

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

**HOOFDREDACTIE**

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

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

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

**THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING****REDACTIE**

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

**WERKGROEP 'IN HET KORT'**

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

**BEELDREDACTIE**

Lies Rijksen  
Virginia Hercules

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

**UITGEVER EN ADVERTENTIES**

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

**REDACTIESECRETARIAAT**

[redactie@nvdv.nl](mailto:redactie@nvdv.nl)

**BASISONTWERP EN LAY-OUT**

Studio Sponselee

**VORMGEVING EN TRAFFIC**

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

**DRUK EN VERZENDING**

Scholma, Print & Media

**COPYRIGHT**

©2024 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

**ISSN 0925-8604****ABONNEMENTEN**

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: [redactiesecretariaat@nvdv.nl](mailto:redactiesecretariaat@nvdv.nl)



De CO<sub>2</sub>-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects  
[www.climatecalc.eu](http://www.climatecalc.eu)  
Cert. no. CC-000174/NL

# INHOUD

**SNNDV NASCHOLINGSCONGRES BACK TO THE FUTURE**

(gastredacteur: Tom Hillary)

- 4** Programma
- 7** Bacteriofaagtherapie bij hidradenitis suppurativa: 'from bench to bedside'
- 13** Psoriasis to the future and back: van beheersen van symptomen van de huid naar duurzame ziektemodificatie
- 17** Contactallergie anno 2024: unde venimus et quo tendimus? *Contactallergie anno 2024: waar komen we vandaan, en waar gaan we heen?*
- 23** Autoïntflammatie en de huid
- 28** Het wel en wee van SNNDV

**VERENIGING**

- 32** Bestuurscolumn: Passende dermatologie

**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 veelevoudigd, 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.

# SNNDV Nascholingsdagen 2024

## Back to the future

### Donderdag 7 november 2024

#### Ochtendprogramma: Workshops

09.00 – 10.00 **Ontvangst en registratie**

10.00 – 11.00 **Workshops – Deel 1**

##### **Basicursus dermoscopie**

Katrien Vossaert – Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

Sven Lanssens – Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

##### **Mind the gap**

Annick van Rengen – Dermatoloog, Mohs Klinieken

Stijn Kouwenhoven – Dermatoloog, Mohs Klinieken

##### **Facial defects: challenges and options**

Katia Ongena – Kliniekhoofd, UZ Gent

Barbara Boone – Dermatoloog, UZ Gent

##### **Indifferente therapie, basisprincipes en praktische toepassingen van magistrale receptuur**

Ann Goossens – Emeritus Professor, KU Leuven

Liesbeth Gilissen – Postdoctoral researcher, KU Leuven

##### **Microscopie van directe preparaten voor de dermatologische praktijk**

Liesbeth van der Raaij-Helmer – Research Analyst lab poli Huidziekten, LUMC

11.00 – 11.30 **Koffiepauze**

11.30 – 12.30 **Workshops – Deel 2**

12.30 – 13.25 **Lunchpauze en registratie**

#### Middagprogramma: Plenair

##### **SESSIE 1**

*Voorzitters: Elodie Mendels & Valérie Verstraeten*

13.25 – 13.30 **Opening**

Tom Hillary – Voorzitter SNNDV

13.30 – 14.15 **De zin en onzin van follow-up van melanoom en niet-melanoma huidkanker**

Marlies Wakkee – Dermatoloog, Erasmus MC Rotterdam

Annemiek Leeman – Dermatoloog, UZ Leuven

14.15 – 15.00 **Mozaïcisme van de huid: is de puzzel bijna gelegd?**

Sofie De Schepper – Kliniekhoofd

Dermatologie, UZ Gent

Elodie Mendels – (Kinder) Dermatoloog,

Erasmus MC Rotterdam

15.00 – 15.30 **Koffiepauze**

##### **SESSIE 2**

*Voorzitters: Annelies Reynaers & Marijke Brouwer*

15.30 – 16.00 **Faagtherapie, de weg van de bench naar de patiënt**

Rob Lavigne – Professor, KU Leuven

An Van Laethem – Dermatoloog, UZ Leuven

16.00 – 16.30 **Er beweegt wat op het gebied van cutane lupus!**

Petra De Haes – Diensthoud, UZ Leuven

16.30 – 17.00 **Het historisch besef voor morgen**

Martino Neumann – Emeritus Hoogleraar

19.00 – 00.00 **Netwerkdiner**

## Vrijdag 8 november 2024

### Ochtendprogramma

#### SESSIE 1

Voorzitters: Tom Hillary & Norbert Ipenburg

- 09.25 – 09.30 **Opening**  
Tom Hillary – Voorzitter SNNDV
- 09.30 – 10.15 **De evolutie in het dermatologisch landschap van psoriasis: Verleden, heden en toekomst**  
Peter van de Kerkhof – Emeritus Hoogleraar Dermatologie, Radboudumc Nijmegen  
Tom Hillary – Dermatoloog, UZ Leuven
- 10.15 – 11.00 **Contactallergie anno 2024: unde venimus et quo tendimus?**  
Thomas Rustemeyer – Dermatoloog, Amsterdam UMC  
Olivier Aerts – Dermatoloog, UZ Antwerpen
- 11.00 – 11.30 **Koffiepauze**

#### SESSIE 2

Voorzitter: Elodie Mendels

- 11.30 – 12.15 **Keynote – AI in de zorg van meerdere kanten bekeken**  
Sietske Rozie – TIAS School for Business and Society
- 12.15 – 13.30 **Lunchpauze**

### Middagprogramma

#### SESSIE 3: CASUÏSTIEK UIT DE LAGE LANDEN

Voorzitters: Elodie Mendels & Michiel Bonny

- 13.30 – 15.00 **Acht korte wetenschappelijke presentaties**
- 15.00 – 15.30 **Koffiepauze**

#### SESSIE 4: HOT TOPICS

Voorzitters: Barbare Boone & Tom Hillary

- 15.30 – 16.00 **Autoïntflammatie en de huid**  
Paul van Daele – Internist Allergoloog – Immunoloog, Erasmus MC Rotterdam
- 16.00 – 16.30 **Moleculaire diagnostiek van cutane melanocytair laesies**  
Léon van Kempen – Klinisch Moleculair Bioloog Pathologie, UZ Antwerpen
- 16.30 – 17.00 **De impact van klimaatverandering op de geneeskunde en dermatologie**  
Jan Gutermuth – Diensthoofd Dermatologie, UZ Brussel
- 17.00 – 17.05 **Slotbeschouwing en prijsuitreiking**



# Bacteriofaagtherapie bij hidradenitis suppurativa: 'from bench to bedside'

L. Bens<sup>1</sup>, S.I. Green<sup>1</sup>, M. Almeida<sup>1</sup>, F. Romaniuk<sup>1</sup>, D. Jansen<sup>2</sup>, J. Matthijnsens<sup>2</sup>, T. Hillary<sup>3</sup>, T. Vanhoutvin<sup>3</sup>, J. Sabino<sup>4</sup>, S. Vermeire<sup>4</sup>, M. Merabishvili, J-P. Pirnay<sup>5</sup>, J. Wagemans<sup>1</sup>, R. Lavigne<sup>1,\*</sup>, A. Van Laethem<sup>3,\*</sup>

De chronische inflammatoire huidziekte hidradenitis suppurativa (HS) is door zijn complex multifactorieel karakter moeilijk te beheersen met medicamenteuze en chirurgische therapieën. Een belangrijke component in de ziekteontwikkeling is een verstoord evenwicht van het huidmicrobioom waardoor pathogene bacteriën de overhand nemen en zo ontstekingen verder induceren. Door de applicatie van bacteriofagen, bacteriedodende virussen, kan gericht het causale pathogeen aangepakt worden zonder het natuurlijke microbiom te verstoren, in tegenstelling tot de antibioticakuren die deel uitmaken van de standaard HS-behandelingsstrategie. Een eerste case studie toont aan dat bacteriofaagtherapie de ziektesymptomen duurzaam verlicht en dat acute letsels volledig verdwijnen.

## HIDRADENITIS SUPPURATIVA, EEN INFLAMMATOIRE HUIDZIEKTE MET EEN BELANGRIJKE BACTERIËLE COMPONENT

Hidradenitis suppurativa (HS) is een idiopathische inflammatoire huidziekte van de haarzakjes die voorkomt bij 0,03% tot 4% van de bevolking. HS patiënten ontwikkelen pijnlijke huidabscessen en fistels die zich voornamelijk manifesteren in de oksel, lies en anogenitale regio's van het lichaam. [1-3] Bovendien zorgt de chronische aard van de aandoening, de pijn en het sociale stigma voor een aanzienlijke negatieve impact op sociale interacties en de levenskwaliteit van de patiënt. [4] De basis van dit ziektebeeld ligt bij een epitheliale hyperplasie en hyperkeratose, waardoor haarfollikels afgesloten raken, hetgeen een inflammatie uitlokt die leidt tot de vorming van noduli, abscessen en fistels. De ontwikkeling van deze ontstekingen wordt bovendien gestimuleerd door een verstoord evenwicht van het microbiom waardoor de beschermende functie verdwijnt en pathogene bacteriën de overhand nemen in deze niche. [5] Dit zal de vorming van pro-inflammatoire cytokines induceren en leiden tot een influx van immuuncellen, waardoor het immuunsysteem de occlusie van haarfollikels nog aanwakkert. [1]

De behandeling van HS richt zich op het controleren van deze ontstekingen op basis van medicamenteuze en chirurgische therapie. De medicamenteuze behandeling omvat antimicrobiële medicatie, antiandrogenen, orale retinoiden, ontstekingsremmers zoals zink-gluconaat en voor de ernstige gevallen biologicals zoals adalimumab en secukinumab, die

het immuunsysteem onderdrukken. Bij chirurgische ingrepen wordt de definitieve verwijdering van de aangetaste huid beoogd, hetgeen op lange termijn een aanzienlijke impact heeft op het welzijn van de patiënt. Ondanks deze therapeutische opties blijft HS een moeilijk te beheersen ziekte, waarbij ook wijzigingen in levensstijl (roken, dieet) essentieel zijn om het risico op HS opflakkingen te minimaliseren. Langs de antibacteriële kant betekent HS therapie vooral langdurige antibioticakuren, zowel in monotherapie of combinatieschema's van complementaire antibiotica. [6] Het nadeel hierbij is dat op deze manier ook de natuurlijke bescherming door het gezonde microbiom wordt aangetast, hetgeen kan leiden tot niches die sneller door opportunistische pathogenen kunnen worden ingenomen. Bovendien betekent het chronisch gebruik van dezelfde antibiotica een verhoogd risico voor resistentieontwikkeling en bijwerkingen op lange termijn.

## BACTERIOFAAGTHERAPIE ALS EEN ALTERNATIEVE ANTIBACTERIËLE BEHANDELING VOOR DE CONTROLE VAN HS

Bacteriofagen, of kortweg fagen, zijn virussen die specifieke bacteriën infecteren en doden. Ze gebruiken specifieke bacteriële eigenschappen zoals de pili, lipopolysachariden of buitenmembraaneiwitten als receptor om gericht bacteriecellen te herkennen en hun genetisch materiaal te injecteren in de bacterie. Vervolgens zal de bacteriecel omgevormd worden tot een faag-producerende machine, waarna nieuwgevormde faagpartikels worden vrijgelaten na het openbarsten (lysis) van de bacteriecel (figuur 1). Deze capaciteit om gericht

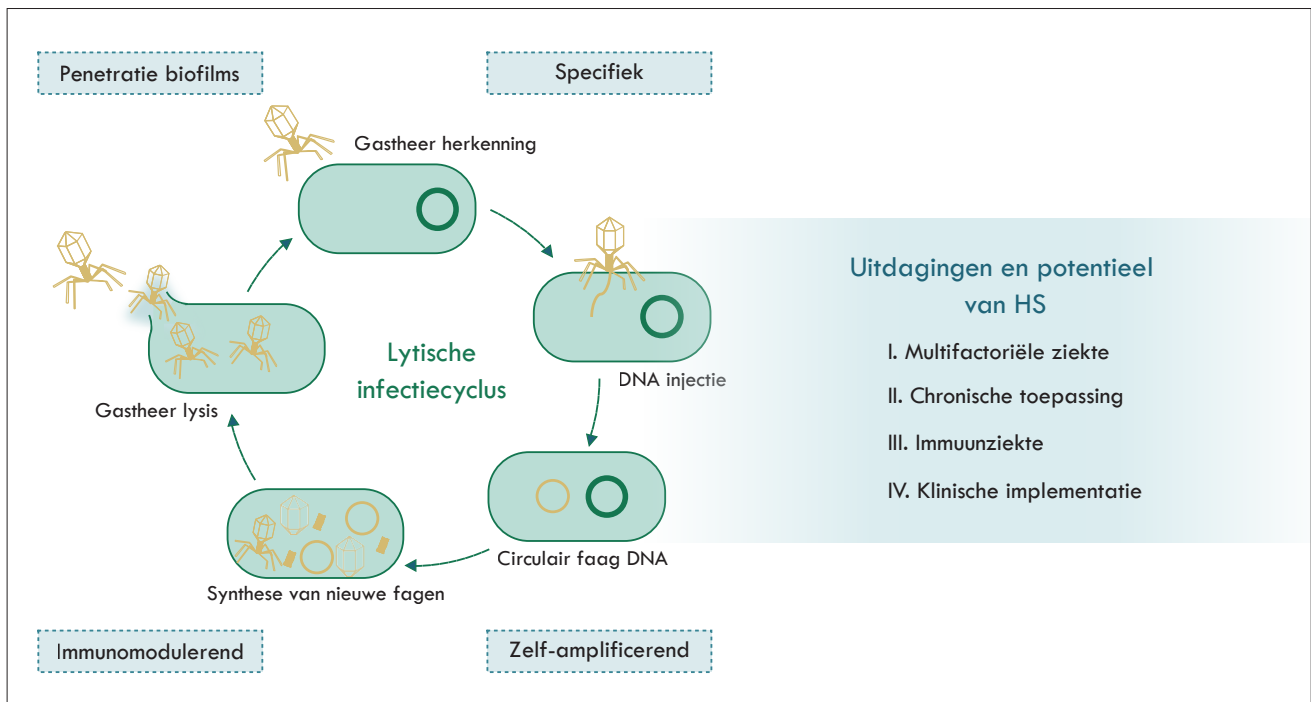
<sup>1</sup> Departement Biosystemen, KU Leuven, Leuven

<sup>2</sup> Departement Microbiologie, Immunologie en Transplantaties, Rega Institute, KU Leuven, Leuven

<sup>3</sup> Dermatologie, UZ Leuven, Leuven

<sup>4</sup> Gastroenterologie en Hepatologie, UZ Leuven, Leuven

<sup>5</sup> LabMCT, Koningin Astrid Militair Ziekenhuis, Neder-Over-Heembeek



Figuur 1. Bacteriofagen en HS. Na herkenning van de gastheer, hecht de bacteriofaag zich aan de celwand en injecteert zijn DNA in de bacteriecel. De aanwezigheid van het faag DNA zorgt ervoor dat nieuwe fagen kunnen gesynthetiseerd worden. Deze faagpartikels worden vrijgelaten in de omgeving na lysis van de gastheer, waarna de lytische infectiecyclus opnieuw kan plaatsvinden. De voordelen van fagen zijn hun capaciteit om biofilms te penetreren, de specificiteit, de gelokaliseerde zelf-amplificatie en hun immunomodulerende werking. De implementatie van fagen bij HS brengt zowel uitdagingen als potentieel met zich mee, aangezien HS een multifactoriële, immunologische ziekte is waarbij een chronische behandeling vereist is. Ook de klinische implementatie bij dit ziektebeeld vereist het opstellen van concrete protocollen met bepaling van toedieningswijze.

