

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



HOOFDREDACTIE

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

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

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

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

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

WERKGROEP 'IN HET KORT'

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

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

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

INHOUD

(Gastredactie: dr. Renate van den Bos, dr. Bibi van Montfrans, dr. Rick Waalboer-Spuij)

3 Voorwoord

4 Groepsportret afdeling Dermatologie, Erasmus MC

BLOK ONCOLOGIE

5 Hoog-risico patiënten in het spectrum van plaveiselcelcarcinoom: van actinische keratose tot metastase

9 Preventie van anus kanker door behandeling van hooggradige anale intraepitheliale neoplasieën bij hiv-positieve patiënten: Do you DARE?

13 Kunstmatige intelligentie in de zorg voor huidkankerpatiënten

17 Update merkelcelcarcinoom

BLOK NICHES

20 Lipofilling

23 Kinderen en lasers

26 B&B (begrijpen en behandelen) van jeuk

34 Risicovolle infantiele hemangiomen: indicaties voor behandeling

38 Kleurrijke dermatologie

BLOK CHIRURGIE

43 Hidradenitis suppurativa: het dak er af!

46 Punch grafts bij ulcera

49 Een nieuwe werkwijze in spataderzorg

53 Naald-vrije injecties

56 Biopten uit het nagelcomplex

VERENIGING

58 Erelidmaatschap voor Colette van Hees

61 De dermatoloog anno nu en in de toekomst: resultaten van de Loopbaanmonitor

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

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



Bron van energie

Bibi van Montfrans

Bij ontvangst van dit nummer van het NTvDV kleuren de bladeren alweer rood, groen en geel. Met trots kijken we terug op de 358ste wetenschappelijke vergadering van vrijdag 23 september die werd opgeluisterd door de vele vragen en een aanvulling van het publiek. Mede door de bijdragen van de aios dermatologie - als sessievoorzitters en sprekers - plus de vragenstellers uit de zaal werd deze dag een groot succes. Het hoogtepunt en voor velen een verassing - niet in de laatste plaats voor de laureaat zelf - was het erelidmaatschap van de NVDV dat het bestuur aan Colette van Hees toekende. Ontroerd, en zo zien we haar niet vaak, vertelde Birgitte Visch, als voorzitter van de NVDV, het publiek over de vele activiteiten die Colette heeft ontplooid in haar loopbaan. Als dermatologische duizendpoot heeft zij de Vereniging voor Vulvopathologie opgericht, zorgt ze voor steun aan de opleiding tot dermatoloog in Malawi, heeft ze de multidisciplinaire anogenitale poli en de tropische en etnische dermatologie in het Erasmus MC opgezet en als klap op de vuurpijl, is ze voormalig voorzitter van de NVDV.

In dit nummer leest u meer lezen over huidziekten en hulpvragen van patiënten die wij vaak doorverwezen krijgen. De artikelen betreffen een onderwerp dat betrekking heeft op de oncologie, de chirurgie of zogenaamde 'niches', zoals het gebruik van bètablokkers bij infantiele hemangiomen en laserbehandeling bij kinderen. Als afdeling proberen we, met de zorg die wij leveren, ook buiten onze comfortzone te reiken en onze grenzen te verleggen. Dan verwijs ik niet naar een

wereld waar grenzen bevochten worden, maar eerder naar een dermatologisch heelal dat uitdijt en waarin steeds meer mogelijk is. Om daarbij verstandige en duurzame keuzes te maken, werken we intensief samen met collega's van vele andere disciplines. En juist die samenwerking met elkaar, en niet in de laatste plaats ook met collega-dermatologen in het land, zie ik als een noodzakelijke bron voor onze werkenergie. Om met Esther Perel, 's werelds bekendste relatietherapeut, te spreken: "De kwaliteit van je relaties bepaalt de kwaliteit van je leven", en dus ook van je werk.

We hopen dat we u met onze bijdragen een verdere verdieping bieden en ook uw nieuwsgierigheid prikkelen om wellicht nieuwe behandelingen en interventies zelf toe te gaan passen. Wij staan te allen tijde klaar om te overleggen of om samen met u een behandeltraject vorm te geven. Zo kunnen we werken aan netwerkzorg en de last-resort functie, om passende zorg te bieden aan onze patiënten. Zowel passend bij hun behoeften als passend bij onze expertise en passie voor de huid.

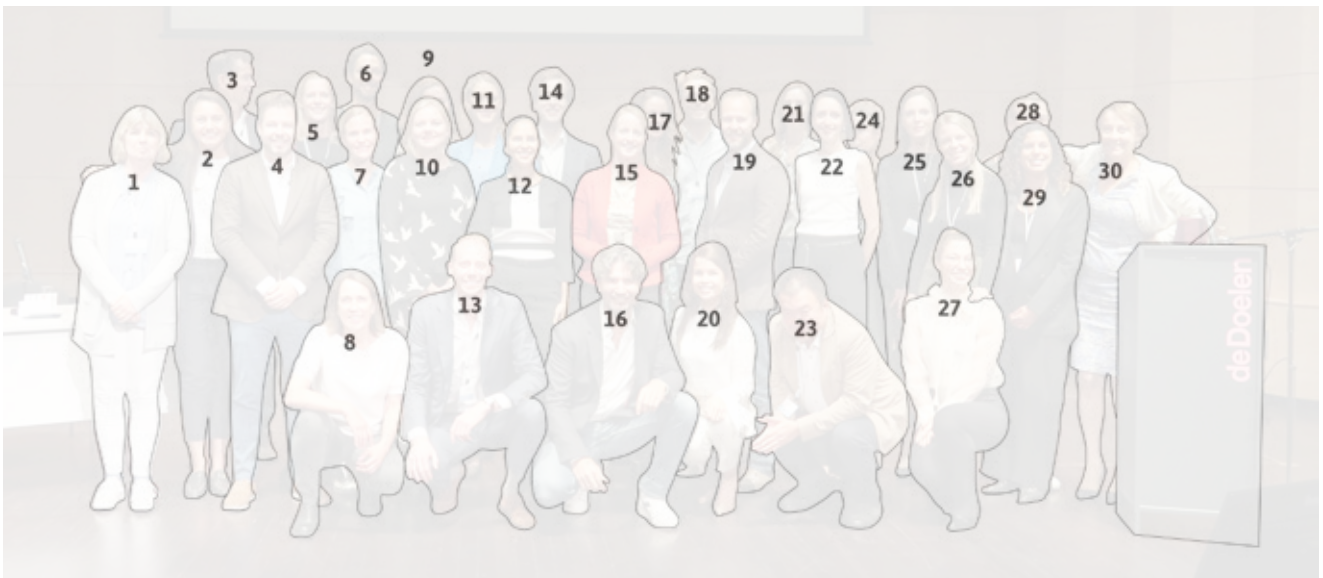
CORRESPONDENTIEADRES

Bibi van Montfrans

E-mail: c.vanmontfrans@erasmusmc.nl

Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Mede namens de 358ste WV-programmacommissie: Allard Vossen, aios dermatologie, Renate van den Bos, dermatoloog, Rick Waalboer-Spuij, dermatoloog, Tamar Nijsten, dermatoloog



- | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 1. Lia Kunkeler | 11. Renate van den Bos | 21. Merel van de Loo (aios) |
| 2. Fabiënne Koekelkoren (aios) | 12. Petra Dikrama | 22. Armanda Onderdijk |
| 3. Dirk Jan Hijnen | 13. Allard Vossen (aios) | 23. Bing Thio |
| 4. Rick Waalboer-Spuij | 14. Joep Krom (aios) | 24. Jill de Wit (aios) |
| 5. Karin Greveling (aios) | 15. Marlies Wakkee | 25. Kiki Wigny (aios) |
| 6. Tristan van Dongen (aios) | 16. Tamar Nijsten | 26. Linde de Wijs (aios) |
| 7. Lotte van Lee | 17. Claire van Eijnden | 27. Marta Reyman (aios) |
| 8. Colette van Hees | 18. Martijn Sanders (aios) | 28. Sven van Egmond (aios) |
| 9. Viola Franke (aios) | 19. Hessel van der Zee | 29. Nadia Rbia (aios) |
| 10. Judith Zoutendijk (aios) | 20. Marisa Tjong Joe Wai (aios) | 30. Bibi van Montfrans |

Niet aanwezig:

- | | | |
|----------------------|------------------------------|------------------------------------|
| - Martijn van Doorn | - Peter Velthuis | - Josephine Sillevius Smitt (aios) |
| - Wendy Malskat | - Leon Wijne | - Emma Willms (aios) |
| - Elodie Mendels | - Lisa Boddé (aios) | |
| - Suzanne Pasmans | - Merel Hamer (aios) | |
| - Leon Plusjé | - Chen Hu (aios) | |
| - Errol Prens | - Eva Huis in 't Veld (aios) | |
| - Kees-Peter de Roos | - Vi Nguyen (aios) | |



Hoog-risico patiënten in het spectrum van plaveiselcelcarcinoom: van actinische keratose tot metastase

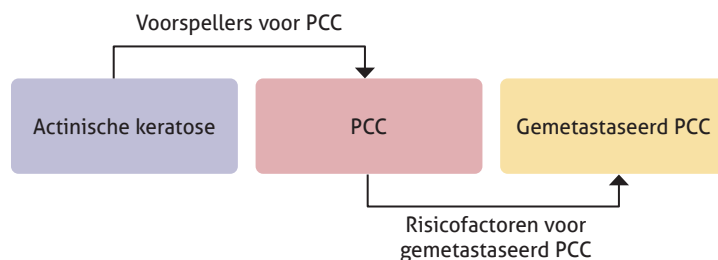
S. Tokez¹, M. Wakkee²

Huidkanker is de meest voorkomende kanker wereldwijd met het plaveiselcelcarcinoom (PCC) op nummer twee van de ranglijst. Met een jaarlijkse incidentie van 14.884 nieuwe PCC's (in 2021) vormt deze kankersoort een grote belasting voor de dermatologische zorg. Hoewel de meeste PCC's onschuldig zijn, is er een subgroep van hoog-risico patiënten die een metastase ontwikkelt met invaliderende of – in het ergste geval – zelfs fatale gevolgen. Het is daarom belangrijk om deze groep hoog-risico patiënten correct te identificeren. In dit artikel bespreken we hoe dat mogelijk is, waarbij we de patiënt al vanaf de aanwezigheid van actinische keratosen onder de loep nemen.

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is de tweede meest voorkomende kanker wereldwijd met een stijgende incidentie. [1] Het grote verschil met de nummer één kanker, het basaalcelcarcinoom (BCC), is dat het PCC een potentieel dodelijke ziekte is vanwege het relatief kleine doch aanwezige metastaserisico. Bij een kankersoort die zo vaak voorkomt, maar waarvan het merendeel onschuldig is, is het een uitdaging om de kleine groep hoog-risico patiënten correct te identificeren. In dit artikel zullen we exploreren wat een 'hoog-risico profiel' inhoudt voor de PCC patiënt, waarbij we starten bij de patiënt met actinische keratose (AK) en eindigen bij het gemetastaseerde PCC (figuur 1).

PREDICTIE VAN KERATINOCYT CARCINOOM IN PATIËNTEN MET AK

AK's zijn premaligne laesies die naast directe voorlopers van het PCC ook beschouwd kunnen worden als een klinische biomarker voor zonneshade. Bijna een kwart van de Nederlandse populatie van 50 jaar of ouder heeft een of meer AK's. [2] Hoewel één AK laesie minder dan 1% kans per jaar heeft om zich te ontwikkelen tot een invasief PCC, verhoogt de aanwezigheid van meerdere AK's het risico op huidkanker ergens op het lichaam. [3] Dit maakt dat we al in dit vroege stadium van premaligne laesies een schifting kunnen maken tussen hoog- en laag-risico patiënten en onze zorg hierop kunnen aanpassen. Met dit doel hebben wij een predictiemodel ontwikkeld onder 1169 45-plussers met minstens één AK om het risico op een eerste keratinocyt carcinoom, dus een PCC of BCC, te voorspellen. [4] Verschillende risicofactoren zoals de leeftijd en het geslacht van de patiënt, het aantal en de locatie van de AK's, roken, koffieconsumptie, gevoeligheid



Figuur 1. Schematische representatie van waar predictiemodellen toegepast kunnen worden om de ziekteprogressie van een PCC patiënt te voorspellen.

van de huid tot verbranden, pigmentstatus, een genetische risicoscore en de mate van intermitterende of chronische UV-expositie zijn hierin meegenomen. Uit de analyses van ons predictiemodel kwam naar voren dat het aantal AK's en een lokalisatie buiten het hoofd en de bovenste extremiteiten een verhoogd risico gaven op de ontwikkeling van een eerste keratinocyt carcinoom, terwijl een AK lokalisatie op de bovenste extremiteiten en koffieconsumptie een beschermend effect lieten zien. Dit zijn klinisch eenvoudig te verkrijgen variabelen die ons kunnen helpen in het bepalen van het verdere zorgpad van de AK patiënt. Immers, zo kunnen hoog-risico AK patiënten vaker gezien en eventueel behandeld worden, terwijl de laag-risico AK patiënten onnodige angst en ziekenhuisbezoeken kan worden bespaard. Een belangrijke kanttekening hierbij is wel de c-index van dit model: dat is een maat tussen de 0.5 en 1.0 die in geval van een overlevingsanalyse ('Cox proportional hazards model') de kans aangeeft dat het model een hoger risico berekent voor een AK patiënt die eer-

¹ Coassistent, PhD

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

der in de tijd een keratinocyt carcinoom ontwikkelt dan een patiënt die later in de tijd een keratinocyt carcinoom krijgt. Deze maat loopt van 0,5 (niet informatief, random model) tot 1,0 (perfect onderscheidend model), waarbij de c-index van het huidige predictiemodel 0,6 was. Ondanks dat een scala aan patiëntgebonden, AK-specifieke, genetische en leefstijl gerelateerde voorspellers waren meegenomen, was het onderscheidend vermogen van het model dus matig. Er zijn meerdere redenen die ten grondslag kunnen liggen aan de beperkte c-index in deze patiëntengroep. Allereerst is de AK populatie een erg homogene groep: het zijn doorgaans oudere patiënten met een lichte pigmentstatus en veel zonblootstelling in de voorgeschiedenis. Het is een grote uitdaging om onderscheidende voorspellers te identificeren binnen een groep patiënten die erg veel op elkaar lijken. Dit is een veel minder groot probleem wanneer een predictiemodel wordt ontwikkeld in de algemene populatie, waarin de patiënten veel heterogener zijn. [5] Een tweede verklaring is de zogenaamde 'index event bias'. Hiervan kan sprake zijn wanneer patiënten worden geïncludeerd op basis van een bepaalde voorwaarde, bijvoorbeeld het hebben van een PCC, waarna vervolgens gekeken wordt naar het risico op een tweede PCC. [6] Aangezien AK's en keratinocyt carcinomen vergelijkbare risicoprofielen hebben, kan index event bias ook in ons predictiemodel een rol hebben gespeeld en daarmee hebben bijgedragen aan een matige c-index. Daarom denken wij dat het een uitdaging zal blijven om een goed onderscheidend model te ontwikkelen binnen de AK populatie. Mogelijke opties om het model te verbeteren kunnen zijn het verder objectiveren van de mate van zonexpositie in de voorgeschiedenis (cave recall bias met vragenlijsten) en de genetische risicoscore updaten met nieuwe single nucleotide polymorphisms naarmate deze beschikbaar komen.

RISICOFACTOREN VOOR METASTASE IN PATIËNTEN MET PCC

Tussen 1989 en 2017 zijn in Nederland 145.618 patiënten met een eerste PCC diagnose geregistreerd. [7] Dit kwam overeen met een verdrievoudiging van de leeftijd-gestandaardiseerde incidentie van het PCC onder mannen en zelfs een vervijfvoudiging onder vrouwen (respectievelijk 40,0 naar 107,6 per 100.000 persoonsjaren en 26,5 naar 71,4 per 100.000 persoonsjaren). Met deze enorme aantallen is het des te belangrijk om de patiënten te identificeren die een hoog risico lopen op een metastase van hun PCC. In Engelse data van de National Disease Registration Service – met 887 gemetastaseerde PCC's de grootste dataset voor deze ziekte tot nu toe – hebben wij risicofactoren voor het ontwikkelen van een metastase onderzocht. [8] Zeven variabelen lieten een significante associatie zien met metastase, waarvan een deel klinische variabelen en een deel tumorkenmerken betrof (tabel 1). De hoogste odds ratio werd gevonden voor slecht/ongedifferentieerde PCC's: 4,56 (95% CI 2,99-6,94). Dit is een variabele die niet meer in de American Joint Committee on Cancer 8^e editie (AJCC 8) is opgenomen [9] terwijl deze nog wel onderdeel was van de AJCC 7. [10] Dit komt vermoedelijk door de lage reproduceerbaarheid van deze variabele tussen pathologen. [11] In onze studie hebben wij differentiatiegraad als binaire

Tabel 1. Risicofactoren voor metastase op basis van 887 gemetastaseerde (case) en 887 niet-gemetastaseerde (controle) PCC's. [8]

Risicofactor	Odds ratio (95% CI)
Geslacht	
- Vrouw	1.00 (ref)
- Man	2.59 (1.70-3.96)
Lokalisatie van het PCC	
- Romp en ledematen	1.00 (ref)
- Gezicht	1.57 (1.02-2.41)
- Scalp en nek	0.74 (0.43-1.27)
Diameter van het PCC	Spline
Dikte van het PCC	Spline
Differentiatiegraad	
- Goed/matig	1.00 (ref)
- Slecht/ongedifferentieerd	4.56 (2.99-6.94)
Mate van weefselinvasie	
- Dermis	1.00 (ref)
- Subcutis	1.69 (1.05-2.71)
- Dieper dan subcutis	4.43 (1.98-9.90)
Perineurale/lymphovasculaire invasie	
- Nee	1.00 (ref)
- Ja	2.12 (1.21-3.71)

variabele geanalyseerd, namelijk goed/matig gedifferentieerde vs. slecht/ongedifferentieerde PCC's. Wij denken dat de reproduceerbaarheid tussen pathologen hiermee zou kunnen toenemen, omdat het nu om het scoren van twee uitersten gaat en er geen middencategorie van matige differentiatie meer is, hetgeen vaak voor verschillende interpretaties zorgt. In combinatie met de hoge odds ratio pleiten wij ervoor om differentiatiegraad als binaire variabele opnieuw mee te nemen in de volgende editie van de AJCC. De Amerikaanse Brigham and Women's Hospital (BWH) stadiëring werkt met een puntensysteem en neemt differentiatiegraad wel mee als risicofactor. [12] In onze validatiestudie van verschillende stadiëringssystemen (AJCC8, BWH en de Tübingen stadiëring) [13] vonden wij voor de BWH de hoogste c-index met een waarde van 0,84. [14] Echter, een belangrijke kanttekening hierbij is dat al deze stadiëringssystemen zijn gebaseerd op expert panels met literatuur review (AJCC8) of analyses van relatief kleine aantallen van gemetastaseerde PCC's (BWH: 256 PCC's met 25 metastasen, Tübingen: 615 PCC's met 26 metastasen). Aangezien wij in onze dataset nu veel meer metastasen hadden, hebben wij vergeleken hoe goed onze variabelen de metastase uitkomst voorspellen ten opzichte van de huidige stadiëringssystemen. Hierbij vonden wij een aanzienlijk hogere pseudo R² (als maat voor het voorspellend vermogen van de variabelen) voor ons model: 0,71 (95% CI 0,65-0,79) vs. 0,50 (95% CI 0,43-0,58) voor de AJCC8 en 0,59 (95% CI 0,52-0,66) voor de BWH. Een andere verklaring voor de betere prestatie van ons model is de manier waarop wij de variabelen tumordiameter en tumordikte hebben geanalyseerd. In plaats van de gebruikelijke categorische wijze met vaste afkapwaarden, hebben wij deze variabelen namelijk in continue vorm geanalyseerd. Hiermee kon middels zogenaamde 'splines' een niet-lineaire relatie worden onderzocht. Wij vonden met deze splinetechnieken een snellere stijging in metastaserisico voor

de kleine en dunne PCC's en een relatieve afvlakking van het metastaserisico voor de grotere en dikkere PCC's. Hiermee konden we de werkelijke metastaserisico's beter weergeven dan met het gebruik van vaste afkapwaarden, die onterecht uitgaan van een lineaire relatie tussen diameter en dikte en het risico op metastase. Andere verschillen betroffen de toevoeging van de klinische variabelen geslacht en tumorlocatie in ons model. Het lijkt dus relevant om in toekomstige stadiëringssystemen meer naar een 'patient based' in plaats van 'tumor based' stadiëring te gaan, zodat ook deze risicofactoren meegenomen kunnen worden. Een laatste klinische variabele die belangrijk is, maar niet significant in ons model overbleef, is immuunsuppressie. Een limitatie van deze studie was namelijk de incomplete data over immuuncompromitteerde patiënten, wat tot onbetrouwbare resultaten geleid kan hebben. In een van onze andere landelijke studies waarin wij keken naar patiëntgebonden risicofactoren voor metastase hadden wij door middel van een koppeling tussen de Nederlandse Kanker Registratie en het Nederlandse Orgaan Transplantatie Register beschikking tot complete data van patiënten met een orgaantransplantatie en aanvullend ook van patiënten met een hematologische maligniteit. [15] Daaruit kwam immuunsuppressie wel als belangrijke risicofactor voor metastase naar voren.

SLOT OVERWEGING

De betrouwbaarheid van studieresultaten en zelfs van dagelijks gebruikte stadiëringssystemen valt of staat dus met de kwaliteit van de beschikbare data en de toegepaste statistische analyses. Voor de identificatie van hoog-risico patiënten zijn grote epidemiologische studies nodig en bevinden we ons nu in de unieke situatie dat deze data voor het eerst beschikbaar zijn voor het PCC. Hiermee verwachten we de komende jaren een verdere bijdrage te kunnen leveren aan het beter voorspellen van een invasief PCC en het voorspellen van een metastase, waarbij zowel patiënt als tumor gerelateerde voorspellers meegenomen zullen worden.

TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom - actinische keratose – metastase - stadiëring

KEYWORDS

cutaneous squamous cell carcinoma - actinic keratosis – metastasis - staging

LITERATUUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-80.
2. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in

the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1971-8.

3. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
4. Tokez S, Alblas M, Nijsten T, Pardo LM, Wakkee M. Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk-prediction model. *Br J Dermatol*. 2020 Sep;183(3):495-502.
5. Whiteman DC, Thompson BS, Thrift AP, Hughes MC, Muranushi C, Neale RE, et al. A model to predict the risk of keratinocyte carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1247-54.
6. Dahabreh II, Kent DM. Index event bias as an explanation for the paradoxes of recurrence risk research. *JAMA*. 2011;305(8):822-3.
7. Tokez S, Hollestein L, Louwman M, Nijsten T, Wakkee M. Incidence of multiple vs first cutaneous squamous cell carcinoma on a nationwide scale and estimation of future incidences of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1300-6.
8. Tokez S, Venables ZC, Hollestein LM, Qi H, Bramer EM, Rentroia-Pacheco B, et al. Risk factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: Refinement and replication based on 2 nationwide nested case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(1):64-71.
9. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-37.
10. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1051-9.
11. Nash J, Shahwan KT, Chung C, Abidi N, Gokun Y, Pan X, et al. Grading of differentiation in cutaneous squamous cell carcinoma: Evaluation of interrater and intrarater reliability. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021.
12. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):402-10.
13. Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Hafner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(8):579-86.
14. Venables ZC, Tokez S, Hollestein L, Mooyaart AL, Van den Bos RR, Rous B, et al. Nationwide validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems. Submitted. 2021.
15. Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *JAAD, Online ahead of print*. 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl



Preventie van anuskanker door behandeling van hooggradige anale intraepitheliale neoplasieën bij hiv-positieve patiënten

Do you DARE?

C.B. van Lee

Tot voor kort was er discussie over de vraag of het behandelen van hooggradige anale intraepitheliale neoplasieën (HGIN) zinvol is ter preventie van anuskanker. Recent is de ANCHOR studie gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*. Dit is de eerste studie die aantoonst dat anuskanker bij hiv-positieve patiënten kan worden voorkomen door het behandelen van HGIN. Het belang van screening is hiermee opnieuw op de kaart gezet. De vraag naar screening groeit, terwijl de screeningscapaciteit in Nederland beperkt is. Dit vraagt om training van anoscopisten, triage en betere therapie.

INTRODUCTIE

Anuskanker is een zeldzame vorm van kanker, maar de incidentie stijgt en in 2021 werd er bij 298 patiënten in Nederland anuskanker vastgesteld. De behandeling via chemoradiatie is zwaar en de vijfjaarsoverleving is relatief laag, zeker bij gevorderde ziekte. Vanuit de dermatologie kunnen wij een belangrijke rol spelen in het screenen naar de voorloperstadia van anuskanker met het Digital Anal Rectal Exam (DARE) en de Hoge Resolutie Anoscopie (HRA). Uw kwaliteiten als dermatoloog om nauwkeurig te kijken, patronen te herkennen, handelingen uit te voeren en uw oncologisch denkvermogen, komen hierbij uitstekend van pas.

