waardoor initiatieven om kinderen beter te beschermen uiterst noodzakelijk zijn. Ondanks dat huidkanker een omvangrijk probleem is in Nederland, was er weinig bekend over de mate van zonbescherming van kinderen. Het was daarom van groot belang om de huidige situatie met betrekking tot zonbescherming en zonblootstelling van kinderen in Nederland in kaart te brengen.

In Hoofdstuk 1 wordt een algemene introductie voor de studies in dit proefschrift gepresenteerd. Het doel van dit proefschrift was om bij te dragen aan huidige inzichten over de mate van zonbescherming van kinderen in de basisschoolleeftijd in Nederland, en om met die kennis aanbevelingen te kunnen doen voor zonbeschermingsinterventies. Voor dit proefschrift zijn verschillende zonbeschermingsgedragingen van zowel ouders als hun kinderen, in meerdere situaties, onderzocht via een uitgebreide strategie. De zonbeschermde gedragingen werden onderverdeeld in: 1) *directe* gedragingen (door bijvoorbeeld zonnebrandcrème aan te brengen of een zonnebril op te zetten bij het kind); en 2) *indirecte* gedragingen (oftewel ondersteunen), door kinderen te leren hoe



zij zelf(standig) zonbeschermend gedrag kunnen uitvoeren. Daarnaast werd blootstelling aan de zon onderverdeeld in: 1) *bewuste* situaties (door bijvoorbeeld naar het zwembad of strand te gaan); en 2) *onbewuste* situaties (door andere buitenactiviteiten te ondernemen zoals fietsen of buitenspelen).

HET BEGRIJPEN VAN ZONBESCHERMEND GEDRAG

Om gedrag uiteindelijk te kunnen veranderen, is het cruciaal om het gedrag eerst goed te begrijpen. Om dit inzicht te krijgen, werden twee studies uitgevoerd die de prevalentie van risicofactoren en de totstandkoming en voorspelling van zonbeschermende gedragingen van ouders nader onderzocht. Het doel van Hoofdstuk 2 was om uitgebreid inzicht te krijgen in percepties van ouders over zonverbranding en zonbloot-

Psycholoog/gezondheidswetenschapper, Universiteit van Maastricht, Maastricht

stelling van hun kinderen en het uitvoeren van zonbeschermende gedragingen. Om deze onderwerpen te exploreren is een kwalitatieve interviewstudie gedaan. In totaal zijn 26 interviews uitgevoerd, waarvan 17 interviews met moeders waren; van alle geïnterviewden hadden 17 ouders een dochter. Twee onderzoekers voerden de interviews uit, transcribeerden en codeerden de interviewteksten. Bij het coderen werd een interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van Cohen's $d = .84$ bereikt. De resultaten lieten zien dat zonverbrandingen bij kinderen door bijna alle ouders gerapporteerd werden ($n=25$), ondanks dat ouders een zonverbranding regelmatig leken te onderschatten. Situaties waarin zonverbrandingen het vaakst voorkwamen, bleken gerelateerd aan water(activiteiten) en beperkte schaduwfaciliteiten. Tijdens de interviews rapporteerden alle ouders daarnaast de uitvoering van ten minste één beschermingsgedraging in zonsituaties, waarbij het gebruik van zonnebrandcrème evident het vaakst voorkwam. Bovendien kwam onjuiste kennis over de uv-index en het correcte gebruik van zonnebrandcrème aan het licht, ondanks dat alle ouders aangaven regelmatig te smeren. Ouders noemden daarnaast vaak dat zij niet voldoende voorbereid waren op (een langer durende) zonbloomstelling en leken de noodzaak om zonbescherming toe te passen te onderschatten tijdens - met name - onbewuste mommenten. Wat verder opviel, was dat het merendeel van de ouders aangaf een positieve houding te hebben ten aanzien van een zongebruinde huid bij zowel henzelf als hun kind(eren), wat in sommige gevallen ertoe leidde dat zij minder zonbescherming toepasten. Op basis van deze studie werd geconcludeerd dat educatie over het correcte gebruik van zonnebrandcrème, het stimuleren van (het gebruik van) beschermende kleding en het tijdig zoeken van schaduw bevorderd zou moeten worden in interventies. Daarnaast behoren het creëren van fysieke omgevingen waarin zonbeschermend gedrag wordt aangemoedigd, door bijvoorbeeld schaduwplekken te faciliteren, als het modifieren van de positieve houding ten opzichte van een zongebruinde huid bij ouders, tot belangrijke elementen voor toekomstige zonbeschermingsinterventies.

In Hoofdstuk 3 wordt een determinantenstudie beschreven waarin de relevantie van een uitgebreide set socio-cognitieve gedragsdeterminanten voor het voorspellen van zowel zonbeschermingsintenties als uitvoering van directe en indirecte zonbeschermingsgedragingen is onderzocht. Voor deze studie is longitudinale data van twee metingen gebruikt ($n=904$ ouders tijdens T1 en $n=670$ ouders tijdens T2) om de CIBER-methode uit te voeren in R. Deze methode visualiseert zowel univariate distributies (groepsgemiddelden) en associaties met uitkomstmaten (correlaties), waardoor de relevantie van de determinanten voor zonbeschermingsintenties en -gedragingen kon worden onderzocht. In totaal zijn 27 *generieke* (zoals kennis en risico-percepties) en *gedragsspecifieke* (zoals attitude, eigen-effectiviteit of intentie) determinanten getoetst. De resultaten indiceerden dat gedragsspecifieke determinanten het meest relevant waren in het voorspellen van zonbeschermingsintenties en -gedragingen, waarbij met name attitude, eigen-effectiviteit en het formuleren van actieplannen de hoogste verklaarde varianties hadden. De ervaren

eigen-effectiviteit onder ouders om zonbeschermend gedrag uit te voeren liet daarnaast veel ruimte voor verbetering zien, door lage groepsgemiddelden. Bovendien waren het hebben van een positieve houding ten aanzien van een zongebruinde huid en (een) eerdere zonverbranding(en) van het kind negatief geassocieerd met beschermingsgedrag van ouders. De gehele set determinanten vertoonde de hoogste verklaarde varianties in schaduwzoekend gedrag en de laagste verklaarde varianties in ondersteunend gedrag. Samengevat heeft deze studie uitgebreid inzicht verschaft in de meest relevante gedragsdeterminanten voor zonbeschermend gedrag van ouders, waardoor suggesties voor het ontwikkelen van toekomstige educatieve interventies geformuleerd konden worden.

HET UITVOEREN VAN ZONBESCHERMEND GEDRAG

Om inzicht te krijgen in de frequentie en adequatie van zonbeschermend gedrag van zowel ouders als hun kinderen zelf, welke gedragspatronen te onderscheiden waren en welke groepen met een hoger risico op onvoldoende zonbescherming opvielen, werden twee studies uitgevoerd.

Hoofdstuk 4 beschrijft bevindingen over het uitvoeren van verschillende zonbeschermende gedragingen van zowel ouders als kinderen zelf, beiden op basis van zelfrapportage van ouders. Het belangrijkste doel van deze studie was om te onderzoeken of er een gedragsmatige verschuiving zou plaatsvinden – waarin kinderen zonbeschermend gedrag vaker uitvoeren dan hun ouders doen voor hen. Voor deze studie is cross-sectionele data ($n=1053$ ouders tijdens T1) uit de longitudinale survey studie gebruikt om tweeweg ANOVA en lineaire regressies uit te voeren in SPSS. De resultaten lieten zien dat ouders het vaakst smeren met zonnebrandcrème en alle zonbeschermende gedragingen vaker uitvoerden bij jongere dan oudere kinderen. Daarnaast rapporteerden ouders indirecte



Tijdens de laatste minuten van de verdediging leest een van de paranimfen een stelling voor.