bepaalde pathogene bacteriën te doden en het zelf-amplificerend effect van fagen werden al snel benut voor therapeutische doeleinden, als zogenaamde bacteriofaagtherapie. Het gebruik van bacteriofaagtherapie kent in recente jaren een belangrijke opmars in het Westen, die hand in hand gaat met de nood aan nieuwe antibacteriële middelen in de context van een toenemende prevalentie van antibioticumresistentie. Hoewel het succes van faagtherapie in klinische studies tot nog toe beperkt was, blijkt een individuele aanpak meer succes te hebben. Een recente retrospectieve observationele studie bij 100 chronisch geïnfecteerde patiënten die een gepersonaliseerde behandeling kregen voor diverse klinische indicaties en bacteriële infecties, toonden een klinische verbetering bij 77,2% en een volledige bacteriële eradication bij 61,3% van de gevallen. [7]

Het gebruik van bacteriofaagtherapie heeft in de context van HS verschillende voordelen: (1) fagen kunnen vaak bacteriën bereiken en doden die zijn ingebed in biofilms, [2] zolang hun gastheer aanwezig is op de plaats van infectie, kan een faag zichzelf amplificeren en [3] fagen zijn zeer specifiek en infecteren alleen nauw verwante bacteriestammen van een of meerdere soorten binnen één bacteriegeslacht. Dus wanneer fagen worden toegediend, wordt het normale microbioom beschermd vanwege hun specificiteit. [8] Ten slotte [4] vertonen bacteriofagen immunomodulatorische effecten en kunnen ze afwijkende immunoresponsen dempen. [9]

De succesvolle implementatie van bacteriofaagtherapie bij HS vormt ook een uitdaging. [1] Aangezien HS een multifactoriële ziekte is, waarbij er niet steeds één specifiek bacterieel pathogeen verantwoordelijk is voor de ontsteking, is detailkennis van het microbioom vereist. [2] Meestal wordt bacteriofaagtherapie toegepast voor een relatief korte periode. De chronische aard van HS noodzaakt langere behandelingen waarbij een microbiologische opvolging om de gevoeligheid van de bacteriële pathogenen aan de bacteriofagen te garanderen nodig is. [3] Het immunomoduloire potentieel van bacteriofagen is nog niet in detail begrepen. [4] Elke klinische implementatie van bacteriofaagtherapie vereist het opzetten van de correcte protocollen met bepalen van de toedieningswijze door de behandelende arts. [3] Bovendien is een wetgevend kader voor het gebruik van bacteriofaagtherapie essentieel. Op dat vlak heeft België een voortrekkersrol. Bacteriofagen kunnen immers voor individuele patiënten toegediend worden als 'Active Pharmaceutical Ingredients' binnen het kader van de magistrale bereidingen, wat ook de productie- en kwaliteitsvereisten verduidelijkt. [10] Binnen het Universitair Ziekenhuis van Leuven, wordt dit kader verder ondersteund door een multidisciplinair team dat individuele vragen naar bacteriofaagtherapie evalueert. [11]

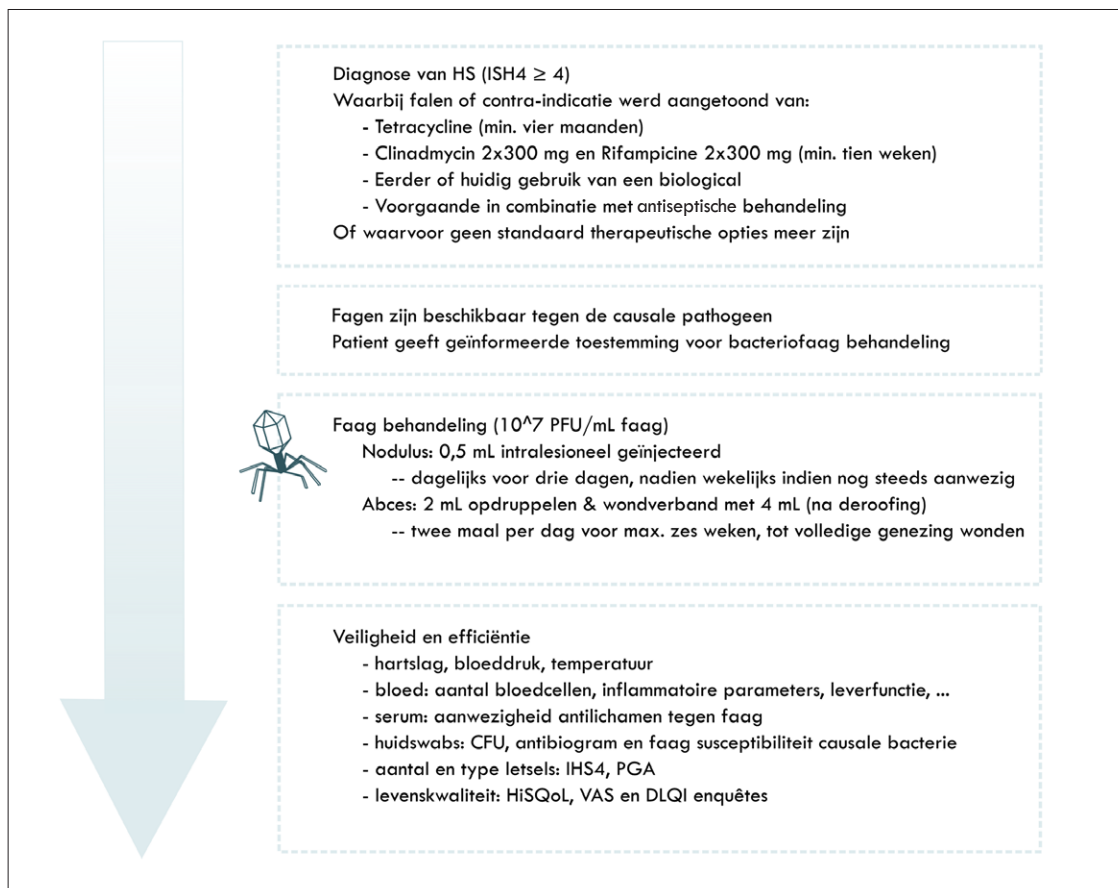
**Naar een beter begrip van het HS-geassocieerde microbioom en ontwikkeling van geschikte therapeutische bacteriofagen**  
Om een beter beeld te krijgen van het HS-geassocieerde micro-

bioom en welke pathogene bacteriën in deze niche voorkomen, voerden we een analyse uit op huidwissers van laesies van 39 HS-patiënten en 18 gezonde controles, voor in totaal 108 laesie-monsters en 35 controlemonsters op verschillende locaties op het lichaam op verschillende tijdstippen. Uit microbiomonderzoek met een combinatie van cultuurafhankelijke identificaties op basis van MALDI-TOF en 16S rRNA analyse werd het duidelijk dat de bacteriële gemeenschap in laesies van patiënten met HS uit balans is in vergelijking met gezonde individuen, waarbij de niche van commensale *Staphylococcus* en *Corynebacterium* wordt overgenomen door *Escherichia-Shigella* en *Porphyromonas*. [12] De impact van deze bacteriesamenstelling is nog meer uitgesproken en meer consistent wanneer het 'International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring Systems' (IHS4)-systeem werd gebruikt [13], in vergelijking met de traditionele Hurley-scores (niet-gepubliceerde resultaten). Een parallelle analyse die het aanwezigte viroom (het virusgedeelte van het microbioom) bestudeerde, bevestigt de hogere prevalentie aan *Corynebacterium*- en *Staphylococcus*-infecterende virussen bij gezonde personen. [14] Daarnaast toont deze microbiële analyse aan dat laesies vaak gekoloniseerd worden met opportunistische ziekteverwekkers, waaronder *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*, die de ernst van de ziekte kunnen doen toenemen. [12]

Deze analyse laat toe om gericht een selectie te maken van bacteriofagen die de belangrijkste pathogene bacteriën uit de HS-laesies kunnen afdoden. Voor een selectie van *Staphylococcus* pathogenen uit de laesies volstond een combinatie van drie beschikbare bacteriofagen om alle HS isolaten succesvol af te doden in standaard plaat assays. Eén bacteriofaag, Prima HS, werd bovendien in het labo verder geëvalueerd om twee HS klinische isolaten efficiënt af te doden, zonder dat deze resistentie vertoonden tegen de bacteriofaag. Gezien de mogelijk langdurende behandeling, is deze ingeperkte resistentieontwikkeling een potentieel cruciale factor in de succesvolle toediening van bacteriofaagtherapie.

## HET SCHEPPEN VAN EEN THERAPEUTISCH KADER VOOR BACTERIOFAAGTHERAPIE EN ANALYSE VAN DE EERSTE CASUS

Een dossier rond de productie en het gebruik van bacteriofaag Prima HS werd ingediend bij Sciensano, als onafhankelijk overheidsinstituut, als essentiële voorwaarde voor het gebruik van deze faag in de context van de Magistrale Bereiding. Dit volgens de microbiologische en immunologische voorschriften die zijn uitgewerkt binnen dit kader. [10] Voor de rekrutering van patiënten binnen UZ Leuven was het essentieel om binnen het kader van de multidisciplinaire 'Task force' een pro-



Figuur 2. Het behandelingsprotocol van faagtherapie bij HS. Wanneer de patiënt voldoet aan de inclusiecriteria, kan bacteriofaagtherapie worden voorgeschreven indien een geschikte bacteriofaag beschikbaar is die de causale pathogeen infecteert. Afhankelijk van het type letsel, wordt de bacteriofaag behandeling intralesioneel of topicaal toegediend. Voor, tijdens en na behandeling wordt de veiligheid en efficiëntie van de therapie opgevolgd.

toel te ontwikkelen voor de behandeling van HS-patiënten, consistent met het 'PhageForce' protocol en de strenge rekruteringsvoorwaarden die hierin gesteld worden (figuur 2). [11]

Een eerste patiënt die volgens de multidisciplinaire task force van het UZ Leuven voldeed aan deze criteria was een 54-jarige dame die sinds 2017 gediagnostiseerd was met HS. Ze presenteerde recurrenente kolonisaties met een *S. aureus* stam die gevoelig was aan faag Prima HS. Tijdens een opnameperiode van vier dagen (week 1) werd bij de patiënt faagoplossing intralesionaal geïnjecteerd in noduli in de oksel en de pubis of topicaal aangebracht na deroofing van twee abscessen in de schaamstreek (figuur 2). Uit de evaluatie van de klinische, microbiële en immunologische parameters werd opgemerkt dat de bacteriofaagtherapie leidde tot een verlichting van de ziektesymptomen bij de acute laesies. Een week na de start van de therapie nam de ontsteking af in alle geïnjecteerde noduli en twee weken na de therapie waren de noduli bij het schaambeent volledig verdwenen. Ook in de oksel verdween de nodulus volledig na een extra injectie twee weken na start van de therapie. Na wondgenezing werden ook geen HS-laesies waargenomen op de plaats van de deroofing. Een nieuwe, kleine niet-inflammatoire nodulus bij de buikplooï (week 10), verdween binnen de week na eenmalige intralesionale faaginjec-

tie. Globaal bleef de IHS4-score nul gedurende drie maanden na de faagbehandelingskuur van zes weken, totdat er opnieuw een inflammatoire nodulus en abces ontstonden in het gluteale gebied, hoewel dit geen ziekte herval was in de behandelde zone. Ook was er een merkbare daling in de CRP tijdens de eerste drie maanden na faagbehandeling. Bovendien werd in de eerste zes maanden sinds de start van de therapie geen terugval of opflakking geobserveerd in de schaamstreek of oksel. Op microbiologisch vlak kunnen we constateren dat het zes weken durende behandelingsregime niet tot therapieresistentie heeft geleid, als gevolg van bacteriële resistentie of de ontwikkeling van antilichamen tegen de faag.

De toekomst zal uitwijzen hoe deze relatief korte behandeltermijn van zes weken zal evolueren, gezien de chroniciteit van de aandoening, en in welke mate verdere opvolging nodig zal zijn. Daarnaast zijn uiteraard bijkomende case-studies noodzakelijk. Gezien de klinische verbetering die werd opgemerkt, toont deze pilootstudie toch reeds het potentieel van bacteriofaagtherapie voor de behandeling van HS aan. Ook zal het experimentele kader en de opgebouwde ervaring van grote waarde zijn wanneer er meer uitgebreide klinische proeven ontwikkeld worden.

## SAMENVATTING

De chronische inflammatoire huidziekte hidradenitis suppurativa (HS) is door zijn complex multifactorieel karakter moeilijk te beheersen met medicamenteuze en chirurgische therapieën. De pijnlijke huidabscessen en fistels die optreden hebben een dramatische impact op de levenskwaliteit van de patiënt. Een belangrijke component in de ziekteontwikkeling is een verstoord evenwicht van het huidmicrobioom waardoor pathogene bacteriën de overhand nemen en zo ontstekingen verder induceren. Een microbiële analyse toont aan dat de letsels gekoloniseerd worden door opportunistische pathogenen zoals *Staphylococcus aureus*. Door de applicatie van bacteriofagen, bacteriedodende virussen, kan gericht het causale pathogeen aangepakt worden zonder het natuurlijke microbioom te verstoren, in tegenstelling tot de antibioticakuren die deel uitmaken

van de standaard HS-behandelingsstrategie. Een eerste case studie toont aan dat bacteriofaagtherapie de ziektesymptomen duurzaam verlicht en dat acute letsels volledig verdwijnen. Het hier opgebouwde experimenteel kader en klinische ervaring zijn van grote waarde voor de verdere opzet van klinische proeven.

## TREFWOORDEN

Hidradenitis suppurativa – bacteriofaagtherapie – microbioom – immunomodulatoir – antibacterieel

## KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa - bacteriophage therapy – microbiome - immunomodulation, antibacterial

## LITERATUUR

1. Sabat R, Jemec G, Matusiak L, Kimball A, Prens E, Wolk K. Hidradenitis Suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6.
2. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21:735–9.
3. Bens L, Green SI, Jansen D, et al. Phage therapy for hidradenitis suppurativa: a unique challenge and possible opportunity for personalized treatment of a complex, inflammatory disease. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48:1221–9.
4. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2016;232:687–91.
5. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol*. 2017;153:897–905.
6. Hendricks AJ, Hsiao JL, Shi VY. 14 - Overview and comparison of Hidradenitis Suppurativa Management Guidelines. In: Shi VY, Hsiao JL, Lowes MA, Hamzavi IHBT-ACG to HS, editors., Philadelphia: Elsevier; 2022:130–44.
7. Pirnay J-P, Djebara S, Steurs G, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol*. 2024;9:1434–53.

8. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e208–20.
9. Górski A, Międzybrodzki R, Jończyk-Matysiak E, Kniołek M, Letkiewicz S. Therapeutic phages as modulators of the immune response: practical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77:S433–9.
10. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, et al. The magistral phage. *Viruses*. 2018;10:1–8.
11. Onsea J, Uyttebroek S, Chen B, et al. Bacteriophage therapy for difficult-to-treat infections: The implementation of a multidisciplinary phage task force (the phageforce study protocol). *Viruses*. 2021;13.
12. Bens L, Vanhoutvin T, Kerremans A, et al. Understanding the bacterial imbalance in Hidradenitis Suppurativa patients: Insights into microbial community shifts and colonization by opportunistic pathogens. *BioRxiv*. 2023:2023.11.12.566737.
13. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177:1401–9.
14. Jansen D, Bens L, Wagemans J, et al. Hidradenitis Suppurativa patients exhibit a distinctive and highly individualized skin virome. *BioRxiv*. 2023:2023.10.30.564771.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Rob Lavigne

**E-mail:** rob.lavigne@kuleuven.be

An Van Laethem

**E-mail:** an.vanlaethem@uzleuven.be





# Psoriasis to the future and back: van beheersen van symptomen van de huid naar duurzame ziektemodificatie

T. Hillary<sup>1</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>2</sup>

## INLEIDING EN TERUGBLIK

Psoriasis blijft een complexe ziekte waarbij de ontstekingsverschijnselen in de huid leiden tot de kenmerkende erythemasquameuze papels en plaques en histologisch het kenmerkend beeld van epidermale acanthose en ontstekingsverschijnselen met accumulatie van T-cellen en neutrofiële granulocyten. Bij de pustuleuze psoriasis accumuleren de ontstekingsverschijnselen als grote spongiforme pustels welke waarneembaar zijn met het blote oog. Psoriasis is een veel voorkomende problematiek (1-5% van de bevolking, afhankelijk van de regio in de wereld). [1] Triggers zoals stress, medicatie (met name betablokkers, lithium carbonaat, anti-malaria medicaties), focale infecties en een verwonding van de huid kunnen psoriasis uitlokken of doen verergeren.

In 1978 toen PvdK met zijn assistentschap dermatologie begon werd psoriasis gezien als een echte huidziekte. Bij enkele patiënten trad ook een arthritis psoriatica op. Over het algemeen werd psoriasis uitwendig behandeld met corticosteroidzalven en -crèmes, dithranol en teer. Ook was fotherapie (UVB en PUVA) een heel gebruikelijke behandeling in die tijd. Patiënten met uitgebreide psoriasis werden in de kliniek opgenomen voor de dithranol behandeling. Indien psoriasis frequent recidiveerde werd methotrexaat of acitretine gegeven. Cyclosporine werd ook voorgeschreven maar meer als een korte crisis-interventie. Later kwam hierbij dimethyl fumarate. We waren ons in die tijd niet bewust van de associatie met metabool syndroom of cardiovasculaire comorbiditeiten. Psoriasis was grotendeels een echte huidziekte en niet een systeemziekte. We realiseerden ons de grote psychische impact van psoriasis en ondersteunden de patiënten bij het accepteren van aanzienlijke ziektelast, ondanks intensieve behandelingen.

De behandelingen die in het verleden werden toegepast waren met name de potente corticosteroiden en vanaf 1992 de combinatie met vitamine D zalven en crèmes. Dit bleef de hoeksteen van de uitwendige behandelingen tot op de dag van vandaag. De behandeling met dithranol en teer is thans op de achtergrond geraakt en wordt in uitzonderlijke situaties nog

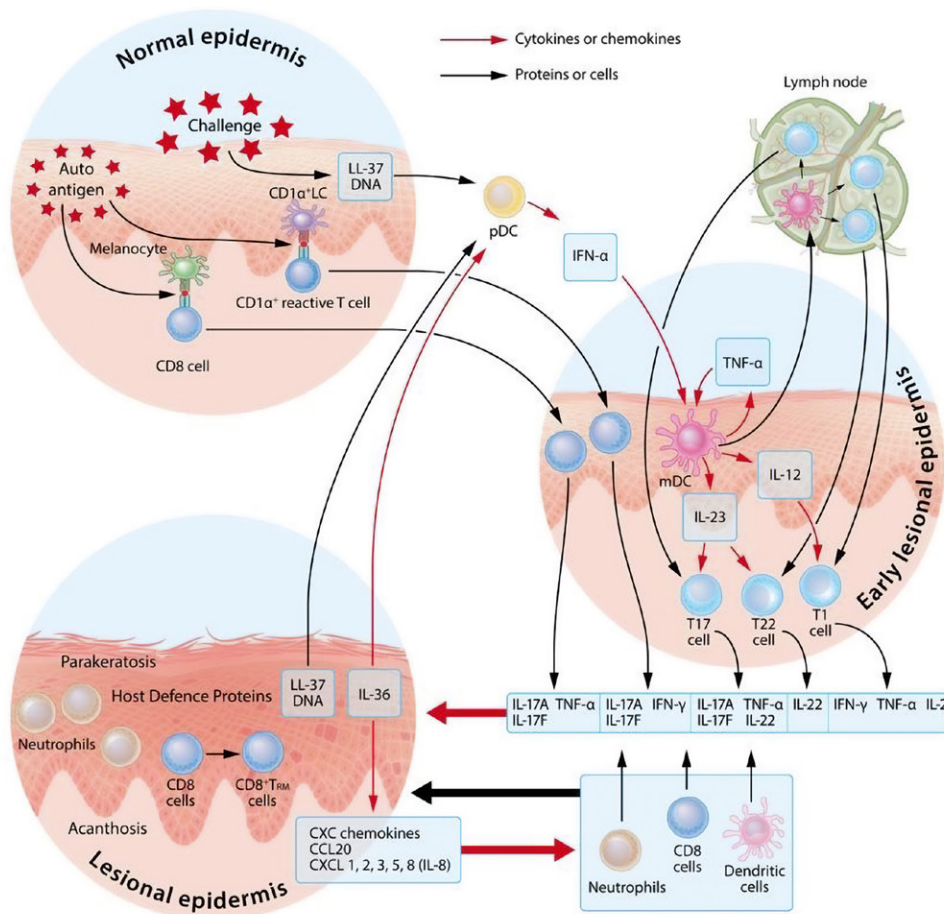
wel toegepast (dithranol bij de behandeling van psoriasis bij kinderen en teer bij zeer heftig jeukende of erythroderme episodes). Echter, verkleuringen en irritatie van de huid maken deze behandelingen lastig. De behandeling van psoriasis met methotrexaat, cyclosporine, acitretine en dimethyl fumarate kunnen bij patiënten die onvoldoende reageren op topische behandelingen een eerste stap zijn op het gebied van systemische therapie. Methotrexaat, dimethyl fumarate en acitretine zijn geschikt als onderhoudsbehandeling, waarbij we moeten controleren op de ontwikkeling van bijwerkingen. Over het algemeen stopt 50% van de patiënten de behandeling met een van deze middelen binnen 1 jaar. [2]

Terwijl we 30 jaar geleden psoriasis zagen als vooral een ziekte van de huid realiseren we ons nu dat het gaat om een systeemziekte. Comorbiditeiten betreffen de arthritis psoriatica met typische presentaties van enthesitis en de dactylitis de onderdelen van het metabool syndroom en de cardiovasculaire comorbiditeiten. [3] Recent is ook evidentie geleverd voor verhoogd risico op veneuze thrombose. [4] Naast de grote impact van psoriasis op kwaliteit van leven is depressie een belangrijke comorbiditeit. [5] Het is van groot belang dat de dermatoloog zich realiseert dat psoriasis 'more than skin deep' is. De dermatoloog heeft het leiderschap in het ziekenhuis over wat men nu noemt 'psoriatic disease' en nieuwe concepten van multidisciplinaire zorg en overleg zijn Obligato anno 2024.

Inzichten in de pathogenese van psoriasis zijn op de voet gevolgd door de ontwikkeling en het beschikbaar komen van 'targeted therapies' welke een lange termijn effectiviteit en veiligheid hebben die we 30 jaar geleden niet voor mogelijk hadden gehouden. In figuur 1 worden enige relevante stappen in de pathogenese toegelicht. Het gaat hierbij om een geïntegreerd concept van 'innate en acquired immunity' met een genetisch verankerde basis. [6] Het evolutionair voordeel van de constitutie om psoriasis te kunnen ontwikkelen is een verhoogde afweer tegen bacteriële infecties. Daardoor zien we bij psoriasis vrijwel nooit een impetiginisatie i.t.t. bij constitutioneel eczeem. Recent werd door PvdK een overzicht over

<sup>1</sup> Afdeling dermatologie, Katholieke Universiteit en universitaire ziekenhuizen Leuven

<sup>2</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboud Universiteit Nijmegen



Figuur 1. Uit: van de Kerkhof PCM. *J Invest Dermatol.* 2022 Jul;142(7):1778-1785. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.014. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249726

de pathogenese van psoriasis gepubliceerd. [6] De lezer wordt voor de referenties naar dit artikel verwezen.

Na een verstoring van de integriteit van de epidermis (trauma of penetratie van microben door de huidbarrière) worden DNA brokstukken (microbieel of 'self DNA') gecomplexeerd aan 'host defence proteins' zoals het 'host defence protein' LL-37. Van LL-37 is aangetoond dat het DNA geïnduceerde IFN- $\alpha$  responses op een TLR7- en TLR8-afhankelijke wijze stimuleert in plasmacytoïde dendritische cellen (pDCs). Als gevolg hiervan worden myeloïde dendritische cellen (mDC) gestimuleerd wat een autocriene TNF- $\alpha$  loop in beweging brengt. mDC's migreren naar de regionale lymfeklieren en mDC's produceren IL-12 en IL-23 welke cytokinen de differentiatie en proliferatie stimuleren van Th-1, Th-17 en Th-22 cellen vanuit naïeve T-cellen. Deze T-cellen migreren naar de huid en blijven ook in de huid gestimuleerd door de daar aanwezige mDC's. Th1 cellen produceren IL-2, TNF- $\alpha$  en IFN- $\gamma$ . Th-17 cellen produceren IL-17, IL-22 en TNF- $\alpha$  en Th-22 cellen produceren IL-22.

In de pathogenese van psoriasis spelen ook auto-antigenen een rol. Auto-antigenen worden gepresenteerd aan T-cellen. Het melanocytair autoantigen ADAMTSL5 bindt aan de TCR van CD8 positieve cellen via MHC class I. Na activatie gaan deze T-cellen IL-17 vrij maken. PLA2G4DAG is een ander autoanti-

gen; het activeert CD1a Langerhans cellen en deze binden aan CD1a-reactive T-cellen welke IL-17 en IL-22 genereren.

IL-17, in gecoördineerde actie met andere cytokines, waaronder TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-2 induceren epidermale proliferatie en parakeratose, stimuleren de aanmaak van 'host defence proteins' and chemokines, resulterend in de accumulatie van neutrofiële granulocyten, T-cellen, macrofagen en dendritische cellen in de psoriasis plaque. Verschillende van deze ontstekingscellen zoals neutrofiële granulocyten dragen bij aan de IL-17 productie. Epidermale cellen maken ook IL-37 aan, waardoor IL-8 geactiveerd wordt. IL-8 is een krachtige chemoattractant voor neutrofiële granulocyten. Hiermee heeft de psoriasis laesie ook belangrijke kenmerken van de 'innate immunity'. In gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis vormt een sterk verhoogde IL-36 signaling, vaak door een genetisch bepaalde factor, een cruciale factor.

De volledig ontwikkelde psoriasis plaque blijft zichzelf pathologisch versterken door continue release van self-DNA. Dit bindt met LL-37 en als een continu proces het DNA-LL-37 complex de pDC aanjagen. Verder maakt de epidermis van de psoriasis plaque continue het cytokine IL-36 aan, wat pDC's blijft stimuleren. De pathogenese van psoriasis is een steeds versterkende activatie loop.

Psoriasis is een polygeen bepaalde ziekte. Meer dan 80 psoriasis risk loci zijn gerapporteerd. Deze genen zijn geassocieerd met biologische mechanismen zoals hierboven besproken. Sommige susceptibility genes zijn geassocieerd met antigen presentatie, IL-23/IL-17 axis, type I interferon signaling, NF-κB signaling en huidbarrière.

Parrallel aan de ontwikkeling van inzichten in de pathogenese zijn 'targeted therapies' ontwikkeld en beschikbaar gekomen. Dit betreft de biologics en 'small molecules'. De biologics, die ontwikkeld zijn staan in tabel 1.

Tabel 1. Biologics voor de behandeling van psoriasis

Anti TNF-α	Etanercept
	Adalimumab
	Infliximab
	Certolizumab
Anti IL-17 A	Secukinumab
	Ixekizumab
Anti IL-17A/F	Bimekizumab
Anti IL-17 receptor	Brodalumab
Anti IL-12/23 (p40 chain)	Ustekinumab
Anti IL-23 (p19 chain)	Risankizumab
	Guselkumab
	Tildrakizumab

Tabel 2. Small molecules voor de behandeling van psoriasis

Phosphodiesterase inhibitors	Apremilast systemisch
	Roflumilast uitwendig
TYK2 inhibitors	Deucravacitinib systemisch
	PF-06826647 systemisch
	Brepocitinib systemisch
Aryl hydrocarbon receptor agonist	Tapinarof

In hoofdlijn kunnen we het volgende stellen: [7] de anti-TNF behandeling adalimumab realiseert tenminste 75% verbetering van de PASI over lange termijn bij de meerderheid van de patiënten en antilichamen tegen de IL-17 familie en de anti-IL-23 biologics maken een 100% verbetering van ziekte-ernst mogelijk in ongeveer de helft van de patiënten. De werkzaamheid van biologics zijn vergeleken in network meta-analyses. [8] Naast de revolutionaire ontwikkelingen met betrekking tot de biologics zijn ook small molecules ontwikkeld als targeted treatment voor psoriasis (tabel 2). Voor een review over small molecules bij psoriasis verwijzen we de lezer naar Criado et al. [9].

I Het gen voor de Janus kinase TYK2 blijkt een susceptibility gen voor psoriasis te zijn. Dit Janus kinase is geassocieerd met IFN-α, IL-12-, en IL-23 signaling. Deucravacitinib, een TYK2 inhibitor, blijkt effectief in de behandeling van psoriasis, PASI 90 werd bereikt bij 44% van de patiënten. Inmiddels is dit middel EMA geregistreerd als behandeling van plaque psoriasis.

II Phosphodiesterase-4 (PDE-4) remt de afbraak van de second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in immunocyten, resulterend in protein kinase A activatie, resulterend in activation of NF-κB en remming van cAMP response element binding protein (CREB) en activating transcription factor-1 (ATF-1). Deze modulatie van transcriptie factoren resulteert in een overwicht van IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23 over IL-6 and IL-10. PDE-4 inhibitoren normaliseren deze verstoorde balans: apremilast is beschikbaar als systemische behandeling. Roflumilast heeft FDA registratie als topische behandeling.