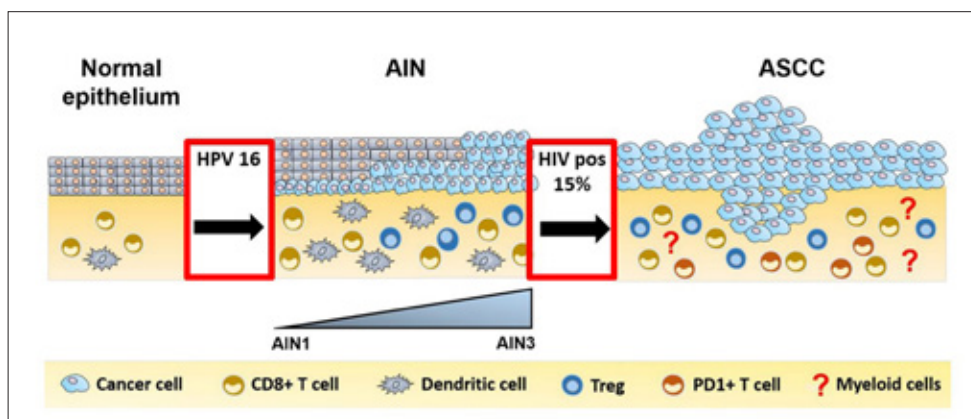
Hierna volgt een uiteenzetting over anuskanker, anale intraepitheliale neoplasie (AIN), het humaan papillomavirus (HPV), AIN screening, behandeling van AIN en de ANCHOR studie. Met dit artikel hoop ik uw nieuwsgierigheid te prikkelen en u te motiveren om altijd het DARE uit te voeren bij patiënten met anale klachten.

ANUSKANKER

Sinds 1994 is de incidentie van anuskanker verviervoudigd en het sterftecijfer is verdubbeld. In 2021 kregen 298 patiënten de diagnose anuskanker en er overleden 58 patiënten aan de gevolgen hiervan. Opvallend is dat 57% van de patiënten met anuskanker vrouw is (171/298). Het is niet bekend waardoor vrouwen vaker anuskanker krijgen dan mannen. Er is sprake van een leeftijdsspecifieke incidentiepiek bij vrouwen tussen de 55-59 jaar en bij mannen tussen de 60-64 jaar. [1]

De belangrijkste alarmsymptomen voor anuskanker zijn: pijn, bloedverlies, het voelen van een verharding en loze aandrang/fecale incontinentie. Anuskanker geeft pas laat klachten. Hierdoor presenteert de helft van de patiënten met anuskanker zich met gevorderde ziekte, wat wil zeggen: doorgroei buiten het anale kanaal en/of lymfeklier metastasen of afstandsmetastasen.

De standaardbehandeling voor anuskanker is chemoradiatie. [2] De vijfjaarsoverleving voor patiënten met gelokaliseerde ziekte is 82%. Voor patiënten met gevorderde ziekte is de vijf-



Figuur 1. Schematische weergave van de progressie van normaal anusslijmvlies naar anale intraepitheliale neoplasie door het humaan papillomavirus 16 met uiteindelijk doorgroei naar anuskanker. [4] AIN, anale intraepitheliale neoplasie; HPV, humaan papilloma virus; HIV, humaan immunodeficiëntie virus; ASCC, anal squamous cell carcinoma; Treg, regulatory T-cells.

Dermatoloog DermaHaven/Erasmus MC, Rotterdam

jaarsoverleving slechter, namelijk: 66% bij door groei voorbij het anale kanaal en/of lymfekliermetastase en 34% bij patiënten met afstandsmetastase. [3] De stijgende incidentie van anuskanker, de belastende behandelingen en de relatief lage vijfjaarsoverleving maken duidelijk dat verbetering van zorg nodig is.

ANALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE

Anuskanker wordt voorafgegaan door een voorloperstadium: anale intraepitheliale neoplasie (AIN). AIN wordt veroorzaakt door persisterende infectie met hoog risico humaan papillomavirus (HR HPV). [4] HPV type 16 is met name geassocieerd met AIN en anuskanker. De HPV geïnduceerde oncogenese is tweeledig. Enerzijds bindt het HR HPV-gecodeerde E6 aan het p53-gen. Dit induceert de degradatie van het p53-gen, waardoor de tumorsuppressie verloren gaat. Anderzijds bindt het HR HPV-gecodeerde E7 aan het Rb-eiwit waardoor het E2F-gen vrijkomt. Het E2F-gen activeert de celcyclus, dit induceert de proliferatie. [5]

AIN is histopathologisch te herkennen aan celkernatypie (koilocytose): de celkernen zijn vergroot, onregelmatig en omgeven door een halo. AIN wordt histopathologisch verdeeld in 3 stadia. Bij AIN I is het onderste 1/3 deel van de epitheliale laag aangetast. Bij AIN II is het onderste 1/3 tot 2/3 deel aangetast. En bij AIN III is meer dan 2/3 deel van het epitheel aangetast. AIN I wordt beschouwd als laaggradige AIN (LGAIN) en AIN II en III worden beschouwd als HGAIN.

HUMAAN PAPILLOMAVIRUS

Het HPV is een zeer besmettelijk virus. Ook als er geen anale seks plaatsvindt, kan het HPV zich makkelijk naar de anus verspreiden, bijvoorbeeld door het verslepen via de vingers. De meeste mensen die seksueel actief zijn, lopen het HPV een keer op. Meestal leidt dit niet tot problemen omdat het

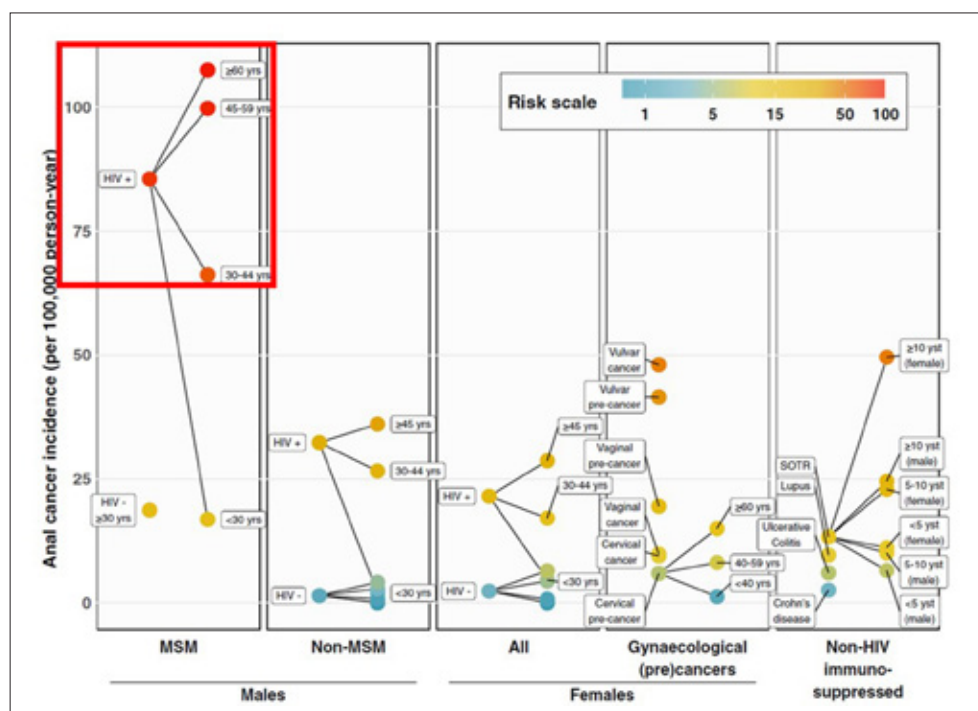
lichaam het virus na verloop van tijd opruimt. Echter, als het lichaam niet goed in staat is om het HR HPV op te ruimen, dan kan een persisterende infectie leiden tot HGAIN en uiteindelijk tot anuskanker (figuur 1). [4]

RISICOGROEPEN

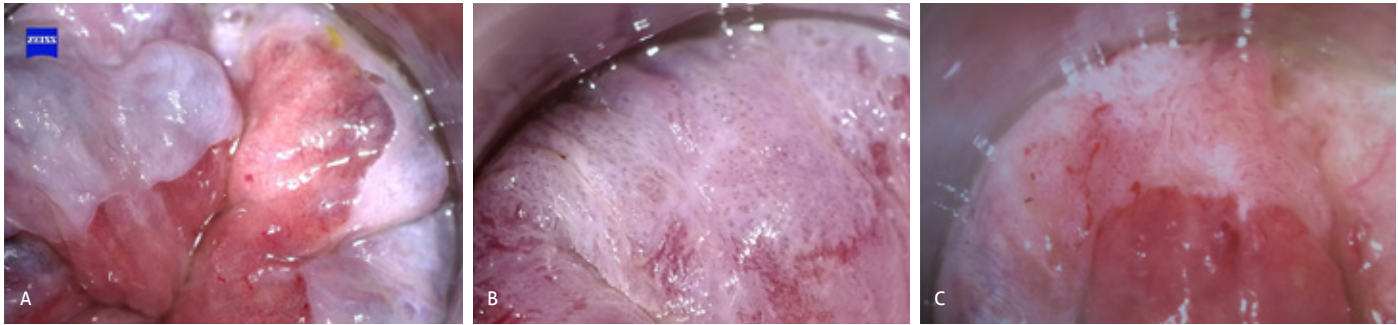
Clifford et al. laat in een grote meta-analyse zien welke patiëntenpopulaties een verhoogd risico hebben op het krijgen van anuskanker (figuur 2). [6] Uit deze studie blijkt dat de opvallendste risicogroep wordt gevormd door hiv-positieve mannen van boven de 35 jaar die seks hebben met mannen (MSM). Deze hoogrisicopopulatie heeft een incidentie van anuskanker van 89 per 100,000 person-years. Dit risico ligt hoog in vergelijking tot de algemene populatie waarbij de incidentie slechts 1,6 per 100,000 person-years is. [6] In Nederland werden er in 2021 13.332 hiv-positieve MSM geregistreerd, 96% daarvan is ouder dan 30 jaar. [7] Circa 90% van de HIV positieve MSM draagt het HPV bij zich en circa 40% ontwikkelt in de loop van het leven HGAIN. Van de groep hiv-positieve MSM met HGAIN ontwikkelt circa 15% uiteindelijk een anuscarcinoom. [4] Derhalve ligt de focus van de preventie van anuskanker op deze hoogrisicogroep van hiv-positieve MSM van 35 jaar en ouder. Echter, van de patiënten met anuskanker is 57% vrouw en van de mannen met anuskanker is de minderheid hiv positief. Een brede aanpak is dus noodzakelijk om het totaal aantal anuskankers terug te dringen.

AIN SCREENING EN BEHANDELING

In Nederland kunnen patiënten momenteel voor AIN screening terecht in het Amsterdam UMC locatie AMC, het AVL, de DC Klinieken Lairese, de DermaHaven, het Maasziekenhuis Pantein, het Medisch Centrum Jan van Goyen en het OLVG Oost. AIN screening bestaat uit het DARE en de HRA. Daarnaast kan op indicatie anale cytologie worden afgeno-



Figuur 2. Deze figuur met risicoschaal voor anuskanker komt uit de studie van Clifford et al. Deze studie laat m.b.v. een grote meta-analyse zien dat hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen van boven de 35 jaar behoren tot de hoogste risicogroep voor het krijgen van anuskanker. [6] CI, confidence interval; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women. yrs, years old; yst, years since transplant.



Figuur 3. Op deze foto's zijn afwijkingen aan het anusslijmvlies goed te zien met hoge resolutie anoscopie na aankleuring met azijnzuur 5%.

3a: Normaal anusslijmvlies ter hoogte van de overgang naar het darmslijmvlies.

3b: Azijnzuurwitte aankleuring met grove punctatie en 'lacy metaplasia'. De histopathologie toont een hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie.

3c: Een verdikte azijnzuurwitte plaque met heterogene atypische vaten. De histopathologie toont anusanker.

men. Het DARE is een belangrijk onderdeel van de screening. Tijdens de geneeskunde opleiding leert eenieder het rectaal toucher waarbij de prostaat wordt gevoeld. Helaas is hierbij weinig tot geen aandacht voor de anus. Ik wil u dan ook oproepen om bij patiënten met anale klachten altijd het DARE toe te passen.

Er zijn twee voorwaarden aan het DARE: 1. toestemming van de patiënt en 2. het gebruik van voldoende glijmiddel. Bij het uitvoeren van het DARE is het belangrijk dat u het peri-anale gebied en het gehele anale kanaal systematisch met gelijkmatige druk palpeert. [8] Anusanker kan verharde noduli, stricturen of plaques veroorzaken, soms zijn deze afwijkingen alleen te voelen en niet te zien. Ook bij zichtbare afwijkingen is het goed te weten of deze zacht of hard aanvoelen. Als u een verharding in of rond de anus voelt, is dit verdacht voor anusanker en dus een reden om de patiënt door te sturen. Met HRA wordt, na aankleuring met azijnzuur 5%, het slijmvlies van het anale kanaal en het peri-anale gebied geïnspecteerd op afwijkende patronen (figuur 3). Van slijmvlies met afwijkende patronen wordt een biopst genomen. Als het histopathologieverslag een LGAIN toont, is opvolging voldoende. Bij HGAIN is het advies om dit te behandelen ter preventie van progressie naar anusanker. [9]

De eerste keus behandeling voor intra-anale HGAIN is elektrocoagulatie, dat plaatsvindt onder lokale verdoving. [9] Een andere optie is 5-fluorouracil crème. 5-Fluorouracil crème en imiquimod crème zijn ook geschikt voor HGAIN aan de buitenzijde van de anus. Als de patiënt geen behandeling wil, kan gekozen worden voor watchfull waiting met screening om de 6 maanden en controle biopsten eenmaal per jaar. De behandelingen zorgen er niet voor dat het HPV wordt opgeruimd, derhalve blijven de patiënten uit de hoogrisicogroep na een behandeling terugkomen voor screening en behandeling van eventuele nieuwe HGAIN. Goede wetenschappelijke onderbouwing voor screening en behandeling is noodzakelijk. De recent gepubliceerde ANCHOR studie levert hieraan een belangrijke bijdrage.

DE ANCHOR STUDIE

Bij de Anal Cancer-HSIL Outcomes Research (ANCHOR) studie werden 4459 hiv-positieve patiënten van 35 jaar en ouder geïncludeerd tussen 2014 en 2021 in 25 HRA centra in de

USA. [10] Alle geïncludeerde patiënten hadden histologisch bewezen HGAIN. De patiënten werden gerandomiseerd in een groep waarbij behandeling plaatsvond (meestal via elektrocoagulatie) en een groep waarbij de HGAIN alleen werd opgevolgd (follow-up groep). Tijdens de mediane follow-up van 26 maanden werd er in de behandelgroep bij 9 patiënten met anusanker vastgesteld (173 per 100,000 person-years; 95% CI 90-332) en in de follow-up groep bij 21 patiënten (402 per 100,000 person-years; 95% CI 262-616). Hiermee was het risico op progressie naar anusanker 57% lager in de behandelgroep ten opzichte van de follow-up groep. De 30 patiënten met anusanker hadden vaker uitgebreide HGAIN waarbij meer dan 50% van het anale kanaal was aangedaan, zij hadden vaker een nadir CD4 aantal van <200 en zij waren vaker rokers. De ANCHOR studie is de eerste studie die aantoont dat anusanker kan worden voorkomen door het behandelen van HGAIN bij hiv-positieve patiënten. [10]

NAWOORD

Onze missie is om het aantal anusankers terug te dringen. De ANCHOR studie heeft laten zien dat screening en behandeling van HGAIN zinvol is bij de hoogrisicogroep van patiënten met hiv. [10] Op dit moment zijn er geen predictoren bekend om vooraf een inschatting te kunnen maken bij welke patiënt HGAIN zal ontstaan en bij welke patiënt progressie naar anusanker zal optreden. Mogelijk gaan biomarkers hier in de toekomst verandering in brengen. Totdat de primaire preventie middels de HPV-vaccinaties de cijfers van anusanker zullen doen dalen, is het belangrijk dat we de screeningscapaciteit verhogen. Een multidisciplinair netwerk is noodzakelijk om de zorg voor patiënten met HGAIN en anusanker te ver-

TREFWOORDEN

anale intraepitheliale neoplasie (AIN) – screening – anusanker - humaan immunodeficiëntie virus (hiv)

KEYWORDS

anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) – screening - anal cancer - human immunodeficiency virus (HIV)

beteren. Verder wetenschappelijk onderzoek ter optimalisatie van screening en behandeling is nodig. Hierbij is een inhaalslag te maken betreffende de kennis over de groep vrouwen die jaarlijks worden gediagnosticeerd met anuskanker. Ook u kunt uw bijdrage leveren aan het vroeg opsporen en terugdringen van het aantal anuskankers: dare to DARE.

LITERATUUR

1. Nederlandse Kankerregistratie (NKR), IKNL. Verkregen via www.iknl.nl/nkr-cijfers, op 30 juni 2022.
2. Anuscarcinoom, Landelijke richtlijn IKNL, Landelijke werkgroep Gastro-intestinale tumoren, versie 2.0, goedkeuring 13-11-2012.
3. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8): 829-38.
4. Martin D, Rödel F, Balerspås P, et al. The immune microenvironment and HPV in anal cancer: Rationale to complement chemoradiation with immunotherapy. *BBA - Reviews on Cancer* 1868. 2017;221-30.
5. van der Snoek EM, van der Ende ME, Schouten WR, et al. Anorectal malignancies and dysplasia in HIV-positive men who have sex with men. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149(36):1989-93.
6. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int. J. Cancer.* 2021;148:38-47.
7. Stichting HIV Monitoring, verkregen via www.hiv-monitoring.nl, op 30 juni 2022.
8. Hillman RJ, Berry-Lawhorn M, Ong JJ, et al. International Anal Neoplasia Society guidelines for the practice of digital anal rectal examination. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23:138-46.
9. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. International guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20:283-91.
10. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:2273-82 (The ANCHOR study).

CORRESPONDENTIEADRES

Lotte van Lee

E-mail: lotte.vanlee@dermahaven.nl



Kunstmatige intelligentie in de zorg voor huidkankerpatiënten

M. Wakkee¹, T. Sangers², A.M. Smak Gregoor²

In het zorgpad van een persoon met huidkanker zijn er vanaf de diagnostiek tot na afronden van behandeling momenten waarbij kunstmatige intelligentie van toegevoegde waarde kan zijn. In dit artikel bespreken we de laatste ontwikkelingen tot en met de implementatie in de dagelijkse praktijk.

De grote doorbraak op het gebied van kunstmatige intelligentie, of in het Engels artificial intelligence (AI), in de dermatologie was het artikel in *Nature* in 2017 waarin werd beschreven dat een convolutional neural network (CNN) even goed was en soms nog wel beter dan een groep dermatologen in het herkennen van keratinocyt carcinomen en melanomen op basis van foto's en dermatoscopische beelden. [1] Machine learning en deep learning, vaak geclusterd onder de term 'artificial intelligence', geven ons de mogelijkheid om computers zelf te laten leren op basis van data en op basis daarvan een voorspelling te doen. Dit is een fundamenteel andere wijze dan de manier waarop voorheen met computers werd gewerkt. In het verleden leerde de mens aan een computer welke kenmerken van bijvoorbeeld een huidafwijking verdacht zijn (bijv. conform de ABCDE-regel), tegenwoordig laten we een computer zelf trainen op verdachte kenmerken. Deze fundamentele verschuiving in de manier waarop de mens en computer samenwerken heeft geleid tot een ware revolutie in gezondheidsonderzoek. Nu we 5 jaar verder zijn na de eerste *landmark paper* is het een goed moment om te bekijken waar we nu staan. We zullen enkele nieuwe ontwikkelingen bespreken van AI in het zorgpad van huidkanker patiënten, we beschrijven de eerste resultaten van de implementatie van AI in mobile Health (mHealth) met de SkinVision app en we bespreken enkele bepalende voorwaarden voor een succesvolle implementatie van AI.

RISICOTRAFFICATIE DOOR MIDDEL VAN KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE

We denken bij AI en huidkanker vaak vooral aan de mogelijkheid een verdachte plek door de computer te laten beoordelen, maar er zijn inmiddels legio andere toepassingen en ontwikkelingen op het gebied van AI en de dermatologie. Een belangrijke uitdaging is bijvoorbeeld hoe we mensen met een hoog risico op huidkanker vroegtijdig kunnen identificeren, zodat we bijvoorbeeld gerichte screening of andere preventieve maatregelen kunnen toepassen. Tot nu toe gebruiken we in studies vooral klassieke kenmerken zoals haarkleur, huidtype,

zonbloomstelling in het verleden en ook steeds vaker poly-genetische risico scores die iemands genetische risicoprofiel inschatten. Naast dat het moeite kost om al deze informatie te verzamelen, blijkt dat we met deze variabelen helaas nog steeds niet heel betrouwbaar kunnen voorspellen wie er huidkanker gaat ontwikkelen. Enerzijds komt dit omdat het bijvoorbeeld toch lastig is om betrouwbaar iemands zonbloomstelling in het verleden vast te stellen en anderzijds zijn er wellicht minder voor de hand liggende variabelen die een rol zouden kunnen spelen. Interessant is of je ook op een andere, snellere en mogelijk nauwkeurigere manier via AI kunt voorspellen of iemand een verhoogd risico heeft op huidkanker. In een nog ongepubliceerde studie hebben we onderzocht of het trainen van AI op gezichtsfoto's van mensen die wel of geen huidkanker ontwikkelen kan worden gebruikt om te voorspellen of iemand huidkanker krijgt. [2] Hierbij vonden we dat AI dit risico minstens even goed en mogelijk zelfs beter kan voorspellen dan op basis van de bekende risicofactoren.

BRUG TUSSEN ONDERZOEK EN KLINISCHE PRAKTIJK

Het aantal artikelen over AI voor beeldanalyse van klinische en dermatoscopische foto's is inmiddels enorm. Andere gebieden in de dermatologie die de komende jaren toenevend met AI te maken zullen krijgen zijn o.a. de pathologie en de systemische behandelingen, waar AI een rol speelt in de predictie van respons. In studies zien we dat CNNs inmiddels al net zo goed melanomen kunnen herkennen als pathologen en dat AI zowel de identificatie van relevante biomarkers als het voorspellen van responders op checkpointremmers bij gemetastaseerd melanoom faciliteert. [3,4] Toch zien we in de praktijk nog weinig terug van de veelbelovende resultaten van deze studies. Een belangrijke reden is dat veel studies worden uitgevoerd onder kunstmatig perfecte omstandigheden. Er wordt vaak gebruik gemaakt van databases waarbij foto's steeds onder dezelfde goede omstandigheden zijn gemaakt. In de praktijk is er echter vaak verschil in kwaliteit door bijvoorbeeld wisselende camera'systemen, belichting of bewerking van het histopathologisch weefsel. Dit maakt dat

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC

gestandaardiseerde data en beelden (denk aan een X-thorax of een dermatoscopische foto) het meest geschikt zijn voor snelle implementatie van AI in de praktijk. In andere situaties, zoals bijvoorbeeld bij de pathologie, wordt daarom ook wel geadviseerd om per pathologie lab een CNN opnieuw te trainen omdat de bewerking van het weefsel overal net wat anders is. Daarnaast kregen we als artsen initieel de indruk dat we vervangen zouden worden door AI, maar wat we in de praktijk (zullen) zien is dat er veel vaker sprake is van samenwerking met een algoritme in plaats van een vervanging. We kunnen AI dus als verrijking van ons vakgebied zien en dit betekent dat een CNN, bijvoorbeeld ingebouwd in een slimme dermatoscoop, ons kan gaan ondersteunen bij het beoordelen van gepigmenteerde laesies of dat een algoritme een eerste triage van verdachte huidlaesies doet. Deze vorm van samenwerking wordt ook wel augmented AI genoemd. In een recente studie van Ba, et al. werden dermatologen gevraagd om 400 foto's te beoordelen met een multi-class CNN als hulpmiddel. Dit CNN, dat huidtumoren in tien verschillende categorieën kon indelen, zorgde ervoor dat de accuratesse van de dermatologen in deze studie met gemiddeld 14% steeg. [5]

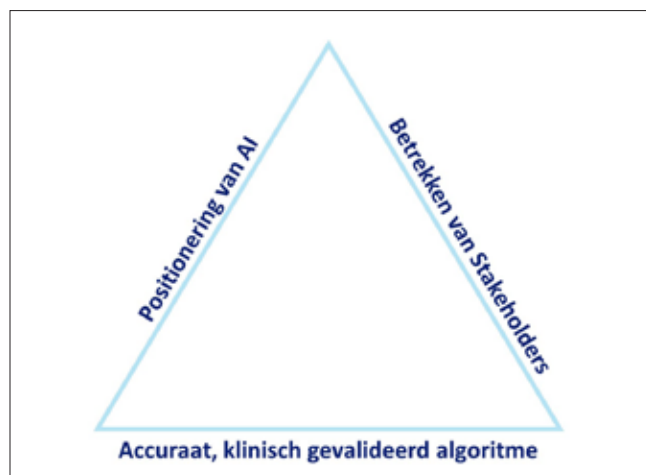
PRAKTIJKEVALUATIE

Ondanks de vele ontwikkelingen en studies, zijn er tot nu toe nog maar weinig voorbeelden van daadwerkelijk gebruik van AI in de dagelijkse dermato-oncologische praktijk. Een uitzondering hierop is de SkinVision app. Al sinds 2019 wordt deze app gratis aangeboden door CZ aan haar ruim 2,2 miljoen verzekerden. Dit is een unieke situatie: wereldwijd is geen andere vergelijkbare app al zo uitgebreid geïmplementeerd. We hebben een eerste evaluatie gedaan van de impact van het gebruik van deze app door CZ-verzekerden op hun dermatologische zorggebruik. [6,7] Ongeveer 1% (~24.000) van deze verzekerden bleek uiteindelijk een of meerdere foto's te hebben gemaakt met de SkinVision app. Deze groep hebben we vergeleken met een groep controles die de app niet gebruikt hadden, gematcht op basis van leeftijd, geslacht, eerdere huidkanker diagnoses, comorbiditeiten, sociaal-economische status, postcodegebied en huisarts. Hieruit bleek dat de groep