(ondersteunende) gedragingen frequent hoog bij kinderen van alle leeftijden. Met betrekking tot gedrag van kinderen zelf bleek dat vooral oudere kinderen en meisjes in bepaalde mate zelfstandig zonbescherming uitvoerden. Enkel bij het aantrekken van beschermende kleding, een petje/hoedje en/of zonnebril tijdens bewuste zonnemomenten werd een verschuiving in gedrag gevonden, waarbij kinderen vanaf 11 jaar dit gedrag vaker uitvoerden dan ouders dat voor hen deden. Door extrapolatie toe te passen, werd daarnaast voorspeld dat kinderen overige zonbeschermende gedragingen vaker lijken te gaan uitvoeren dan hun ouders rond de leeftijd van 14 jaar. Ondanks dat deze studie liet zien dat kinderen nog in hoge mate afhankelijk zijn van het beschermingsgedrag van hun ouders voor hen, werd duidelijk dat zonbeschermingsinterventies ook op kinderen zelf dienen te focussen. Bovendien werd op basis van deze studie geadviseerd dat jongens specifieke aandacht verdienen in interventies aangezien zij minder zonbeschermende gedragingen lijken uit te voeren dan meisjes. Echter, wanneer de adolescentiefase begint, wordt een focus op zowel jongens als meisjes extra belangrijk.

In Hoofdstuk 5 wordt een studie besproken waarin gedragspatronen van ouders, in relatie tot zonverbranding(en) bij hun kinderen, geëxploreerd zijn. Het doel van deze studie was om zonverbrandingen bij kinderen beter te begrijpen, door verschillende groepen kinderen te identificeren en te differentiëren op basis van hun zonverbranding(en), mate van blootstelling aan de zon en beschermingsgedragingen van hun ouders voor hen. Voor deze studie is cross-sectionele data (n=1299 tijdens To) uit een longitudinale studie gebruikt om Latent Class Analyses (LCA) uit te voeren in de R en SAS. De resultaten lieten zien dat zonverbrandingen in het jaar voorafgaand aan de meting vaak voorkwamen bij kinderen (> 40%) en dat oudere kinderen het vaakst door de zon verbrandden. De analyses onthulden vier groepen ouders op basis van zonverbranding, zonblootstelling en zonbescherming van en bij hun kind. De meerderheid van de ouders rapporteerde een redelijk hoge frequentie van beschermingsgedragingen, waarbij met name jongere kinderen en kinderen met de meest sensitieve huidtypes (Fitzpatrick I en II) het vaakst beschermd werden. Bij het vergelijken van de vier groepen kwam verder naar voren dat frequente zonblootstelling tijdens bewuste zonnemomenten geassocieerd leek te zijn met een hoger risico op zonverbranding, zelfs wanneer ouders een hoge frequentie van beschermende gedragingen rapporteerden. De complexiteit van zonverbrandingen bij kinderen werd door deze studie verder onthuld, waardoor suggesties voor nader onderzoek over dit cruciale onderwerp konden worden gegeven.

DE ROL VAN DE FYSIEKE OMGEVING

Niet alleen individuele factoren zijn belangrijk om gedrag te kunnen verklaren, ook kenmerken in de fysieke omgeving die gewenst of ongewenst gedrag uitlokken, zijn van belang om te onderzoeken.

In Hoofdstuk 6 wordt een systematische review over de invloed van de fysieke omgeving op het uitvoeren van zon-

beschermende gedragingen beschreven. Het doel was om inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van internationale interventies die gericht zijn op het bevorderen van zonbescherming onder kinderen en adolescenten in verschillende settings. De PRISMA-richtlijnen voor het uitvoeren van systematische reviews werden gevolgd en de PICOS-tool werd gebruikt om systematische zoekopdrachten te formuleren voor verschillende databases. Vier wetenschappelijke databases (PsycInfo, PubMed, Web of Science en Cochrane) en Google Scholar werden hiervoor gebruikt. In totaal werden 1085 artikelen gevonden en gescreend. Na het systematisch bestuderen van deze artikelen bleven 7 studies over die de effecten van omgevingsinterventies beschreven. Het bewijs voor de effecten van deze interventies op socio-cognitieve determinanten, zonbeschermende gedragingen, zonblootstelling, zonverbranding(en) en moedervlekken werd vervolgens kritisch geëvalueerd. De resultaten toonden dat 5 van de 7 studies positieve effecten van een omgevingsinterventie lieten zien. Het gratis verspreiden van zonnebrandcrème werd het vaakst gebruikt als interventiecomponent, maar liet geen consistente effectiviteit op de uitkomstmaten zien. Het faciliteren van schaduwplekken leek het meest effectief voor het bevorderen van schaduw zoekend gedrag, wat naar voren kwam in 2 studies. Deze reviewstudie benadrukt de impact die de fysieke omgeving kan hebben op het uitvoeren van zonbeschermend gedrag van kinderen, adolescenten en ouders. Op basis van de resultaten zijn suggesties gegeven voor het vormgeven van fysieke omgevingen.

Tot slot geeft Hoofdstuk 7 een overzicht en bediscussie van alle gepresenteerde studies, met het oog op de huidige wetenschappelijke literatuur. Daarnaast worden in dit laatste hoofdstuk wetenschappelijke en praktische aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek in het kader van primaire huidkankerpreventie en interventieontwikkeling in Nederland. In de impact paragraaf wordt daarnaast beschreven welke effecten verwacht worden of behaald zijn op basis van de studies uit dit proefschrift. Zo zijn er 1) praktische bijdragen en aanbevelingen geformuleerd in de vorm van interventie-ontwikkeling en beleidsvorming; 2) wetenschappelijke bijdragen en aanbevelingen voor verdiepend onderzoek naar objectieve dosimetrie, trendonderzoek en observationeel onderzoek naar zonbeschermend gedrag in een gemanipuleerde omgeving of in een RCT; en 3) maatschappelijke bijdragen en aanbevelingen in de vorm van inzicht in draagvlak voor zonbeschermingsbeleid onder ouders, beleidsmakers, medewerkers van GGD'en en op basisscholen en kinderdagverblijven, het integreren van primaire huidkankerpreventie in de huidige klimaatadaptatiestrategie (NAS) en kansen binnen het Zonkrachtactieplan (ZAP) vanuit het RIVM.

CORRESPONDENTIEADRES

Karlijn Thoonen

E-mail: karlijn.thoonen@maastrichtuniversity.nl



Intralaesionaal 5-fluorouracil voor behandeling van PCC

J.G.M. Logger | Aios Dermatologie MUMC+ Maastricht | jade.logger@mumc.nl

Conventionele behandeling voor plaveiselcelcarcinoom (PCC) is excisie. Bij locaties zoals het onderbeen kan excisie soms uitdagend zijn en gepaard gaan met complicaties zoals infecties. Intralaesionaal 5-fluorouracil (5-FU) is een minimaal invasieve behandeling, mogelijk geschikt voor behandeling van PCC's, waarbij excisie niet gewenst/mogelijk is.