III De aryl hydrocarbon hydroxylase receptor (AhR) wordt geactiveerd door verschillende xogene liganden waaronder polycyclic aromatic hydrocarbons and digoxin-like compounds. Ook activeert koolteer AhR. AhR is een transcriptie factor die downmodulate van psoriasis-relevante cytokines bewerkt, een anti-oxidante respons heeft en die leidt tot een verbetering van de huidbarrière via filaggrin upregulatie. Tapinarof crème is een AhR-agonist, met FDA registratie als topische behandeling voor psoriasis.

## MET HET OOG OP DE TOEKOMST

Met de veelheid van behandelingen die we hebben en met het oog op voorspelling van het lange termijn effect zouden we biomarkers ter beschikking moeten krijgen. Er wordt in het onderzoek hard gewerkt aan voor de praktijk relevante biomarkers. Een belangrijke ontdekking was dat early onset psoriasis geassocieerd bleek te zijn met HLA-C\*06:02 carriers. Het HLA-C\*06:02 allel blijkt een zekere voorspelling te geven met betrekking tot respons op ustekinumab behandeling. [10] Psoriasis is een multifactoriële ziekte en bij de keuze van behandelingen zijn er veel factoren die relevant kunnen zijn. Computational medicine en artificiële intelligentie zullen in de toekomst van grote waarde zijn bij het creëren van evidence die gebaseerd is op het samenspel van een veelheid aan factoren. Het betreft factoren uit de domeinen system medicine, biological systems and consumer lifestyles. [11]

Met het beschikbaar komen van meer biosimilars zullen er verschuivingen optreden in de behandel paradigma's. [12]. Adalimumab (en andere TNF-inhibitoren) en sinds kort ook ustekinumab zijn beschikbaar voor aanzienlijk lagere kostprijzen. Real world evidence studies hebben de lange termijn werkzaamheid en veiligheid over vele jaren bewezen. Het inzicht dat psoriasis een systeemziekte is, impliceert dat we bij patiënten met ernstige vormen van psoriasis gaan streven naar een vroege interventie met systemische therapie. Het watchfull waiting principe van het verleden kan niet meer het principe van de toekomst zijn! Wel streven we naar sustainable disease control en ziekte-modificatie. Bij de anti-IL23 behandelingen zien we dat sommige patiënten lange termijn volledig ziekte- en symptoomvrij zijn, ook na stopzetten van de behandeling [13]: kunnen we bij psoriasis dan misschien toch hopen op een echte genezing. Nieuwe therapeutische principes met lange termijn remissies gloren aan de horizon: na haematopoietic stemcell transplantations (HSCT) bij

ernstige psoriasis zijn remissies van meer dan 13 jaar gerapporteerd. [14]. Mesenchymal stroma cell transplantatie bij patiënten met psoriasis hebben in 100% clearing gezorgd voor tenminste 5 jaar. [15]. Een toekomst met sustainable disease control en duurzame ziektemodificatie lonkt.

## LITERATUUR

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590.
2. Balak D, Gerdes S Parodi A, Salgado-Boquete. Long-term safety of oral systemic therapies for psoriasis: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):589–613. Published online 2020 Jun. 11. doi: 10.1007/s13555-020-00409-4.
3. De Brandt E, Hillary T. Comorbid psoriasis and metabolic syndrome: clinical implications and optimal management. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:113–26. Published online 2022 May 25. doi: 10.2147/PTT.S293107 PMID: PMC9149586.
4. Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, Lambert J, Garmyn M, Imbrechts M, Vanassche T. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis. *Ann Med*. 2021; 53(1): 1076–1083. Published online 2021 Jun 29. doi: 10.1080/07853890.2021.1942974 PMID PMC8245067.
5. Kleyn CE, Talbot PS, Metha N, Sampgogna F, Bundy Ch, Ashcroft DM, Kimball AB, Van de Kerkhof P, Griffiths CEM, Valenzuela F, Van der Walt JM, Aberra T, Puig L. Psoriasis and Mental Health Workshop Report: Exploring the links between psychosocial factors, psoriasis, neuroinflammation and cardiovascular disease risk. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(1):5639. Published online 2020 Jan 7. doi: 10.2340/00015555-3375 PMID: PMC9128964.
6. van de Kerkhof PCM. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022 Jul;42(7):1778-1785. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.014. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249726.
7. Boehncke WH, Brembilla NC. Pathogenesis-oriented therapy of psoriasis using biologics. *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Dec;22(12):1463-1473. doi: 10.1080/14712598.2022.2100219. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35815360 Review.
8. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, Puig L. Long-term benefit–risk profiles of treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jan;12(1):167–184. Published online 2021 Dec 4. doi: 10.1007/s13555-021-00647-0 PMID: PMC8776931 PMID: 34862951.
9. Criado PR, Lorenzini D, Miot Ha, Bueno-Filho R, Carneiro FRO, Lanhez M. New small molecules in dermatology: for the autoimmunity, inflammation and beyond. *Inflamm Res*. 2023 May 22:1–18. doi: 10.1007/s00011-023-01744-w [Epub ahead of print] PMID: PMC10201519 PMID: 37212867.
10. Li K, Huang CCH, Randazzo B, Li S, Szapary Ph, Curran M, Cambell K, Brodmerker K. HLA- C\*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: results from the ustekinumab phase 3 psoriasis program. *Invest Dermatol*. 2016 Dec;136(12):2364-2371. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.631. Epub 2016 Jul 29.
11. Liu Z, Wang X, Ma Y, Lin Y, Wang G. Artificial intelligence in psoriasis: Where we are and where we are going. *Exp Dermatol*. 2023 Nov;32(11):1884-1899. doi: 10.1111/exd.14938. Epub 2023 Sep 23.
12. Phan DB, Elyoussfi S, Stevenson M, Lunt M, Warren RB, Yiu ZZN. Biosimilars for the treatment of psoriasis: a systematic review of clinical trials and observational studies. *JAMA Dermatol*. 2023 Jul 1;159(7):763-771. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.1338. PMID: 37256582.
13. Eyerich P, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, Muñoz-Elias EJ, Bartz H, Taut FJH, Reich K. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*. 2021;11:e049822. doi:10.1136/bmjopen-2021-049822
14. Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential trends in pharmacological sciences. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41:653–64.
15. Lwin SM, Snowden JA, Griffiths CEM. The promise and challenges of cell therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):887–898. <https://doi.org/10.1111/bjd.20517>.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Peter van de Kerkhof

E-mail: Peter.vandeKerkhof@radboudumc.nl



# Contactallergie anno 2024: unde venimus et quo tendimus?

## Contactallergie anno 2024: waar komen we vandaan, en waar gaan we heen?

O. Aerts<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>2</sup>

De voorbije decennia hebben diverse (r)evoluties plaatsgevonden in de pathofysiologie, diagnose, en aanpak van contacteczeem en gerelateerde aandoeningen zoals medicamenteuze erupties. In parallel daarmee werden sommige 'oude' contactallergenen minder belangrijk, en doken verschillende nieuwe contactallergenen op, zowel metalen, conserveermiddelen, geurstoffen als kleefstoffen.

### 1. NIEUWE INZICHTEN IN DE PATHOFYSIOLOGIE

Traditioneel wordt contact-allergisch eczeem gedefinieerd als een T-cel-gemedieerde aandoening bestaande uit een sensibilisatie- en een uitlokkingsfase. [1] Via muismodellen werd aangetoond dat zowel CD4+ als CD8+ T-cellen een centrale rol spelen waarbij CD8+ T-cellen een inflammatoire rol spelen, terwijl CD4+ T-cellen zowel een inflammatoire als een anti-inflammatoire rol functie kunnen opnemen. Deze modellen lijken voornamelijk te worden aangedreven door IFN- $\gamma$ - en IL-17A-producerende T-cellen. Bij mensen is het grootste deel van onze kennis over de T-celrespons op contactallergenen afkomstig van studies bij nikkelallergie. Th1-, Th17- en Th22-cellen lijken hier de belangrijkste drijvende krachten te zijn. Genexpressieanalyses toonden aan dat, terwijl nikkel een Th1-cel-, Th17-cel- en Th22-celgedomineerde respons induceert, een sterk vooringenomen Th2-celrespons wordt geïnduceerd door geurstoffen en rubbers; dit opent ook perspectieven naar nieuwere behandelingen van contacteczeem (zie onder). Naast T-cellen spelen ook cellen van het aangeboren immuunsysteem een pro-inflammatoire dan wel dempende rol in contactallergie, waaronder mestcellen, dendritische cellen, innate lymfoïde cellen (ILC's) waaronder ook natural killer (NK) cellen, en neutrofielen. Vooral deze laatste lijken een cruciale rol te hebben, in de ontstekingsreactie op contactallergenen (cf. 'pustuleus' contacteczeem), en ze vormen dus een potentieel doelwit in de behandeling van contacteczeem. Tot slot spelen ook allergeen-specifieke geheugen-T-cellen een rol, zowel circulerende als weefsel-residente CD8+ geheugen-T-cellen (*tissue resident memory cells*; TRM), dewelke onder andere een massale infiltratie van neutrofielen uitlokken. Globaal genomen komen er meer spelers, zowel cellen, mediators als *pathways* aan het licht in de pathofysiologie van contactec-

zeem, een aandoening die plots veel heterogener is dan eerder gedacht.

### 2. CONTACTALLERGIE VOOR BEWAARMIDDELEN: ALLES KOMT EEN KEER TERUG?

Bewaarmiddelen zijn top-5 contactallergenen. Ze zijn absoluut nodig om bederf te voorkomen in water-gebaseerde producten zoals huidverzorgingsproducten, detergents, verven, lijmen, en industriële/chemische producten. Doorheen de voorbije jaren zijn er verschillende verschuivingen geweest waarbij het ene decennium bewaarmiddel X voor een epidemie zorgde, en het andere decennium bewaarmiddel Y. Typisch, wanneer een bewaarmiddel voor het eerst geïntroduceerd wordt, vaak in een beroep-setting, dan raken eerst arbeiders gesensibiliseerd; vervolgens, wanneer het desbetreffende bewaarmiddel ook in huidverzorgingsproducten verschijnt, dan neemt de contactallergie exponentieel toe bij consumenten. Wanneer dan -uiteindelijk- de EU-maatregelen neemt, en het bewuste bewaarmiddel aan banden legt (bv. via een verbod, of een beperking van de gebruiksconcentraties), dan gaat de epidemie geleidelijk aan weer liggen...tot er weer een nieuw bewaarmiddel zijn intrede doet (*Dillarstone effect*). Een historisch voorbeeld is het cosmetische bewaarmiddel methyl-dibromo glutaronitrile (MDBGN), ondertussen verboden in cosmetische producten sinds 2007. Het wordt nog steeds getest in de Europese standaardreeks, en levert nog opvallend vaak positieve testen op, ook bij jonge patiënten, waardoor de vraag rijst: waar zit de blootstelling? [2] De opvolger van MDBGN was het mengsel methyl(chloro)isothiazolinone (MCI/MI), beter bekend als Kathon CG, hetgeen sinds de jaren '80 voor heel wat problemen zorgt. Toen begin 2000 dit mengsel door methylisothiazolinone (MI) alleen werd vervangen, was het hek helemaal van

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, UZA, Antwerpen

<sup>2</sup> Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

de dam, en brak wereldwijd – alweer - een nieuwe epidemie uit. Formaldehyde (liberatoren) zijn eveneens beruchte problematische bewaarmiddelen, hoewel contactallergie voor deze conserveermiddelen sinds de jaren 60 wel aanmerkelijk is afgenomen. Andere notoire bewaarmiddelen zijn de fameuze parabenen; hoewel verketterd door industrie en (sociale) media, leiden ze slechts zelden tot contactallergie, vaker bij patiënten bij beenulcera, of incidenteel bij kinderen die met *slime* spelen. Overige vermeldenswaardige contactallergenen in dit verband zijn chloorfenesine (tegenwoordig terug vaker aanwezig in dermo-cosmetica!), de dubieuze 'para-preservevatives' (ingrediënten met een andere functie dan 'bewaarmiddel', maar die toch ook conserverende eigenschappen bezitten), benzisothiazolinone, en sulfieten.

### 3. HET RUKT HIER NAAR...GEURSTOFALLERGIEËN

Contactallergie voor geurstoffen komt eveneens zeer vaak voor, vooral bij patiënten met contacteczeem van het gelaat. Oxidatieproducten (hydroperoxides) van de terpenen limonene en linalool zijn daarbij een frequente boosdoener, ook via aërogeen huidcontact, terwijl hun niet-geoxideerde vormen slechts zwakke sensibiliserende eigenschappen hebben. Deze contactallergie lijkt mogelijk al op kinderleeftijd te ontstaan [3], en recent onderzoek toont aan dat er mogelijk een link bestaat tussen contactallergie voor fragrances en kleefstoffen. Een andere zeer allergene geurstof is hydroxyisohexyl 3-cyclohexeen carboxaldehyde (HICC, of Lyrall®). Europa besloot recent dat het gebruik van HICC geleidelijk uitgefaseerd moest worden tot augustus 2021; sindsdien is de prevalentie van contactallergie voor deze geurstof sterk afgenomen. Desalniettemin mogen we niet vergeten dat er ook nog steeds allergiserende geurstoffen aanwezig zijn in farmaceutische topica, medische hulpmiddelen (bv. maandverband), en zelfs kinderspeelgoed. Ook loeren er nieuwe fragrance allergenen om de hoek, en het meest actuele voorbeeld zijn de talrijke essentiële oliën die ook in do-it-yourself tutorials op sociale media aangeprezen worden. Dergelijke essentiële oliën hebben overigens óók conserverende eigenschappen en zijn ook erg populair in 'natuurlijke' en 'vegan' cosmetica; desondanks kunnen ze zeer forse contactallergieën verwekken, soms met hospitalisatie tot gevolg. [4]

### 4. NIET ALLES WAT BLINKT IS GOUD: CONTACTALLERGIE VOOR METALEN

De voornaamste contactallergenen blijven nikkel, cobalt, en chroom, hoewel de prevalenties sterk variëren per land (bv. nikkelallergie 20% in Portugal, en slechts 9% in Zweden, dit laatste te wijten aan striktere regulaties). Cobalt allergie is vrij prevalent in Nederland (ca. 4%) terwijl het wederom eerder laag is in Zweden (1.0%). Behalve deze notoire metaalallergenen, is er de laatste jaren ook aandacht voor andere spelers, zoals tin (in tandpasta's, verantwoordelijk voor cheilitis!) (5) en titanium (een mogelijk onderschat contactallergeen, hoewel de juiste testcondities nog niet duidelijk zijn. [6])

### 5. MEDICAMENTEUZE ERUPTIES: BETERE CLASSIFICATIE EN ALTERNATIEVE TESTMETHODEN

Er is de voorbije decennia veel vooruitgang geboekt in zowel de herkenning als de aanpak van medicamenteuze erupties.