SkinVision gebruikers ongeveer 30% meer declaraties had voor huidkanker en premaligniteiten. Anderzijds zagen we ook dat app gebruikers drie keer zoveel declaraties hadden voor benigne tumoren en naevi, een ongewenst bijeffect. Er zijn er ook limitaties aan deze eerste evaluatie van de klinische praktijk, want ondanks matching hadden de geselecteerde controlepersonen in deze studie ook toegang tot de app, maar hebben er geen gebruik van gemaakt. Verder hebben we in deze studie ook geen informatie over het type of stadium van de huidkankers. Een belangrijke vervolgstap waarin dit verder onderzocht zal worden is de momenteel lopende gerandomiseerde studie onder circa 20.000 deelnemende verzekerden van DSW, waarbij geïnteresseerde deelnemers direct of na 1 jaar toegang krijgen tot de SkinVision app. [8,9]

VOORWAARDEN VOOR SUCCESVOLLE IMPLEMENTATIE

De komende jaren zullen we blijvend worden geconfronteerd met AI. Hoe kunnen we er nu voor zorgen dat deze implementatie succesvol en zinvol is in het zorgpad voor huidkankerpatiënten? Wij zien drie belangrijke factoren voor een geslaagde implementatie (figuur). Allereerst is het belangrijk dat een algoritme *accuraat genoeg* is en niet alleen in een kunstmatige studiesetting wordt getest, maar juist ook in validatiestudies in de minder ideale klinische praktijk, vergelijkbaar met de fase 4 studies van medicijnonderzoek. De sensitiviteit en specificiteit van een AI tool bepaalt vervolgens waar het van aanvullende waarde is. De SkinVision app zal bijvoorbeeld vanwege de huidige accuratesse niet in de spreekkamer van de dermatoloog van aanvullende waarde zijn in het diagnostisch proces, maar misschien wel in de huisartsenpraktijk. Hierbij kan gedacht worden aan het gebruik van de app door de huisarts zelf of als triagemiddel voorafgaand aan een bezoek aan de huisarts. Anderzijds kan een slimme dermatoscoop waarin een algoritme advies geeft over de mate van atypie bij een melanocytair naevus juist wel van toegevoegde waarde zijn voor de dermatoloog. Het uitgangspunt hierbij moet zijn dat de diagnostische accuratesse van de huisarts, dermatoloog, of de patiënt zelf wordt verbeterd. Een algoritme hoeft dus niet perfect te zijn om een aanvullende waarde te hebben in het diagnostisch proces, of dit nou bij de patiënt thuis is of in de spreekkamer van de dermatoloog. De tweede voorwaarde is daarom het *selecteren van een algoritme met de juiste eigenschappen voor de juiste doelgroep*. Wanneer bijvoorbeeld AI in mobile Health apps worden ingezet in een populatie met een lage huidkankerincidentie, zoals bijvoorbeeld bij implementatie in de gehele bevolking, zijn er dus relatief veel vals positieve bevindingen. Deze balans wordt beter als het bijvoorbeeld mensen betreft waarvan we weten dat zij a priori een hoger risico hebben op huidkanker of die met een verdachte plek al naar de dokter willen gaan. Tot slot is het voor succesvolle implementatie belangrijk om alle *stakeholders* in het huidkanker zorgpad mee te nemen. Zij kunnen immers bij uitstek meedenken over een passende accuratesse en het selecteren van de juiste patiënt of laesie voor een bepaalde toepassing van AI in het zorgpad. Eerder door ons uitgevoerd kwalitatief onderzoek naar de wensen en behoeften op het gebied van AI liet zien dat er zowel onder



Figuur. Belangrijke voorwaarden voor succesvolle implementatie van artificial intelligence (AI)

de algemene bevolking als bij artsen behoefte is aan transparante, betrouwbare algoritmes waarbij samenwerking tussen ontwikkelaars en artsen essentieel is voor optimale implementatie en integratie van AI in het zorgpad. [10] Hoewel deze behoeftes aansluiten bij de 'Leidraad kwaliteit van AI in de zorg' die eind vorig jaar werd gepubliceerd door het ministerie van VWS, zijn er aanvullende, specifieke eisen die vanuit zorgverleners en de algemene bevolking als belangrijk worden ervaren binnen het zorgpad huidkanker. Zo identificeerden wij bijvoorbeeld een betrouwbare toepasbaarheid van AI op alle soorten huidtypen en een duidelijke kadering van de aansprakelijkheid in het geval van een foutieve uitslag van een algoritme als voorwaarden voor een succesvolle implementatie, alsmede positieve aanbevelingen in de richtlijnen van de NVDV en NHG. [11]

Samenvattend staan we slechts aan het begin van de implementatie van AI. Als de beloftes die in de huidige literatuur geschetst worden daadwerkelijk ingelost worden in de klini-

sche praktijk dan kan de dermato-oncologische zorg hier de komende decennia enorm van profiteren. Om dit te kunnen bereiken is het onmisbaar om samen een succesvolle implementatie vorm te geven. Niet alleen de dermatologen maar ook de huisartsen en patiënten spelen hier een cruciale rol in. Laten we daarom samen deze kans pakken om succesvol AI in het zorgpad voor patiënten met huidkanker te integreren.

TREFWOORDEN

huidkanker - kunstmatige intelligentie – mHealth - onderzoek

KEYWORDS

skin cancer - artificial intelligence – mHealth - research

LITERATUUR

1. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-8.
2. Liu X, Sangers T, Kayser M, Pardo-Cortes L, Nijsten T, Roshchupkin GV, et al. Predicting skin cancer based on facial endophenotypes using a deep neural network: A proof-of-concept study. In preparation. 2022.
3. Brinker TJ, Schmitt M, Krieghoff-Henning EI, Barnhill R, Beltraminelli H, Braun SA, et al. Diagnostic performance of artificial intelligence for histologic melanoma recognition compared to 18 international expert pathologists. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):640-2.
4. Kong J, Ha D, Lee J, Kim I, Park M, Im SH, et al. Network-based machine learning approach to predict immunotherapy response in cancer patients. *Nat Commun*. 2022;13(1):3703.
5. Ba W, Wu H, Chen WW, Wang SH, Zhang ZY, Wei XJ, et al. Convolutional neural network assistance significantly improves dermatologists' diagnosis of cutaneous tumours using clinical images. *Eur J Cancer*. 2022;169:156-65.
6. Smak Gregoor AM, Sangers T, Bakker L, Hollestein L, Uyl-de Groot CN, TEC, Wakkee M. The impact of an artificial intelligence (AI) based app for skin cancer detection: a first clinical practice evaluation in a population-based setting. In preparation. 2022.
7. Sangers TE, Nijsten T, Wakkee M. Mobile health skin cancer risk assessment campaign using artificial intelligence on a population-wide scale: a retrospective cohort analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e772-e4.
8. Erasmus, MC, Kanker, Instituut. SPOT-studie: Erasmus MC; 2021 [Available from: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/kankerinstituut/patientenzorg/trials/spot-studie>.
9. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9586>
10. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Lugtenberg M. Views on mobile health apps for skin cancer screening in the general population: an in-depth qualitative exploration of perceived barriers and facilitators. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):961-9.
11. Sangers T, Wakkee M, Moolenburgh FJ, Nijsten T, Lugtenberg M. Towards successful implementation of artificial intelligence in skin cancer care: an in-depth qualitative study exploring the views of dermatologists and general practitioners. Submitted. 2022.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl



Update merkelcelcarcinoom

R. Waalboer-Spuij¹, E.A. Huis in 't Veld²

Merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame en agressieve vorm van huidkanker met een snel stijgende incidentie. [1] Een officiële Nederlandse richtlijn ontbreekt, maar eind 2021 is de Nederlandse consensusrichtlijn opgeleverd, geformuleerd door de vier door NFU (Nederlandse Federatie voor Universitair medische centra) erkende MCC-expertisecentra (Erasmus MC, MUMC+, NKI-AVL en UMCG). Deze richtlijn is niet terug te vinden op plekken zoals de FMS (Federatie Medisch Specialisten) richtlijndatabase gezien het consensuskarakter. [2] Om deze richtlijn toch voor eenieder inzichtelijk te maken is deze gepubliceerd op de website www.huidkompas.nl samen met het uitgewerkte zorgpad MCC van het Erasmus MC Kanker Instituut. [3]

In het zorgpad MCC van het Erasmus MC Kanker Instituut is de vertaling gemaakt van de consensusrichtlijn naar de werksituatie. Eerder verschenen twee artikelen in dit tijdschrift over MCC. [4,5] In dit artikel bespreken we de belangrijkste stappen in het MCC zorgpad.

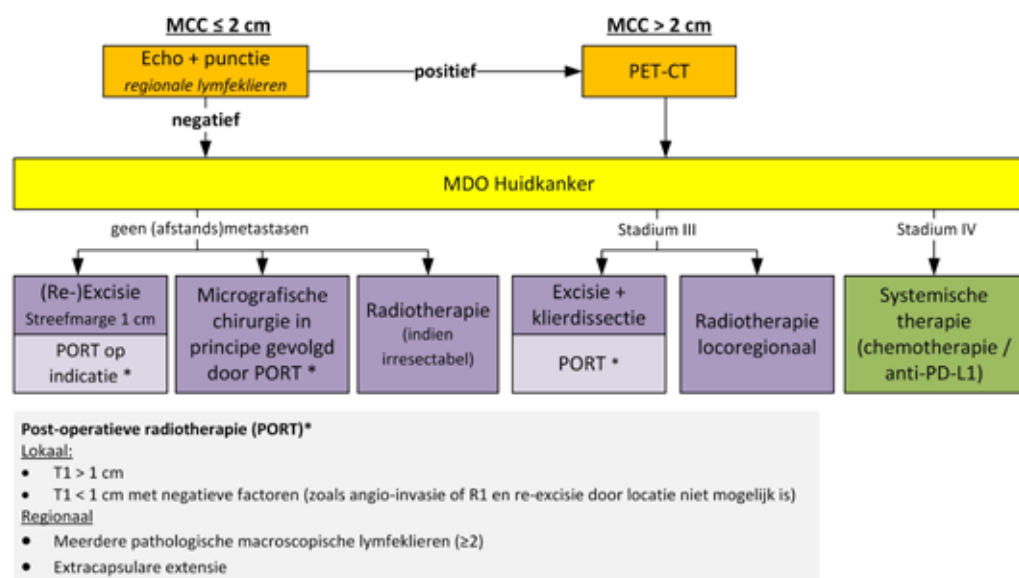
EPIDEMIOLOGIE EN ETIOLOGIE

Merkelcelcarcinoom is een zeldzame neuroendocriene huidnextumor waarvan er gemiddeld 150 nieuwe gevallen per jaar worden gemeld in Nederland. Er is een stijgende incidentie, meest waarschijnlijk veroorzaakt door een verouderende populatie, toegenomen UV-blootstelling en verbeterde diagnostiek en detectie. MCC presenteert zich meestal als een snelgroeiende, solide, rood/paarse, cutane tumor met glanzend oppervlak, vaak nodulair, maar subcutane afwijkingen worden ook gezien. De meest voorkomende locatie is het

hoofd-halsgebied gevolgd door de ledematen. Een MCC metastaseert meestal lymfogene maar kan ook in de huid/subcutis metastaseren (in-transit) of op afstand metastaseren. [1,3]

DIAGNOSTIEK

Zoals gebruikelijk bij verdenking op een huidmaligniteit dient deze fotografisch vastgelegd te worden alvorens histologische bevestiging d.m.v. een stansbiopt of een diagnostische excisie met krappe marge. Bij bewezen MCC dient bij elke patiënt voorafgaand aan een behandeling serumlaboratoriumonderzoek te worden verricht ter bepaling van neuron-specifiek enolase (NSE) en bij stadium IV eveneens LDH. Daarnaast adviseren we om bij stadium I een echo van het regionale lymfeklierstation te maken en vanaf stadium II en hoger een PET-CT te verrichten (figuur 1).



Figuur 1. Stroomschema aanvullend onderzoek en behandeling merkelcelcarcinoom.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut

² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC

Tabel 1. TNM en AJCC 8e editie voor MCC.

AJCC stadium	T		N		M	
0	is	In situ	0	Geen positieve lymfeklieren	0	Geen metastasen op afstand
I	1	Primaire tumor ≤ 2 cm	0	Geen positieve lymfeklieren	0	Geen metastasen op afstand
IIA	2	Primaire tumor > 2 en ≤ 5 cm	0	Geen positieve lymfeklieren	0	Geen metastasen op afstand
IIB	3	Primaire tumor > 5 cm	0	Geen positieve lymfeklieren	0	Geen metastasen op afstand
IIB	4	Primaire tumor doorgroei in bot, spier, fascia of kraakbeen	0	Geen positieve lymfeklieren	0	Geen metastasen op afstand
III	elke		1	Positieve loco-regionale lymfeklier (SN of macroscopisch)	0	Geen metastasen op afstand
III	elke		1	Intransit of satellietmetastasen	0	Geen metastasen op afstand
IV	elke		elke		1	Metastasen op afstand

STADIËRING

Het MCC wordt gestadieerd volgens TNM en AJCC (beide 8^e editie) (tabel 1). Het verschil tussen deze classificaties is dat waar de TNM uitsluitend de categorieën van de T, N en M definieert, de AJCC op basis van de T, N en M stadia risicocategorieën maakt. [6] Belangrijk is het verschil tussen een stadium I merkelcelcarcinoom (primaire tumor ≤ 2 cm) en stadium II merkelcelcarcinoom (primaire tumor > 2 cm). Het is wenselijk dat alle patiënten met een gediagnosticeerd MCC voorafgaand aan behandeling besproken worden in één van de vier eerdergenoemde expertisecentra. De patiënt zal daar in het multidisciplinaire overleg (MDO) besproken worden alwaar een behandelvoorstel geformuleerd zal worden. Sommige behandelingen kunnen vervolgens in het verwijzend centrum uitgevoerd worden. Gezien het agressieve karakter van MCC is spoedig overleg wenselijk.

BEHANDELING

Geadviseerd wordt om de primaire tumor te excideren met 1 cm marge en primair te sluiten. In gebieden (bijvoorbeeld het hoofd-halsgebied) waar deze marge niet haalbaar is, kan microscopisch gecontroleerde chirurgie zoals Mohs chirurgie overwogen worden om de tumor krap radicaal te verwijderen. Hierna dient postoperatieve radiotherapie (PORT) overwogen te worden om de lokale recidiefkans te verkleinen (figuur 1).

Sentinel Node procedure

De sentinel node (SN) procedure heeft prognostische waarde bij stadium I en II merkelcelcarcinoom. Een SN procedure voor een primaire tumor in het hoofd-halsgebied wordt afgeraden vanwege de technisch gecompliceerde ingreep. De landelijke consensusrichtlijn adviseert de SN te overwegen. In het Erasmus MC Kanker Instituut zien we echter géén aanleiding om een SN procedure uit te voeren bij patiënten met merkelcelcarcinoom, zo lang daar geen klinische consequenties aan verbonden zijn. Verdere behandeling van de patiënt met het merkelcelcarcinoom zal plaatsvinden volgens het stroomschema (figuur 1).

Radiotherapie

MCC is een radiosensitieve tumor. De consensusrichtlijn adviseert postoperatieve radiotherapie (PORT) lokaal vanaf T1 > 1 cm of < 1 cm met negatieve factoren (zie figuur 1). Regionale radiotherapie is geïndiceerd bij meerdere macroscopische pathologische lymfeklieren (≥2) en/of histopathologisch extracapsulaire extensie na klier dissectie. Als er toch een SN procedure verricht is en er sprake is van een positieve SN zonder aanvullende klierdissectie kan regionale radiotherapie in het MDO overwogen worden ten behoeve van regionale controle, maar er zijn geen data waaruit blijkt dat radiotherapie na positieve SN een verbetering van de overleving geeft.

Isolated Limb Perfusion (ILP)– geïsoleerde ledemaatperfusie

Bij patiënten met meerdere tumoren op de ledematen kan ILP behandeling overwogen worden. Bij ILP wordt de bloedsomloop van een ledemaat tijdelijk afgesloten en wordt het lichaamsdeel behandeld met hoge dosis chemotherapie. ILP vindt in Nederland plaats in de volgende centra: Erasmus MC, NKI-AVL en UMCG.

Systemische therapie

MCC is sensitief voor chemo- en immunotherapie. De systemische behandelingen voor stadium IIIC (irresectabel) en IV MCC zijn chemotherapie met cisplatin of carboplatin met etoposide danwel immunotherapie met avelumab. Andere vormen van immunotherapie zijn in Nederland nog niet geregistreerd voor deze indicatie. Er is op dit moment geen consensus welke systemische therapie de voorkeur heeft, omdat literatuur hierover ontbreekt. Bij een contra-indicatie voor chemotherapie zal voor immunotherapie en vice-versa worden gekozen. Avelumab mag in de erkende MCC-expertisecentra (Erasmus MC, MUMC+, NKI-AVL en UMCG) gegeven worden.

FOLLOW-UP

Voor de follow-up is eveneens geen literatuur beschikbaar. Voor stadium I en II wordt geadviseerd om na 3 maanden een controle bij de hoofdbehandelaar te verrichten, waarbij

er aandacht is voor zelfonderzoek. Dit wordt gevolgd door controles iedere 6 maanden in het 1e en 2e jaar, gevolgd door iedere 12 maanden in het 3e tot en met het 5e jaar. Belangrijk is dat wanneer de dermatoloog niet de hoofdbehandelaar is er wel iedere 6-12 maanden huidcontroles plaatsvinden. Voor stadium III is controle per 3 maanden in 1e en 2e jaar het advies met halfjaarlijks beeldvormend onderzoek, gevolgd door iedere 6 maanden in het 3e tot en met het 5e jaar. Hierbij geldt ook dat er huidcontroles iedere 6-12 maanden dienen plaats te vinden. Bij stadium IV vinden de controles plaats door de internist-oncoloog, maar na staken van immuuntherapie is het advies de eerste 2 jaar minimaal driemaandelijks te controleren met beeldvormend onderzoek. Hierbij geldt dat huidcontroles weer zullen plaatsvinden jaarlijks na het staken van systemische behandeling of eerder op indicatie.

Op de website huidkompas.nl vindt u in het zorgpad MCC een figuur waarin m.b.v. tijdsbalken overzichtelijk staat weergegeven wanneer en door wie de follow-up zou moeten plaatsvinden. [3]

LITERATUUR

1. Uitentuis SE LM, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):977-83.
2. FMS. Richtlijndatabase.
3. Waalboer-Spuij R. Zorgpad Merkelcelcarcinoom. 2022.
4. van Akkooi ACJ. Merkelcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;31(8):9-11.

TAKE-HOME MESSAGE

- Merkelcelcarcinoom is een zeldzame neuroendocriene tumor uitgaande van de huidadnexen.
- Gezien de zeldzaamheid en het agressieve karakter van deze tumor dienen alle patiënten voor de behandeling besproken te worden in één van de vier expertisecentra (Erasmus MC, MUMC+, NKI-AVL en UMCG).
- Op www.huidkompas.nl is zowel de consensus richtlijn als het Zorgpad MCC van het Erasmus MC terug te vinden.

TREFWOORDEN

merkelcelcarcinoom - richtlijn - zorgpad

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma – guideline - care pathway

5. Kelleners-Smeets NWJ, Wesseling FWR. Merkelcelcarcinoom: is chirurgie altijd vereist? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2022;32(4):6-7.
6. Cancer AJCo. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Rick Waalboer-Spuij

E-mail: r.waalboer@erasmusmc.nl



Lipofilling

A.J. Onderdijk, P.J. Velthuis

Lipofilling is een minimaal invasieve behandeling waarbij autoloog vetweefsel wordt ingebracht om volume toe te voegen daar waar vetweefsel verloren is gegaan ten gevolge van bijvoorbeeld trauma, een dermatologische huidaandoening of veroudering. De behandeling heeft de afgelopen tientallen jaren meer en meer terrein gewonnen. Hoewel de techniek in de loop der jaren steeds verder verfijnd is, worden er verschillende behandelprotocollen gehanteerd. Lipofilling wordt door verschillende specialisten toegepast. Er zijn meerdere huidaandoeningen (sclerodermie, hemifaciale atrofie bij Parry-Romberg syndroom) waarin de dermatoloog een belangrijke rol speelt en waarbij lipofilling in het verlengde ligt van het behandeltraject. Hieronder volgt een overzicht van de behandeling om ook aan patiënten te kunnen uitleggen wat dit behandeltraject inhoudt en een overzicht voor toepassing in de praktijk.

INLEIDING

Vet is van belang voor energieopslag, het vasthouden van warmte, het beschermen van het lichaam bij trauma, het regelen van verschillende processen (waaronder afweer), maar daarnaast ook voor het geven van volume en steun. Bij lipofilling wordt lichaamseigen vet van de ene plek gebruikt om volume toe te voegen op een andere locatie.

In de 19^e eeuw (1893) werd lipofilling voor het eerst toegepast bij de behandeling van een ingetrokken litteken. De canule voor het inbrengen van vet werd voor het eerst geïntroduceerd in 1908. De uitvinding van tumescent vloeistof rond 1986 door de Amerikaanse dermatoloog Jeffrey Klein heeft uiteindelijk voor een revolutie in het oogsten van vet (en liposuctie in het algemeen) gezorgd. Voor 1986 werd alle liposuctie gedaan onder algehele anesthesie en verloor een patiënt veel bloed tijdens de behandeling. Met het gebruik van tumescent anesthesie is het bloedverlies veel minder en betreft ongeveer 10-20 ml per liter afgezogen vocht en vet.

Toch is er tot op de dag van vandaag geen algemeen geaccepteerd protocol met betrekking tot de precieze werkwijze. Onder experts is er controverse over de drie hoofdstappen: 1. het oogsten (*harvesten*) van de vetcellen uit het lichaam; 2. de isolatie en het bewerken van het vet; en 3. het re-injecteren (*graften*) van het vet. Hoewel er een Veldnorm Liposuctie bestaat, is er nog geen NVDV Veldnorm Lipofilling. Wel werd er in het tijdschrift eerder aandacht besteed aan het onderwerp. [1]

Er zijn veel indicaties waarbij lipofilling toegepast kan worden voor verbetering van het volume. Deze bestaan uit o.a. dermatologische aandoeningen zoals hemifaciale atrofie bij Parry-Romberg syndroom, sclerodermie, atrofische littekens bij lupus erythematosus, acne littekens maar ook na atrofie ten gevolge van chemotherapie, radiotherapie of na een trauma. [2-4] Met lipofilling kan hierbij in gemiddeld 2-3 sessies een klinisch relevante verbetering worden verwacht.

Studies tonen een gemiddeld overlevingspercentage van vetcellen variërend tussen de 50 en 80%. Voor de overleving van vetcellen zijn naast de verschillende methodes ook patiëntkenmerken, locatie van de donorsite en kenmerken van het receptorgebied van belang. Subcutaan vet bevat Adiposed Derived Stem Cells (ADC's), deze zouden in een hogere concentratie leiden tot een toegenomen overleving van het aantal vetcellen. Echter is er wetenschappelijk gezien nog onvoldoende bewijs. Een verlittekend gebied geeft een slechtere hechting van de vetcellen, waardoor dit als een contra-indicatie kan worden gezien. Andere contra-indicaties betreffen een recente ontsteking, gewichtsschommelingen of onrealistische verwachtingen. Binnen de plastische chirurgie wordt lipofilling onder andere toegepast bij borstvergrotingen en borstreconstructies. Andere cosmetische indicaties zijn veroudering in het gelaat of van de handen.

Wanneer lipofilling wordt toegepast bij dermatologische aandoeningen is het van belang dat er geen ziekte activiteit meer is en dat de aandoening minimaal een jaar stabiel is (zonder medicatie). Op deze manier wordt voorkomen dat de behandeling de ziekte opnieuw activeert dan wel verergert. Mogelijke complicaties zijn het ontstaan van hematomen, zwelling, erytheem, vetnecrose, kapsels, oliecystes, contour onregelmatigheden, overcorrectie, infecties, zenuwschade, intravasculaire vetinjectie waardoor gezichtsvelduitval optreedt door occlusie van de retinale arterie, longembolie. Lipofilling komt aan bod tijdens de Verdiepingsstage Cosmetische Dermatologie binnen het Erasmus MC. Voor bekwaamheid en het kunnen uitvoeren van lipofilling in de praktijk is aanvullende training noodzakelijk.

Hieronder zullen we kort in grote lijnen de 3 hoofdstappen uiteenzetten die worden doorlopen tijdens het lipofilling proces bij behandeling van patiënten in het Erasmus MC. Zoals eerder gesteld is er hierover nog veel controverse en worden in de literatuur 'vele wegen naar Rome' beschreven. [5,6]

Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Het vet oogsten

Het donorgebied wordt bepaald en afgetekend en gedesinfecteerd met 70% alcohol. Het donorgebied bevindt zich bij voorkeur op een plek die niet of nauwelijks beïnvloed wordt door gewichtsschommelingen. Een stabiel lichaamsgewicht is van belang voor het uiteindelijke resultaat. Gewichtsverlies kan leiden tot afname van het resultaat. In de praktijk wordt vaak de heupen, buik of binnenkant van de knieën gebruikt als donorsite. De behandeling kan plaatsvinden op een poliklinische behandelkamer. Na steriel afdekken volgt lokale infiltratie van de huid met lidocaïne 10mg/ml en wordt met een mesje een incisie gemaakt alvorens een stompe canule ingebracht wordt voor het toedienen in het subcutane vet van de tumescent anesthesie (bijvoorbeeld NaCl 0.9% 500ml infuuszak met 40cc lidocaïne 10mg/ml, 5cc adrenaline 1mg=10ml en 5cc natriumbicarbonaat 8.4%). Een alternatief is het toedienen van tumescent door middel van een systeem waaraan meerdere injectienaalden gekoppeld zijn.