Wat is de effectiviteit van intralaesionaal 5-FU bij behandeling van PCC's? In een retrospectieve cohort studie bekeek men patiëntdossiers van een multicenter privékliniek op toediening van 5-FU. Follow-up werd gedefinieerd als laatste klinische bezoek (meestal 4 weken na injectie). Na lokale verdoving met 1% lidocaine + 1:100.000 adrenaline werd 50 mg/mL 5-FU intradermaal geïnjecteerd, in totaal 0.2-2 mL per laesie tot verbleking dan wel zichtbare diffuse infiltratie optrad. Als de laesie nog steeds zichtbaar was bij follow-up maar wel klinisch verbeterd was, werd nogmaals injectie overwogen. Bij geen respons bij follow-up werd nogmaals injectie of excisie overwogen. Men includeerde 148 patiënten (65% man, gemiddelde leeftijd 74,5 jaar) met in totaal 172 PCC's. Van alle PCC's werden er 7 gedefinieerd als PCC-keratoacanthoom en 165 als invasief PCC; 170 PCC's waren <2 cm. Na behandeling met intralaesionaal

5-FU waren 158 (92%) van alle PCC's klinisch in remissie; hiervoor was bij 24% ten minste één herhaaldelijke injectie nodig. Er was één recidief keratoacanthoom die chirurgisch werd verwijderd. Van de 14 laesies die niet op 5-FU hadden gereageerd, excideerde men er 12 alsnog; 2 verdwenen uit de follow-up. Bijwerkingen traden op bij vijf patiënten, meestal gelimiteerd tot lokale injectie-reacties; 1 patiënt meldde hoofdpijn, duizeligheid en misselijkheid.

CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat intralaesionaal 5-FU een (kosten) effectieve en minimaal invasieve behandeling is voor PCC's met weinig bijwerkingen. Limitaties van deze studie zijn het retrospectieve karakter, beperkte follow-up duur, gebrek aan histopathologische controle en histopathologische kenmerken van de PCC's en het ontbreken van een controle groep. De auteurs vermelden helaas niet over praktische aspecten van 5-FU toediening.

Maxfield L, Shah M, Schwartz C, et al. Intralaesional 5-fluorouracil for the treatment of squamous cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Dec 2020.



Melanoom: tijdsinterval tussen primaire excisie en sentinel node

D. Appelen | Aios dermatologie, Radboudumc Nijmegen | diebrechtappelen@gmail.com

In Nederland houdt men doorgaans een termijn aan van maximaal 6 weken aan tussen de primaire excisie en re-excisie met sentinel node (SN). Maakt het voor de overleving bij melanoom werkelijk uit hoelang er gewacht wordt? In de systematische review plus meta-analyse keken Vargas-Mora et al. hiernaar. Er werden 6 retrospectieve studies geïnccludeerd met in totaal 9705 patiënten met Breslowdikte imm of dikker, met als uitkomstmaten overall survival (OS), melanoma specific survival (MSS) en disease free survival (DFS), uitgedrukt in hazard ratio (HR). De follow-up was 5 jaar bij vijf studies en 8 jaar bij één studie. Respectievelijk kregen 4383 patiënten een 'vroeg' re-excisie met SN en 4574 een 'late'. Een van de studies vermeldde geen verdeling van patiëntaantallen over de tijdsintervallen. De termijn die als cutoff gebruikt werd voor 'vroeg' of 'laat' varieerde in de studies tussen 28 en 43 dagen waarbij ná 28 dagen of ná 43 dagen respectievelijk als laat werd beschouwd. Vijf van de zes studies vonden voor tijdsinterval als onafhankelijke factor geen significante invloed op overleving. Opvallend genoeg toonde één studie wel individueel een significant verschil aan met een slechtere overleving in de groep die sneller een re-excisie en SN kreeg. Een methodologische verklaring hiervoor werd niet gevonden.

In de meta-analyse werden vervolgens de HR gepooled van vroeger ingreep versus late ingreep. Drie van de zes studies

keken naar MSS en hiervoor werd een gecombineerde HR van 1,25 gevonden, echter met significante heterogeniteit. De DFS werd bekeken in vijf studies met een gecombineerde HR van 1,05, zonder significante heterogeniteit. Voor de OS bij drie studies werd een gecombineerde HR gezien van 1,25, eveneens zonder significante heterogeniteit.

Om een invloed van SN status (positief of negatief) als confounder uit te sluiten, werden aparte HR's geplott voor de groep met positieve SN en voor negatieve SN. In beide groepen apart zag men evenmin een significante invloed op overleving.

CONCLUSIE

De onderzoekers zagen bij patiënten met melanoom na 5 (tot 8) jaar follow-up geen significante invloed van het tijdsinterval tussen primaire excisie en re-excisie met SN op overleving. Een eventuele delay, waarbij er sprake is van een langere termijn dan 6 weken, heeft mogelijk dus geen negatieve invloed op overleving. De conclusie is echter gebaseerd op retrospectieve niet-gerandomiseerde studies met onderlinge heterogeniteit.

Vargas-Mora P, Peruilh-Bagolini L, González-Cuevas R, et al. Impact of the time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* Jan 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.020>



Topicaal cantharidine bij molluscum contagiosum

J.G.M. Logger | Aios Dermatologie MUMC+ | Jade Logger: jade.logger@mumc.nl

Cantharidine past men toe sinds de jaren '70. Het werkingsmechanisme is onbekend, mogelijk treedt door blaarvorming degradatie van de geïnfecteerde keratinocyten op en daarna klaring van het virus. Beperkingen in de toepassing zijn lokale/systemische toxiciteit door overdosering (ingestie van 10 mg kan letaal zijn!) en het gebrek aan eenduidige veiligheidsregels hieromtrent. Om cantharidine nauwkeuriger en veiliger te kunnen toedienen, is een applicator met VP-102 ontwikkeld; een oplossing met cantharidine, aceton, gentiaan violet (voor visualisatie) en denatonium benzoaat (zeer bitter).

In deze studie werden twee fase 3-trials gepoold betreffende veiligheid en effectiviteit van VP-102 vergeleken met placebo bij kinderen ≥ 2 jaar met minstens één molluscum. Exclusiecriteria waren immunosuppressie en laesies nabij mucosa. Actief constitutioneel eczeem en inflammatoire mollusca werden niet geëxcludeerd. Andere behandelingen voor mollusca waren niet toegestaan vóór en tijdens het onderzoek. Op baseline werden de kinderen 3:2 gerandomiseerd voor VP-102 ($n=310$, leeftijd gemiddeld 7,5 jaar) of vehikel zonder cantharidine ($n=218$, leeftijd gemiddeld 6,8 jaar). Het product werd éénmaal per 21 dagen aangebracht op bestaande en nieuwe laesies tot klinische remissie optrad, of maximaal 4 applicaties per laesie. Het product werd 24 uur na applicatie afgewassen. Geblindeerde onderzoekers telden

het aantal mollusca per kind bij elke visit. Primair eindpunt was complete remissie aan het eind van de studie (dag 84).

Gemiddeld waren 20,5 mollusca aanwezig per kind bij baseline (VP-102 groep) versus 22,5 mollusca (vehikelgroep). Na 84 dagen was er 76% reductie in aantal laesies in de behandelgroep, versus 0,3% afname in de placebogroep. In de VP-102 groep bereikte 50% complete remissie aan het eind van de studie, versus 15,6% in de vehikelgroep. Bijwerkingen in de VP-102 groep waren allen mild of matig van aard (lokale vesikels, pijn, jeuk, erytheem en crustae) en slechts 1,9% staakte hierdoor de behandeling.

CONCLUSIE

Cantharidine resulteerde in significante afname van aantal mollusca, en bij 50% werd complete remissie bereikt. Toediening met een applicator maakt nauwkeurige toediening mogelijk. In deze studie werden individuele molluscae niet opgevolgd, dus het exact aantal benodigde applicaties voor remissie was onbekend.