Binnen de milde vormen onderscheiden we het *maculopapuleus exanthem* [MPE], hetgeen, indien er geen alarmtekens aanwezig zijn, niet altijd noopt tot stopzetten van de behandeling indien deze levensnoodzakelijk is (*treating through*, bv. *tuberculostatica*) [7]; het *Baboon syndrome*, of eerder het *symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE), hetgeen een niet-ernstige maar onderschatte medicatiereactie betreft, waarvan recent de diagnostische criteria werden aangescherpt [8]; de *fixed drug eruption* [FDE], waarvoor, behalve in situ patch testen, ook in situ repeated open application tests (ROAT) nuttig kunnen zijn [9]; en de (vaak over het hoofd geziene) *systemische allergische dermatitis* [SAD], dewelke zowel het volledige lichaam kan aantasten, de grote lichaamspleoien, of de handen/voeten ('pompholyx'). Ook binnen de ernstige drug erupties (SCARs: severe cutaneous adverse reactions) werd vooruitgang geboekt: een betere aflijning van de acute gegeneraliseerd exanthemateuze pustulosis (AGEP) [10], dewelke ook erg gelokaliseerd kan zijn ('ALEP'); en de (h)erkenning dat het DRESS syndroom (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ook kan uitgelokt worden door radiocontrastmiddelen, en dat incidenteel de tijd tot verschijnen van de reactie toch wel erg kort kan zijn (<2 weken!) [11] Patch testen zijn veilig in de uitwerking van medicamenteuze erupties, en uitvoerbaar 4-6 weken na opklaren van dermatose (DRESS: 6 maanden), maar hun betrouwbaarheid is wel sterk afhankelijk van het type eruptie. [12] Het gebruik van alternatieve patch testmethodes (bv. scratch patch test) wint opnieuw aan belang, ook in de context van SCARs, en ook andere huidtesten worden soms gebruikt. [13] Ook de zoektocht naar in vitro testmethodes gaat onvermoeibaar verder (bv. CD154-based lymphocyte activatie testen. [14])

### 6. GELNAGELS! EN ANDERE PLAKKERIGE ALLERGENEN

Momenteel woedt er een epidemie van contacteczeem door methacrylaten in gelnagels, ondanks Europese interventies, en recente data van de *European Environmental Contact Dermatitis Research Group* (EECDRG) suggereren dat de meeste patiënten niet thuis maar in één van de vele gel nagel salons gesensibiliseerd geraken. Een probleem is dat dergelijke contactallergie risico's meebrengt m.n. kruisreactiviteit met (meth)acrylaten in andere kleefstoffen, waaronder dentale en orthopedische materialen, en medische hulpmiddelen. In de afgelopen jaren is een aanzienlijk aantal gevallen van contacteczeem gemeld na het gebruik van flash- of continue glucomonitoren (CGM's) en insuliepompen die worden gebruikt door miljoenen diabetespatiënten. Beruchte boosdoeners omvatten isobornylacrylaat en 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylfenol) monoacrylaat. Momenteel is de etikettering van dergelijke medische hulpmiddelen absoluut ontoereikend, wat ook correct advies over toekomstig gebruik van dergelijke hulpmiddelen erg bemoeilijkt. [15]

### 7. NIEUWE EN CONTROVERSIËLE COSMETISCHE ALLERGENEN

Er zijn de voorbije jaren een enorm aantal nieuwe en soms erg innovatieve ingrediënten toegevoegd aan cosmetische producten, vooral anti-aging en anti-pigmentatie. Echter, sommige

van deze stoffen (bv. krachtige antioxidantia), hebben helaas ook het vermogen om krachtige contacteczemen te verwekken. [16] Een greep uit het aanbod:

- resorcinol derivaten, waaronder phenylethyl-, butyl-, hexyl- en sinds kort ook isobutylamido thiazolyl resorcinol ('thiamidol'); deze derivaten kruisreageren niet met resorcinol zelf, hetgeen een zwak contactallergeen blijft;
- vitamine C-zuur derivaten, waaronder onder meer 3-O-ethyl-L-ascorbic acid, 3-glycerylascorbate en tetrahexyldecyl ascorbate; deze derivaten kruisreageren niet met vitamine C zelf, hetgeen dus nog steeds peroraal kan worden ingenomen;
- plantaardige allergenen, zoals bakuchiol ('de plantaardige variant van retinol') en 'resveratrol' ('de anti-aging kracht van druiven, en wijn?) en alfa-liponzuur ('het groene groenten medicijn');

Hoewel contactallergenen doorgaans eiwitten zijn, werden er de voorbije jaren ook opvallend veel suikers, en zelfs vetten gerapporteerd als oorzaak van contacteczem. Vooral witte bijenwas ('cera alba') is een beruchte en zelfs frequente oorzaak geworden van lipeczem ('cheilitis'); het kruisreageert helaas niet gemakkelijk met propolis in de standaardreeks. Vergelijkbare vetten, in gelijkaardige cosmetica, betreffen Candelilla was en Carnauba was, hoewel deze minder gerapporteerd worden. Bij patiënten met cheilitis, is het overigens interessant om ook steeds te denken aan dentale verzorgingsproducten, inclusief tandpasta, dewelke vaak muntderivaten (carvone!) maar ook metalen (tin!) als allergeen kunnen bevatten. Zonnecrèmes krijgen het op diverse *social media* zwaar te verduren, en e.e.a. heeft te maken met de (vele) chemische filters, waarbij vooral benzofenone-derivaten, waaronder ook octocryleen, in het oog van de storm zitten. Los van eventuele toxicologische of ecologische bezwaren, is octocryleen eigenlijk een weinig frequent (foto)allergeen, maar het kan bij patiënten die allergisch zijn voor ketoprofen wel zeer forse contactallergieën uitlokken, zeker als zij zonnemelken smeren die al te lang geopend zijn, of te warm bewaard werden (ontwikkeling van allergiserende benzofenones). Het dient echter nogmaals benadrukt te worden: chemische filters, zeker de nieuwere, lijken vooralsnog vanuit allergologisch standpunt zeer weinig problemen te veroorzaken.

## 8. UITWERKING VAN CONTACTALLERGIE: MEER DAN ALLEEN MAAR PATCH TESTS

In de praktische uitwerking van contactallergie zijn doorheen de jaren verschillende modificaties van de reguliere patch test, alsook aanvullende testmethoden ontwikkeld [17]: *strip patch testing*, voor oogdruppels en huidlijmen o.b.v. cyanaacrylaten; *scratch patch testing*, voor oogdruppels en medicatie (zie ook hieronder); *booster patch testing*, en *dilutiereeksen*, bij het opteden van twijfelachtige patch test reacties; *re-testing*, voor het in vivo nakijken van immunologische kruisreacties; *repeated open application testing* (ROAT), bij twijfelachtige patch test reacties; *glove-repeated application testing* (GRAT), bij huidreacties door handschoenen. Ook werden chemische extractiemethodes ontwikkeld, om allergenen te extraheren uit solide materialen (bv. handschoenen, medische hulpmid-

delen e.a.), en werden analytische detectiemethodes (vooral diverse vormen van chromatografie) op punt gesteld die clinic in staat stellen om allergenen te detecteren in sensibiliserende producten. Sommige gaan hierin een stap verder en gebruiken de geanalyseerde componenten wederom als patch test. Er verschijnen overigens ook alsmaar meer rapporten omtrent het onderscheid tussen contactallergie en contact-irritatie, o.b.v. biomarkers [18], confocale microscopie [19], alsook de hulp van artificiële intelligentie (AI) en het gebruik van 'big data' [20-21] om contactallergische mysteries te ontrafelen.

## 9. CONTACTALLERGENEN VERMIJDEN... OF HET CONTACTECZEEM BEHANDELEN?

Patiënten met contacteczem dienen de bij hen aangetoonde contactallergenen volledig te vermijden om genezing te bekomen. Echter, dit is lang niet altijd haalbaar (bv. aërogene dermatitis door geurstoffen of planten). Nog andere patiënten zijn gesensibiliseerd voor producten op het werk (bv. schilders allergisch voor isothiazolinones in verven), of denk maar aan patiënten met een implantaat dat niet verwijderd kan worden. Ook patiënten met handeczem, hetgeen vaak multifactorieel is (atopie + irritatie + contactallergie), zullen zelden volledig opklaren als ze alleen maar hun contactallergenen vermijden. Gezien de multipele betrokken cellen en mediators (cf. supra), is het niet zo gek dat zowel oudere als nieuwere systemische behandelingen geprobeerd worden om contacteczem te behandelen. [22] Bij acute opstoten is er nog steeds een rol voor systemische corticosteroiden. In de behandeling van contacteczem spelen ook topische corticosteroiden nog steeds een voorname rol; recente studies geven aan dat de recentere en potentere corticosteroiden (bv. clobetasolpropionaat) toch meer contactallergie uitlokken dan voorheen gedacht. [23] Als corticoïd-spaarder is vooral methotrexaat interessant, en in mindere mate ciclosporine (cave: incidenteel verergering van contacteczem), azathioprine en mycofenolaat mofetil. Binnen de nieuwere behandelingen is het effect van TNF-blokkers op contact dermatitis eerder teleurstellend, en dit geldt vooralsnog ook voor de nieuwere biologicals (IL-12/23-, IL-23, en IL-17 blokkers). Anti-IgE blokkers (omalizumab) zijn vooral interessant bij gevallen van (beroepsgerelateerde) proteïne contact dermatitis, aangezien het mechanisme daar, behalve T-cel gemedieerd, ook en vooral IgE-gemedieerd is. De meest interessante en positieve effecten op contacteczem werden beschreven op de IL-4/IL-13 blokker dupilumab, hoewel de respons afhangt van het type contactallergeen en de *pathway* die gevolgd wordt (cf. supra); het is niet of veel minder werkzaam voor de klassiekere Th1-gemedieerde contactallergieën, en al helemaal niet i.g.v. proteïne contact dermatitis. Indien dupilumab onvoldoende soelaas biedt, kan er nog uitgeweken worden naar JAK-inhibitoren (upada-, bari- en abro-citinib), waarvan de potentiële (neven)effecten weliswaar groter zijn. Voor wat betreft de kleine moleculen is het effect van apremilast op contacteczem eerder teleurstellend, en voor deucravacitinib zijn er nog geen gepubliceerde ervaringen. Aangezien neutrofielen ook een belangrijke rol lijken te spelen in de pathogenese van contacteczem, kan men zich de vraag stellen in hoeverre bepaalde medicatie die anti-neutrofiel werkt (bv. colchicine, dapson, tetracyclines en zelfs ontstekingsremmers)

een effect kan hebben op contacteczeem, of op patch test responsen. Ook topische moleculen (bv. topische JAK-inhibitoren) zijn nieuwe en potentieel interessante behandelingen van contacteczeem.

## 10. 'TEAMWORK MAKES THE DREAM WORK': SAMENWERKING TUSSEN PATCH TEST KLINIEKEN

Er wordt de laatste jaren veel meer ingezet op grensoverschrijdende samenwerkingen, en dit zowel voor patiëntenzorg als voor wetenschappelijk onderzoek. De *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) speelt hierin een voortrekkersrol en vooral dankzij de oprichting van de werkgroep 'European Baseline Series (EBS)' [24] is er ondertussen een sterke samenwerking op het vlak van contactallergie, met daarbij een voorname rol voor Belgische en Nederlandse patch testers. De groep is sinds zijn ontstaan in 2017 uitgegroeid tot een erg productieve club met ondertussen een 30-tal actieve leden die tweemaal per jaar samenkomen in Amsterdam. Dankzij deze werkgroep wordt de 'Europese standaardreeks', die de basis

vormt voor patch testen in BE en NL, voortdurend geoptimaliseerd, hetgeen (uitgaande van enorme datacollecties) reeds tot diverse publicaties leidde (meeste recente update 2023, volgende update wordt verwacht omstreeks 2027). Enkele opvallende nieuwkomers in de standaardreeks zijn bijvoorbeeld propolis, hydroxyethyl methacrylaat (HEMA), benzisothiazolinone, sulfieten, en decyl glucoside, daar waar 'oude bekenden', zoals benzocaïne, primine, quaternium-15, en clioquinol ondertussen verwijderd werden. De leden van de werkgroep bundelen ook graag hun krachten om wetenschappelijke projecten op te zetten (bv. onderzoek naar nieuwe testpreparaten voor isothiazolinones, het in kaart brengen van rubberallergenen) en engageren zich tot het schrijven van patiëntenfolders, beschikbaar via [www.escd.org](http://www.escd.org). Momenteel neemt de werkgroep het voortouw in de creatie van een 'Europese pediatrie standaardreeks', dewelke in de loop van de komende maanden zal gefinaliseerd worden, en ongetwijfeld een referentie zal worden voor de uitwerking van contacteczeem bij kinderen en adolescenten.

### SAMENVATTING

De voorbije jaren hebben diverse ontwikkelingen plaatsgevonden op het gebied van contacteczeem en gerelateerde aandoeningen: verfrissende inzichten in de pathofysiologie, nieuwe diagnostica, nieuwe allergenen, en nieuwe behandelingen. In dit overzicht bespreken we enkele van deze (r)evoluties.

### TREFWOORDEN

Contactallergie – allergenen – diagnose – behandeling

### SUMMARY

In recent years, several developments have taken place in the field of contact eczema and related conditions: refreshing insights into its pathophysiology, new diagnostics, new allergens, and new treatments. In this review, we discuss some of these (r)evolutions.