Het gehele donorgebied wordt geïnfilteerd zowel diep als oppervlakkig totdat de huid bleek en koud aanvoelt en er een peau d'orange effect optreedt. Na het inwerken van de tumescent anesthesie gedurende 30 minuten kan gestart worden met het *harvesten*: aspireren van de vetcellen. Het is van belang om het vet zo gelijkmatig mogelijk te verwijderen om te voorkomen dat er onregelmatigheden of deuken ontstaan ter plaatse van de donorsite. Het vet wordt zowel diep als oppervlakkig verwijderd waarbij met een repeterende beweging de vetcellen worden losgemaakt onder 'negatieve druk' door een 10 of 20cc luerlock spuit aan te sluiten op de *harvesting* canule (een stompe canule met kleine gaatjes van max 3mm). Er wordt geprobeerd zo min mogelijk bloedbijmenging te verkrijgen (o.a. door toevoeging van adrenaline) aan de tumescent. Na het *harvesten* wordt het aspiraats (vetcellen, bloedcellen en tumescent) vanuit de spuit in een Pure graft filter gespoten (50-cm³ Puregraft bags (Puregraft LCC, Solana Beach, CA). Er zijn naast het gebruik van een filter verschillende manieren om het vet van bijgemengd bloed en tumescentie vloeistof te scheiden. Een alternatief is om het vet te centrifugeren om op die manier verschillende fracties te krijgen, zodat het vet makkelijk gescheiden kan worden van het overtollige aspiraats.

Het vet bewerken

Na het inspuiten van het aspiraats in het Pure graft filter wordt de oplossing gespoeld met 0.9% NaCl. Hierbij wordt het bloed en de tumescent anesthesie verwijderd in verband met de negatieve invloed hiervan op de overleving van de vetcellen. Hierna wordt de oplossing verder gefilterd en kan het vet verwijderd worden en opgenomen in een tweetal 20cc luerlock spuiten. Vervolgens worden beide spuiten aangesloten op een driewegskraan, waarna het vet minimaal 30 keer 'heen en weer' gespoten wordt, zodat er een homogeen geheel ontstaat en er een micrograft/micro vetcel/nanovet preparaat wordt gemaakt.

Het vet inbrengen

Het vet kan hierna worden opgenomen in 1cc spuitjes en na (eventuele) verdoving van het receptorgebied geïnjecteerd

worden met behulp van een canule. Het vet wordt ingebracht door middel van het trekken van lange lijnen/ tunnels op verschillende niveaus en het heen en weer bewegen waarbij kleine microdroplets worden geplaatst zoals beschreven door Coleman [7], waardoor er mogelijk een betere hechting van de vetcellen is. Vaak zijn er minimaal 2-3 behandelingen nodig voor een optimaal resultaat.

ONDERZOEK

Huidig onderzoek richt zich veelal op het verfijnen van de hierboven genoemde stappen met als doel de overleving van de vetcellen gunstig te beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat het toevoegen van PRP (platelet rich plasma) de overleving van vetcellen kan beïnvloeden [8], maar er zijn ook studies die geen verschil laten zien. Naast het geven van volume wordt er gedacht dat lipofilling ook kan zorgen voor huidverbetering (huidelasticiteit en textuur), maar het betreft low level evidence. [9] De verwachting is dat de komende jaren verder onderzoek zal zorgen voor een optimalisering van de methode en het daarmee grotere percentage overlevende vetcellen na plaatsing zal zorgen voor een klinisch duurzaam resultaat voor patiënten.

LITERATUUR

1. Habbema L. Lipofilling: achtergrond en praktische tips, *Ned Tijdschr Dermatol en Venereol.* 2020;3:56-59.
2. Aloua R, Kerdoud O, Kaouani A, Slimani F. Lipofilling as an aesthetic restorative technique for the facial hemiatrophy of Parry-Romberg syndrome: An analysis of 27 cases. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Feb;79:138-141.
3. Ayoub R, Saba SC. Treatment of linear scleroderma "En coup de Sabre" with single-stage autologous fat grafting: A case report and review of the literature. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jan;20(1):285-289. doi: 10.1111/jocd.13490.
4. Negenborn VL, Groen JW, Smit JM, Niessen FB, Mullender MG. The use of autologous fat grafting for treatment of scar tissue and scar-related conditions: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jan;137(1):31e-43e.
5. Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The current state of fat grafting: A review of harvesting, processing, and injection techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Oct;136(4):897-912.
6. Hanson SE, Garvey PB, Chang EI, Reece GP, Liu J, Baumann DP, Butler CE. A prospective, randomized comparison of clinical outcomes with different processing techniques in autologous fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Nov 1;150(5):955-962.
7. Egro FM, Roy E, Rubin JP, Coleman SR. Evolution of the Coleman technique. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Aug 1;150(2):329e-336e.
8. Wu M, Karvar M, Liu Q, Orgill DP, Panayi AC. Comparison of conventional and platelet-rich plasma-assisted fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 Nov;74(11):2821-2830.
9. van Dongen JA, Langeveld M, van de Lande LS, Harmsen MC, Stevens HP, van der Lei B. The effects of facial lipografting on skin quality: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Nov;144(5):784e-797e.

CORRESPONDENTIEADRES

Armanda Onderdijk

E-mail: a.onderdijk@erasmusmc.nl



Kinderen en lasers

C.J.A. van Eijdsden¹, I.J. de Heer², E.P. Prens¹, S.G.M.A. Pasmans¹, A. Wolkerstorfer³

'Kids are not just little people': verschillen de indicaties om een kind te behandelen met laser van een volwassene? Is (algehele) anesthesie noodzakelijk? Behandel je de ouders of het kind?

INDICATIES LASERTHERAPIE BIJ KINDEREN

Net zoals bij volwassenen kunnen de indicaties voor lasertherapie worden ingedeeld in vasculaire en pigmentstoornissen, benigne tumoren, infectieuze aandoeningen, ontharing en resurfacing. Aandoeningen kunnen congenitaal zijn of verworven, symptomatisch en/of mutilerend zijn.

Waar je bij volwassenen een groter aandeel cosmetiek en verworven aandoeningen tegenkomt, zien we bij de kinderen vaker congenitale en symptomatische indicaties.

De grootste groep betreft de capillaire vaatmalformaties (naevus flammeus), voornamelijk in het gelaat, al dan niet gepaard gaand met het Sturge-Weber Syndroom. Voorbeelden van overige indicaties zijn: restlaesies van infantiele hemangiomen, hypertrofische en acne littekens, functiebeperkende verrucae palmoplantares bij kinderen op immuunsuppressieve therapie, bloedende lyfangioma cutis en angiokeratomen, veneuze malformaties, papillomateuze congenitale melanocytair naevi of epidermale naevi.

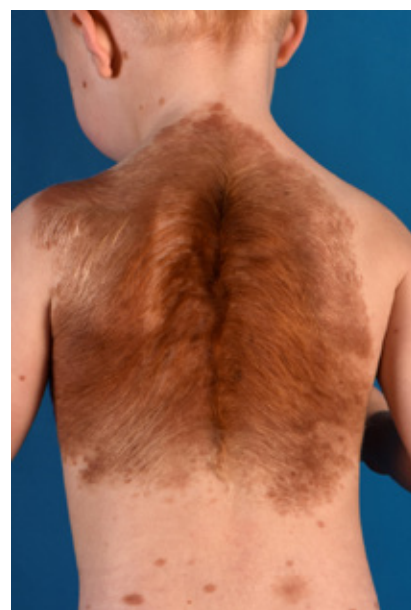
LASERTHERAPIE BIJ KINDEREN IN DE PRAKTIJK

Lasertherapie is vaak pijnlijk. Waar een volwassene doorgaans een behandeling poliklinisch ondergaat, kan dezelfde behandeling bij een kind leiden tot een traumatische ervaring.

Om dit te voorkomen is behandeling onder algehele anesthesie soms nodig. Daarnaast hangt het af of het type laser (vaat, pigment, ontharing, ablatief of gefractioneerd [ablatief en non-ablatief]) alleen poliklinisch beschikbaar is of ook op de operatiekamer. Het aantal en type laser dat beschikbaar is op de operatiekamer voor kinderen is beperkt (vasculair: Pulsed Dye Laser en ablatief: CO₂ laser). Laserbehandelingen voor kinderen op de OK zijn in Nederland beschikbaar in het Erasmus MC/ Sophia kindziekenhuis te Rotterdam en het Amsterdam UMC.

VORM VAN ANESTHESIE

De keuze van het type anesthesie hangt af van het type laser en de indicatie, de leeftijd van het kind en de grootte van



Congenitale melanocytair naevus: preoperatief, postoperatief en 1,5 jaar na behandeling met CO₂ laser van papillomateuze gedeelte van naevus onder algehele anesthesie

¹ Dermatoloog, Erasmus MC

² Anesthesioloog, Erasmus MC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

Tabel 1: Voorbeelden van veelvoorkomende laserindicaties bij kinderen.

Indicatie	Voorkeur type laser	Aantal behandelingen	Verwachte resultaat
Capillaire vaatmalformatie	Pulsed Dye Laser	> 5	Opheldering, kans op recidief
Restlaesie hemangioom	Pulsed Dye Laser/ Neodymium Yag 1064nm	1-5	Opheldering, vermindering teleangiëctastieën tot clearance
Lymphangioma cutis circumscriptum/ angiokeratoma circumscriptum	Ablatieve laser (CO2/ Erbium YAG)	1-2	Remissie
Naevi (congenitale melanocytare naevus, epidermale naevus, naevus sebaceus)	Ablatieve laser (CO2/ Erbium YAG)	1-2	Afvlakken laesie tot clearance, kans op recidief
Therapieresistente verrucae vulgares	CO2 laser	1-2	Clearance, kans op recidief
Littekens (o.a. postoperatief)	Gefractioneerde CO2/ Erbium YAG laser Pulsed Dye Laser	3-5	Minder reliëf, minder erytheem
Benigne tumoren (o.a. trichoepitheliomen, faciale angiofibromen bij tubereuze sclerose)	Ablatieve laser (CO2/ Erbium YAG)	1-2	Clearance, kans op recidief

het te behandelen gebied. Zo kan er bij een ouder kind (vaak vanaf de leeftijd van 10 jaar) een beperkt gebied poliklinisch met laser worden behandeld. In het geval van een pigment-, ontharings-, gefractioneerde of ablatieve laserbehandeling kan er minimaal 1 uur voorafgaand aan de behandeling lido-caine/prilocaine 25/25 mg/g aangebracht worden onder occlusie. De maximale dosering bij kinderen is als volgt: bij intacte huid 1g onder de 2 maanden; 2g voor kinderen van 3-12 maanden; 10g voor 1-5 jaar; 20g voor 6-12 jaar. Bij beschadigde huid, slijmvliesen of kinderen met atopisch eczeem dient dosisreductie plaats te vinden. Bij het gebruik van een ablatieve laser kan aanvullend nog worden verdoofd met (gebufferde) lokale infiltratie anesthesie.

Wanneer u poliklinisch een kind behandelt, is het raadzaam om hierbij procedurele comfortzorg te bieden gericht op trauma-vrije medische zorg. Door het toepassen van bijvoorbeeld positieve focustaal kan procedureel leed voorkomen worden. Dit is belangrijk aangezien veel laserbehandelingen meerdere malen herhaald worden. U kunt hier meer over lezen in het eerder verschenen artikel van Mendels in het NTvDV in 2021. [1]

In 2017 gaf de U.S. Food and Drug Administration (FDA) een waarschuwing af met betrekking tot het toepassen van algehele anesthesie bij kinderen onder de leeftijd van 3 jaar. [2] Herhaaldelijke en langdurige blootstelling aan algehele anesthesie en sederende middelen zou een negatieve invloed hebben op de neurologische ontwikkeling. [3]

Dit gegeven leidt met name tot discussie bij de grootste groep te behandelen kinderen, namelijk de kinderen met een capillaire vaatmalformatie in het gelaat. Deze kinderen worden doorgaans meerdere malen behandeld met een Pulsed Dye laser (vaatlaser). De pijn die een pulse geeft, kunt u vergelijken met een dik elastiek dat tegen de huid klappt waarna een branderig gevoel volgt.

In 2021 werd er vanuit de European Society for Lasers and Energy Based Devices een internationale paneldiscussie georganiseerd waarbij enkele prominente onderzoekers en klinici op het gebied van de behandeling van capillaire vaatmalfor-

maties aanwezig waren vanuit verschillende vakgebieden (anesthesie, plastische chirurgie en dermatologie) in Europa. [4] De conclusie was duidelijk: behandel jonge kinderen met wijnvlekken niet zonder algehele anesthesie.

Want er is voldoende bewijs dat pijnbeleving op zeer jonge leeftijd een negatief effect heeft op pijnbeleving op latere leeftijd. Daarnaast zorgt het behandelen van jonge kinderen zonder anesthesie vaak voor een traumatische ervaring. Dit zien wij ook frequent terug op het Sturge-Weber spreekuur (multidisciplinair spreekuur dermatoloog-kinderneuroloog-kinderarts) wanneer een kind elders is behandeld zonder algehele anesthesie of procedurele sedatie. Het kind is vaak dusdanig getraumatiseerd dat neurologisch en pediatrisch onderzoek onmogelijk is geworden. Op deze manier wordt het kind goede zorg ontnomen.

De waarschuwing van de FDA is voornamelijk gebaseerd op dierstudies waarbij langdurig hoog gedoseerde anesthetica gebruikt werden en op enkele niet conclusieve retrospectieve studies in neonaten en kinderen. Meer recent zijn de resultaten gepubliceerd van twee internationale gerandomiseerde trials in kinderen jonger dan anderhalf jaar, waarbij algehele anesthesie korter dan 1 uur geen negatief effect heeft op de neurologische ontwikkeling. [5,6] Bij de behandeling met de Pulsed Dye laser is de duur van de anesthesie zeer kort (< 15 min) en daarmee is de mate van blootstelling aan anesthetica per behandeling dus beperkt.

SHARED DECISION MAKING

De keuze om een kind wel of niet te behandelen met laser dient goed te worden overwogen. Bij het jonge kind komt de behandelwens vanuit de ouders. Het is dan belangrijk de voor- en nadelen van behandeling goed af te wegen; bijv. kan de behandeling wachten tot op oudere leeftijd en dan zonder narcose? Leidt uitstel van behandeling tot een vermindering van kwaliteit van leven tijdens de schoolperiode in het geval van een zichtbare aandoening?

In een informeren consult dient de noodzaak van de behandeling, de procedure van de behandeling en de keuze van de

anesthesie, de downtime, de bijwerkingen en complicaties, overige behandelopties en verwachtingen van het resultaat te worden besproken.

Bij het oudere schoolgaande kind is het belangrijk om dit ook in begrijpelijke taal aan het kind aan te bieden. Vanaf de leeftijd van 7 jaar wordt een kind meestal zelfbewust (en dus bewust dat hij/zij een aandoening heeft die andere kinderen niet hebben) en kan dan vaak beter aangeven of hij/zij behandeling wenst van zijn/haar aandoening. Als behandelaar hoop je samen met ouders en/of kind tot een weloverwogen besluit te komen. Vaak is er nog bedenktijd nodig en dient een aanvullend telefonisch consult gepland te worden.

Ter illustratie van het proces van de besluitvorming beschrijven we de punten die tijdens een informeren gesprek over de behandeling van een capillaire vaatmalformatie in het gelaat met de Pulsed Dye laser aan de orde komen: Tijdens een consult zal worden besproken of de behandeling poliklinisch (alleen met koeling en/of topische anesthetica) of in OK setting zal plaatsvinden (opname dagbehandeling, toepassen anesthesie, behandeling op OK, waarna verkoover en verblijf dagbehandeling). Besproken wordt dat er na de behandeling purpura zichtbaar zullen zijn, welke meestal binnen een week verdwijnen. De pijn na de behandeling is van korte duur, deze voelt brandend aan en trekt vaak binnen een uur weg. Complicaties zijn: blaas-/littekenvorming, postinflammatoire hypo- of hyperpigmentatie. Er zijn meerdere behandelingen nodig (vaak meer dan 5). Te verwachten is dat de capillaire vaatmalformatie lichter zal worden van kleur. In een meta-analyse uit 2019 wordt er bij 21% van de patiënten 75-100% clearance beschreven. [7] Echter blijkt uit de literatuur en ervaring dat er mogelijk betere resultaten te behalen zijn op jongere leeftijd. Bij 35% van de patiënten kan er uiteindelijk recidief optreden bij een gemiddelde follow-up duur van 9,5 jaar en is aanvullende behandeling mogelijk. [8] Centrofaciaal gelokaliseerde en grotere capillaire vaatmalformaties hebben in het algemeen minder behandelresultaat dan laesies gelokaliseerd lateraal in het gelaat. Te bespreken overige behandelopties bestaan uit: niet behandelen en het te verwachten natuurlijke beloop (kans op donkerder worden laesie, hypertrofie en noduli), camouflagetherapie en eventueel medische tattooage op volwassen leeftijd.

Waar een volwassene met een verwijzing voor lasertherapie vaak direct wordt ingepland voor een proefbehandeling op een lasersprekkuur, vergt het bij het kind dus een andere aan-

pak. Eerst dient er een informeren consult plaats te vinden met kind en ouder waarin de indicatie wordt vastgesteld en de beoogde behandeling uitvoerig wordt doorgesproken. Ook is het van belang te bespreken op welke leeftijd de behandeling zal plaatsvinden, omdat dit van invloed kan zijn op de keuze van anesthesie. Op jonge leeftijd zal lasertherapie meestal onder algehele narcose plaatsvinden.

TREFWOORDEN

kinderen – laser – anesthesie - naevus flammeus

KEYWORDS

children – laser – anaesthesia - port wine stain

LITERATUUR

1. Mendels EJ. De route naar trauma-vrije medische zorg. NTVDV 2021;8:38-41.
2. Administration UFA. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. 2017.
3. Lederhandler MH, Pomerantz H, Orbach D, Geronemus RG. Treating pediatric port-wine stains in aesthetics. Clinics in Dermatology. 2022;40:11-18.
4. ESLD panel discussion 05/02/2021 Laser therapy in Port Wine Stains <https://youtu.be/nQAivmdsaUo>.
5. McCann ME, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional; anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicenter, randomized, controlled equivalence trial. Lancet. 2019;393:664-77.
6. Sun LS, Li G. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. JAMA. 2016; 315 (21): 2312-2320.
7. van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, van der Horst CMAM, Storm G, Heger M. Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. JEADV. 2019; 33:1369-1377.
8. Huikeshoven M, Koster PHL, et al. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. N Eng J Med. 2007;356:1235-40.

CORRESPONDENTIEADRES

Claire van Eijdsen

E-mail: c.vaneijdsen@erasmusmc.nl



B&B (begrijpen en behandelen) van jeuk

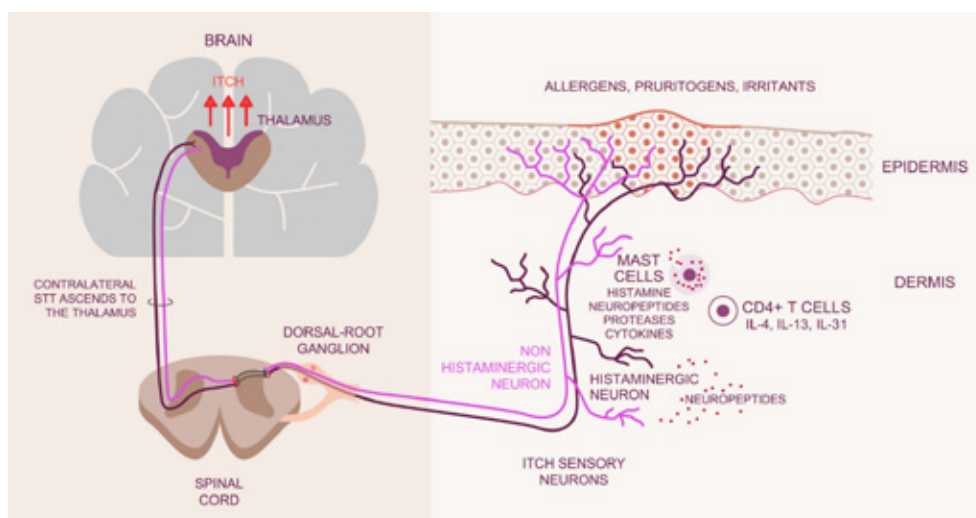
H.B. Thio

Jeuk (pruritus) is fysiologisch gezien een oppervlakkig gevaarsignaal en wordt beschouwd als een neuro-immunologisch verschijnsel. Een jeuksignaal wordt in de epidermis bij de zenuwuiteinden van ongemyleniseerde C-vezels en dun gemyeliniseerde type A δ -vezels gegenereerd en vervolgens via het ruggenmerg naar de hersenen doorgeseind. Naast huidziekten kunnen interne, neurologische en psychiatrische aandoeningen met jeuk gepaard gaan. Ook zwangerschap en ouderdom zijn veelal niet jeukvrij. Behandeling van jeuk is allereerst gericht op aanpak van de mogelijke oorzaken. Naast topicale antiprurigineuze middelen, zijn UVB-lichttherapie, immuunmodulerende en in het zenuwstelsel acterende medicijnen beschikbaar om jeuk adequaat te behandelen.

HOE ONTSTAAT JEUK?

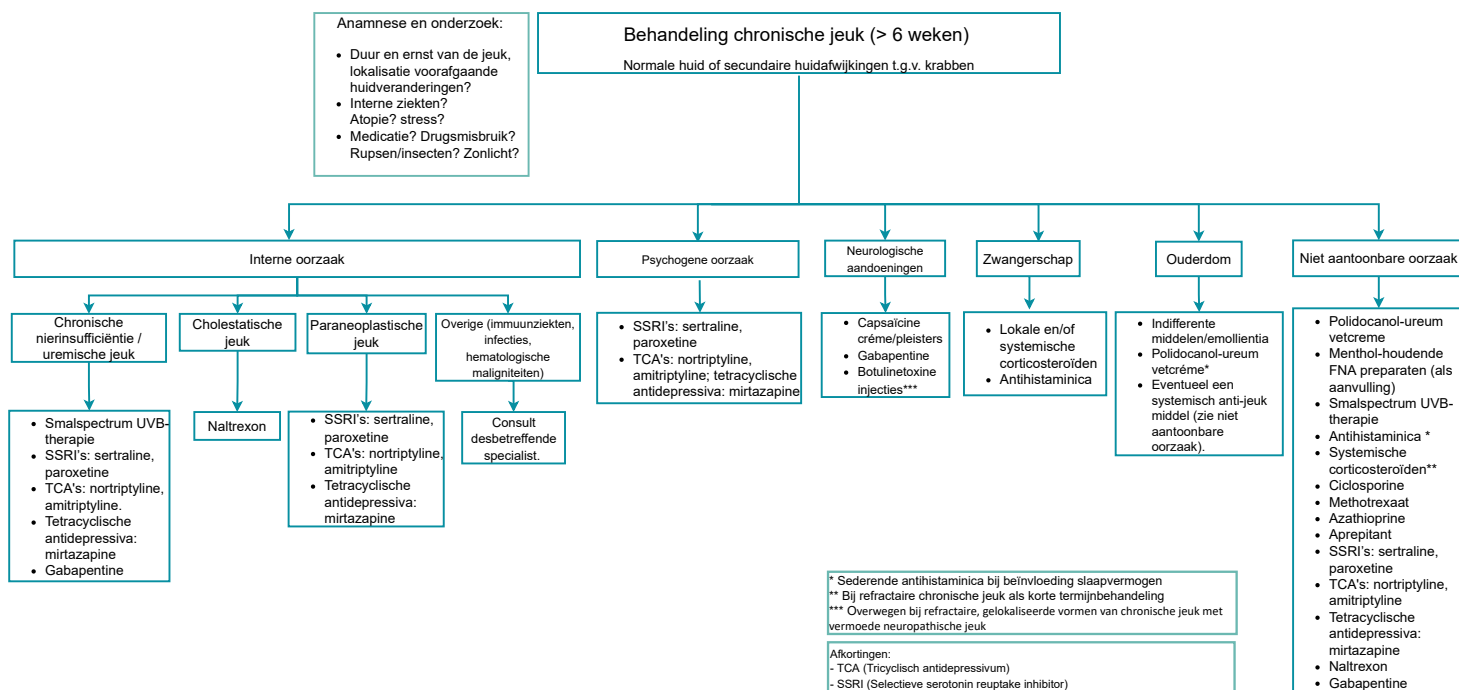
Jeuk (pruritus) is het meest karakteristieke en meest voorkomende dermatologische symptoom en treedt op bij verscheidene huidziekten, variërend van parasitaire huidinfestaties zoals scabiës tot de autoimmuun bulleuze dermatose bulleus pemfigoïd. Jeuk kan ook optreden bij multiële interne, neurologische en psychiatrische ziekten en op basis van psychosociaal belastende factoren. [1-3] Jeuk is in tegenstelling tot pijn een oppervlakkig gevaarsignaal en ontstaat in de epidermis. In de epidermis zijn de jeukzenuwuiteinden van ongemyleniseerde C-zenuwvezels aanwezig die het jeuksignaal kunnen genereren. De dun gemyeliniseerde type A δ zenuwvezels doen ook mee. Dit jeuksignaal wordt geïnduceerd door verschillende chemische jeuk mediators zoals histamine, serotonine, type2-cytokines, neuropeptiden en proteasen via hun specifieke receptoren. Er zijn histaminerge en

nonhistaminerge signalerende routes en 2 receptor families zijn hierbij betrokken: de aan de G eiwit-gekoppelde receptoren en transiente receptor potentiaal kation kanalen. Hierdoor worden speciale ionkanalen aan de zenuwuiteinden geopend. Door deze kanalen stromen dan natrium en calcium ionen de C-vezels naar binnen waardoor een elektrisch depolarisatiesignaal ontstaat. Dit depolarisatiesignaal is transient en eindigt met het openen van een kanaal waar kalium ionen naar buiten stromen. Dit jeuk depolarisatiesignaal gaat vervolgens met een snelheid van 1 m/s via de dorsale ganglion naar de achterzijde van het ruggenmerg. Daarna gaat het naar de contralaterale zijde van het ruggenmerg. Ventraal aan deze zijde gaat het verder naar de thalamus via de tractus spinothalamicus anterior. In de thalamus worden alle sensorische signalen gefilterd; alleen voor het lichaam belangrijke signalen worden doorgelaten naar bepaalde hersengebieden waar meerdere



Figuur 1. Pathofysiologie van jeuk afkomstig van Ferda Cevikbas F, Lerner EA. *Physiology and pathophysiology of itch. Physiological Reviews.* 2020;100(3):945-982.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



Tabel 1. Behandeling van chronische jeuk bij andere oorzaken dan primaire huidziekten uit de NVDV Richtlijn Chronische jeuk. [7]

jeukcentra aanwezig zijn. Hier wordt de jeuk daadwerkelijk bewust gevoeld. De precieze lokalisatie van de jeukende plek wordt bepaald in de hersenschors. Tenslotte wordt een motorisch krabsignaal gegenereerd en doorgestuurd naar de hand die vervolgens gaat krabben. Op deze manier wordt een mogelijk gevaar weggekrabd, bijvoorbeeld een ectoparasiet. Jeuk is biologisch gezien een neuro-immunologisch fenomeen. Communicatie en interactie tussen het immuunsysteem en het perifeer en centraal zenuwstelsel vinden plaats op het niveau van de huid, het ruggenmerg en de hersenen. Immunologisch gezien kan men stellen dat bij jeuk Th-2cellen (=T-helper cellen die type 2 cytokines aanmaken, IL-4, IL-5, IL-13 en IL-31) centraal in de pathofysiologie staan. [4] In een type 2 cytokinenrijk milieu gedijt de mestcel goed evenals de eosinofiel en de basofiel. Door deze 'innate' immuuncellen worden multiële biogene amines aan- en vrijgemaakt, waaronder histamine en vervolgens activeren ze met name de histaminerge signaleringsroutes. In het zenuwstelsel is gebleken dat het opioïde systeem een essentiële modulator is voor de jeuktransmissie, waarbij de μ -opioïd activiteit verhoogd is en de κ -opioïd activiteit juist verlaagd. [1] Naast al deze chemische jeukmediatoren kunnen mechanische stimuli eveneens een jeuksignaal genereren. Mechanische jeuk wordt op de zenuwuiteinden gemedieerd door PIEZO 1 molecuul. [5] In 2021 ging de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde 2021 naar David Julius en Ardem Patapoutian voor de ontdekking van de receptoren waarmee wij temperatuur en aanraking kunnen waarnemen, waaronder het PIEZO-molecuul. [6]

WAAROM JEUKT HET?