Eichenfield LF, Siegfried E, Kwong P, et al. Pooled results of two randomized phase III trials evaluating VP-102, a drug-device combination product containing cantharidin 0.7% (w/v) for the treatment of molluscum contagiosum. Am J Clin Dermatol 2021;22:257-65;ff



Tirbanibuline 1% zalf bij actinische keratose

D. Appelen | Aios Dermatologie Radboudumc Nijmegen | Diebrecht Appelen: diebrecht.appelen@radboudumc.nl

Tirbanibuline 1% zalf is een nieuwe veldbehandeling voor actinische keratosen van het gelaat en de hoofdhuid door 1x dagelijkse applicatie gedurende 5 opeenvolgende dagen op een maximaal behandelgebied van 25cm². De werking berust op inhibitie van tubulinepolymerisatie en remming van de Src signalling pathway in sneldelende cellen.

Blauvelt et al. onderzochten het effect in hun door de farmaceut gefinancierde studie bestaande uit twee gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde fase 3-trials onder een totaal van 702 patiënten (beide trials $n=351$). De uitkomstmaten waren complete (100%) en partiële ($\geq 75\%$) reductie van het aantal laesies na 57 dagen, lokale bijwerkingen aan de hand van een scoresysteem (van 0=geen tot 3=ernstig). Daarnaast keek men naar recidieven na 1 jaar (van de complete responders). Belangrijke kanttekening: dit zijn recidieven van dezelfde laesies. Het ontstaan van nieuwe laesies in het behandelde gebied valt niet onder dit percentage.

In de tirbanibulinegroepen werd een complete reductie gevonden in respectievelijk 44% (trial 1) en 54% (trial 2), versus 5% en 13% in de placebogroepen ($p < .001$). Partiële reductie voor tirbanibuline werd gevonden in 68% en 76% versus 16% en 20% bij

placebo ($p < .001$). Na 1 jaar was het recidiefpercentage 47% van alle patiënten die aanvankelijk een complete respons hadden bereikt. Er trad in de follow-up periode 1 plaveiselcelcarcinoom op in het behandelde gebied van een met tirbanibuline behandelde patiënt.

Meest voorkomende lokale bijwerkingen: erytheem (91%), desquamatie (82%), pijn (10%) en pruritus (9%). Allemaal mild tot matig van aard. Pustels, vesikels en ulceratie, gezien in enkele gevallen, bleken alle reversibel na het einde van de therapie.

CONCLUSIE

Hoewel de recidiefkans na een jaar relatief hoog is, lijkt tirbanibuline 1% zalf mogelijk een veelbelovende nieuwe veldbehandeling voor actinische keratosen, gezien de korte behandelduur en een effectieve behandeling vergeleken met placebo. Bijwerkingen, doorgaans mild-matig, zijn niet schaars maar liggen in de lijn der verwachting.

Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. N Engl J Med. Februari 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024040>



Bimekizumab voor psoriasis: drie non-inferiority trials

D. Appelen | Aios Dermatologie Radboudumc Nijmegen | Diebrecht Appelen: diebrecht.appelen@radboudumc.nl

In drie recente door de farmacie gesponsorde studies onderzocht men het effect van de IL17A/IL17F remmer bimekizumab als behandeling voor matig tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen, vergeleken met respectievelijk placebo, adalimumab, secukinumab en ustekinumab.

1. Vs. secukinumab. Er werden 743 patiënten gerandomiseerd voor bimekizumab 320mg/4 weken of secukinumab 300mg/4 weken (beiden s.c.) Op week 16 werd de PASI100 ten opzichte van baseline geëvalueerd waarna de bimekizumabpopulatie werd gerandomiseerd in intervallen van 4 of 8 weken. Op week 16 bereikte 61,7% een PASI100 ten opzichte van 48,9% in de secukinumabgroep. Op week 48 was dit 67% voor bimekizumab (73,5% van de 4-weken intervalgroep; 66% van de 8-weken intervalgroep) ten opzichte van 46,2% in de secukinumabgroep. Bimekizumab bleek dus, ook in een 8-weken interval, non-inferieur en zelfs superieur aan secukinumab voor het bereiken van een hoge klinische respons. Aantal bijwerkingen (86,1% en 81,4%) was vergelijkbaar in de twee groepen; bovenste luchtweginfectie, candidiasis en urineweginfectie waren meest frequent. Milde orale candidiasis werd vaker gezien bij bimekizumab (19,3% vs 3% bij secukinumab). Ernstige bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide groepen; enkele gevallen van ernstige infectie, latente TBC, tentamen suïcide, non melanoma huidkankers, cardiaal lijden en IBD kregen vermelding.

2. Vs. adalimumab. Er werden 478 patiënten gerandomiseerd in drie groepen: bimekizumab 320mg/4 weken continue, bimekizumab 320mg/4 weken de eerste 16 weken waarna bimekizumab 320mg/8weken, of adalimumab de eerste 24 weken waarna switch naar bimekizumab 320mg/4weken tot einde follow-up (56 weken). Bij bimekizumab bereikte 86,2% een PASI90 ten opzichte van 47,2% bij adalimumab, en bereikte 85,3% een IGA score van 1 of minder ten opzichte van 57,2% bij adalimumab. Concluderend bleek bimekizumab non-inferieur en zelfs superieur aan adalimumab. Er werden soortgelijke percentages en type bijwerkingen gezien als bovenstaande studie. Ook hier waren bovenste luchtweginfecties (gelijk in beide groepen) en candidiasis (uitsluitend bij bimekizumab) de meest voorkomende.

3. Vs. ustekinumab. Er werden 567 patiënten gerandomiseerd tot bimekizumab 320mg/4 weken, ustekinumab 45mg of 90mg, of placebo. Op week 16 werden de PASI90 en IGA o-1 geëvalueerd, waarna voor de verdere follow-up tot 52 weken, de placebogroep overging op bimekizumab. Op week 16 bereikte 85% bimekizumab een PASI90 ten opzichte van 50% bij ustekinumab en 4% bij placebo. IGA o-1 werd bereikt in 84% ten opzichte van 53% bij ustekinumab en 5% bij placebo. De PASI90 voor bimekizumab op week 52 bleef hoog (82% ten opzichte van 56% bij ustekinumab).

Het totaal aantal bijwerkingen bij bimekizumab en ustekinumab was vergelijkbaar (82% en 80%), het meest frequent nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties en candidiasis. Candidiasis werd ook hier vaker gezien bij bimekizumab (11% vs 1% bij ustekinumab). Ernstige bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide groepen, enkele gevallen van ernstige infectie, levertestafwijkingen, carcinoomata (cutaan en anders), tentamen suïcide, cardiaal lijden (MACE) en IBD werden gemeld.

CONCLUSIE

Men toonde non-inferioriteit voor bimekizumab aan ten opzichte van adalimumab, secukinumab en ustekinumab. Bimekizumab lijkt het zelfs beter te doen dan deze middelen waarbij hoge verbetering van PASI-scores in beeld kwamen die aanhielden tot in ieder geval 1 jaar (einde follow-up). Bijwerkingen: bovenste luchtweginfracties en vooral candidiasis; dit laatste is een bekende bijwerking van anti-IL-17 biologics.

Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102383

Warren RB, Blauvelt A., Bagel J. et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N England J Med* April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102388.

Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicenter, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* February 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2.