### KEYWORDS

Contact allergy – allergens – diagnosis – treatment

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, Thyssen JP, Uter W. Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1162-1171.
2. Lidén C, Andersson N, White IR. Preservatives in non-cosmetic products: Increasing human exposure requires action for protection of health. *Contact Dermatitis*. 2022 Nov;87(5):389-405.
3. Sukakul T, Bruze M, Mowitz M, Antelmi A, Bergendorff O, Björk J, Dahlin J, Hamnerius N, Hauksson I, Isaksson M, Lejding T, Pontén A, Svedman C. Contact allergy to oxidized linalool and oxidized limonene: Patch testing in consecutive patients with dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2022 Jan;86(1):15-24.
4. Barbaud A, Kurihara F, Raison-Peyron N, Milpied B, Valois A, Assier H, Morice C, Manciet JR, Gener G, Giordano-Labadie F, Marcant P, Bernier C, Amsler E, Crepy MN, Tetart F, Soria A, le Bouëdec MF; Dermato-Allergology Group of the French Society of Dermatology (DAG). Allergic contact dermatitis from essential oil in consumer products: Mode of uses and value of patch tests with an essential oil series. Results of a French study of the DAG (Dermato-Allergology group of the French Society of Dermatology). *Contact Dermatitis*. 2023 Sep;89(3):190-197.
5. George H, Dendooven E, Leysen J, Aerts O. Recurrent allergic contact stomatitis and aphtosis, without cheilitis, due to stannous (tin)-containing toothpastes. *Contact Dermatitis*. 2023 Dec;89(6):509-511.
6. de Graaf NPJ, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, Bontkes H, Gibbs S, Rustemeyer TA retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *Contact Dermatitis*. 2018 Aug;79(2):85-90.
7. Trubiano JA, Soria A, Torres MJ, Trautmann A. Treating through drug-associated exanthems in drug allergy management: current evidence and clinical aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Aug;9(8):2984-2993.
8. de Risi-Pugliese T, Barailler H, Hamelin A, Amsler E, Gaouar H, Kurihara F, Jullie ML, Merrill ED, Barbaud A, Moguelet P, Milpied-Homs B, Soria A. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: A little-known drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):3185-3189.e4.
9. Traineau H, Milpied B, Soria A, Assier H, Tetart F, Bernier C, Le Bouëdec MF, Gener G, Kurihara F, Bauvin O, Delauney J, Amsler E, Bara C, Pelletier F, Valois A, Castelain F, de Risi Pugliese T, Hamelin



- A, Barbaud A. In situ patch test and repeated open application test for fixed drug eruption: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Feb;12(2):460-468.
10. Tetart F, Walsh S, Milpied B, Gaspar K, Vorobyev A, Tiplica GS, Didona B, Welfringer-Morin A, Kucinskiene V, Bensaid B, Marvanova E, Salavastru C, Brezinova E, Chua SL, Lovgren ML, Hammers CM, Barbaud A, Mortz CG, Horvath B, Meyersburg D, Lebrun-Vignes B, Bodemer C, Brüggem MC, French LE, Ingen-Housz-Oro S. Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Jul 18. doi: 10.1111/jdv.20232.
  11. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Mar;82(3):606-611.
  12. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis.* 2022 May;86(5):344-356.
  13. Soria A, Hamelin A, de Risi Pugliese T, Amsler E, Barbaud A. Are drug intradermal tests dangerous to explore cross-reactivity and co-sensitization in DRESS? *Br J Dermatol.* 2019 Sep;181(3):611-612.
  14. Van Gasse AL, Ebo DG, Mertens CM, Bridts CH, Elst J, De Puyssleuyr L, Faber MA, Hagendorens MM, De Clerck LS, Sabato V. CD154 (CD40L): A novel aid to document nonimmediate hypersensitivity to amoxicillin or amoxicillin clavulanic acid. *Clin Exp Allergy.* 2020 May;50(5):640-642.
  15. von Kobyletzki LB, Ulrikssdotter J, Sukakul T, Aerts O, Agner T, Buhl T, Bruze M, Foti C, Gimenez-Arnau A, Gonçalo M, Hamnerius N, Johansen JD, Rustemeyer T, Stingeni L, Wilkinson M, Svedman C. Prevalence of dermatitis including allergic contact dermatitis from medical devices used by children and adults with Type 1 diabetes mellitus: A systematic review and questionnaire study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Jul;38(7):1329-1346.
  16. Aerts O, Dendooven E, Goossens A. New contact allergens and exposures in the home and environment: an update. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2023; 36(2): 1-9.
  17. Dendooven E, Goossens A, Aerts O. Patch testing patient's own products: a practical overview for clinicians. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2023; 36(2): 76-82.
  18. Lefevre MA, Nosbaum A, Rozieres A, Lenief V, Mosnier A, Cortial A, Prioux M, De Bernard S, Nourikyan J, Jouve PE, Buffat L, Hacard F, Ferrier-Lebouedec MC, Pralong P, Dzviga C, Herman A, Baeck M, Nicolas JF, Vocanson M. Unique molecular signatures typify skin inflammation induced by chemical allergens and irritants. *Allergy.* 2021 Dec;76(12):3697-3712.
  19. Deußing M, Ruini C, Daxenberger F, French LE, Hartmann D, Oppel E, Sattler EC. Line-field confocal optical coherence tomography for in-vivo characterization of allergic contact dermatitis and support of the clinical grading: A prospective pilot study. *Contact Dermatitis.* 2024 Sep;91(3):243-245.
  20. Fortino V, Wisgrill L, Werner P, Suomela S, Linder N, Jalonen E, Suomalainen A, Marwah V, Kero M, Pesonen M, Lundin J, Lauerma A, Aalto-Korte K, Greco D, Alenius H, Fyhrquist N. Machine-learning-driven biomarker discovery for the discrimination between allergic and irritant contact dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Dec 29;117(52):33474-33485.
  21. McMullen E, Grewal R, Storm K, Maazi M, Butt AB, Gupta R, Maibach H. Diagnosing contact dermatitis using machine learning: A review. *Contact Dermatitis.* 2024 Sep;91(3):186-189.
  22. Yin L, Ungar B, Guttman-Yassky E, Cohen DE, Karagounis TK. Beyond Avoidance: Advanced Therapies for Contact Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 May 29:S2213-2198(24)00550-6. doi: 10.1016/j.jaip.2024.05.035.
  23. Mercader-García P, Silvestre JF, Navarro-Triviño FJ, Giménez-Arnau AM, Pastor-Nieto MA, Córdoba-Guijarro S, Melé-Ninot G, Tous-Romero F, González-Pérez R, Ruiz-González I, Sánchez-Pérez J, Gática-Ortega ME, Sánchez-Pedreño P, Miquel-Miquel J, Ortiz-Frutos J, Carrascosa JM, Serra-Baldrich E, Sanz-Sánchez T, Soria-Aledo V, Carrillo A, Borrego L; REIDAC. A re-assessment of the value of markers of corticosteroid contact allergy in the Spanish baseline series: Clobetasol propionate in the spotlight. *Contact Dermatitis.* 2024 Sep;91(3):228-236.
  24. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis.* 2023 Feb;88(2):87-92.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Olivier Aerts

E-mail: olivier.aerts@uza.be



# Autoinflammatie en de huid

P.L.A. van Daele

De functie van ons immuunsysteem wordt vooral gezien als een bescherming tegen pathogene micro-organismen en virussen. Maar het immuunsysteem reageert op alle verstoringen van de evenwichtssituatie in het lichaam. Naast infecties kan men daarbij denken aan maligniteiten, waartegen een goed functionerend immuunsysteem ook bescherming biedt, aan trauma's of acute en chronische veranderingen in het metabolisme. Voor een optimale bescherming is een goede samenwerking tussen de componenten van het aangeboren immuunsysteem enerzijds en het verworven immuunsysteem anderzijds onontbeerlijk. Verstoringen in de een van de componenten kan leiden tot een immunodeficiëntie, vooral gekenmerkt door recidiverende infecties, maar ook tot overactiviteit zich uitende in autoimmuniteit, autoinflammatie of allergie. In dit artikel zal ik met name ingaan op autoinflammatie en hoe autoinflammatoire aandoening ook veelal tot uiting komen in de huid.

## AUTOINFLAMMATIE

Voorheen werd autoinflammatie vooral beschouwd als een ontregeling van het aangeboren immuunsysteem. Omdat echter ook het verworven immuunsysteem een rol speelt, is een goede definitie van autoinflammatoire ziekte: een aandoening die wordt gekenmerkt door een overmatige en ongecontroleerde ontstekingsreactie zonder duidelijke externe dreiging en zonder dat er sprake is van een antigeen waartegen deze reactie is gericht. [1,2]

Er is steeds meer duidelijkheid over de pathofysiologie van vooral de erfelijke autoinflammatoire aandoeningen. Veel van deze ziekten blijken te worden veroorzaakt door mutaties in genen die betrokken zijn bij het reguleren van ontstekingsreacties. Op basis van genetische afwijkingen en daardoor op basis van pathofysiologie worden autoinflammatoire aandoeningen ingedeeld in inflammasomopathieën, interferonopathieën, unfolded protein response/ endoplasmatisch reticulum stress syndroom, relopathieën en een groep die nog

niet nader geclassificeerd is. Uiteindelijk is bij al deze groepen het eindresultaat een overmatige productie van pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine-1 (IL-1) en interleukine-18 (IL-18), IL-6, TNF-alfa en interferonen, die een sleutelrol spelen in het ontstekingsproces. Naast de genetisch bepaalde erfelijke vormen van autoinflammatoire aandoeningen, bestaan er ook verworven vormen van autoinflammatie. In tabel 1 staan diverse autoinflammatoire aandoeningen aangegeven met daarbij ook het veronderstelde pathofysiologisch mechanisme. Let wel, deze lijst is verre van compleet, er zijn inmiddels al ruim 50 monogenetische autoinflammatoire ziektebeelden bekend en dat aantal groeit nog jaarlijks. [1]

Patiënten met autoinflammatoire aandoeningen kunnen zich presenteren met diverse klachten die vaak aanvalsgewijs optreden. Daarbij is koorts een belangrijk symptoom maar koorts hoeft niet bij iedere aanval voor te komen. Een ander frequent optredend fenomeen is huiduitslag. [3-5] Daarnaast kunnen patiënten klachten hebben van serositis (pericarditis,

Tabel 1. Een aantal autoinflammatoire ziekten met hun verondersteld pathofysiologisch mechanisme en voornaamste klinische verschijnselen

pathofysiologisch mechanisme	ziektebeelden	korte beschrijving kliniek
inflammasomopathie	FMF	koorts, serositis
	cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom	koorts, rash, neurologische symptomen, gehoorverlies, artralgie/artritis
	Blau syndroom	"Juveniele sarcoidose", uveïtis, artritis, rash
interferonopathie	Aicardi-Goutières syndroom	encefalopathie, rash, hepatitis
unfolded protein response -/ endoplasmatisch reticulum stress syndroom	TNF-receptor-associated periodic syndroom (TRAPS)	koorts, spier en gewrichtspijn, buikpijn, rash
relopathie	haploinsufficiëntie van A20 (HA20)	orale en genitale ulcera, rash, artritis, oogontstekingen, koorts
niet geclassificeerd	deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2)	vasculopathie/vasculitis
	mevalonaat kinase deficientie (hyper-IgD syndroom)	koorts, artritis, buikpijn

Internist allergoloog – immunoloog

pleuritis of peritonitis) en hebben ze vaak last van de gewrichten. Deze gewrichtsklachten bestaan soms alleen uit pijn maar ook evidente artritis komt voor. Uiteindelijk zal de chronische of recidiverende inflammatie ook leiden tot orgaanschade. De stapeling van amyloïd is een belangrijke complicatie van langdurige inflammatie en kan leiden tot nierinsufficiëntie.

Het stellen van een diagnose autoinflammatoire ziekte is niet altijd eenvoudig omdat de symptomen waarmee patiënten zich presenteren ook voorkomen bij andere aandoeningen, en dan met name bij infecties. Aanwijzing dat het om een autoinflammatoire ziekte gaat zijn het recidiverende karakter van de klachten, het familiair voorkomen en het bij herhaling negatief zijn van onderzoek naar potentiële microbiële verwekkers.

Laboratoriumonderzoek speelt een belangrijke rol in het stellen van de diagnose. Zo is er bij patiënten tijdens een aanval eigenlijk altijd sprake van een acute fase reactie met significante stijging van acute fase eiwitten zoals CRP, serum amyloïd A en bezinking. Ook ferritine is bij een aantal autoinflammatoire aandoeningen een bruikbare inflammatieparameter, enerzijds bij het stellen van de diagnose, anderzijds om ook het beloop van de ziekte te vervolgen.

De behandeling van autoinflammatoire ziekten is vooral gericht op onderdrukking van de ontsteking om daarmee niet alleen klachten maar vooral ook langetermijnschade te voorkomen. Afhankelijk van het ziektebeeld en de ernst worden hiervoor NSAIDs, corticosteroiden, DMARDs en tegenwoordig ook steeds vaker biologicals ingezet.

## HUIDBETROKKENHEID BIJ AUTOINFLAMMATIE

Zoals boven aangegeven komt huidbetrokkenheid bij autoinflammatoire ziekten frequent voor. Soms is het zelfs het eerste symptoom. Daarbij kan de dermatologische uiting sterk verschillen afhankelijk van het onderliggend pathogenetisch mechanisme. Op basis van de voornaamste dermatologische uiting stelde Kanazawa in 2020 voor om de huidbeelden in te delen in de onderstaande categorieën (tabel 2), waarbij de laatste 2 categorieën in het algemeen niet direct beschouwd worden als autoinflammatoir. [6] Een dergelijke indeling kan helpen bij het opstellen van de differentiaal diagnose en

Tabel 2. Indeling van autoinflammatoire huidbeelden

• autoinflammatoire urticariële dermatose (AiUD) zoals bij cryopyrin-associated periodic syndrome
• autoinflammatoire neutrofiele dermatose (AiND) zoals bij pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum
• autoinflammatoire granulomatose (AiG) zoals bij het Blau syndroom
• autoinflammatoire chilblain lupus (AiCL) zoals bij het syndroom van Aicardi-Goutières
• autoinflammatoire lipoatrophy (AiL) zoals bij het syndroom van Nakajo-Nishimura
• autoinflammatoire angio-oedeem (AiAE) zoals bij hereditair angio-oedeem
• autoinflammatoire bulleuze ziekte (AiBD) zoals bij een granulaire C3 dermatose

bij gericht genetisch onderzoek als een aangeboren autoinflammatoire ziekte wordt vermoed. Tot op heden lijkt deze indeling helaas nog niet zijn plaats te hebben gevonden in de dagelijkse klinische praktijk.

Het zou voor dit artikel te ver gaan om alle dermatologische uitingen van autoinflammatoire ziekten te beschrijven maar enige kennis van huidafwijkingen die gezien kunnen worden bij relatief vaak voorkomende autoinflammatoire beelden is wel zinvol.

## FMF

Familiaire middellandse zee koorts (FMF) is de meest voorkomende aangeboren autoinflammatoire ziekte en wordt veroorzaakt door mutaties in het MEFV gen. Naast de aanvalsgewijze koorts en de serositis klachten die kenmerkend zijn voor FMF kan er ook sprake zijn van aanvalsgewijs optredende huidklachten. Klassiek is een 'erysipelas like' erytheem, vooral, maar niet alleen, op de onderbenen. [7] De uitslag komt met name voor bij kinderen en dan ook vooral bij patiënten met de M694V mutatie in het MEFV gen. In het algemeen gaat het erytheem ook weer binnen een paar dagen over. Ook een cutane vasculitis komt bij FMF vaker voor dan in de algemene bevolking. Profylactische behandeling met colchicine voorkomt aanvallen van koorts en serositis maar voorkomt ook huidmanifestaties. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op behandeling met colchicine en kan dan veelal effectief behandeld worden met anti-IL-1.

## TRAPS

TNF-alfa receptor geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS) kenmerkt zich door aanvalsgewijze koorts, die langer aanhoudt dan bij FMF, spier- en gewrichtspijn, en oogontstekingen. Meer dan 80% van de patiënten heeft bij een aanval ook een pijnlijk, niet jeukend en migrerend, centrifugaal erytheem. Behandeling bestaat uit het toedienen van NSAIDs en/of corticosteroiden bij een aanval. Ofschoon de naam van het ziektebeeld suggereert dan behandeling met anti-TNF het meest is aangewezen heeft behandeling met anti-IL1 de voorkeur om aanvallen te voorkomen. [7]

## CAPS EN SCHNITZLER SYNDROOM

Cryopyrine geassocieerde ziektebeelden (CAPS) worden vooral gekenmerkt door chronische urticaria ('urticariële dermatitis') die deels ook temperatuur afhankelijk is en nauwelijks reageert op antihistaminica. Opvallend heeft de patiënt daarbij meestal weinig last van jeuk maar eerder last van een brandend gevoel. Bij een deel van de patiënten blijven de klachten tot de huid beperkt maar CAPS kan ook leiden tot koorts, gehoorverlies, oog- en neurologische complicaties en amyloïdose. Behandeling wordt uiteraard vooral bepaald door ernst van het beeld. Anti-IL-1 behandeling is bij deze inflammasomopathie die leidt tot overmatige productie van o.a. IL-1β, zeer succesvol ter preventie van klachten.