Als een patiënt met jeuk op het spreekuur komt dan is het allereerst belangrijk te achterhalen hoe lang de jeuk eigenlijk al bestaat. Als de jeuk al langer dan 6 weken bestaat dan

sprekt men van chronische jeuk. Kennis van de aanwezigheid van een mogelijke atopische constitutie van de patiënt is essentieel. Een atopische huid jeukt deels door de droge huid maar voornamelijk door de Th2 immunologische status. [4] Verder vraag je of de jeuk de hele dag door aanwezig is, of alleen 's nachts. De slaap kan door de jeuk ernstig verstoord raken. Een verstoorde dag-en-nachtritme kan immunologisch de jeuk nog verder verergeren. Een kernvraag is of er primair huidafwijkingen zichtbaar zijn. Het is belangrijk de patiënt uit te vragen of er eerst sprake is van huidafwijkingen en dan jeuk of juist andersom: er is dan eerst sprake van jeuk en pas door het krabben ontstaan er secundaire huidafwijkingen. Uiteraard is het belangrijk de medische voorgeschiedenis, de medicatielijst van de patiënt en mogelijke allergieën door te nemen. Bij het lichamelijke onderzoek vindt inspectie van de gehele huid plaats samen met oriënterend beoordelen van de algehele conditie. We gaan ons dan richten op kenmerken van een mogelijke interne aandoening zoals bijvoorbeeld de gele kleur van de huid bij icterus. Neurologische en psychiatrische ziektes zijn complexer van aard. Aanvullend algemeen laboratoriumonderzoek van bloed kan ingezet worden om allerlei mogelijk interne oorzaken van jeuk uit te sluiten. [1-3]

HOE WORDT JEUK BEHANDELD?

Recent zijn de vernieuwde richtlijnen Chronische pruritus beschikbaar. [7] Bij de behandeling van jeuk moet men zorgen dat de huid allereerst in optimale conditie is. Bij een droge huid wordt eerder en meer jeuk gevoeld. Het is dus zaak om een emolliens regelmatig te gebruiken zodat de huid soepel blijft en niet gemakkelijk droog wordt. Alleen polidocanol is onderzocht als emolliens bij jeuk. Andere topische antiprurigene opties zijn onder andere levomenthol bevattende crèmes, topische teerpreparaten en koude natte omslagen. Een

Tabel 2. Systemische non-immunologische therapieën bij jeuk. Vertaald in het Nederlands, en afkomstig uit Fowler E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Aug;123(2):158-165. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.016. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685562. [8]

Medicijnklasse	Medicatie	Dosering	Bijwerkingen
Anti-epileptica	Gabapentine	Begin met 300-600 mg 's nachts, titreer tot 3600 mg/dag verdeeld over 3 dagelijkse doses; dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie	Slaperigheid Verhoogde eetlust Gewichtstoename
	Pregabalin	Begin met 75 mg tweemaal daags, titreer tot 600 mg per dag; dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie	Constipatie Oedemateuze zwelling van de onderste ledematen
Antidepressiva	Amitriptyline	10-50 mg per dag, kan worden getitreerd tot 150 mg	Sedatie Wazig zicht Droge mond Orthostatische hypotensie Urineretentie Cardiale geleidingsafwijkingen
	Doxepine	10-30 mg dagelijks	
	Paroxetine	10-50 mg dagelijks	Slaperigheid Seksuele dysfunctie Slapeloosheid
	Sertraline	75-150 mg dagelijks	
	Fluvoxamine	Begin met 25 mg, titreer tot 50-150 mg per dag	Slaperigheid Seksuele dysfunctie Slapeloosheid
	Mirtazapine	7.5-15 mg dagelijks	
Mu-opioïde antagonisten	Naltrexon	12.5-50 mg dagelijks	Misselijkheid, braken Hepatotoxiciteit
Gemengde opioïden	Butorphanol	1-4 mg per dag, intranasale toediening	Slaperigheid
NK-1-remmers	Aprepitant	80 mg dagelijks	Misselijkheid Duizeligheid

primaire inflammatoire huidaandoening dient men adequaat te behandelen met potente topicale corticosteroiden. Bij een infectie van de huid is het natuurlijk zaak om deze infectie te bestrijden. Als de huid gaaf is dan is de jeuk mogelijk veroorzaakt door een atopische constitutie, geneesmiddelallergie, interne, neurologische of psychiatrische aandoening. In overleg met de desbetreffende specialist kunnen deze eventueel eerst aangepakt worden. UVB-lichttherapie kan effectief bij de behandeling van jeuk. Deze tijdsintensieve behandeling geeft immuunsuppressie in de huid, waardoor minder jeukmediatoren worden aangemaakt in de huid. Als topicale middelen en UVB-lichttherapie niet effectief zijn, dan is het zaak de jeuk te behandelen met systemische antiprurigineuze middelen: zo kan men H₁ histamine receptor blokkerende medicijnen gebruiken om de jeuk te bestrijden. De oudere generatie antihistaminica zoals bijvoorbeeld hydroxyzine helpen heel goed tegen de jeuk, met name moet men die inzetten alleen gedurende de nacht aangezien het een centrale werking en bijwerking kan geven in de hersenen waardoor men slaperig wordt. Als er sprake is van een min of meer immunologische jeuk door een Th₂ cel activatie dan kan men een systemische behandeling met prednisolon of ciclosporine overwegen. Alle (nieuwe) dure geneesmiddelen inclusief de JAK-remmers die geregistreerd staan voor de behandeling van atopisch eczeem zijn excellente antiprurigineuze behandelingen. [1] Bij alle vormen van jeuk is het ook mogelijk de jeuk neurologisch centraal in de hersenen aan te pakken door bijvoorbeeld gebruik te maken van systemische antidepressiva zoals bijvoorbeeld in een lagere dosering dan normaal gesproken gebruikt wordt

voor de behandeling van depressie. Bij jeuk op basis van ouderdom (pruritus senilis) wordt het gebruik van gabapentine per os aangeraden. Bij hardnekkige jeuk is het ook mogelijk gebruik te maken van een μ -opioïdantagonist zoals bijvoorbeeld naltrexon. [8] Bij prurigo nodularis moet men de patiënt informeren over een soort verslaving aan het krabben en het jeuk hebben; waarschijnlijk is hierbij de nucleus accumbens, de verslavingskern betrokken. De belangrijkste neurotransmitter bij dit proces is dopamine. Indien men dit wil antagoniseren dan kan men gebruik maken van bijvoorbeeld het antipsychoticum haloperidol. Bij alle vormen van jeukbehandeling is het belangrijk de patiënt goed en begrijpelijk uit te leggen hoe het werkt en zeker als men gebruik maakt van psychiatrische geneesmiddelen. Tenslotte is het goed om bij de behandeling van jeuk te beseffen dat een additionele psychosociale begeleiding absoluut nuttig kan zijn, niet alleen van de patiënt maar ook van de thuis aanwezige familieleden/mantelzorgers.

BEGRIJPEND BEHANDELEN

Bij jeuk is het begrijpen wat er zich allemaal biologisch afspeelt in het lichaam van groot belang. [2] Het neuro-immunologische karakter van jeuk is bepalend voor de keuze van de meest effectieve antiprurigineuze therapie. Hierbij kunnen naast immunologisch actieve met name op het Th₂ immuunsysteem gerichte geneesmiddelen [4] eveneens de meer op het zenuwstelsel gerichte behandelingen ingezet worden. [1-3]

TREFWOORDEN

pruritus - Th2-immuunsysteem – histamine - opioïd/opiaat

LITERATUUR

1. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):17-34. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.078. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648873.
2. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *Physiological Reviews*. 2020;100(3):945-982.
3. Balak DMW, Kemperman PMJH, Thio HB. Chronische jeuk [Chronic itch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; Jan 21;165:D5199. Dutch. PMID: 33651503.
4. Wang F, Kim BS. Itch: A paradigm of neuroimmune crosstalk. *Immunity*. 2020(52):753-766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.008>.
5. Hill RZ, Loud MC, Dubin AE et al. PIEZO1 transduces mechanical itch in mice. *Nature*. 2022;607:104-110. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04860-5>
6. Vogel G. Hot—and cool—research wins Nobel Prize in physiology or medicine. *Science* 2021;4 Oct. doi: 10.1126/science.acx9265.
7. Thio HB, et al. NVDV Richtlijn Chronische jeuk [Chronic pruritus]. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2022;7:18-23. Dutch. Official publication date 30 September 2022.
8. Fowler E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug;123(2):158-165. doi: 10.1016/j.anaai.2019.01.016. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685562.

CORRESPONDENTIEADRES

Hok Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Risicovolle infantiele hemangiomen: indicaties voor behandeling

J. de Wit¹, E.J. Mendels², S.G.M.A. Pasmans³

Infantiele hemangiomen komen in Nederland voor bij 5-10% van de pasgeborenen en worden gekarakteriseerd door abnormale proliferatie van endotheelcellen en een afwijkende vasculaire architectuur. [1] Infantiele hemangiomen hebben een karakteristiek beloop en de diagnose wordt meestal gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Vaak zijn ze onschuldig en volstaat een expectatief beleid. Echter, in het geval van (potentiële) complicaties is bij 5-24% van de kinderen een actieve aanpak nodig om korte- en langetermijnschade te voorkomen. [2-4] Sinds 2008 wordt behandeling met orale bètablokkers toegepast. [5] In dit artikel lichten wij de indicaties voor behandeling van infantiele hemangiomen met deze bètablokkers toe (tabel 1). [6]

ORALE BÈTABLOKKERS

Sinds 2008 zijn orale bètablokkers eerste keus behandeling voor infantiele hemangiomen op basis van indrukwekkende observaties ten aanzien van de werkzaamheid en tolerantie. [5] De sterk lipofiele, niet-selectieve bètablokker propranolol (merknaam Hemangirol) is geregistreerd voor de indicatie infantiël hemangioom. In Nederland wordt ook off-label gebruik gemaakt van de hydrofiele, selectieve bèta 1-blokker atenolol. De voorkeur voor behandeling met één van deze twee orale bètablokkers wisselt per expertisecentrum. In Nederland zijn de expertisecentra voor infantiele hemangiomen gelokaliseerd in het Radboudumc, UMC Utrecht, Amsterdam UMC en Erasmus MC. Wetenschappelijk onderzoek toont geen verschil in effectiviteit van de verschillende bètablokkers op infantiele hemangiomen, maar wel een gunstiger bijwerkingsprofiel van atenolol. [7] Zo passeert atenolol de bloed-hersenbarrière minder door zijn hydrofiele eigenschappen, waardoor wordt gedacht dat het risico op slaapverstoring en cognitieve bijwerkingen zou kunnen afnemen. Tevens is er een verminderd risico op bronchospasmen en hypoglycemie vanwege de selectieve bèta 1-receptor blokkade. Indien er pulmonale bijwerkingen door bronchoconstrictie te verwachten zijn, wordt in de herziene richtlijn Infantiele Hemangiomen (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) het gebruik van atenolol aanbevolen boven propranolol. [8] Daarnaast hoeft atenolol vanwege de langere halfwaardetijd dan propranolol slechts eenmaal daags te worden toegediend. Op dit moment wordt onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten bij kinderen met een infantiël hemangioom die in het verleden zijn behandeld met orale bètablokkers. Het

is belangrijk om aan ouders en/of verzorgers goede uitleg te geven over diagnose, eventuele behandelindicatie en voor- en nadelen van behandeling met orale bètablokkers. Dit is onder andere mogelijk via een illustratieve voorlichtingsfilm of de patiëntenvereniging (Hevas). [9,10]



WERKINGSMECHANISME

Orale bètablokkers verkorten het natuurlijk beloop, dat wil zeggen het tot stilstand brengen van de groei, en beperken het aantal complicaties bij infantiele hemangiomen. Er zijn diverse hypothesen over het werkingsmechanisme, waaronder vasoconstrictie, remming van angiogenese en inductie van apoptose. [11] Vasoconstrictie ontstaat door middel van remming van de stikstofmonoxide-synthese en -afgifte. Daarnaast leiden bètablokkers tot een neerwaartse regulatie van pro-angiogene factoren, zoals groeifactoren (vascular endothelial growth factor [VEGF] en basic fibroblast growth factor [bFGF]) en matrixmetalloproteïnasen (MMP-2 en MMP-9), en tot een remming van de pro-angiogene cascades (extracellular signal-related kinases [ERK]/mitogen-activated protein kinases [MAPK]-cascade), waardoor de angiogenese wordt onderdrukt. Tenslotte induceren bètablokkers apoptose via Src en MAPK.

TOPICALE BÈTABLOKKERS

Topicale bètablokkers (off-label) zijn effectief gebleken bij de behandeling van oppervlakkige infantiele hemangiomen, waarbij timolol potenter is dan propranolol. Gebruik is enkel

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² (Kinder)dermatoloog, Centrum voor Kinderdermatologie/Centrum voor Zeldzame Huidziekten, afdeling Dermatologie – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

³ (Kinder)dermatoloog/immunoloog, hoogleraar Kinderdermatologie, Centrum voor Kinderdermatologie/Centrum voor Zeldzame Huidziekten, afdeling Dermatologie – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Namens de Werkgroep Vasculaire Afwijkingen Rotterdam (WEVAR).

Tabel 1. Behandelindicaties van infantiele hemangiomen

Behandelindicatie	Locatie/ type	Risico
1. Levensbedreigende infantiele hemangiomen	In/ rond de luchtwegen (sub-/supraglottisch, nasaal)	- Obstructie - Ademhalingsmoeilijkheden
	Hepatisch	Leverfunctiestoornissen
	Volumineus	- Hartinsufficiëntie - Hypothyreoïdie
2. Functiebedreigende infantiele hemangiomen	Periocular/ intraorbitaal	Visusproblematiek (lui oog, slechtiendheid, hangend ooglid, uitpuilend oog)
	Lippen/ rond de mond	Functiebeperking eten/ drinken
	Volumineus	- Problemen motorische ontwikkeling - Hypothyreoïdie
3. Ulceratieve infantiele hemangiomen	Gehele lichaam ((onder)lip, hoofd-halsgebied, luiergebied)	Pijn, bloedingen, littekens, overige restafwijkingen
	Groot oppervlakkig	
4. Infantiele hemangiomen met (grote) kans op deformaties/ littekens	Gelaat (neus, lippen, oor, oog, glabella)	Latere deformatie/littekens
	Perianaal/ genitaal	
	Mammair (meisjes)	
	Grote kans op restafwijkingen	

effectief bij oppervlakkige infantiele hemangiomen die niet of nauwelijks boven het niveau van de huid uitkomen (<1-2mm hoogte) en geen diepe component hebben. Door onvoldoende diepe penetratie van topicale bètablokkers in het infantiel hemangioom wordt een eventueel diepe component namelijk niet geremd. Transcutane resorptie van topicale bètablokkers kan leiden tot systemische (neven)effecten, voornamelijk bij ulceratieve grote oppervlakkige infantiele hemangiomen.

BEHANDELINDICATIES VAN INFANTIELE HEMANGIOMEN

1. Levensbedreigende infantiele hemangiomen

De eerste behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer zij een vitale beperking (kunnen) geven. Zo kunnen infantiele hemangiomen bij de neus de ademweg bedreigen. Luchtwegbetrokkenheid van subglottische infantiele hemangiomen, vaak geassocieerd met 'segmentale' infantiele hemangiomen in het baardgebied, kunnen leiden tot een levensbedreigende luchtwegobstructie. Kinderen met meerdere cutane infantiele hemangiomen (gedefinieerd als ≥ 10) onder de leeftijd van 6 maanden hebben een verhoogd risico op klinisch relevante lever- en viscerale infantiele hemangiomen en moeten dan ook worden gescreend door middel van echografie van het abdomen. In het geval van ≥ 5 cutane infantiele hemangiomen onder de leeftijd van 6 maanden wordt geadviseerd om contact op te nemen met een expertisecentrum om te overleggen of een echografie van het abdomen zinvol is. In zeldzame gevallen zijn multifocale intrahepatische infantiele hemangiomen en/of volumineuze infantiele hemangiomen elders in het lichaam de oorzaak van high output hartfalen en/of schildklierdysfunctie. Op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek kan worden overwogen een patiënt te verwijzen naar Kindergeeskunde van het behandelend centrum om een eventuele cardiale insufficiëntie te beoordelen. Tevens dient zo vroeg mogelijk een TSH-screening te worden verricht vanwege het risico op een consumptieve hypothyreoïdie. [6,12]

2. Functiebedreigende infantiele hemangiomen

De tweede behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer zij een functiebeperking (kunnen) geven. Zo kunnen peri-oculaire en intraorbitale infantiele hemangiomen de visus bedreigen en de oorzaak zijn van amblyopie, astigmatisme of strabisme (figuur 1). Infantiele hemangiomen op de lip of rondom de mond kunnen van invloed zijn op de inname van voeding, al dan niet door ulceratie. Volumineuze infantiele hemangiomen in de nek kunnen invloed hebben op de nekmobiliteit.

3. Ulceratieve infantiele hemangiomen

De derde behandelindicatie is ulceratie van een infantiel hemangioom of een verhoogd risico hierop (figuur 2).

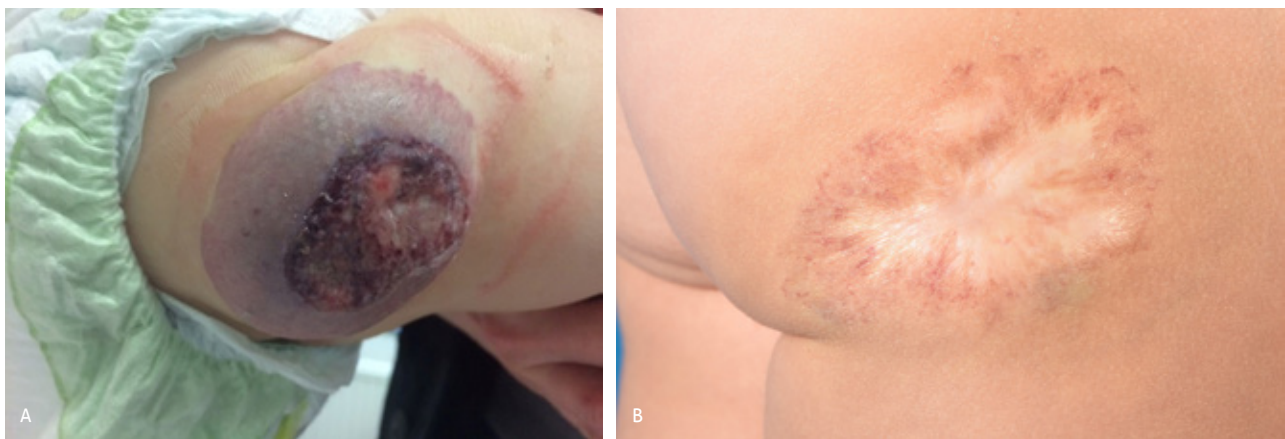


Figuur 1. Casus functiebedreigend infantiel hemangioom.

Diep infantiel hemangioom bovenooglid rechts met intraorbitale doorgroei.

Foto A vóór behandeling met orale bètablokker (maart 2022).

Foto B tijdens behandeling met orale bètablokker (september 2022).



Figuur 2. Casus geulcereerd infantiël hemangioom. Gemengd infantiël hemangioom bil/bovenbeen rechts met ulceratie.
Foto A vóór behandeling met orale bètablokker (januari 2018). Foto B na behandeling met orale bètablokker (oktober 2020).

Ulceratie is de meest voorkomende complicatie en wordt gezien in ongeveer 10% van alle infantiele hemangiomen. Locaties gevoelig voor ulceratie zijn de onderlip, de hals en de anogenitale regio. Grote, 'segmentale', oppervlakkige infantiele hemangiomen zijn gevoeliger voor ulceratie dan kleine, focale of diepe infantiele hemangiomen. Ulceratie treedt op bij een gemiddelde leeftijd van vier maanden, veelal in de proliferatiefase, en kan aanleiding geven tot infectie en zelden bloedingen. Pijn is meestal de belangrijkste klacht. (Dreigende) ulceratie wordt niet enkel gekarakteriseerd door een wond, maar wordt ook gekenmerkt door voorstadia hiervan, bestaande uit een wit/grijsverkleuring, erosie, schilfering of korstvorming. Een kind met een ulceratief hemangioom of een dreigende ulceratie dient met spoed verwezen te worden naar een expertisecentrum en dienen binnen twee dagen te worden beoordeeld voor behandeling met orale bètablokkers, pijnbestrijding en wondzorg.

4. Infantiele hemangiomen met (grote) kans op deformaties/ littekens

De laatste behandelindicatie van infantiele hemangiomen is wanneer er grote kans is op deformatie of littekenvorming. Deformatie kan het gevolg zijn van enerzijds grote infantiele hemangiomen of als zij gelokaliseerd zijn ter plaatse van de mammae bij meisjes of centraal in het gelaat, in het bijzonder ter plaatse van de neus, lippen, het voorhoofd, de wangen en oren. Van infantiele hemangiomen op de neus en lip is bekend dat regressie traag en vaak onvolledig kan zijn. Infantiele hemangiomen van het parotis-gebied zijn vaak groot en hebben de neiging om langzamer in regressie te gaan. Als kinderen verwezen zijn voor behandeling van hun infantiël hemangioom, blijkt dat er na involutie in meer dan de helft van de gevallen een cosmetisch storende restafwijking overblijft. [13,14]

CONCLUSIE

Ondanks het feit dat infantiele hemangiomen meestal een gunstig beloop kennen, zijn er indicaties die behandeling met orale bètablokkers vereisen. De herziene richtlijn Infantiele Hemangiomen (NVDV) adviseert deze behandeling in over-

leg met of in een expertisecentrum te starten. Behandeling dient zo vroeg mogelijk te starten, in ieder geval binnen twee weken nadat een patiënt wordt verwezen. Follow-up na start van orale en topische bètablokkers wisselt per expertisecentrum en dient in overleg met het gecontacteerde centrum plaats te vinden. Bij enkel een (potentieel) cosmetisch storend infantiël hemangioom, waarbij niet aan de absolute behandelindicaties wordt voldaan, adviseert de richtlijn dat men beter kan afzien van behandelen. Een behandeling met bètablokkers is namelijk alleen te rechtvaardigen bij een levensbedreigende situatie of in geval van risico op ernstige gevolgen, indien behandeling uitblijft. De mogelijkheid om eventuele cosmetisch storende restafwijkingen te voorkomen, biedt onvoldoende grond om behandeling als eerste keuze aan te bevelen. Dit geldt vooral omdat nog niet bekend is wat de langetermijneffecten zijn van behandeling met bètablokkers bij kinderen met een infantiël hemangioom, die verder een blanco voorgeschiedenis hebben. Toch vragen ouders en/of verzorgers steeds vaker om behandeling van esthetisch storende infantiele hemangiomen bij hun kind. Het is derhalve belangrijk het natuurlijk beloop, de verschillende vormen van en de kans op een restafwijking, en de voor- en nadelen van de behandeling goed te bespreken om tot een uiteindelijke gezamenlijke keuze tot wel of niet behandelen te komen. Daarnaast is het essentieel de absolute behandelindicaties te kennen om schade op korte- en lange termijn te voorkomen. Bij twijfel of er een behandelindicatie is of voor behandeling zelf kan overlegd en/of verwezen worden naar één van de landelijke expertisecentra.