Een lagere biological dosis bij rustige, stabiele psoriasis

J. Zweegers | Aios Dermatologie Radboudumc | Jeffrey Zweegers: jeffrey_zweegers@hotmail.com

Verlaging van de biologicaldoserings zou het risico op langetermijn-bijwerkingen kunnen verlagen en kostenbesparend kunnen zijn. Atalay, et al. voerden een multicenter, pragmatische, open-label, prospectieve, gerandomiseerde, non-inferioriteit studie van 12 maanden uit. Rustige, stabiele psoriasis werd gedefinieerd als PASI < 5 tijdens 2 consulten in de afgelopen 6 maanden. Er werden 120 patiënten geïncludeerd, behandeld werden met een biological (adalimumab, etanercept of ustekinumab). In de onderzoeksgroep werd het dosisinterval stapsgewijs verlengd, waarmee verlaging van 67% en 50% van de oorspronkelijke dosis. Secundaire eindpunten waren onder andere de kwaliteit van leven (Dermatology Life Quality Index), het percentage patiënten met langdurige opvlamming van de psoriasis (≥ 3 maanden een PASI en/of DLQI > 5), en het percentage patiënten met succesvolle dosisreductie. De mediane PASI-score op maand 12 was 3,4 (interkwartielafstand [IKA] 2,2-4,5) in de dosis-reductie-groep en 2,1 (IKA 0,6-3,6) in de controlegroep die reguliere zorg kreeg (gemiddeld PASI verschil van 1,2; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,7-1,8; groter dan de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 0,5). De mediane DLQI score op maand 12 was 1,0 (IKA 0,0-2,0)

in de DR groep en 0,0 (IKA 0,0-2,0) in de RZ groep (gemiddeld verschil van 0,8; 95%BI 0,3-1,3; kleiner dan de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 2,0). Non-inferioriteit kon voor DR versus RZ voor de effectiviteit aldus niet worden aangetoond, maar wel voor de kwaliteit van leven.

Er was geen significant verschil in langdurige opvlamming van de psoriasis in de twee groepen ($n=5$ in beide groepen). Na 12 maanden was bij 28 patiënten in de reductiegroep (53%) de dosering succesvol verlaagd, zonder bijwerkingen door de reductiedosis.

CONCLUSIE

Voor sommige patiënten met psoriasis lijkt een lagere dosis van bepaalde biologics mogelijk en veilig te zijn, met na 1 jaar een vergelijkbare kwaliteit van leven, maar een mogelijk iets actievere psoriasis.

Atalay S, van den Reek J, MPA, den Broeder AA, et al. Comparison of tightly controlled dose reduction of biologics with usual care for patients with psoriasis. JAMA Dermatol. 2020 Feb 12. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4897. [Epub ahead of print]



Invloed HPV-vaccinatiegraad op incidentie van anogenitale wratten.

J.G.M. Logger | Aios Dermatologie Maastricht UMC+ | Jade Logger: jade.logger@mumc.nl

Landen met een hoge vaccinatiegraad (circa 80%) voor humaan papillomavirus (HPV) laten een duidelijke reductie zien in incidentie van anogenitale wratten (AGW). Maar hoe zit dat bij een lagere, suboptimale HPV-vaccinatiegraad?

Naleway et al. trachtten antwoord te geven via een retrospectieve studie met elektronische multicenter patiëntdata van 11- tot 39-jarigen uit de V.S. (288.145 vrouwen, 277.211 mannen). Men vergeleek de gemiddelde AGW-incidentie in de pre- en post HPV-vaccinatieperiode (pre-periode: vrouwen 2000-2006, mannen 2000-2010; post-periode: vrouwen 2007-2016, mannen 2011-2016). Voor elk kalenderjaar werd het aantal mannen en vrouwen uit het cohort berekend die 1, 2 of ≥ 3 HPV-vaccinatiedoses ontvingen tussen 2007 en 2016. Het exacte vaccinatiebeleid vermeldt het artikel helaas niet. De cumulatieve HPV-vaccinatiegraad (=aantal personen gevaccineerd/totale populatie) van het cohort werd beschreven per studiejaar, gestratificeerd op leeftijd en geslacht.

De AGW-incidentie in de pre-vaccinatie periode was 27,8 per 10.000 vrouwen en 26,9 per 10.000 mannen. Dit nam in de

post-vaccinatie bij vrouwen af met 31% tot 19,3 per 10.000, en met 10% bij mannen tot 24,3 per 10.000. De afname bij mannen trad later in tijd op dan bij vrouwen. De grootste reductie trad op bij 15 tot 19-jarigen (vrouwen: 67%, mannen: 45%); vaccinatiegraad waarbij ≥ 1 dosis per persoon was gegeven was in deze groep het hoogst, circa 70%. De vaccinatiegraad waarbij 3 doses per persoon waren gegeven was <50% voor alle leeftijdsgroepen en beide geslachten.

CONCLUSIE

Ook bij suboptimale vaccinatiegraad (<80% van totale populatie gevaccineerd) trad na introductie van de HPV-vaccinatie een significante afname op van AGW-incidentie bij zowel mannen als vrouwen. De afname van AGW bij mannen valt mogelijk deels te verklaren door indirecte effecten van het vaccinatieprogramma, namelijk bescherming door vrouwelijke kudde-immuniteit.

Naleway AL, Crane B, Smith N, et al. Temporal trends in the incidence of anogenital warts: impact of human papillomavirus vaccination. Sex Transm Dis. 2020 Mar;47(3):179-86.



Huidkankercampagne 2021

Momenteel loopt de Huidkankercampagne van de NVDV, in samenwerking met onze partners: Eucerin, Huidfonds, La Roche-Posay, Pierre Fabre Oncology, Viatris, SkinVision, NVH en Sanofi.



CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: d.dekker@nvdv.nl



NVDV-Standpunt voorschrijven tralokinumab bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem

Domeingroep: Allergie en eczeem, mede namens de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)

Het navolgende standpunt is tot stand gekomen door de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV en de Vereniging van Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van tralokinumab.

ACHTERGROND

Tralokinumab is een volledig humaan monoklonaal IgG4 anti-lichaam gericht tegen interleukine-13, een belangrijke driver van inflammatie in de huid bij constitutioneel eczeem (CE). [1] Op 22 april 2021 gaf het Committee for medical products for human use (CHMP) een positieve opinie wat betreft marktautorisatie van tralokinumab voor de behandeling van matig tot ernstig CE. EMA-goedkeuring is afgehandeld.

Het effect van tralokinumab 300 mg 1x/2 weken is onderzocht in 2 twee grote identieke monotherapie fase 3-studies (ECZTRA 1 en 2) bij in totaal 1596 volwassen CE-patiënten met matig tot ernstig eczeem, gerandomiseerd (3:1) voor tralokinumab 300 mg/2 weken subcutaan (Q2W) of placebo. [2] In week 16 behaalden significant meer patiënten EASI75 in de tralokinumabgroepen ten opzichte van de placebogroepen (ECZTRA 1: 25 % versus 12,7%; ECZTRA 2: 33,2% versus 11,4%). Al na 1 week behandeling werd een significant verschil in afname van de jeukscore gezien in de tralokinumabgroepen in vergelijking met de placebogroepen. Ook andere patiënt-gerelateerde uitkomsten, zoals kwaliteit en leven (DLQI), slaapverstoring en *patient oriented eczema measure* (POEM) toonden snelle verbetering in de tralokinumabgroepen. Het grootste deel van de tralokinumab-responders op 16 weken behielden het effect tot week 52 zonder extra medicatie, inclusief topische steroïden. Een interimanalyse van de open-label extensie studie (ECZTEND) laat aanhoudend effect van tralokinumab zien en geen nieuwe bijwerkingen. [3] Bijwerkingen in de eerste 16 weken werden gemeld bij 76,4% en 61,5% in de tralokinumabgroepen versus 77% en 66% in de placebogroepen. De frequentie van ernstige bijwerkingen (SAE's) was vergelijkbaar tussen tralokinumab en placebo-groepen. Conjunctivitis/oogafwijkingen was een *adverse event of special interest* (AESI) en kwam vaker voor in de tralokinumabgroepen dan in de placebogroepen (ECZTRA 1: 10,3% versus 3,6 %; ECZTRA 2: 5,6% versus 3,0%). De meeste gevallen van conjunctivitis waren mild en voorbijgaand.