Het syndroom van Schnitzler is een verworven autoinflammatoir syndroom met vergelijkbare chronische urticaria (figuur 1), naast een monoklonaal IgM in het lab, die eveneens goed



Figuur 1. Urticariële dermatitis bij patiënte met Schnitzler syndroom

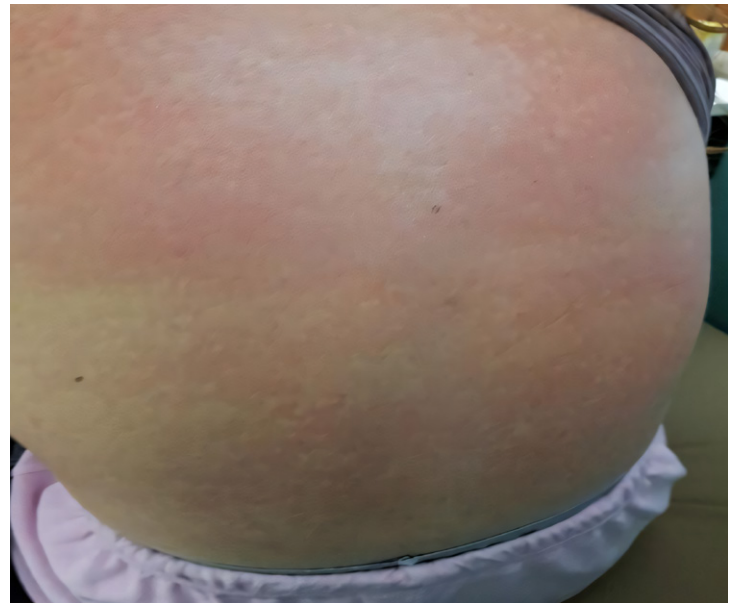
reageert op anti-IL-1. Waarschijnlijk speelt bij het Schnitzler syndroom een ontregeling van het inflammasoom ook een belangrijke rol. [8]

### DE ZIEKTE VAN STILL

De ziekte van Still, ook wel 'adult onset Still's disease' of 'systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)' genoemd, is een verworven autoinflammatoire ziekte zich uitend in aanhoudende koorts, keelpijn, artritis en in het laboratoriumonderzoek veelal een sterk verhoogd ferritine. De huidafwijking bij deze aandoening wordt meestal omschreven als zalmkleurig en maculeus of maculopapuleus (figuur 2). De huidafwijkingen zijn in het algemeen op zich niet een reden tot behandeling maar ze reageren, even als de andere klachten bij deze aandoening, op therapie met corticosteroiden en NSAIDs. Bij een ernstiger beloop van de ziekte wordt tegenwoordig steeds vaker al in een vroeg stadium, laagdrempelig anti-IL-1 behandeling ingezet. [9]

### VEXAS

In 2020 verscheen in *The New England Journal of Medicine* een artikel waarin 25 patiënten beschreven werden met een tot dan toe onbekende aandoening: het VEXAS-syndroom. De letters in het acroniem VEXAS staan respectievelijk voor: 'vacuolen', 'Ei-enzym', 'X-chromosoomgerelateerd', 'autoinflammatoir' en 'somatisch'. Deze aandoening lijkt vaker voor te komen dan eerder gedacht. Veelal wordt eerst een andere en daarmee onjuiste diagnose gesteld. Huidbetrokkenheid wordt



gerapporteerd bij bijna 90% van de vrijwel altijd oudere, mannelijke patiënten en kan zich sterk variabel presenteren. In een huidbiopt wordt veelal een neutrofiële dermatose teruggevonden. [10] Behandeling is lastig. Corticosteroiden moeten vaak langdurig en in hoge dosering gegeven worden om het beeld rustig te krijgen en te houden. Ondertussen zijn er wel gunstige resultaten beschreven van behandeling met azacitidine. [11]

### CONCLUSIE

Autoinflammatoire aandoening uit zich vaak in de huid. De dermatoloog is daardoor een onmisbare schakel in de diagnostiek en begeleiding van patiënten met dit type ziekte.

### SAMENVATTING

Bij autoinflammatoire aandoeningen is er sprake van een activatie van het immuunsysteem zonder dat daar een onderliggende reden zoals een infectie voor is. Autoinflammatoire aandoeningen worden ingedeeld op basis van het onderliggend pathogenetisch mechanisme. Ze kunnen zowel aangeboren als verworven zijn. De huid is een orgaan dat bij autoinflammatoire aandoeningen frequent is aangedaan. De aard van de huidafwijkingen kan ook helpen bij het vaststellen van welke autoinflammatoire aandoening sprake is. Behandeling bestaat, indien nodig, in het algemeen uit immunosuppressie. Waar in het verleden vooral gekozen werd voor DMARDs, wordt de plaats van biologicals, en dan met name van anti-IL-1 behandeling steeds prominenter.

### TREFWOORDEN

Autoinflammatoir syndroom - huidbetrokkenheid - biologicals - anti IL-1

## LITERATUUR

1. Rood JE, Behrens EM. Inherited autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:227-49.
2. Figueras-Nart I, Mascaro JM, Jr., Solanich X, Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
3. Davila-Seijo P, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):488-501.
4. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 110(1):32-8.
5. Nguyen TV, Cowen EW, Leslie KS. Autoinflammation: From monogenic syndromes to common skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):834-53.
6. Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
7. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
8. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticaria: urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162-70.
9. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's Disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10(4).
10. van Daele PLA, van der Made CI, Leavis HL, Hak AEL, Potjewijd J, Rutgers AB. [Chronic anemia and unexplained inflammation: think of VEXAS syndrome]
11. Chronische anemie en onverklaarde ontsteking. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167.
12. Aalbers AM, van Daele PLA, Dalm V, Valk PJM, Raaijmakers M. Long-term genetic and clinical remissions after cessation of azacitidine treatment in patients with VEXAS syndrome. *Hemasphere.* 2024;8(8):e129.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Paul van Daele

E-mail: p.l.a.vandaele@erasmusmc.nl



# Het wel en wee van SNNDV

L.J.M. Temmerman<sup>1</sup>, C.A.M. De Cuyper<sup>2</sup>, M.A. de Rie<sup>3</sup>, G.E.J. Aelvoet<sup>4</sup>, J.R.M.G. Lambert<sup>5</sup>, H.A.M. Neumann<sup>6</sup>

**De in 1896 opgerichte Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) kent een lange geschiedenis als het over bij- en nascholing gaat. De vereniging hield van meet af aan vergaderingen waar naast casuïstiek ook meer fundamentele dermatologische onderwerpen aan bod kwamen. Het kleine Nederland was zich bewust dat er ook over de landsgrenzen heen gekeken moest worden om een breder aanbod aan nascholing te kunnen bieden.**

Vanaf 1928 werden in Nederland en Duitsland gezamenlijke bijeenkomsten gehouden met de Rheinisch - Westfälische Dermatologen Gesellschaft. Met de komst van het Nazi-regime werd deze samenwerking weer opgeheven. Na de Tweede Wereldoorlog zijn er nog meetings geweest tussen de Belgische en de Nederlandse verenigingen voor dermatologie. Doch dit mocht niet beklijven. In Luik hield prof. Spartacus Lapière patiëntenbesprekingen na de hoogmis bij hem thuis waar ook dermatologen uit Maastricht aan deelnamen. Frans was toen nog geen probleem voor het gedeeltelijke francofone Maastricht.

Aan het einde van de vorige eeuw, vanaf de jaren zeventig, was het bij veel Nederlandse dermatologen opgevallen dat steeds meer enthousiaste Belgische collegae naar de Nederlandse nascholingsdagen kwamen. De Vlamingen haalden net geen volle bussen, maar vertrokken met meerdere auto's volgepropt met jonge, leergierige dermatologen van de universiteiten en perifeer. Deze bijeenkomsten legden mee de basis voor contacten en latere samenwerking over de grenzen heen.

*Er bloeide al iets.*

In **1990** vond de toenmalige voorzitter van de NVDV, Martino Neumann, de tijd rijp om contact op te nemen met Hugo Degreef, hoogleraar aan de universiteit Leuven. Hugo kende immers deze Nederlandse dermatologenwereld uit zijn opleidingstijd in Groningen. Nadat ze enkele bezoeken aan elkaar hadden afgelegd was er een plan dat gelanceerd kon worden. Het uitgangspunt was dat een gezamenlijke nascholing in het Nederlands de kwaliteit ervan alleen maar zou kunnen bevorderen. En ze waren bovendien goede burens...

Deze gedachten werden omgezet in wetenschappelijke activiteiten van november **1991 tot mei 1993** en ook Jean Debersaques uit Gent, toenmalig voorzitter van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

(KBVDV) werd hierbij betrokken. Hij voelde zich aangesproken om samen met Hugo Degreef en ook enkele perifere collegae Sylvain Coninx en Guido Aelvoet de Nederlandstalige Belgen te vertegenwoordigen.

Gesprekken over samenwerking werden verder gevoerd tijdens de lunchpauzes van het congres dermatologie dat op **1 en 2 november 1991** in Noordwijk plaatsvond. Dit werd georganiseerd door de NVDV onder leiding van collega Hulsmans. Een Belgische spreker prof. Marie-Louise Geerts van Gent, werd reeds uitgenodigd. Zij had namelijk goede banden met Rein Willemze uit Leiden en zij deelden bovendien hun kennis van lymfomen. De eerstvolgende themadag over contactdermatosen, gehouden op 28 maart 1992 in Amsterdam, kende al een aanzienlijkere Belgische deelname.

*Er groeide al meer.*

Op **11 augustus 1992** namen vier vooraanstaande collegae de leiding om de mondelinge overeenkomsten nu structureel om te zetten. Dit gebeurde in Rotterdam door prof. Martino Neumann (toen voorzitter NVDV), Auguste Glastra (secretaris NVDV), prof. Jean Debersaques, voorzitter BVNBD (Belgische vereniging voor Nederlandstalige bijscholing van dermatologen) en prof. Hugo Degreef (secretaris BVNBD). Ze ondertekenden een voorlopige tekst onder de naam Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie (SNNDV), opgericht voor onbepaalde tijd. Deze non-profit organisatie vergaarde sponsorgelden en inschrijfgelden om de kosten te dekken. Er werd beiderzijds een raad van toezicht aangesteld.

Het doel van de SNNDV was om de nascholing van praktiserende dermatologen te bevorderen en de uitwisseling van kennis en ervaring in dermatologie te stimuleren. Jaarlijks zouden twee nascholingsevenementen georganiseerd worden: een themadag en een meerdaagse cursus. Daarnaast zou de stich-

<sup>1</sup> Dermatoloog, AZ Maria Middelaers, Gent

<sup>2</sup> Dermatoloog op rust, AZ Sint-Jan, Brugge

<sup>3</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

<sup>4</sup> Dermatoloog op rust, AZ Sint-Maarten, Duffel

<sup>5</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

<sup>6</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam / Maastricht UMC, Maastricht

ting toezicht houden op de redactie en publicatie van de teksten en voordrachten van deze activiteiten in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.

*Het concept was gelanceerd.*

Ondertussen vond van **5 tot 7 november 1992** onder leiding van dr Arnold Oranje een belangrijke meeting van de NVDV plaats in het Switel hotel (twee jaar voor de fatale brand waarbij 15 mensen het leven lieten) te Antwerpen. Hierbij waren al veel Vlamingen aanwezig, passief en actief, die later ook enigszins betrokken waren bij de verdere oprichting van de SNNDV. Het evenement trok 300 deelnemers en behandelde het thema 'huid en interne ziekten'. Dit was de eerste collectieve Vlaams-Nederlandse samenwerking weliswaar nog onder de vlag van de NVDV. De organisatie was in handen van tien collegae van de twee landen: dr Oranje, prof. Debersaques, prof. Degreeef, en de collegae Hulsmans, Wuite, Bergman, Coninx, Aelvoet, Kuiters, en Ideler. Tijdens deze meeting werden eerdere afspraken verfijnd en aangevuld.

Op **5 mei 1993** was 'De Grote Dag' waarop de akte van de nieuwe organisatie officieel passeerde bij notaris Den Hartog in Rotterdam. Er werd gekozen voor de vorm van een Stichting (= ideaal doel, geen echte winst). In de statuten werd vastgelegd hoe de verhoudingen met de twee bestaande verenigingen werd geregeld. Aan Nederlandse zijde werd de bestuursaf-

vaardiging naar de SNNDV verbonden met de NVDV. In België werd het een Vlaamse aangelegenheid en verbonden met de BVNBD.

De nieuwe stichting was dus geboren. De leiding zou bestaan uit 4 Nederlanders en 4 Vlamingen. Elke 2 jaar zou er een wijziging van het bestuur zijn. De leden bleven individueel vier jaar met maximale aanwezigheid van 2 leden van de universiteiten en een vertegenwoordiging van twee praktiserende perifere dermatologen aan elke zijde. Het doel was in de eerste plaats om praktijkgerichte nascholing aan te bieden. Het eerste bestuur bestond uitzonderlijk uit negen leden: In de definitieve akte stond: 'Voor de eerste keer kan de leiding in plaats van 8 opgehoogd naar 9 leden'

1. Wilma Bergman (voorzitter) uit Oegstgeest
2. Jean Debersaques (vice-voorzitter) uit Gent (inmiddels overleden)
3. Alfons Ideler (secretaris) uit Vlierden
4. Gustaaf Kuiters (penningmeester) uit Hattem
5. Guido Aelvoet (lid) uit Antwerpen
6. Sylvain Coninx (lid) uit Keerbergen (overleden)
7. Hugo Degreeef (lid) uit Leuven (overleden)
8. Ing Han Go (lid) uit Goirle
9. Petrus van der Valk (lid) uit Nijmegen (overleden)

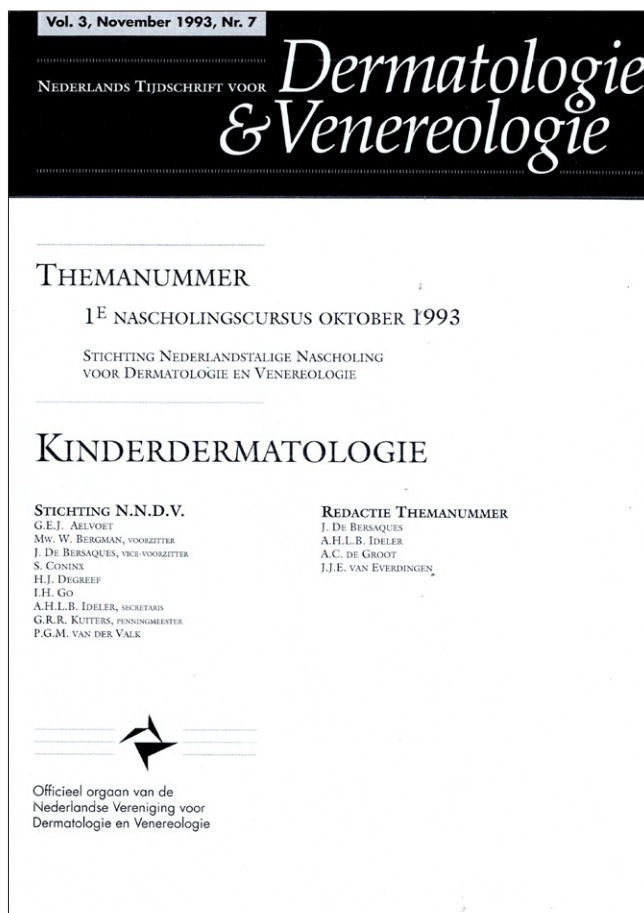
*Het was een feit! Nu was de groei echt ingezet.*

Men kon niet meer wachten. De eerste themadag vond al plaats op **13 maart 1993** zelfs kort voor het verlijden van de akte en behandelde fotodermatosen. De commissie bestond uit S. Pavel, Jul. Lambert, J. Van der Leun, R. Roelandts, en A. Schothorst. Dit evenement vond plaats in het academisch ziekenhuis te Rotterdam. De SNNDV was toen feitelijk opgericht, de statuten volgden twee maanden later.