TREFWOORDEN

infantiël hemangioom - vasculaire tumor - bètablokkers - therapie - kind

KEYWORDS

infantile hemangioma - vascular tumor - beta-blockers - therapy - infant

LITERATUUR

1. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(2):156-62.
2. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
3. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855-65.
4. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
5. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.
6. Hevas. Consensusdocument voor de behandeling van infantiele hemangiomen. 2017.
7. Pattanshetti SA, Mahalmani VM, Sarma P, Kaur H, Ali MM, Malik MA, et al. Oral atenolol versus propranolol in the treatment of infantile hemangioma: A systematic review and meta-analysis. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2022;27(3):279-86.
8. Çiftçi Z, van der Vleuten CJM. Richtlijn Infantiele hemangiomen (samenvatting). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;4:31-35.
9. Infantiel hemangiomeen (aardbeievlek). <https://www.youtube.com/watch?v=V5BJqp3SrOo>. 2022.
10. Hevas. <https://www.hevas.eu/>.
11. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269-74.
12. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr*. 2016;178:24-33 e2.
13. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1239-43.
14. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1643-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Jill de Wit

E-mail: j.dewit.1@erasmusmc.nl



Kleurrijke dermatologie

C.L.M. van Hees

Huidskleur is relevant in de dermatologie. Daarbij blijft het vinden van de juiste terminologie zonder waardeoordeel voor huidskleur een uitdaging. Mensen met een donkere huid zijn ondervertegenwoordigd in ons onderwijs, onze leerboeken en onze foto databases. De parameter erytheem kan leiden tot een lagere score van SCORAD, EASI of PASI doordat deze niet goed in te schatten is. Dit leidt tot vertraagde diagnose en (onder) behandeling. Pigmentverschuivingen komen frequent voor en vormen een belangrijke hulpvraag.

Zo'n 60% van de huidige wereldbevolking leeft in Azië, waarbij China met 1,4 miljard (19%) koploper is maar haar piek bereikt heeft, en India al in 2023 het grootste aantal inwoners zal hebben. [1] Afrika is het snelst groeiende continent: het aantal inwoners van 1,4 miljard zal tegen het einde van deze eeuw verdriedubbeld zijn naar 40% van de wereldbevolking. Acht van de 10 wereldburgers komt dan uit Afrika of Azië. In Nederland heeft ruim 25% van de mensen een migratieachtergrond [2], met vaak een donkere huid. De verwachting van het CBS is dat dit percentage in 2070 42% zal zijn, vergelijkbaar met de huidige situatie in de Verenigde Staten (40%). In de Nederlandse grote steden heeft meer dan de helft van de bevolking een migratieachtergrond.

Sinds de opkomst van de *Black Lives Matter* beweging is in de Verenigde Staten veel gepubliceerd over de ongelijkheid in geneeskundige en dermatologische zorg van mensen van kleur. Het beeld dat opdoemt uit onze dermatologische leerboeken en bij het zoeken naar huidaandoeningen op internet is enorm scheef: 80% van de huidaandoeningen wordt geportretteerd op een lichte of witte huid. [3] Ook zijn mensen met een donkere huid ondervertegenwoordigd in klinische trials.

De focus op de lichte of witte huid vertaalt zich in de systematiek van diagnostiek die wij nu dagelijks gebruiken. De diversiteit van huidskleur wordt met deze systematiek tekortgedaan. Zo werd de Fitzpatrick classificatie aanvankelijk ontwikkeld om de startdosis UVA voor PUVA-behandelingen te bepalen, bij mensen met een licht gepigmenteerde huid die werden ingedeeld in fototype I t/m IV. Fototype V was de categorie voor alle mensen met een donker gepigmenteerde huid. Later is fototype V onderverdeeld in IV t/m VI en wordt vrij algemeen van huidtype in plaats van fototype gesproken waarbij hier een inschatting gemaakt wordt naar fenotype en niet op basis van de reactie op UV. Met name de groep die in huidtype IV en V valt is erg divers en de indeling zegt weinig over bijvoorbeeld de reactie van de huid op trauma, inflammatie of chirurgische ingrepen. Andere classificaties, zoals Roberts skin type classification scale, waarin naast het fototype ook de neiging tot hyperpigmentatie, photoaging en littekenvorming wordt meegenomen zijn hiervoor geschikter. [4]



Figuur 1. Lichen planus: livide/ bruine polygonale papels op de handrug en pols.

Erytheem is een van de parameters van ziekteactiviteit scores zoals SCORAD, EASI en PASI en ook hier vind je als illustratie voor de scores vooral lichte huidtypes. Omdat erytheem bij een sterk gepigmenteerde huid minder goed zichtbaar is dan bij een licht gepigmenteerde huid kunnen deze scores afwijken en een onderschatting van ziekteactiviteit of ernst geven.

TERMINOLOGIE

Het vinden van de juiste terminologie voor het beschrijven van de huidskleur, onderwijl wegblijvend van discriminerende of racistische connotaties, blijft een uitdaging en is steeds aan verandering onderhevig. [5,6] In de VS wordt de overkoepelende term *Skin of color* gebruikt, gedefinieerd als populaties die niet behoren tot de *non-Hispanic White*. Iemand kan zich identificeren als *Black/African*, *Asian/Pacific Islander*, *Indigenous Australian*, *Middle Eastern*, en vele andere mogelijke variaties. [6] Huid van kleur en de termen zwart en wit worden in navolging van de VS ook in Nederland gebruikt, naast lichte of donkere huid. Op iedere indeling valt iets aan te merken. Heeft niet iedere huid een zekere kleur? Zwart heeft in uitdrukkingen vaak een negatieve connotatie, wit een positieve. En hoe noem je dan alles daar tussenin? Persoonlijk

Dermatoloog Erasmus MC, Rotterdam

gebruik ik meestal de, ook niet ideale, termen licht en donker gepigmenteerde huid, bij het citeren van anderen gebruik ik de termen die zij gebruiken.

VERSCHILLEN

Structurele en fysiologische verschillen in de grootte van fibroblasten, de distributie van melanosomen, hoeveelheid melanine, dermo-epidermale junctie en de dermis kunnen leiden tot verschillen in huidaandoeningen onder populaties, waarbij verschillen ook optreden binnen populaties die van dezelfde etnische of socio-culturele achtergrond zijn, of die zichzelf hetzelfde identificeren. Een combinatie van deze en genetische factoren speelt mogelijk een rol. Er is nog steeds weinig onderzoek op dit gebied en genetische studies van populaties met huid van kleur zijn consistent kleiner. [7] Ook de klinische presentatie kan verschillen. [8] Zo kan erytheem niet rood maar rood/bruin, bruin, livide/paars, grijs of zwart zijn in een huid van kleur; er is dan sprake van postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH). Zie figuur 1. Seborrhoisch eczeem kan gehypopigmenteerd zijn in plaats van erythema-teus (figuur 2). Als je twijfelt of je kleurverandering ziet, helpt het om wat langer te kijken, de patiënt te vragen of de kleur veranderd is en hoe, en om te palperen. Daarnaast kunnen efflorescenties verschillen. Atopisch eczeem en pityriasis rosea presenteren zich vaak als papuleuze aandoeningen en niet als erythemato-squameuze. Bij eczeem staat lichenificatie vaak op de voorgrond (figuur 3,4). Bij veel inflammatoire huidaandoeningen spelen pigmentverschuiving een rol. Hiervan is acne een goed voorbeeld.



Figuur 2. Seborrhoisch eczeem met vettige gele squamae op typische voorkeurslokalisaties. Er is geen erytheem zichtbaar, wel hypopigmentatie.

ACNE

Acne is een belangrijke reden voor bezoek aan de dermatoloog voor mensen met alle huidtypes. [9] Gehyperpigmenteerde acne lesies en maculae komen vaker voor naarmate de huid sterker gepigmenteerd is en behandeling van de hyperpig-



Figuur 3. 3a: Papuleus atopisch eczeem waarbij als je wat langer kijkt enig erytheem zichtbaar is. 3b: Papuleus atopisch eczeem waarbij erytheem zichtbaar is. 3c: Papuleus atopisch eczeem met lichenificatie. 3d: Papuleus atopisch eczeem en lip-lik eczeem; de schijnbare PIH is in feite voornamelijk per-inflammatoire hyperpigmentatie, en dus actief eczeem.



Figuur 4. Lichen simplex bij atopie door het regelmatig over elkaar wrijven van de rechterenkel en de linkervoetrug. Atopisch eczeem uit zich bij een donker gepigmenteerde huid vaker met xerosis cutis, lichenificatie, periorbitale hyperpigmentatie en prurigo nodularis.

mentatie kan de belangrijkste hulpvraag zijn. [10] Bij de beoordeling en behandeling van acne bij mensen met een donkere huid zijn er specifieke punten van aandacht. Anamnestic is het zinvol om behalve naar de wijze van huidverzorging en make-up (gebruik olie en vette zalven, make-up, ruw scrubben om vlekken weg te krijgen) ook naar de haarverzorging te vragen. Haarolie of haarvet dat bij krullend haar vaak gebruikt wordt, kan aan de haargrens bijvoorbeeld pommade acne veroorzaken. Irriterende vrij beschikbare anti-acne middelen kunnen PIH verergeren. Vraag naar gebruik van blekende middelen voor de vlekken als cosmetisch of verzorgingsproduct. Middelen die hydrochinon bevatten kunnen een contacteczeem veroorzaken en vooral bij hogere concentraties exogene ochronose en confetti-achtige depigmentatie. Illegale bleekmiddelen [11] bevatten naast hogere doseringen hydrochinon (>2%) vaak ook sterke tot zeer sterke corticosteroiden die onder andere tot atrofie, teleangiëctasieën, infecties en acne kunnen leiden.

Pathogenetisch wordt bij acne als eerste stap vaak folliculaire hyperkeratose beschreven en daarna pas inflammatie. In de vroegste fase, vóór de hyperproliferatie, is echter 'subklinische' inflammatie aanwezig die zichtbaar kan zijn als een donkere verkleuring, ook wel als hyperchromia beschreven. [12] Ook kan schijnbare postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) in feite nog actieve of subklinische ontsteking zijn, en dus deels gebaseerd zijn op erytheem (*per-inflammatoire* hyperpigmentatie) in plaats van PIH, wat kan leiden tot onderbehandeling (figuur 5).

Bij de behandeling is het raadzaam je zowel op de actieve acne als op de hyperpigmentatie te richten. Retinoiden hebben een anti-acne effect door reductie van keratinocyt proliferatie, normaliseren van folliculaire differentiatie en anti-inflammatoire effecten. Daarnaast remmen ze de overdracht van melanosomen naar keratinocyten en verhogen epidermale turnover waarmee de hyperpigmentatie behandeld wordt. Een recente review over het effect van topicale retinoiden op acne en PIH laat zien dat zowel monotherapie met topicale retinoiden als combinatietherapie met bijvoorbeeld azelainezuur of clinda-

mycine/benzoylperoxide effectief is. [13] Start met een lage concentratie retinoïd en voorkom irritatie die de hyperpigmentatie kan verergeren.

Postinflammatoire hyperpigmentatie heeft een significant grotere invloed op kwaliteit van leven in populaties met een donker gepigmenteerde huid vergeleken met een licht gepigmenteerde huid. [14] Voorkom PIH en littekens door acne vroeg te behandelen en stap laagdrempelig over op systemische therapie. Adviseer zonbescherming om PIH te voorkomen.



Figuur 5. 5a: Acne vulgaris met actieve papulopustels en per- en postinflammatoire hyperpigmentatie. 5b: Acne excoriée met vooral postinflammatoire hyperpigmentatie.

CONCLUSIE

Erytheem is minder of nauwelijks zichtbaar en kan rood/bruin, bruin, livide/paars, grijs of zwart zijn in een huid van kleur. Het niet herkennen van deze per-inflammatoire hyperpigmentatie leidt tot onderschatting van ziekteactiviteit, onderbehandeling en grotere kans op PIH en littekenvorming, allemaal factoren die een hoge ziektelast veroorzaken. Behandel inflammatie dus vroeg en behandel lang door. Als je twijfelt of je kleurverandering ziet, vraag dan aan de patiënt of en hoe de huid van kleur veranderd is en kijk bij een donker gepigmenteerde huid net iets langer naar inflammatoire, gehypopigmenteerde of gehyperpigmenteerde afwijkingen, je gaat erytheem en andere kleurverschillen dan duidelijker zien.

Huidskleur is relevant in de dermatologie. In onderwijs, publicaties en op internet zijn huidaandoeningen bij patiënten met een donkere huid sterk ondervertegenwoordigd. Wat helpt: zelf consequent foto's van patiënten met diverse huidkleuren gebruiken bij voorlichting en onderwijs.

LITERATUUR

1. <https://ourworldindata.org/world-population-update-2022>
2. <https://www.cbs.nl/nl-nl/longread/statistische-trends/2021/kernprognose-2021-2070-bevolkingsgroei-trekt-weer-aan>
3. Kamath P, Sundaram N, Morillo-Hernandez C, Barry F, James AJ. Visual racism in internet searches and dermatology textbooks. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Nov;85(5):1348-1349.
4. Roberts WE. The Roberts Skin Type Classification System. *J Drugs Dermatol*. 2008 May;7(5):452-6.
5. Menke HE, Neumann HAM. Etnische dermatologie, een nieuwe uitdaging. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2006(16);2:82.
6. Zeegelaar J, Cairo I, Wintzen M, Wolkerstorfer A, Bekkenk M, de Vries H. Huid van kleur in de Nederlandse dermatologische praktijk. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2021(31);5:4-8.
7. Brown-Korsah J, McKenzie S, Omar D, Syder N, Elbuluk N, Taylor S. Variations in genetics, biology, and phenotype of cutaneous disorders in skin of color. Part I: Genetic, biological, and structural differences in skin of color: *So190-9622(22)02243-5* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.1193>.
8. McKenzie S, Brown-Korsah J, Syder N, Omar D, Taylor S, Elbuluk N. Variations in genetics, biology, and phenotype of cutaneous disorders in skin of color. Part II: Differences in clinical presentation and disparities in cutaneous disorders in skin of color. *So190-9622(22)02242-3* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.067>.
9. Chua-Ty G, Goh CL, Koh SL. Pattern of skin diseases at the National Skin Centre (Singapore) from 1989–1990. *Int J Dermatol*. 1992;31(8):555–9.
10. Taylor SC, Cook-Bolden F, Rahman Z, Strachan D. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2)(Supp 2):S98-106.
11. Voedsel en Waren Autoriteit factsheet 2009: <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/consumentenartikelen/non-food/cosmetica/cosmetica-hydrochinon-corticosteroiden-en-kwikverbindingen>
12. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003 Jul;121(1):20-7.
13. Calender V, Baldwin H, Cook-Bolden F, Alexis A, Stein Gold L, Guenin E. Effects of topical retinoids on acne and post-inflammatory hyperpigmentation in patients with skin of color: A clinical review and implications for practice. *Am Journal of Clinical Dermatology* (2022) 23:69.
14. Maymone MBC, Neamah HH, Wiry SA, Patzelt NM, Secemsky EA, Zancanaro PQ, Vashi NA. The impact of skin hyperpigmentation and hyperchromia on quality of life: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):775-778.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl



Hidradenitis suppurativa: het dak er af!

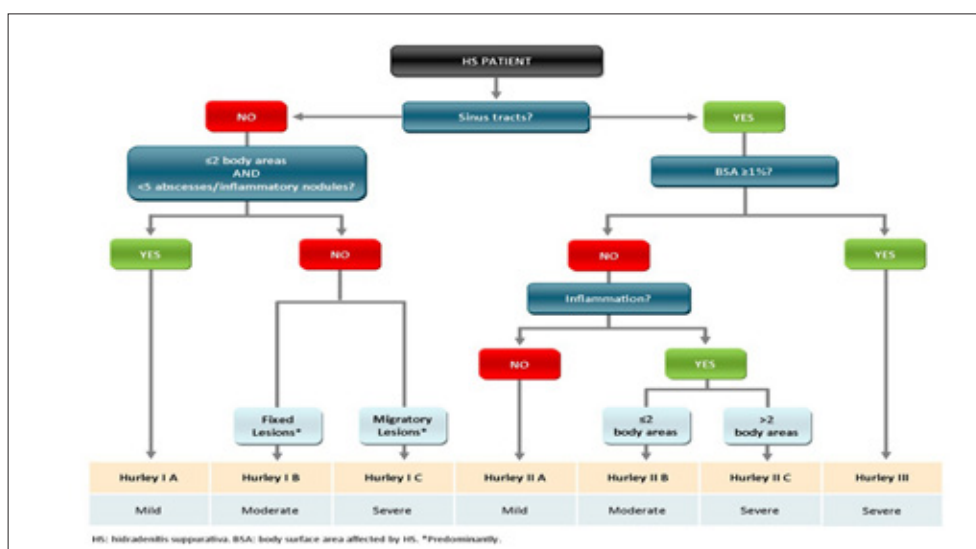
H.H. van der Zee¹, E.P. Prens¹, A.R.J.V. Vossen², K.R. van Straalen³, P. Aarts⁴, K. Dudink⁵, A. van Huijstee⁵, J. Reeves⁶

De behandeling van hidradenitis suppurativa blijft lastig en bestaat meestal uit anti-inflammatoire therapie en/of chirurgie. De refined Hurley classificatie is gemaakt om de arts te helpen de juiste keuze hierin te maken. Bij duidelijke tekenen van actieve ontsteking dient in de eerste plaats anti-inflammatoir behandeld te worden. Bij persisterende ontstekingen, tunnels en littekens is de behandeling hiernaast chirurgie, zoals deroofing en excisie.

Hidradenitis suppurativa (HS) wordt beschouwd als een chronische of recidiverende auto-inflammatoire aandoening van de haarfollikels. [1] Er ontstaan abscessen, nodi, tunnels en littekens in voornamelijk de oksels, liezen en billen. HS is geen zeldzame ziekte. De prevalentie wordt geschat op 1% van de bevolking in de westerse wereld waarbij vrouwen 3 maal vaker zijn aangedaan. [2] Eerst ontstaat occlusie van de haarfollikel gevolgd door dilatatie en ruptuur. Dit laatste zorgt voor de ontstekingsreactie. Roken en overgewicht zijn bekende risicofactoren. De ziekte heeft een ernstige invloed op de kwaliteit van leven. Van oudsher kan de ziekte t.a.v. ernst worden ingedeeld volgens de Hurley kwalificatie. Hurley 1 is

de meest voorkomende vorm van HS (80%) en wordt gekenmerkt door recidiverende nodi en abscessen zonder tunnel- of ernstige littekenvorming. Hurley 2 vormt 15% van de patiënten en hierbij ontstaat tunnel- en littekenvorming, echter zijn de afwijkingen afgrensbbaar. [2] Bij Hurley stadium 3 (5%) zijn hele locaties aangedaan met communicerende tunnels. [2] De Hurley classificatie is echter vrij statisch en mate van ontsteking wordt niet meegewogen.

De behandeling van HS is lastig en voor veel behandeling is een lage graad van evidence. [2] De meeste medicamenteuze behandelingen zijn anti inflammatoire antibiotica zoals 3



Figuur 1. Schema refined Hurley classificatie

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam
- ² Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam
- ³ Post doc Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam
- ⁴ Student Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam.
- ⁵ PhD student Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam
- ⁶ Nurse practitioner Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam



Figuur 2. Schema behandelplan volgens refined Hurley classificatie

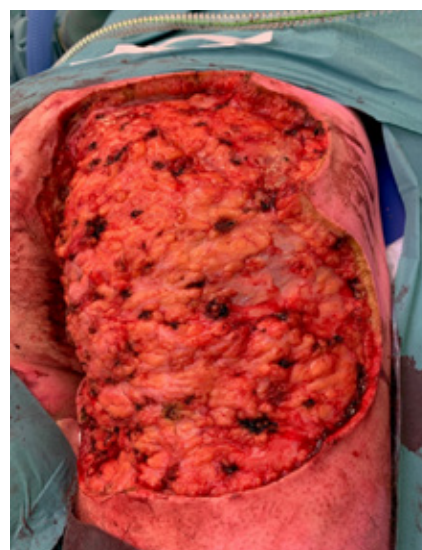
maanden tetracycline en anti TNF biologics waarvan alleen adalimumab geregistreerd is voor HS. [2] Chirurgie neemt echter ook een belangrijke plaats in bij de behandeling van HS. De refined Hurley classificatie is specifiek ontworpen om artsen te helpen een keuze te maken wanneer anti inflammatoir te behandelen, wanneer operatief en wanneer deze te combineren. [3] De refined Hurley classificatie neemt de mate van inflammatie en onomkeerbare tunnelvorming mee in de besluitvorming. Twee refined Hurley stadia zijn met name hierin van belang. Bij Hurley 1c staan inflammatoire recidiverende nodi en abcessen, die vaak op verschillende plaatsen komen en gaan, op de voorgrond. Bij deze vorm van HS staat anti inflammatoire behandeling op de voorgrond en is chirurgie (behalve incisie en drainage van abcessen voor acute

pijnverlichting) meestal niet nodig. Aan de andere kant van het spectrum is bij Hurley 2A weinig tot geen inflammatie en staan droge tunnels en verlittekening op de voorgrond. Bij Hurley 2A is er geen reden tot anti inflammatoire therapie en staat chirurgie op de voorgrond. Bij de andere stadia wordt geadviseerd anti-inflammatoire therapie te combineren met chirurgie. Anti-inflammatoire therapie gaat dan vooraf aan de chirurgie om het te behandelen gebied te verkleinen. Het is aangetoond dat adalimumab veilig voortgezet kan worden tijdens HS-chirurgie. [4]

HS-chirurgie kan bestaan uit deroofing of excisie 'en bloc' van tunnels of een gehele anatomische regio. Deroofing is bij uitstek geschikt voor behandeling van abcessen of enkele



Figuur 3. Hurley 3 op billen 26 jarige man na voorbehandeling adalimumab 1x week 40 mg en clindamycine 2dd300mg + rifampicine 1dd 600 mg



Figuur 4. Excisiegebied met tunnels op de rechterbil



Figuur 5. Splitskin grafting na 4 weken



Figuur 5. Uiteindelijk resultaat na 1 jaar (2 x excisie en 2x split skin grafting)

tunnels en kan worden uitgevoerd onder lokale anesthesie. [5] Bij deroofing wordt de afwijking gepalpeerd en gesondeerd met een sonde zodat de hele laesie kan worden behandeld wat waarschijnlijk de kans op recidief vermindert. Vervolgens wordt elektrochirurgisch of met een schaar het gehele dak van de laesie verwijderd. De bodem kan bij gezonde epithelisatie, zonder resterend inflammatoir weefsel, blijven staan maar wordt anders ook verwijderd. De wond geneest vervolgens per secundum. Excisie is meer geschikt voor uitgebreidere afwijkingen met communicerende tunnels. Via elektrochirurgie wordt de gehele afwijking geëxcideerd. Een vaste marge tot de rand van de afwijking wordt niet gehanteerd maar is meestal 5 tot 10mm. Kleinere excisies met name in de oksels kunnen onder lokale verdoving plaatsvinden, grotere excisies vinden doorgaans plaats onder algehele anesthesie of sedatie. Patiënten met hidradenitis hebben door zeer pijnlijke incisie en drainage ingrepen op de SEH of huisarts traumatische ervaringen opgedaan waardoor er vaak grote weerstand is tegen operatief ingrijpen. Bij uitgebreide perianale tunnelvorming wordt geadviseerd middels een MRI betrokkenheid van de sfincter of intra-anaal uitmondende fistels, uit te sluiten dan wel aan te tonen. Samenwerking met een anorectaal

chirurg is hierbij aan te raden. De wonden kunnen per secundum genezen maar bij grote defecten kan latere bedekking met een spit skingraft overwogen worden om de wondgenezing te bespoedigen en de kans op contracturen te verkleinen.

LITERATUUR

1. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:18.
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:619-44.
3. Horváth B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJ, Boer J, Mekkes JR, Prens EP, van der Zee HH. Hurley staging refined: A proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:412-413.
4. Bechara FG, Podda M, Prens EP, Horváth B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Alavi A, Szepietowski JC, Kirby J, Geng Z, Jean C, Jemec GBE, Zouboulis CC. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156:1001-1009.
5. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:475-80.

TREFWOORDEN

acne inversa – behandeling – operatie - deroofing

KEYWORDS

acne inversa – treatment – surgery - deroofing

CORRESPONDENTIEADRES

Hessel van der Zee

E-mail: h.vanderzee@erasmusmc.nl



Punch grafts bij ulcera

J. Krom¹, C. van Montfrans²

Wekelijks presenteren zich op ons spreekuur nieuwe patiënten met chronische ulcera. Het merendeel van deze patiënten is kwetsbaar, heeft pijn, is verminderd mobiel en ervaart een gebrek aan slaap en eetlust. Na vaststelling van de oorzaak en stagnerende factoren, kan een gerichte behandeling worden gestart. In dit artikel breken wij een lans voor de toepassing van punchgrafts als onderdeel van de wondbehandeling. Hierbij worden kleine huidtransplantaten onder lokale anesthesie afgenomen als wondbedekking. De punchgraft procedure is eenvoudig uitvoerbaar, goedkoop en minimaal invasief. Met deze poliklinische en makkelijk planbare behandeling kan deze vaak kwetsbare patiëntengroep snel uit hun negatieve spiraal komen.