Patiënten in de tralokinumabgroepen hadden minder huid-infecties en minder eczema herpeticum vergeleken met de placebogroepen.

In de ECZTRA 3 studie werd het effect van tralokinumab in combinatie met topische corticosteroiden (TCS) vergeleken met placebobehandeling+TCS. [4] Op week 16 behaalde 56% van de patiënten in de tralokinumab+TCS groep het EASI75 eindpunt; dit was 35,7% in de placebo+TCS groep. Van de responders op tralokinumab die doorgingen met tralokinumab 300 mg Q2W behield 92,5% de EASI75 op 32 weken; bij de groep die overging naar een langer interval (Q4W) behield 90,8% de EASI75 respons. Opvallend was dat van de patiënten die nog geen EASI75 (en IGA 0/1) behaald hadden op week 16 (non-responders), uiteindelijk toch 55,8% de EASI75 haalden op week 32. Het lijkt dus dat doorbehandelen na 16 weken zinvol kan zijn bij non-responders of partiële responders op week 16. In de ECZTRA 3 waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de eerdere monotherapiestudies ECZTRA 1 en 2.

Meest voorkomende bijwerkingen en AESI: samenvatting

De meest voorkomende bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (met name verkoudheid), injectieplaatsreacties en (allergische) conjunctivitis.

Conjunctivitis en andere oogafwijkingen

Conjunctivitis kwam vaker voor bij patiënten in de tralokinumabgroep vergeleken met de placebogroep (5,4% versus 1,9%, 16-weeken gepoolde data van 5 studies).

Conjunctivitis kwam vaker voor bij patiënten met ernstig eczeem dan bij matig eczeem op baseline.

Bij de meeste patiënten verdwenen de klachten bij voortzetten van de tralokinumab-behandeling.

Keratitis werd gerapporteerd in 0,5% van de patiënten in de tralokinumabgroep: de klachten waren mild tot matig en leidden niet tot stoppen van de behandeling.

Eosinofilie

Eosinofilie werd gerapporteerd in 1,3% van de patiënten behandeld met tralokinumab versus 0,3% in de placebogroep (16 weken data, gepoolde analyse van 5 studies). De eosinofilie was voorbijgaand en leidde niet tot klachten.

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum werd gerapporteerd in 0,3% van de patiënten in de tralokinumabgroep versus 1,5% van de patiënten in de placebogroep. In de tralokinumabgroep waren geen ernstige gevallen van eczema herpeticum; 1 patiënt stopte met de tralokinumab.

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

Het Committee for medical products for human use (CHMP) gaf een positieve opinie over marktautorisatie van tralokinumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. EMA-goedkeuring is afgehandeld.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van tralokinumab binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2022. Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab en baricitinib (add-on geneesmiddelen) adviseert de domeingroep voor tralokinumab dezelfde voorwaarden te hanteren (zie figuur 1). De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om tralokinumab te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten in aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA).
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog is bereid het effect van de behandeling te volgen en vast te leggen in het dossier.
4. Het eczeem is niet goed genoeg onder controle ondanks optimale zalftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer conventionele immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Registratie in landelijk register

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de CE patiënten die starten met tralokinumab zoveel mogelijk op te nemen in één van de twee landelijke registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT.NL (www.treatregister.nl).

Dosering

- De aanbevolen dosis van tralokinumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg subcutane injectie (4

injecties van 150 mg), gevolgd door 300 mg (2 injecties van 150 mg) om de 2 weken. Bij een goede reactie op 16 weken (IGA 0/1) kan de dosis aangepast worden naar 300 mg iedere 4 weken.

- Bij een partiële respons op 16 weken kan het zinvol zijn de behandeling voort te zetten aangezien een aanzienlijk percentage van deze patiënten in de studies alsnog een goede respons bereikten op 32 weken.
- De werkzaamheid van tralokinumab kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van lokale corticosteroiden.
- Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (> 65 jaar) en bij patiënten met milde tot matige lever- en nierfunctiestoornissen. Er zijn weinig data bekend bij patiënten met ernstig lever- en nierfunctiestoornissen.

Contra-indicaties:

- Zwangerschap/zwangerschapswens bij vrouw.
- Tijdens het geven van borstvoeding.
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin.
- HIV, Hepatitis B/C.

Speciale waarschuwing/voorzorgsmaatregelen

- Bij een systemische overgevoeligheidsreactie moet tralokinumab gestaakt worden.
- Wanneer een patiënt conjunctivitis ontwikkelt tijdens tralokinumab-behandeling en niet reageert op standaardbehandeling (kunsttranen, antihistaminica oogdruppels) moet oogheelkundig onderzoek plaatsvinden.
- Patiënten met parasitaire infecties voor start van tralokinumab moeten hier eerst voor behandeld worden.

Monitoring

Er zijn momenteel nog geen aanbevelingen vanuit de fabrikant over laboratoriummonitoring voorafgaand aan en tijdens tralokinumab. Ondanks het feit dat tijdens de klinische studies geen evidente laboratoriumafwijkingen gerapporteerd werden (afgezien van voorbijgaande eosinofilie) raadt de domeingroep een monitorschema aan vergelijkbaar met dupilumab (zie richtlijn Constitutioneel eczeem 2019). Het nut van laboratorium monitoring zal geëvalueerd worden in de dagelijkse praktijk.

Zwangerschap, fertiliteit en borstvoeding

Onderzoek met tralokinumab bij dieren toonde geen effect op vruchtbaarheid. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tralokinumab bij zwangere vrouwen.

Het gebruik van tralokinumab tijdens zwangerschap dient bij voorkeur vermeden te worden. Mannen met een vaderwens mogen tralokinumab wel gebruiken.

Het is niet bekend of tralokinumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat het na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Er moet worden besloten de borstvoeding te staken dan wel de behandeling met tralokinumab te stoppen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw afgewogen moet worden.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitstudies uitgevoerd met tralokinumab. Op basis van dierstudies is het niet te verwachten dat IL-13 remming gepaard gaat met toegenomen carcinogeniteit.

Vaccinaties

De immuunrespons op niet-levende vaccins is onderzocht in een studie met volwassen CE-patiënten behandeld met het normale dosisschema (eerste keer 600 mg, daarna 300 mg/2 weken). [5] Na 12 weken behandeling werden patiënten gevaccineerd met een gecombineerd vaccin (tetanus, difterie, en acellulair kinkhoestvaccin) en met een meningococcenvaccin. De immuunrespons werd 4 weken later gemeten. De antilichaamrespons was hetzelfde bij de patiënten in de tralokinumagroep vergeleken met patiënten in de placebogroep. Er zijn geen data over effectiviteit en veiligheid van levende en levend-verzwakte vaccins tijdens tralokinumab-behandeling: deze vaccinaties moeten besproken worden voor de start van tralokinumab en worden dus niet geadviseerd tijdens de behandeling.