Voor de eerste 'echte' meerdaagse meeting werd Maastricht, het MECC, gekozen. In de voordracht 'Nieuwe wegen en oude paden in de dermatologie' wordt door M. Neumann fijntjes verwezen naar vernieuwing.

Het congres liep van **28 tot 30 oktober 1993** en handelde over kinderdermatologie (zie afbeelding hiernaast van de voorzijde van het programmaboekje). Het programma omvatte onderwerpen als vasculaire malformaties, genterapie en erfelijkheidsleer, naevi bij kinderen, pulse dye laser, keratinisatiestoornissen, ichtyosis, epidermolysis bullosa, neurocutane aandoeningen en dermatosen in de eerste levensweken. Er waren ook diverse workshops. Dit evenement trok 320 deelnemers, waarvan 43% een enquête invulde (64 Nederlanders en 72 Vlamingen). De resultaten waren uitermate positief: 99% vond dat deze nascholing in hun behoefte voorzag en 95% beoordeelde de onderwerpen als goed gekozen.

De organisatie werd mede ondersteund door fotograaf en praktische organisator Johan van der Stek, een medewerker van de afdeling dermatologie van het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis, thans Erasmus MC te Rotterdam. Hij verzorgde al in de jaren 80 van de vorige eeuw de organisatie van de



Voorzijde origineel themanummer Nascholing SNNDV, oktober 1993.

bijeenkomsten van de NVDV. Johan heeft tot de dag dat een professioneel congresbureau een noodzaak werd met veel verve zowel de techniek, dia's en geluid in het bijzonder, als de locatie voorzieningen en de bijdrage van de industrie geregeld. De tweede nascholing vond plaats in de Doelen te Rotterdam van **3 tot 5 november 1994** over huidadnexen.

Toen was de tijd rijp voor een professioneel evenementenbureau. Mediscon startte als logistiek coördinator. Maar J. van der Stek bleef nog enkele jaren een belangrijke rol vervullen en garandeerde steeds dat de (toen nog) dubbele projectie met dia laders foutloos verliep.

Psoriasis werd besproken op de tweede themadag op **26 maart 1994** in Antwerpen, in de Crown Plaza. Namens de SNNDV waren de afgevaardigden S. Coninx, P.G.M. Van Der Valk, R. Roelandts, T.J. Stoof verantwoordelijk.

De themadag op **25 maart 1995** was gewijd aan de gepigmenteerde huid en importziekten en vond plaats in Amsterdam onder het voorzitterschap van J. Debersaques.

De derde nascholing ging ook door onder zijn leiding te Brugge van **26 tot 28 oktober 1995** met als titel 'inflammatie en de huid'. Christa De Cuyper werd datzelfde jaar bestuurslid en dit kwam handig uit voor de twee volgende congressen in 1995 en 1997 beide te Brugge. Prof. A. Kint van Gent gaf er een interessante voordracht over 'Dermatologie en kunst' en kon dit koppelen aan een gesmaakt geleid bezoek in de Brugse musea. In 1997 werd de huidige voorzitter opgevolgd door Paul Berretty (Eindhoven). Hij was een uitstekend bemiddelaar en slaagde erin om de industrie ten volle te engageren voor meerdere jaren, zo verkreeg de SNNDV een soliede financiële basis en kon er blijvend kwalitatieve bijscholing gegarandeerd worden aan een democratische prijs. Er werd ook een diakliniek op punt gesteld met reisstipendium.

De volgende voorzitter was prof. Julien Lambert vanaf **1999**. Antwerpen kwam aan bod. Er was een themadag over infectieziekten en soa alsook een meerdaagse over 'Huid en licht'.

De vergaderingen van de bestuursleden gingen meestal door in een fijn restaurant in het grensgebied van beide landen (den Bosch, Brasschaat). De Vlaamse leden waren toen al ecologisch 'minded': zij verzamelden in Antwerpen of Gent en reden dan samen verder noordwaarts. Tijdens deze gezamenlijke autorit werden de verschillende agendapunten van de vergadering al voorbereid. In een zeer constructieve sfeer, aangemoedigd door een lekker glas wijn en afgesloten met een fijne maaltijd werd de organisatie en het wetenschappelijk programma van de themadag en de Nascholing besproken. Met zorg werd gezocht naar attractieve thema's en boeiende sprekers met aandacht voor een evenwicht tussen Nederlandse en Vlaamse voordrachten. Wat alle bestuursleden is bijgebleven is de amicale sfeer die groeide tussen de leden en de landen naarmate zij elkaar beter leerden kennen. Zo zijn vriendschappen ontstaan die tot op heden nog steeds worden onderhouden. Bovendien hebben sommige leden mekaar in de loop der jaren weergevonden in de verschillende bestuursorganen van de EADV.

**Eind 2000** werd de fakkel door Julien Lambert vanaf de kansel van de Martinikerk in Groningen aan Ellen Liberton doorgegeven, die op haar beurt prof. Jean-Marie Naeyaert van Gent voorging.

In die periode maakte de SNNDV kennis met zwarte kantjes. Er vielen plots 'lijken' uit de kast omdat de fiscus de stichting begon te viseren als belastingplichtige en met terugwerkende kracht gelden eiste. Er was misschien wat te goed gespaard! Linda Temmerman, toen prille penningmeester, werd geconfronteerd met deze zware problematiek. Heen en weer gereis en overleg tussen BDO, de fiscale consultant, en de Nederlandse fiscus bracht gelukkig toch zoden aan de dijk: een valabele oplossing werd uitgewerkt.

Toen zocht de NVDV ook naar wegen om nascholing te kunnen bieden zonder medewerking van de industrie en keek met wat begerige blik naar de spaarcenten van de SNNDV. Het schip begon hierdoor te wankelen. Deze materie leidde

Tabel 1. Meetings in de eerste 10 jaar van de SNNDV

Jaar	Locatie	Meerdaagse	Locatie	Themadag
1993	Maastricht	Kinderdermatologie	Rotterdam	Fotodermatosen
1994	Rotterdam	Huidadnexen	Antwerpen	Psoriasis
1995	Brugge	Inflammatie en huid	Amsterdam	Gepigmenteerde huid en importziekten
1996	Amsterdam	Dermato-oncologie	Alden Biezen	De Voet
1997	Brugge	Huid en interne ziekten	Zwolle	Wondheling
1998	Scheveningen	Allergie	Antwerpen	Infectieziekten en SOA
1999	Antwerpen	Huid en licht	Ede/Wageningen	Pigmentstoornissen
2000	Groningen	Op weg naar protocollering	Gent	Psoriasis
2001	Amsterdam	Kinderdermatologie	Gent	Contactallergie
2002	Brugge	Oncologie	Eindhoven	Psychodermatologie
2003	Maastricht	Nieuwe therapeutische ontwikkelingen	Antwerpen	Haren en nagels





Auteurs (gewezen bestuursleden en stichter van SNNDV) met op voorgrond van rechts naar links: Linda Temmerman (Gent), Christa De Cuyper (Brugge) en op de tweede rij, van rechts naar links Menno de Rie (Amsterdam), Guido Aelvoet (Antwerpen), Julien Lambert (Antwerpen), Martino Neumann (Rotterdam).

tot heftige discussies tussen de toenmalige voorzitter van de NVDV mw. prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen en de secretaris van de SNNDV prof. dr. Menno de Rie. Uiteindelijk werd een compromis bereikt waarbij de SNNDV een boekuitgave van de NVDV en het Huidfonds financieel ondersteunde. Daarnaast werd in 2001, teneinde de relatie tussen beide organisaties te verbeteren, prof. dr. Menno de Rie als vertegenwoordiger van de Nederlandse dermatologie voor de periode van één jaar extra toegevoegd aan het bestuur van de SNNDV. De relatie tussen de NVDV en de SNNDV is daarna weer goed gekomen en de NVDV heeft sponsoring toegestaan van haar jaarlijkse Dermatologendagen.

De Stichting overleefde de moeilijke periode, het schip voer succesvol verder (tabel 1 met overzicht van de meetings de eerste tien jaar).

Juist dertig jaar na de eerste meerdaagse nascholing in 1993, in het lustrumjaar van de SNNDV, op 9 en 10 november 2023, vond opnieuw een nascholing plaats in het MECC te Maastricht. Dit evenement trok 470 dermatologen, waarvan 195 uit België en 275 uit Nederland.

Deze stijging wijst op de performantie van de nascholing, een trend die zich blijft voortzetten. De SNNDV focust zich nog steeds op de nascholing en professionele ontwikkeling van de dermatologen.

Er werd en wordt permanent gestreefd naar een evenwichtige samenwerking tussen praktiserenden en universitair en zowel wat het sprekersdeel als het bestuur betreft. Enquêtes worden onder de leden geregeld uitgevoerd. Zo is de driedaagse een tweedaagse geworden en is er meer ruimte voor workshops. De diakliniek bevat meer en meer pareltjes van casuïstiek. Bovendien wordt het streven naar een amicale sfeer en culinaire omkadering door het bestuur ook niet vergeten. De brug tussen Nederlanders en Vlamingen is blijvend.

*De Stichting groeit en bloeit verder tot op de dag van vandaag!*

*PS: Data waren niet eenvoudig terug te vinden gezien de voor de hand liggende bronnen geen archivering (meer) hadden die teruggingen tot de ontstaansperiode. De meeste gegevens zijn dan ook uit de handen van perifere artsen en bestuursleden afkomstig.*

#### CORRESPONDENTIEADRES

Linda Temmerman

E-mail: [linda.temmerman@telenet.be](mailto:linda.temmerman@telenet.be)



# Passende dermatologie

L.B.E. Kienhorst

Het knelt in de zorg. Door de vergrijzing hebben steeds meer mensen langer zorg nodig en neemt het aantal mensen met chronische ziekten toe. De toename van huidkanker is in ons vak een overduidelijk voorbeeld. Tevens is er steeds minder personeel om alle zorg te verlenen. Doktersassistenten zijn schaars, maar ook vacatures voor dermatologen worden niet altijd opgevuld. De oplossingsrichting wordt gezocht in 'passende zorg', zodat de zorg in Nederland voor iedereen goed, toegankelijk en betaalbaar blijft. En 'passende zorg' is de basis van het Integraal Zorgakkoord, waaraan we ons allemaal gecommitteerd hebben. Iedereen in de zorg heeft de taak kritisch te kijken naar de zorg die men levert, ook dermatologen. We kunnen nu eenmaal niet alle zorg die we nu bieden in de toekomst blijven leveren. Maar snijden in het eigen vlees is niet zo eenvoudig.

Andere partijen in de zorg hebben daar een stuk minder moeite mee, neem bijvoorbeeld de zorgverzekeraars. Zij zijn steeds kritischer op zorg die niet-bewezen effectief is. Een aanzienlijk deel van de zorg is niet-bewezen effectief (dit is wat anders dan bewezen niet-effectief). Het is ondoenlijk om alle zorg die al decennialang gedaan wordt met studies te bewijzen. Echter, zolang de effectiviteit van zorg niet wetenschappelijk bewezen is, is er een risico dat men de zorg schrapt. Denk aan het voorbeeld van UVB-lichttherapie bij eczeem dat zorgverzekeraars beschouwen als niet-bewezen effectief. De UPDATE-studie hoopt aan te tonen dat UVB-lichttherapie voor (een deel van de) eczeempatiënten wel degelijk effectief is. Als de uitkomst van de studie anders blijkt, dreigen we UVB-lichttherapie voor eczeem definitief te verliezen. Aan ons de taak om ook andere veelgebruikte niet-bewezen effectieve zorg toch te onderzoeken, voordat anderen besluiten dat die zorg kan vervallen. Een voorbeeld is ambulante compressietherapie bij erysipelas. En wie weet, blijkt die zorg toch niet zo effectief als gedacht en kunnen we die zorg met een gerust hart toch schrappen?

Ook de vergoeding voor basiscrèmes en -zalven staat recent ter discussie. Zorgverzekeraars willen per 1 januari 2025 de vergoeding van basiscrèmes en -zalven aanpassen. Hun voorstel is om een vergoedingsvoorwaarde op te nemen die luidt 'alleen bij langdurig gebruik t.g.v. een chronische huidziekte waar vethouden noodzakelijk is'. Dan kunnen we niet meer 'even' een tube koelzalf voorschrijven voor een patiënt met een droge huid die bij ons onder controle is voor (pre)maligniteiten. Misschien is dat ook wel zo slecht nog niet? Want is dat echt zorg die vergoeding vanuit de basisverzekering verdient?

Het zou wenselijk zijn dat we als dermatologen zelf ook kritisch kijken naar de huidige geleverde zorg. Behalve dat al die zorg de maatschappij veel geld kost, hebben we ook niet de mankracht om al die zorg te verlenen. Op dit moment zijn er op verschillende plekken in het land onvervulde vacatures, ook al zijn het interessante vaste werkplekken. Tevens zijn er in som-

mige zorginstellingen forse wachtlijsten, waarbij de normen voor wachttijden niet haalbaar zijn. Verder blijkt uit de recente 'Loopbaanmonitor medisch specialisten' dat de volgende generatie dermatologen meer parttime wil werken. Daarmee gaat het in de toekomst alleen nog maar verder knellen. Als je continu onderbezet bent of overspoeld wordt met patiënten die je niet kwijt kunt, zal dat een negatieve uitwerking hebben op het werkplezier. Uit de Loopbaanmonitor blijkt dat momenteel 69% van de dermatologen (i.o.) enthousiast is over zijn werk. Laten we dat in de toekomst proberen zo te houden.

Wijzelf kunnen per patiënt het beste beoordelen wat passende zorg is. Moet je bijvoorbeeld die patiënt die je voor actinische keratose behandeld hebt met cryotherapie echt na 2 maanden terug zien? Of instrueer je de patiënt contact op te nemen als de plek dan nog niet weg is? En is het echt nodig om een patiënt met één laagrisico basaalcelcarcinoom jaarlijks te blijven controleren omdat hij dat zo prettig vindt en het al jaren gebeurt? Of ga je het gesprek aan om de controles toch af te ronden?

Laten we zelf de handschoen ook oppakken. Omwille van het maatschappelijk belang, maar zeker ook voor onszelf.

## CORRESPONDENTIEADRES

Laura Kienhorst

E-mail: [laura\\_kienhorst@yahoo.com](mailto:laura_kienhorst@yahoo.com)

Dermatoloog Tergooi MC, Hilversum en directeur beroepsbelangen NVDV



# Aantekeningen

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---