CASUS

Een 83-jarige man bezoekt de polikliniek dermatologie met een sinds maanden bestaand zeer pijnlijk ulcus op het rechter onderbeen. Hij had zich gestoten en daarna genas zijn wond niet. Integendeel, hij is nagenoeg volledig immobiel, slaapt nauwelijks en voelt zich toenemend wanhopig. Zijn voorgeschiedenis vermeldt nierfunctiestoornissen, een hartinfarct en hypertensie, waarvoor hij o.a. bloedverdunner (clopidogrel) en β -blokker (bisoprolol) gebruikt. Patiënt slaapt met zijn been over de rand van het bed en geeft NRS-pijnscores van 10 aan. Hij geeft zelfs aan dat de levenslust soms verdwenen is. Bij lichamelijk onderzoek zien wij op de laterale zijde van het rechter onderbeen een grillig gevormd riekend ulcus van 17x10cm zonder ondermijning van wondranden met 40% necrose, 30% geel beslag en 30% rood granulerend wondbed. Aanvullend onderzoek toonde geen afwijkingen (duplex: niet afwijkend; aanwezigheid perifere arteriële pulsaties). Op basis van het klinisch beeld stellen wij de diagnose ulcus van Martorell. Na opname voor lokaal chirurgisch debridement

onder block anesthesie van de n. poplitea en het daaropvolgend plaatsen van punch grafts was de pijn direct postoperatief onder controle en kon patiënt 's nachts weer slapen.

INTRODUCTIE

Bij autologe huidtransplantatie wordt huid naar een andere locatie op het lichaam verplaatst. Deze techniek werd zo'n 2500-3000 jaar geleden voor het eerst in India uitgevoerd. Een van de daar destijds geldende straffen was het amputeren van de neus, waarbij een huidtransplantaat werd gebruikt om de neus te reconstrueren. In de jaren daarop volgden andere vormen van huidtransplantatie. Zo voerde de Zwitserse chirurg Reverdin in 1869 als eerste de 'pinch graft' uit. Enkele jaren later volgde de introductie van de 'split skin graft' en de 'full thickness graft'.

KWETSBAARHEID

Wekelijks zien wij op ons wondensprekuren nieuwe patiënten met chronische ulcera van het been. Drieëntachtig procent



Afbeelding 1 - Ulcus van Martorell



¹ Aios dermatologie, Erasmus MC

² Dermatoloog, Erasmus MC

van deze groep blijkt kwetsbaar bij afname van de vragenlijst 'Groninger frailty scale of the G8'. [1] Het merendeel van onze patiënten heeft pijn, is verminderd mobiel en ervaart een gebrek aan slaap en eetlust. Albuminedaling kan optreden door onvoldoende intake en eiwitlekage en anemie kan ontstaan door de chronische ontsteking of bloedingen uit het ulcus. Het is zaak deze negatieve spiraal zo spoedig mogelijk te doorbreken, zodat de patiënten weer kunnen werken aan (functie)herstel en hun kwaliteit van leven.

Voor een adequate behandeling van een ulcus is het achterhalen van de onderliggende oorzaak/diagnose en de stagnerende factoren van essentieel belang. Hoe sneller dit wordt gedaan, hoe sneller het ulcus geneest en hoe lager de kosten. [2] Zo dient een oppervlakkige veneuze insufficiëntie of een pyoderma gangrenosum zo snel mogelijk behandeld te worden met respectievelijk een thermale ablatie/schuimsclerose en immunosuppressieve therapie.

Stagnerende factoren kunnen onderverdeeld worden in: 1. factoren in het ulcus (o.a. necrose), 2. factoren rondom het ulcus (o.a. oedeem of slechte vascularisatie), 3. systemische factoren (o.a. medicatie zoals prednison, voedingstoestand, anemie, roken, obesitas en immobiliteit) en 4. externe factoren (o.a. ontoereikende wondzorg of onhygiënische thuissituatie). Daarnaast dient er aandacht te zijn voor behandeling van de pijn, adequaat debridement en wondbedekking, compressietherapie bij oedeem, op indicatie medicamenteuze behandeling en paramedische behandeling zoals een adequaat dieet, fysiotherapie en psychologische ondersteuning.

PUNCH GRAFTS

Autologe huidtransplantaties kunnen bestaan uit full thickness grafts, split skin grafts en punch grafts. Deze punch grafts kunnen voor zowel grote als kleine ulcera gebruikt worden (zeker tot 15 cm diameter). Het plaatsen van punch grafts is eenvoudig uitvoerbaar, kost weinig tijd en is minimaal invasief. Bovendien zijn punch grafts minder fragiel in vergelijking met de split skin grafts, omdat deze wat dieper worden afgenomen. Daarnaast is er voldoende ruimte voor drainage van het bloed of serum, doordat de punch grafts zo'n 2-5 mm uit elkaar geplaatst worden. Curvatures van de bodem van het ulcus kunnen gemakkelijk bedekt worden. Bij 30-40% van de patiënten zijn er twee of drie 'rondes' nodig. [3]

Naast het feit dat de wond bedekt wordt, komen er anti-inflammatoire cytokinen en groeifactoren vrij waarbij neo-angiogenese necrosevorming remt, re-epithelialisatie gestimuleerd wordt met als bijkomend effect vermindering van pijn. [4] Als behandeling van enkel de onderliggende oorzaak van het ulcus onvoldoende is gebleken, of wanneer gestreefd wordt naar een snelle wondgenezing of pijnreductie, kan vrijwel altijd een behandeling met punch grafts worden gestart. Ulcera die niet in aanmerking komen voor punch grafts zijn een actieve pyoderma gangrenosum, een behandelbare perifere arteriële insufficiëntie, ulcera veroorzaakt door infectie (o.a. ecthyma, leishmaniasis, atypische mycobacteriële infectie, herpes zoster) en ulcera veroorzaakt door een maligniteit.

DE PROCEDURE

De punch graft procedure begint met het desinfecteren van het ulcus en de donorsite. Wij dekken zowel de donor site als het ulcus steriel af. Scherp debridement kan worden uitgevoerd, zodat al het overgebleven gele beslag via curette wordt verwijderd. Vervolgens wordt het ulcus opgemeten, zodat de afmetingen van de donor site bepaald kunnen worden. Als locatie van de donor site kan in overleg met de patiënt het mediale of ventrale gedeelte van het bovenbeen worden gekozen van een van de twee benen. Het patroon van de grafts zal zichtbaar blijven als een kleurverschil, er zal geen littekenvorming overblijven.

De volgende stap in de procedure is het uitvoeren van de lokale anesthesie, met lidocaïne 1% met adrenaline of tumescent anesthesie. Het voordeel van tumescent anesthesie is dat er minder insteekopeningen nodig zijn en dat er bicarbonaat wordt gebruikt, wat de ingreep minder gevoelig maakt. Afhankelijk van de voorkeur van de operateur kunnen met behulp van een mesje 11 of 15, curette of biopteur de punch grafts worden afgenomen. Met een chirurgische pincet wordt de huid voorzichtig opgetild, zodat deze tot in de papillaire dermis kan worden geoogst. Wanneer er puntbloedinkjes ontstaan dan is de punch graft op het goede niveau afgenomen. Het is belangrijk om de punch grafts in een zo ordelijk mogelijk patroon af te nemen, in verband met het visuele aspect na genezing. Vervolgens dient opgelet te worden dat de punch grafts met de snijzijde op de ulcusbodem worden gelegd (glanzende kant onder). De afstand tussen de punch grafts bedraagt bij voorkeur niet meer dan 2-5 mm. Het totaal aantal af te nemen punch grafts bepaalt de operateur. Vervolgens wordt zowel de donor site als het bedekte ulcus bedekt met een alginaat, zodat het wondvocht kan worden opgenomen en er een bacteriostatische werking optreedt. Hierna wordt ambulante compressietherapie aangebracht aan het onderbeen, mits hier geen contra-indicaties voor zijn. Er kan gekozen worden voor een verband van kleefpleister, zinklijm of een korte rekwachtel. Bij ulcera op of rondom de enkel wordt er van tevoren via de gipskamer een afneembare onderbeensachterspalk aangemeten, zodat de enkel geïmmobiliseerd wordt en er geen wrijving op de punch grafts ontstaat.

De patiënt krijgt het advies gedurende drie dagen het been hoog te houden op bed of een bank en alleen te mobiliseren voor toilet bezoek. Om diep veneuze trombose te voorkomen wordt er, mocht de patiënt geen antistolling gebruiken, gedurende de periode van immobilisatie tromboseprofylaxe voorgeschreven. Daarna kan de patiënt weer gaan lopen. Wel wordt geadviseerd intensieve lichamelijke inspanning te vermijden. De thuiszorg dient geïnstrueerd te worden dat zij onder geen beding het alginaat verwijderen. Wel kunnen zij een absorberend verband en de compressietherapie opnieuw aanbrengen.

Meestal heeft de patiënt binnen enkele uren minder pijn. Tijdens de eerste wondcontrole na maximaal 7 dagen wordt het alginaat van het ulcus verwijderd op onze polikliniek en



wordt het percentage van aanslaan van de punch grafts en de pijnscore bepaald. Punch grafts die zich eventueel nog in het wondverbandmateriaal bevinden worden teruggeplaatst. Het alginaat dat zich op de donor site bevindt zal er vanzelf afvallen en dient dus niet verwijderd of eraf getrokken te worden. Een week later zal patiënt retour komen voor een inspectie en verbandwissel. Daarna kan de thuiszorg de wondzorg weer overnemen. Over de effectiviteit in onze handen van deze behandeling zullen wij in een later stadium publiceren. Uit de literatuur blijkt dat een hoog percentage van de ulcera kan genezen en er een significante pijnreductie plaatsvindt. [5]

CONCLUSIE

In dit artikel hebben wij de praktische toepassing van de punch graft procedure stap voor stap toegelicht. Deze procedure is onder lokale anesthesie in korte tijd uit te voeren, eveneens zijn er slechts enkele contra-indicaties bekend en naast een significante pijnreductie heeft het een goede effectiviteit. De vaak kwetsbare patiënten belanden snel in een negatieve spiraal, waardoor vroegtijdig inzetten van deze procedure verdere achteruitgang kan voorkomen. Wij hopen aldus de eventuele drempels voor het vaker toepassen van deze techniek te hebben weggenomen. Voor het aanleren van de techniek verwijzen we graag naar onze e-learning en tevens bent u van harte welkom om de behandeling 'real time' bij te wonen.

TREFWOORDEN

punch graft - ulcus cruris - huidtransplantatie

LITERATUUR

1. Zorge NE. A prospective, multicenter study to assess frailty in elderly patients with leg ulcers (GERAS study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;00:1-8.
2. Augustin M, et al. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *Int Wound J*. 2014;11(3):283-292.
3. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: same pattern - one pathophysiology. *Dermatology*. 2016;232(5):523-533.
4. Nordstrom A, Hansson C. Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):389-391.
5. Conde-Montero E, et al. Punch grafting for pain reduction in hard-to-heal ulcers. *J Wound Care*. 2020;29(3):194-197.

Scan deze QR-code om de e-learning 'punch grafts voor chronische wonden op het been' te bekijken.



CORRESPONDENTIEADRES

Joep Krom

E-mail: j.krom@erasmusmc.nl



Een nieuwe werkwijze in spataderzorg

E.R.Y. Scheerders¹, R.R. van den Bos²

Voor patiënten met varices zijn veel verschillende behandelstrategieën beschikbaar. In ons onderzoek wordt de behandelstrategie voor patiënten met een insufficiënte stam én zijtak onder de loep genomen.

ACHTERGROND

Chronische veneuze ziekte en varices zijn een veelvoorkomend gezondheidsprobleem, met een prevalentie van 25-40% in de algemene populatie. [1,2] De kosten voor de zorg rondom chronische veneuze ziekte bedragen zo'n 1% van het totale zorgbudget in Europese landen. [3] Deze hoge prevalentie en kosten maken het belangrijk om voortdurend te zoeken naar manieren om deze zorg zo efficiënt mogelijk in te richten en waar mogelijk kosten te besparen.

HUIDIGE BEHANDELSTRATEGIE

Heden ten dage bestaat de behandeling van patiënten met zowel een insufficiënte stam (v. saphena magna, v. saphena accessoria anterior of v. saphena parva) als een insufficiënte zijtak, uit een endoveneuze laserablatie (EVLA) of endoveneuze radiofrequente ablatie (RFA) van de stam, met gelijktijdige, uitgestelde of geen behandeling van de zijtak middels een flebectomie volgens Muller. [4] Deze behandelstrategie is grotendeels gebaseerd op de zogeheten afdalende pathofysiologische theorie van varices. Deze theorie stelt dat insufficiëntie begint bij een escape-punt, dat wil zeggen bij een overgang van het superficiële veneuze systeem naar het diepe veneuze systeem, bijvoorbeeld de saphenofemorale junctie (SFJ), saphenopopliteale junctie (SPJ) of een vena perforans. De insufficiëntie daalt bij progressie van de ziekte vervolgens af naar een stamvene, en uiteindelijk naar één of meerdere zijtakken (afbeelding 1).

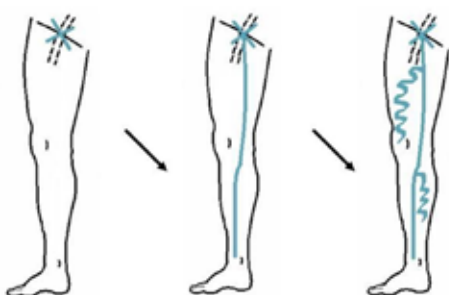
OPSTIJGENDE PATHOFYSIOLOGISCHE THEORIE

In de afgelopen decennia is uit verschillende onderzoeken gebleken dat er tevens sprake kan zijn van een opstijgende pathofysiologie van het ontstaan van varices. Volgens deze theorie begint reflux als gevolg van veranderingen in de veneuze wand en kleppen van een zijtak. Door de hoge veneuze druk die dit als gevolg heeft, stijgt de insufficiëntie op tot in de stam, tot uiteindelijk ook de crosse insufficiënt is (afbeelding 2).

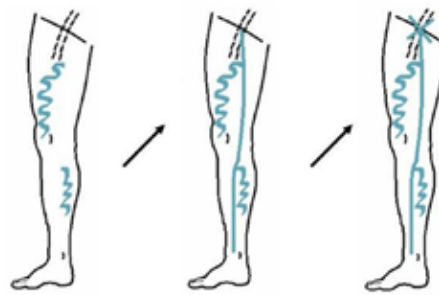
ASVAL STRATEGIE

Versillende observationele onderzoeken over deze opstijgende pathofysiologische theorie hebben geleid tot het ontwikkelen van de 'Ambulatory Selective Varices Ablation under Local Anesthesia' (ASVAL) methode. [5] Volgens deze methode worden patiënten met een insufficiënte stam én zijtak, uitsluitend behandeld met een Muller van de zijtak, terwijl de stam wordt gespaard. Door eerst de zijtak te verwijderen, zal het bloedvolume door de stamvene afnemen en kan de stamvene zich remodeleren en haar normale functie terugkrijgen. Een deel van de patiënten zal na de Muller behandeling persisterende klachten en/of symptomen houden. Bij deze patiënten kan een behandeling van de stam met EVLA in een tweede instantie alsnog plaatsvinden.

Afbeelding 1: afdalende pathofysiologie



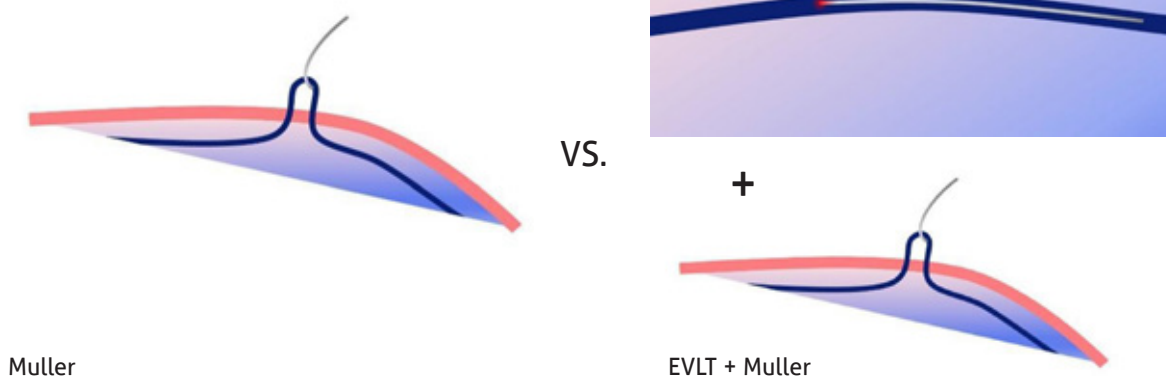
Afbeelding 2: opstijgende pathofysiologie



¹ PhD kandidaat dermatologie, Erasmus MC Rotterdam

² Dermatoloog, Erasmus MC Rotterdam

Afbeelding 3: onderzoekopzet van de SAPTAP studie, Muller versus EVLA met gelijktijdige Muller



Afgelopen jaren zijn er verschillende prospectieve onderzoeken gedaan naar het gebruik van de ASVAL-methode, onder andere een studie van Biemans, et al [6] waarin patiënten met een insufficiënte v. saphena magna met een insufficiënte zijtak werden behandeld met Muller. Na één jaar follow-up was de stamreflux verdwenen in de helft van de patiënten, en waren in twee derde van de patiënten de klachten aanzienlijk verbeterd.

AANVULLEND BEWIJS

In een recent uitgevoerde gerandomiseerde multicenter studie hebben we aanvullend bewijs verzameld voor de opstijgende pathofysiologische theorie en het gebruik van de ASVAL strategie. In deze studie werd een totaal van 464 patiënten met een insufficiënte VSM of VSAA én insufficiënte zijtak, gerandomiseerd in twee verschillende groepen. In de TAP-groep* werden 237 patiënten behandeld met een EVLA van de stam en gelijktijdige Muller van de zijtak. In de SAP-groep* werden de overige 227 patiënten volgens de ASVAL strategie behandeld: zij kregen eerst een behandeling van de insufficiënte zijtak met een Muller, waarbij de stam werd gespaard. Tijdens een controlebezoek na negen maanden werd geëvalueerd of patiënten nog een aanvullende behandeling van de stam behoefden (in het geval van persisterende reflux én klachten).

Uit dit onderzoek blijkt dat na één jaar follow-up de kwaliteit van leven van patiënten niet significant verschillend is tussen de TAP- en de SAP-groep. Deze kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de VEINES-QOL/Sym vragenlijst, een ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor patiënten met chronische veneuze ziekte. Na één jaar follow-up waren patiënten uit beide groepen gemiddeld even tevreden over hun behandeling: beide groepen scoren hun tevredenheid ongeveer een 8,5 op een schaal van nul tot tien. Het overgrote deel van de patiënten heeft enige of zeer veel verbetering ervaren van hun symptomen na één jaar: ook hierbij was er geen significant verschil tussen beide groepen.

AANVULLENDE BEHANDELING

Na negen maanden had 26% van de SAP-patiënten nog een aanvullende behandeling van de stam nodig. In de meeste gevallen bestond deze behandeling uit een EVLA. De overige 74% van de patiënten was voldoende klachtenvrij na alleen de Muller.

KOSTEN

De behandelstrategie waarin patiënten eerst alleen met een Muller worden behandeld, en uitsluitend een aanvullende EVLA ondergaan bij persisteren van de klachten, is goedkoper dan de huidige behandelstrategie (EVLA plus Muller). Het gemiddelde verschil in kosten tussen beide behandelstrategieën is 630 euro per patiënt. [7]

VOOR WIE?

Zoals eerder genoemd had 26% van de patiënten in dit onderzoek nog een aanvullende EVLA nodig na negen maanden. Natuurlijk zouden we graag van tevoren weten, welke patiënten dit zijn. Zo valt vooraf af te wegen of een patiënt geschikt is voor behandeling met alleen een flebectomie volgens Muller, of dat die patiënt beter geholpen zou zijn met de dubbele behandeling bestaande uit gelijktijdige EVLA en Muller. Om in kaart te brengen of we de geschikte patiënten al tijdens het eerste consult kunnen aanwijzen, werken we momenteel aan een predictiemodel. De factoren die we willen onderzoeken zijn zowel patiënteigenschappen (denk aan geslacht, leeftijd, BMI) als ziektekenmerken (diameter of lengte van de stam en zijtak, wel of geen insufficiënte crosse, C-classificatie).

De follow-up termijn van één jaar is relatief kort. Derhalve zal binnenkort worden gestart met het verzamelen van de lange-termijnresultaten (5 tot 10 jaar).

* TAP = thermal ablation with phlebectomy;
SAP = single ambulatory phlebectomy

TREFWOORDEN

flebologie – endoveneuze laserablatie – flebectomie volgens Muller – kwaliteit van leven

KEYWORDS

phlebology – endovenous laserablation – phlebectomy – quality of life

LITERATUUR

1. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):149-53.
2. Rabe E, Berboth G, Pannier F. [Epidemiology of chronic venous diseases] *Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten*. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(9-10):260-3.
3. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. *Adv Ther*. 2019;36(Suppl 1):5-12.
4. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022.
5. Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, Barbe R. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(1):122-8.
6. Biemans AA, van den Bos RR, Hollestein LM, Maessen-Visch MB, Vergouwe Y, Neumann HA, et al. The effect of single phlebectomies of a large varicose tributary on great saphenous vein reflux. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(2):179-87.
7. Dutch Healthcare Authority ©. Open Dis Data. 2021 Dec [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.opendisdata.nl/>.

CORRESPONDENTIEADRES

Renate van den Bos

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl



Naald-vrije injecties

V. Bekkers¹, L. Bik², M.B.A. van Doorn³

Circa 24% van de volwassenen en 63% van de kinderen is bang voor naalden en een aanzienlijk deel zal een behandeling met naalden daarom vermijden. Voor deze groep zijn naaldvrije injecties een goed alternatief en worden reeds regelmatig toegepast in de praktijk. Voor een effectieve en veilige behandeling met naaldvrije injectoren is het van groot belang om zowel de juiste indicaties, technische achtergronden en klinische eindpunten van deze techniek te kennen. De geschiedenis en relevante aspecten van deze techniek voor de dermatoloog zullen in dit artikel puntsgewijs aan bod komen.

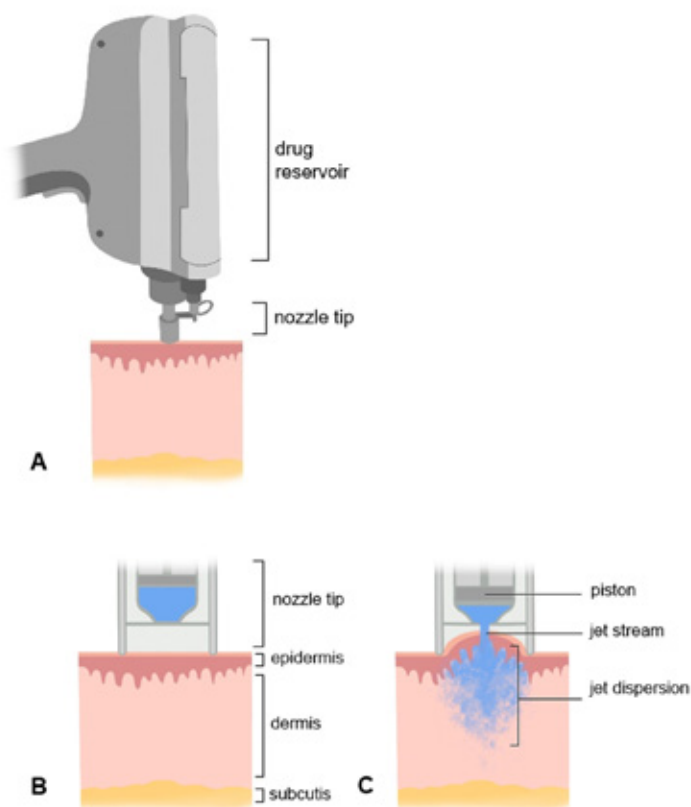
INTRODUCTIE

Naald-vrije jet injectoren (NVJI) zijn apparaten die op minimaal invasieve wijze geneesmiddelen kunnen toedienen in de huid, subcutis of spier. Doormiddel van een hogesnelheid vloeistofstroom ('jet stream') kan de huid worden gepenetreerd en het geneesmiddel op de gewenste diepte worden geïnjecteerd. In vergelijking met conventionele naaldinjecties bieden jet injectoren een aantal voordelen voor patiënten en hun behandelaars. De behandeling met jet injectoren zijn vaak minder pijnlijk, duren korter en zijn mogelijk effectiever

vanwege de beter gecontroleerde toediening van het geneesmiddel in de huid. Ook kunnen jet injectoren worden ingezet bij de behandeling van patiënten met een naaldenfobie en is er voor de behandelaar geen risico op prikaccidenten.

GESCHIEDENIS

Het concept van NVJI werd reeds aan het eind van de 19e eeuw ontwikkeld met de eerste publicatie die een mechanische jet injector ('aquapuncture') beschreef in 1866. [1] In 1936 werd het eerste patent op een jet injector verleend, en de eerste naaldvrije insuline zelf-injector werd geïntroduceerd in de jaren '40 van de vorige eeuw. Om snel grote populaties te kunnen vaccineren werden NVJI ontwikkeld waarmee meer dan 1000 patiënten per uur konden worden behandeld met hetzelfde mondstuk ('nozzle'). In 1985, was er echter een grote hepatitis B uitbraak als gevolg van kruisbesmetting van bloed en lichaamsvloeistoffen die ertoe leidde dat het gebruik van NVJI voor deze indicatie werd afgeraden door de World Health Organisation. Aanpassingen aan het ontwerp van de NVJI, zodat deze na de behandeling konden worden gesteriliseerd, leidde tot een sterk verminderd infectierisico. In jaren '90 werden NVJI met plastic mondstukken voor eenmalig gebruik ontwikkeld waardoor steriele behandeling mogelijk werd gemaakt.