ONDERBOUWING

CE is een veel voorkomende chronische inflammatoire huidaandoening en treft 15–20% van de kinderen en 1–3% van de volwassenen. Het grootste deel van de patiënten is goed te behandelen met lokale therapie eventueel in combinatie met lichttherapie. Er is een klein percentage CE-patiënten waarbij het eczeem niet goed te controleren is met veilige hoeveelheden lokale therapie. Voor deze patiënten is systemische therapie een goede optie. De overwegingen om te starten met systemische therapie zijn uitgebreid beschreven in een artikel van de IEC (*International Eczema Council*). [6]

In herziene de richtlijn Constitutioneel eczeem (2019) is in

het hoofdstuk over systemische therapie een algoritme opgenomen voor starten van systemische therapie, waarbij alle conventionele immunosuppressiva en dupilumab zijn opgenomen.

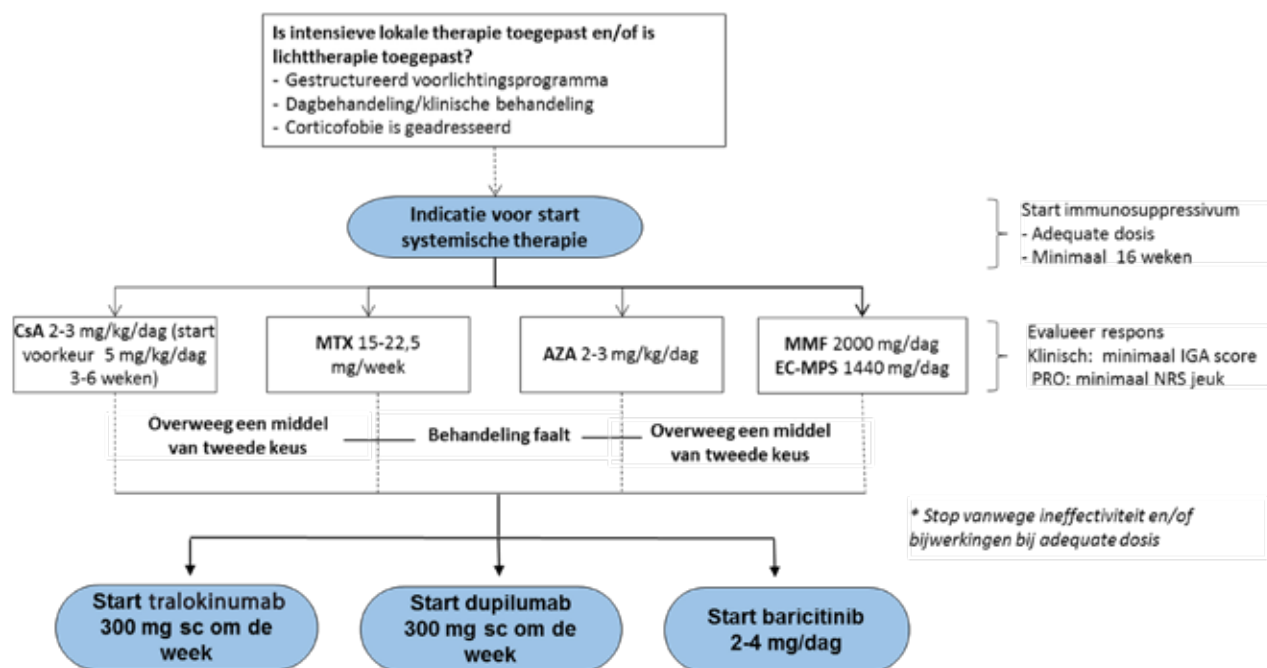
Tralokinumab is de tweede biological dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van tralokinumab bij volwassen CE-patiënten is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever is gebleken dan placebobehandeling. Het klinisch effect wordt duidelijk versterkt door toevoegen van lokale corticosteroiden. Het bijwerkingsprofiel is relatief mild. Er zijn geen data met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor CE.

Gezien de nog beperkte systemische behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig CE is tralokinumab een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gelet op de vergelijkbare positie met dupilumab en baricitinib (add-on geneesmiddel) adviseren de NVDV (domeingroep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) tralokinumab nevensgeschikt te positioneren naast dupilumab en baricitinib in het behandelalgoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab en baricitinib (zie figuur 1).

Samen beslissen

Na de introductie van tralokinumab zijn er voor patiënten met CE na falen lokale therapie én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF) drie nieuwe middelen die



Figuur 1: Aangepast behandelalgoritme systemische therapie bij CE

vooral nog nevensgeschikt zijn: dupilumab, baricitinib en tralokinumab. In de afweging voor de keuze is het van belang om in het proces van 'samen beslissen' de voor- en nadelen (benefits/harms) duidelijk te benoemen, te bezien vanuit de persoonlijke context en voorkeuren van de patiënt en eventuele comorbiditeiten. Over die voor- en nadelen per middel moet in de praktijk bij diverse patiëntengroepen nog meer duidelijkheid ontstaan, liefst gemonitord in BioDay of TREAT.

Datum bestuurlijke vaststelling: 3 augustus 2021

Datum publicatie NTvDV: nummer 7 (augustus) 2021

LITERATUUR

5. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75:54–62.
6. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437–449.
7. Andrew Blauvelt, et al. Long-term safety, efficacy, and adherence to tralokinumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis for up to 3 years: interim readout of ECZTEND, a phase 3, long-term extension trial. Poster presented during AAD VMX 2021.
8. Silverberg JJ, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450–463.
9. Merola JF, Bagel J, Almgren P, Røpke MA, Lophaven KW, Vest NS, Grewal P. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar 17:S0190-9622(21)00577-6.
10. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):623–633.

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

STANDPUNT



Vragenlijst screening ter preventie van BRMO-infecties bij poliklinische zorg

Z. Çiftçi¹, K-P de Roos²

Dit is een gezamenlijk standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap en de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie. Het standpunt betreft de verplicht gestelde BRMO-vragenlijst screening voorafgaande aan poliklinische zorgverlening.

In het verleden is er een vragenlijst screening geïntroduceerd vanwege het bestaan van 'bijzonder resistente micro-organismen' (BRMO) die bij kwetsbare, klinische patiënten lastig te bestrijden infecties kunnen veroorzaken. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) controleert onder andere op de uitvoering en naleving van deze screeningsverplichting. Deze screening bestaat uit afname van een standaardvra-

genlijst met als doel het traceren van personen die tot een risicogroep behoren voor dragerschap van deze bacterie, zoals bijvoorbeeld varkensboeren. Het doel van deze screeningsmaatregel is het voorkomen van overdracht van BRMO naar de zorgverlener, omdat deze vervolgens de BRMO verder over zou kunnen dragen bij de behandeling/verzorging van klinische patiënten.

¹ Arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, DermaPark, Uden

ONDERBOUWING

Deze beleidsregel betekent in de praktijk dat voorafgaand aan het verlenen van zorg op de polikliniek (of poliklinische operatiekamer) bij alle nieuwe patiënten de verplichting bestaat om de screenende vragenlijst in te laten vullen. Dit is een forse administratieve belasting waarbij er al langer vraagtekens bestaan over de doelmatigheid van deze screeningsplicht. Hieronder geven wij onze argumenten waarom deze screening in bepaalde situaties achterwege kan blijven:

Patiënten worden alleen poliklinisch gezien (of poliklinisch behandeld) waarbij er sprake is van korte contactmomenten, terwijl het grootste gevaar voor BRMO-verspreiding zich juist in de klinische setting bevindt.

In het geval van behandeling op de poliklinische OK maakt de behandelaar tevens gebruik van beschermende middelen om de steriliteit te waarborgen en is adequate handhygiëne een routinematige handeling. Deze infectiepreventieve handelingen beschermen zowel de patiënt tegen micro-organismen die geïntroduceerd kunnen worden door de behandelaar, als de behandelaar tegen BRMO die door de patiënt zouden kunnen worden overgedragen.

In de huisartsenpraktijk geldt deze screeningsverplichting niet, ook niet bij patiënten die een lokale ingreep ondergaan. Het NHG neemt in haar infectiepreventierichtlijn het standpunt in dat er in de eerste lijn geen aanvullende maatregelen nodig zijn bij een (mogelijk) BRMO positieve (of verdachte) patiënt. Dit is gebaseerd op het advies van de werkgroep Infectiepreventie (WIP) in hun eigen richtlijn BRMO. Daarin staat vermeld dat 'bij bezoek aan de polikliniek van een BRMO-positieve patiënt er geen extra maatregelen nodig zijn'. [1,2]

De European Antimicrobial Resistance Surveillance Network monitort al jarenlang de prevalentie van resistentie in Europese ziekenhuizen. Nederland presteert op dit gebied al

jaren uitstekend met gunstige, lage resistentie percentages. [3]

Bovendien is er geen wetenschappelijk bewijs dat het screenen daadwerkelijk de verspreiding van BRMO vermindert. [4]. Daarnaast is er ook geen wetenschappelijk bewijs voor overdracht van BRMO in de poliklinische setting.

STANDPUNT

Bovenstaande argumenten combinerend, ontstaat het beeld dat de rigoureuze en onevenredige verplichting om alle nieuwe patiënten in de poliklinische setting (ziekenhuis of zelfstandig behandelcentrum) via BRMO-vragenlijsten te screenen niet doelmatig is. Derhalve is de screeningsvragenlijst niet aangewezen voor zorgverleners die alleen poliklinische zorg (en zorg op de poliklinische operatiekamer) verrichten.

Datum bestuurlijke vaststelling: april 2021

Publicatie NTvDV: nummer 7, 2021 (augustus)

LITERATUUR

1. NHG. Richtlijn Infectiepreventie (2017). Online beschikbaar op www.nhg.org.
2. WIP. Richtlijn Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) (2017). Online beschikbaar op www.rivm.nl
3. European Centre for Disease Prevention and Control (2020, 9 december). Data from the ECDC Surveillance Atlas – Antimicrobial resistance. Geraadpleegd via <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
4. Bonten MJM, Friedrich A, Kluytmans JAJW, et al. Infectiepreventie in Nederlandse ziekenhuizen; Resultaten zeggen meer dan procesindicatoren. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7395.

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Interview met Tamar Nijsten

"Weg met de Calimero-reflex!"

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

Hoe ben je voorzitter geworden van de NVDV?

"Het antwoord op deze vraag is een pleidooi dat we ons harder inzetten voor het gemeenschappelijke doel. Het eenvoudige antwoord is: het komt op je pad en het hoort er bij dat je de verantwoordelijkheid neemt als die gelegenheid zich voordoet." Helaas zijn de bestuursfuncties steeds lastiger in te vullen. Het kost blijkbaar veel tijd, de ambitie ontbreekt of het nut van de investering is onduidelijk. Schouderophalend: "Ik weet het niet." Hij vervolgt: "Ik zou er echt voor pleiten dat grote maatschappen fte vrijmaken voor het invullen van NVDV functies. Op de lange termijn maken zij het verschil voor de rest en op korte termijn leren de leden hoe de organisatie werkt. *Ask not what your country can do for you, ask what you can do for your country*, ontleend aan de inaugurele rede van John F. Kennedy, was de titel van mijn eerste editorial en de tweede had de titel 10% zet zich in en 90% vraagt waarom er niks gebeurt. Dat vat het wel samen."

Hoe zou de NVDV zich nog verder moeten ontwikkelen?

"De NVDV moet zich blijven professionaliseren zodat de input van de dermatologen echt van toegevoegde waarde is en dat die input vertaald wordt in professionele organisatie die het vak verder brengt. Betaalde directeuren, projectmanagers, kwaliteitsmedewerkers, administratie, etc."

Hoe zie jij de ontwikkelingen in de cosmetische dermatologie?

"Persoonlijk heb ik niet zoveel met de cosmetische dermatologie. Ik heb niet de juiste moleculen om met deze groep patiënten dan wel cliënten om te gaan. Tegelijkertijd is het vreselijk belangrijk dat de dermatologen een duidelijke positie hebben in dit speelveld en dat dat niet beperkt blijft tot een paar welluidende namen. We proberen vanuit het Erasmus MC de complicaties van cosmetische behandelingen op te vangen en de basis mee te geven aan onze aios en perifere collega's. Dat laatste blijkt lastig te zijn omdat het patiëntenaanbod in de academie gewoon klein is. Wat ik mooi vind, is de kruisbestuiving waarbij cosmetisch behandelingen worden ingezet voor medische indicaties, denk daarbij aan de lipofilling voor uitgebluste sclerodermie of toxines voor therapieresistente pernionen."

Welke thema's speelden er in de jaren van jouw voorzitterschap?

"Het was het tijdstip interne strubbelingen, het oprichten van de FMS, de marktwerking in de zorg, kwaliteitsregistraties, het digitaliseren van de organisatie (D-page) en de stormachtige relatie met het Huidfonds."

Waar ben je niet in geslaagd?

"Persoonlijk had ik heel graag een beknopte registratie gehad van onze 'uitkomsten' in de dermatologische zorg. Niet meer dan 5 vragen per ziektebeeld die door iedereen werden ingevuld. De ziektebeelden zouden dan wisselen als de kwaliteit op orde was. Niet alles tegelijk en 'in der Beschränkung zeigt sich erst der Meister'. Het is me niet gelukt. Ook niet op mijn eigen afdeling trouwens."

Wat maakte de bestuursvergaderingen tot iets speciaals?

"Als je een groep geïnspireerde en gemotiveerde mensen bij elkaar zet, gebeuren er altijd mooie dingen."

Heeft het voorzitterschap je ook iets opgeleverd in jouw persoonlijke ontwikkeling / in jouw werk?

"Absoluut. Het is de beste manier om alle spelers in het Nederlandse zorglandschap te leren kennen. Ik heb het bureau letterlijk gevraagd een lijstje voor mij te maken met de afkortingen van alle organisaties en hun rol in het spel. Voordien was het voor mij van de klok en de klepel. Afkortingen zoals BOLS, COTG, FOBO ZiNL, GVO, KNMG, HKZ, NIAZ, RGS, VWS, JGZ, NVZ, NFU, OMS, FMS... werden concreter." Zonder voorbehoud: "Zonder de NVDV ervaring was ik niet op zo'n jonge leeftijd afdelingshoofd geworden, dat is zeker."

Wat heeft het voorzitterschap je gebracht?

"Het heeft me managementervaring gegeven die ik elders niet had kunnen opdoen. Het heeft me ook geleerd dat veranderingen in organisaties lastig en traag zijn. Elke voorzitter had vast een idee dat hij/zij graag wilde realiseren, maar ik heb slechts een deel van mijn doel bereikt. De NVDV is geen tanker, want daar is ze te klein voor, maar eerder een kruiwagen met 600 eigenzinnige kikkers. Net zo lastig te managen."

Welke eigenschappen had je niet?

"Geduld. Ik dwing mezelf om zo lang mogelijk te luisteren. Soms gaat dat beter dan andere keren."

Heb je een motto?

"Droom groot en hardop! Investeer in je droom en laat je niet te veel afleiden door de actualiteit, houd het punt op de horizon te allen tijde in het vizier. Daarbij vind ik echt dat we trots moeten zijn op ons vak en de rol die we hebben in en buiten het ziekenhuis. Dus weg met de Calimero-reflex!"