Figuur 1. Schematische weergave van een elektronisch gecontroleerde pneumatische jet injectie in gezonde humane huid. A. Alvorens te injecteren, wordt het reservoir gevuld met de geneesmiddel bevattende injectievloeistof en wordt het handstuk met mondstuk loodrecht op de huid geplaatst. Het handstuk is via een flexibele buis verbonden met een druk generator (b.v. perslucht). B. Verticale doorsnede van het mondstuk met geselecteerd injectievolume in de cilinder voor de injectie. C. Door de grote versnelling van de zuiger wordt de vloeistof door de kleine opening in het mondstuk geperst, waardoor een hogesnelheid vloeistofstraal ontstaat. Deze penetreert vervolgens de epidermis en na deceleratie zal de vloeistof zich lateraal in de dermis verspreiden.

¹ Arts-onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam

² Voormalig arts-onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam

³ Dermatoloog – klinisch farmacoloog, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam en Centre for Human Drug Research, Leiden

De laatste technische vernieuwing betreft de ontwikkeling van elektronische controleerbare NVJI, waarbij het injectie volume en de druk kunnen worden aangepast. [2]

WERKINGSMECHANISME

NVJI genereren een hogesnelheid vloeistofstraal die de epidermis penetreert en geneesmiddelen op gecontroleerde wijze in de dermis, subcutis of spierlaag kan injecteren. [3] Het apparaat bestaat uit drie hoofdcomponenten: 1. een geneesmiddel reservoir, 2. een mondstuk (opening met een diameter van 50-360 µm) 3. een drukbron om de hogesnelheid vloeistofstraal (120-200 m/s) te genereren d.m.v. een zuiger (figuur 1). De benodigde druk kan worden opgebouwd door het activeren van een samengedrukte veer of door gebruik te maken van een expanderend gas (b.v. CO₂ of N₂). Andere methoden om druk te genereren is het gebruik van Lorentz of Piezo-elektrische aandrijvers of lasers. [2,3]

Het NVJI-mechanisme is gebaseerd op het door erosie doorboren van de huid en diepe verticale penetratie in de dermis. Tijdens de initiële injectiefase wordt een piekdruk opgewekt die leidt tot een hogesnelheid vloeistofstraal die in staat is om de huid te doorboren en verder te penetreren. Gedurende de tweede injectiefase zal de snelheid van de vloeistofstraal afnemen voor een optimale laterale verspreiding en opname van het geneesmiddel in het weefsel.

Traditionele jet injectoren (b.v. Dermojet) produceren een vaste druk (en straaalsnelheid) die door een gespannen veer wordt gegenereerd. Bij moderne, elektronisch instelbare jet injectoren kan de straaalsnelheid worden geregeld door aanpassing van de druk, wat resulteert in verschillende dieptes en breedtes van de geneesmiddelverdeling in de huid. Vloeistoffen met een lage viscositeit (zoals een zoutoplossing) zullen zich beter lateraal verspreiden dan vloeistoffen met hoge viscositeit (zoals hyaluronzuur). Afhankelijk van het doelweefsel en de indicatie kunnen jet injector settings en geneesmiddel eigenschappen worden geselecteerd om het gewenste klinische effect te bereiken. [3]

KLINISCHE EINDPUNTEN

Net als bij gebruik van andere 'energy-based devices' zoals lasers is het van groot belang om een effectieve en veilige behandeling uit te voeren gebaseerd op (direct zichtbare) klinische eindpunten. Recent onderzoek met zowel veer-gedreven als elektrisch controleerbare pneumatisch injectoren laat zien dat een klinisch goed waarneembare papul in combinatie met een klein vloeistofresidu op de huid correleert met een succesvolle toediening van het geneesmiddel in de dermis, wat meestal het doelweefsel is voor dermatologische indicaties.

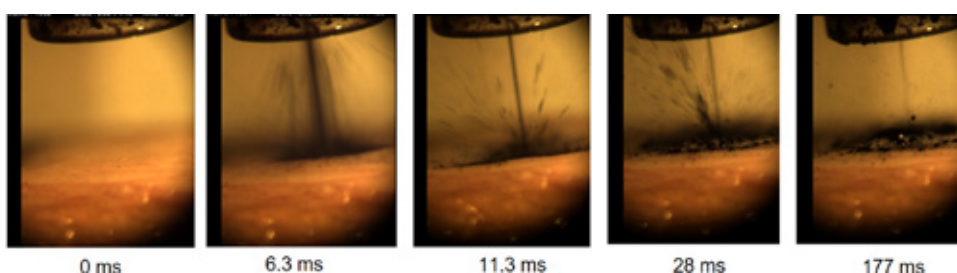
In de praktijk zal de druk (en hiermee de snelheid van de vloeistofstroom) stapsgewijs worden opgehoogd tot na de injectie een duidelijke papul zichtbaar is. Wanneer de druk te laag is zal na de injectie een relatief groot vloeistofresidu en slechts een kleine papul in de huid ontstaan. Wanneer de druk daarentegen te ver wordt opgehoogd zal eveneens een kleine papul ontstaan, maar in dit geval met een minimaal of afwezig vloeistofresidu waarbij een aanzienlijk deel van het geneesmiddel transdermaal is geïnjecteerd en hiermee subcutaan terecht is gekomen. [4] Dit kan leiden tot verminderde effectiviteit en mogelijk ook bijwerkingen (b.v. vetatrofie bij toediening van corticosteroiden). De benodigde druk kan per geneesmiddel (o.a. afhankelijk van de viscositeit) en anatomische lokalisatie sterk verschillen en kan dus door gebruik te maken van de genoemde klinische eindpunten empirisch worden bepaald.

KLINISCHE TOEPASSINGEN IN DE DERMATOLOGIE

NVJI kunnen worden toegepast voor dermatologische indicaties waarbij intralesionale therapie is aangewezen en conventionele naaldtherapie te pijnlijk dan wel ineffectief is gebleken of wanneer er sprake is van een naaldenfobie. Ook kunnen NVJI worden overwogen bij de behandeling van kinderen, waar angst voor naalden en injectiepijn de behandeling met conventionele naaldinjecties soms praktisch onmogelijk maakt. Een recente systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van NVJI beschrijft onder andere de behandeling van verschillende soorten littekens (hypertrofische, atrofische en keloid), alopecia areata, hyperhidrosis, verrucae vulgares et plantares, non-melanoma huidkanker, lokale anaesthesie en cosmetische indicaties. De geneesmiddelen die hierbij werden toegepast waren respectievelijk, triamcinolon acetonide (TCA)/hexacetonide, botulinetoxine, bleomycine, 5-fluorouracil, lidocaïne en hyaluronzuur. Twee hoge kwaliteit studies toonde goede effectiviteit en verdraagbaarheid van NVJI waarbij een combinatie van 5-fluorouracil en TCA in hypertrofische littekens en zoutoplossing in atrofische acne littekens werd geïnjecteerd. In de geïncludeerde studies werden de NVJI-behandelingen goed verdragen en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In het algemeen werd echter een lage methodologische kwaliteit gevonden en konden op basis van de gevonden literatuur geen op bewijs gebaseerde aanbevelingen voor de dermatologische praktijk worden gedaan. [5]

AEROSOLVORMING

Bij gebruik van NVJI zullen tijdens de injectie vloeistofdruppels (aerosolen) worden gevormd die zich in de ruimte



Figuur 2. Tijdserie (milliseconden) met impact van de hogesnelheid vloeistofstroom en 'splash back' bij naaldvrije pneumatische jet injectie op gezonde ex vivo humane huid in beeld gebracht met een high-speed camera.

kunnen verspreiden (figuur 2). Recent onderzoek laat zien dat deze aerosolen inderdaad in de omgevingsruimte kunnen worden gedetecteerd. Met name bij jet injector behandeling met chemotherapeutica, zoals bleomycine, kan aerosolvorming zonder gebruik van veiligheidsmaatregelen potentieel leiden tot longschade bij de patiënt of behandelaar. Wanneer gebruik wordt gemaakt van zowel mechanische ruimte ventilatie als puntafzuiging kunnen deze aerosolen volledig worden weggevangen. [6] Het is dus van groot belang om deze voorzorgsmaatregelen in de praktijk te treffen, in het bijzonder wanneer chemotherapeutica worden geïnjecteerd. [7]

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

In ons centrum worden NVJI toegepast voor de intralesionale behandeling van recalcitrante verrucae plantares met bleomycine en hypertrofische littekens of keloiden met corticosteroiden. Een retrospectieve studie en enquête van onze eigen populatie met moeilijk behandelbaar keloid toonde een goede effectiviteit, verdraagbaarheid en zeer hoge patiënttevredenheid van behandeling middels elektronisch gecontroleerde NVJI met TCA bij patiënten die eerder werden behandeld met conventionele naaldinjecties. [8] Momenteel wordt er in ons centrum een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd, waarin de effectiviteit en veiligheid van elektronisch gecontroleerde jet injecties met bleomycine in keloid worden onderzocht. De resultaten van deze studie worden op korte termijn worden verwacht (Clinicaltrials.gov [NCT04582305]).

NIEUWE EN TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

De laatste ontwikkeling op het gebied van NVJI is de introductie van micro-jet injectoren zoals de MiraJet. [2] De micro-NVJI injectoren zijn 'energy-based' apparaten die een 'continuous wave' lasersysteem gebruiken om de benodigde injectiedruk te genereren. Zij zijn ontwikkeld om vrijwel pijnloze, goed gecontroleerde klein volume injecties zeer efficiënt toe te dienen met minimaal tot geen vloeistofresidu op de huid. Om de gewenste dosis dermaal toe te dienen kan gebruikt worden van 'stacking' waarbij repeterende klein volume injecties op dezelfde plaats (door stapeling) tot het gewenste klinische eindpunt (papel) leiden.

Op dit moment worden verschillende handheld micro-NVJI ontwikkeld die in de toekomst een geautomatiseerde intra-dermale (en intralesionale) toediening van geneesmiddelen in de thuis-setting mogelijk gaan maken. [3] Deze technologische ontwikkelingen zullen voor een groter gebruiksgemak en autonomie voor de patiënt zorgen en mogelijk ook een bijdrage gaan leveren aan een vermindering van de druk op de (ziekenhuis)zorg.

CONCLUSIE

De evolutie van de NVJI heeft ertoe geleid dat steeds meer dermatologische indicaties op een goed gecontroleerde en patiëntvriendelijke wijze kunnen worden behandeld. De behandeling met NVJI kent meerdere voordelen. Bijvoorbeeld

minder pijn tijdens de injectie, betere weefselpenetratie (b.v. bij littekens), snelheid van de behandeling en gebruik bij kinderen en volwassenen met angst voor naalden. Deze voordelen zullen echter moeten worden afgewogen tegen de (huidige) relatief hoge aanschaffkosten van elektronisch gecontroleerde NVJI en de bijkomende kosten van de vervangbare mondstukken. Daarnaast is het van groot belang om meer gerandomiseerde gecontroleerde studies naar de effectiviteit en veiligheid van behandelingen met NVJI uit te voeren, om in de toekomst 'evidence-based' richtlijnen voor de dermatologische praktijk te kunnen formuleren.

TREFWOORDEN

naaldevrij – injectie - jet injector – intralesionaal - medicijnafgifte

KEYWORDS

needle-free – injection - jet injector – intralesional - drug delivery

LITERATUUR

1. Beclard F. Présentation de l'injecteur de Galante. Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine 1866;32:321-327.
2. Schoppink J, Fernandez Rivas D. Jet injectors: Perspectives for small volume delivery with lasers. Adv Drug Deliv Rev. Mar 2022;182:114109. doi:10.1016/j.addr.2021.114109
3. Han HS, Hong JY, Kwon TR, et al. Mechanism and clinical applications of needle-free injectors in dermatology: Literature review. J Cosmet Dermatol. Dec 2021;20(12):3793-3801. doi:10.1111/jocd.14047
4. Bik L, van Doorn MBA, Boeijink N, et al. Clinical endpoints of needle-free jet injector treatment: An in depth understanding of immediate skin responses. Lasers Surg Med. Jul 2022;54(5):693-701. doi:10.1002/lsm.23521
5. Bekkers V BL, van Huijstee J, Wolkerstorfer A, Prens E, MD, van Doorn MBA. Efficacy and safety of needle-free jet injector-assisted intralesional treatments in dermatology – a systematic review [Submitted]. 2022.
6. Bik L, Wolkerstorfer A, Bekkers V, et al. Needle-free jet injection-induced small-droplet aerosol formation during intralesional bleomycin therapy. Lasers Surg Med. Apr 2022;54(4):572-579. doi:10.1002/lsm.23512
7. Bik L, Sangers T, Greveling K, Prens E, Haedersdal M, van Doorn M. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol. Sep 2020;83(3):888-903. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.018
8. Bik L EI, Wolkerstorfer A, Prens E, van Doorn MBA. Needle-free electro-actively-controlled jet injection with corticosteroids in recalcitrant keloid scars: a retrospective study and patient survey [Submitted]. 2022.

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl



Biopten uit het nagelcomplex

L. Plusjé

Het nagelcomplex is een bijzondere structuur, zowel in bouw als functie. Het complex is opgebouwd uit de volaire en dorsale nagelmatrix, het nagelbed en de onderliggende falanx. Vanuit de matrix wordt de nagel gevormd. De volaire matrix zorgt voor het merendeel van het volume van de nagel en de dorsale matrix voor een glad oppervlak. [1] Het nagelbed draagt nauwelijks bij aan het volume maar alleen voor adherentie. Het gehele complex is middels fibreuse ligamenten verankerd aan de onderliggende falanx waardoor de nagel zijn uiteindelijke vorm krijgt (figuur 1). Dit betekent dat het aspect van dystrofische nagelafwijkingen afhankelijk is van het aangetast deel van dit complex.

Het diagnosticeren van nagelafwijkingen kan veelal op basis van gedetailleerde anamnese en gedegen inspectie van alle nagels en zo nodig ook de huid en mucosa. Mocht echter geen eenduidige diagnose gesteld kunnen worden, kan aanvullend onderzoek in de vorm van histologie noodzakelijk zijn.

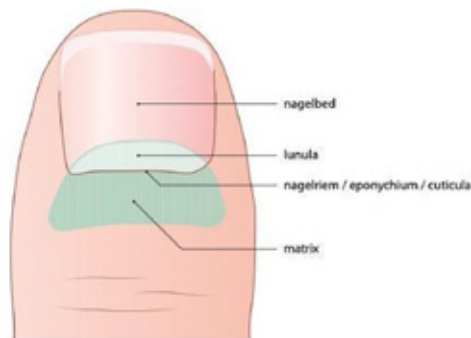
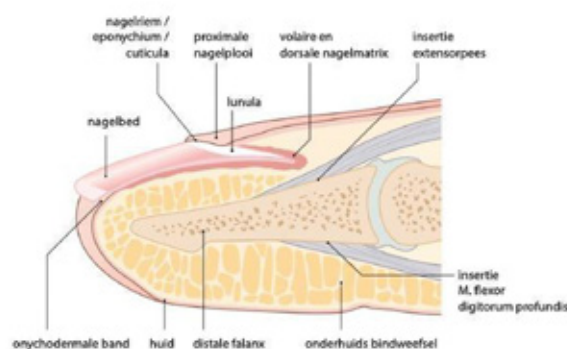
Het is goed om te bedenken dat de nagel een product is van de onderliggende weefsels. Dat betekent dat er een aantal overwegingen van belang zijn alvorens weefsel af te nemen:

- Welk deel van het nagelcomplex is aangedaan?
- Waar neem ik het biopt af: welke teen/vinger?
- Waar bevinden zich de klinisch meest suspecte afwijkingen?
- Welke techniek is het meest geschikt: punchbiopt, longitudinaal excisiebiopt of tangentieel excisiebiopt?
- Hoe kan ik blijvende schade aan het nagelcomplex zoveel mogelijk vermijden om functie en esthetisch aspect zoveel mogelijk te behouden?

Als al deze vragen beantwoord zijn, kan materiaal verkregen worden. Uiteraard dient dit onder Oberst anesthesie plaats te vinden. In nagenoeg alle situaties kan een lidocaine-adrenalinische anestheticum gebruikt worden. Bloedleegte zorgt voor een overzichtelijk operatiegebied. [2]

PUNCH BIOPSIE

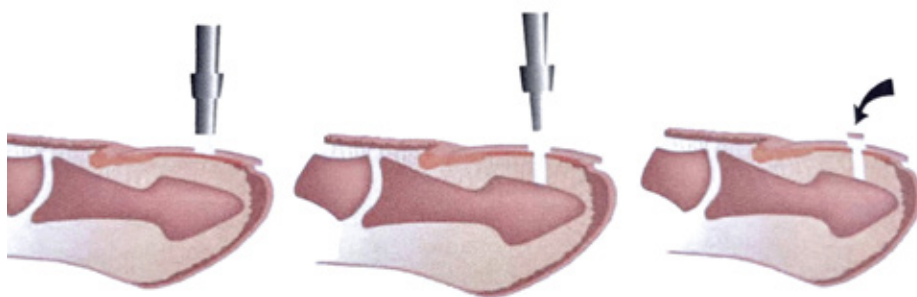
Een dubbel-punch biopt, 4mm door de nagel gevolgd door een 3 mm biopt voor het weefsel, is geschikt voor afwijkingen in het nagelbed. Een 3-mm defect in het nagelbed leidt niet tot functieverlies. Deze techniek is ook geschikt voor verwijdering van solitaire laesie in het nagelbed mits locatie overtuigend bepaald kan worden, zoals bij een glomustumor. Een bijzondere indicatie voor deze techniek is het aantonen van een klinisch suspecte onychomycose waarbij eerder onderzoek negatief voor mycose was. Met een 3 mm biopeteur kan een klein deel uit de meer proximale nagelplaat verwijderd worden. Mits met beleid uitgevoerd is Oberst anesthesie niet noodzakelijk. Het verkregen materiaal kan voor kweek/KOH, PCR of PAS-kleuring (pathologie) ingestuurd worden (figuur 2).



Figuur 1: anatomie van het nagelcomplex.

LONGITUDINAAL EXCISIEBIOPSIE

Bij dystrofie vanuit de matrix heeft een excisiebiopt de voorkeur. Deze dient afgenomen te worden aan de laterale zijde van het complex daar anders een gespleten nagel of een pyterigium ontstaat. De techniek is vergelijkbaar met correctie van een ingegroeide teennagel: na longitudinaal inknippen van de nagel tot in de cul du sac, dient een V-vormige excisie van het weefsel tot op de falanx plaats te vinden van distaal naar proximaal en dient de gehele matrixhoorn meegenomen te worden. [3,4]



Figuur 2. Dubbel-punch biopsie nagelbed met 4mm en 3mm.

TANGENTIEEL EXCISIEBIOPSIE

Wanneer de laesie gelegen is centraal in de matrix, dient meer omzichtig gehandeld te worden. Schade aan de matrix zal leiden tot een pterygium of een verzwakte nagel met longitudinale splijting. De meest voorkomende indicatie is een longitudinale melanonychia met verdenking op melanoom. Essentieel hierbij is de laesie volledig à vue te brengen. Daartoe dient het proximale deel van de nagel geheel of gedeeltelijk verwijderd te worden. Daarna dient de pigmentatie, met 1 mm marge, rondom ingekerfd te worden, gevolgd door een oppervlakkige excisie evenwijdig (tangentieel) aan de matrix. Hierbij moet het mes net door het weefsel zichtbaar zijn. Zodoende wordt voldoende materiaal voor histologie verkregen en blijft vitaal matrix weefsel achter waaruit een nieuwe gezonde nagel kan ontstaan. [1,3,4]

NAZORG

Het nagelcomplex is sterk gevasculariseerd en sensitief. Adequate postoperatieve pijnstilling is wenselijk. Aanvullend gebruik van ropivacaïne 2mg/ml of bupivacaïne 2,5mg/ml, beide langwerkende amidetype lokale anesthetica, is zeer

effectief. Middels een distaal wing-block wordt hoogstens 1-2cc geïnjecteerd ter hoogte van het DIP/IP gewricht. Orale pijnstilling gebeurt met paracetamol 4dd1000mg, eventueel in combinatie met NSAID's en in uitzonderlijke gevallen oxycodon.

LITERATUUR

1. Haneke E. Anatomy of the nail and the nail biopsy. *Semin Cutan Med Surg.* 2015 Jun;34(2):95-100.
2. Jellinek NJ, Vélez NF. Nail surgery: best way to obtain effective anesthesia. *Dermatol Clin.* 2015 Apr;33(2):265-71. doi: 10.1016/j.det.2014.12.007. Epub 2015 Jan 29.
3. Baran & Dawber. *Diseases of the nails and their management.* Wiley Blackwell, fifth edition:838-843.
4. Sher RK, Daniel III CR. *Nails, diagnosis, therapy, surgery.* Third edition, Elseviers Saunders:274-284.

CORRESPONDENTIEADRES

Leon Plusjé

E-mail: l.plusje@erasmusmc.nl



Erelidmaatschap voor Colette van Hees

Bureau NVDV | Fotografie: Lia Kunkeler

Bestuursvoorzitter Birgitte Visch verzorgde tijdens de wetenschappelijke vergadering van het Erasmus MC in De Doelen op 23 september voor een verrassend intermezzo. Met zichtbaar en hoorbaar genoeg kon ze het erelidmaatschap van de NVDV toekennen aan een geheel verbijsterde Colette van Hees ten overstaan van haar Rotterdamse en andere collega's plus familieleden die heimelijk de zaal in waren geloodst.

Al haar verdiensten voor de NVDV en de dermatologie uit de doeken doen, zou zeker een uur spreektijd vergeten. Vandaar dat de voorzitter de toelichting beperkte tot een bondige samenvatting. Na haar opleiding in Leiden werkte Van Hees Colette vier jaar met gezin in Zimbabwe. Het was een tropische liefde die sindsdien in kracht niet inboette. Sinds 2004 geeft zij ieder jaar een week dermatologie-onderwijs aan medisch studenten in Blantyre, Malawi. Samen met Ben Naafs publiceerde zij een dermatologieatlas voor gebruik in Afrika. Vandaag de dag leidt ze in Rotterdam nog steeds een spreekuur tropische dermatologie.

Via de maatschap dermatologie van het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft en Voorburg belandde zij uiteindelijk in het

Erasmus MC. In 2009 richtte zij de Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie op, vanuit de overtuiging dat de zorg voor vrouwen met vulvaire klachten kan verbeteren. Een belangrijke stap hierbij was de oprichting van vulvapoli's, waarin dermatologen en gynaecologen samen patiënten zien. Inmiddels zijn er ongeveer 50 vulvapoli's, verspreid over heel Nederland.

Ook als bestuurder van de NVDV liet ze zich gelden, in twee zittingstermijnen. Aanvankelijk als bestuurssecretaris en van 2017 tot 2020 als voorzitter. Haar energie lijkt onuitputtelijk, want ze combineerde die voorzittersfunctie met het voorzitterschap van de richtlijnwerkgroepen lichen sclerosus en lichen planus.





Als voorzitter zette zij zich in voor aantal zaken:

- De oprichting van het Consortium Lacune, met als doel evaluatieonderzoek binnen de dermatologie te stimuleren.
- Het uitgeven van de twee tijdschriften van de NVDV in eigen beheer. Dat had als gevolg dat de NVDV twee stichtingen oprichtte. De Stichting Beheer Tijdschriften en het Fonds Onderzoek Huidziekten, welk fonds de beschikking kreeg over de exploitatiewinst van de Stichting Beheer.
- Het reguleren van de Mohs' chirurgie, waarin dermatologen gezamenlijk de verantwoordelijkheid nemen om de kwaliteit te bewaken, en daarmee de capaciteit.
- Het op de kaart zetten van een PR-beleid voor de NVDV.

Deze opsomming van feiten en feitjes doet Colette nog onvolgende recht, stelde Visch. Haar ware kracht ligt namelijk niet in haar cv, ervaring en initiatieven voor de NVDV. Haar groot-

ste verdienste is de inzet van haar menselijke kanten. Geen dermatoloog kan zo goed luisteren als zij. Vol empathie op zoek gaand naar wederzijds begrip. Die communicatieve vaardigheden zijn niet aangeleerd tijdens de opleiding. Dat is een jaloersmakende gave van Colette. Waar andere specialisten deze vaardigheden voor consult- en gespreksvoering zich met vallen en opstaan eigen moeten maken tijdens colleges en stages, zijn die bij haar aangeboren. Voorzitter Visch: "Colette is een natuurtalent."

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Resultaten van de Loopbaanmonitor

De dermatoloog anno nu en in de toekomst

C.R.M. Hetterschijt¹, I.M.G.J. Bronckers², A.J.P.M. Lardinois², L.B.E. Kienhorst³

INLEIDING

De Federatie Medisch Specialisten (FMS), de Landelijke vereniging van Artsen in Dienstverband (LAD) en De Jonge Specialist (DJS) hielden in februari 2022 een enquête onder alle aios en medisch specialisten. Het doel was meer inzicht te krijgen in hoe de loopbaan van medisch specialisten zich ontwikkelt en wat knelpunten zijn in de arbeidsmarkt. Daarnaast geeft het een beeld van de ervaren werkdruk en het werkplezier van medisch specialisten. In dit artikel schetsen wij een beeld van de werkende dermatoloog op dit moment en van de dermatoloog in de toekomst.

Vanuit de Beroepsbelangencommissie (BBC), het Concilium en de Vereniging voor arts-assistenten dermatologie en venereologie (VADV) is de loopbaanmonitor aangevuld met specifieke vragen voor de dermatologie. In het verleden werd vanuit de NVDV periodiek een manpowerplanningenquête uitgezet en vanuit de VADV een enquête over de arbeidsmarkt voor jonge klaren. De loopbaanmonitor vervangt deze enquêtes. De loopbaanmonitor is binnen het dermatologisch domein ingevuld door 286 respondenten, 178 van de 670 dermatologen en 108 van de 122 aios. De getallen zijn dus in verhouding grotendeels gebaseerd op aios.

DE DERMATOLOOG ANNO 2022

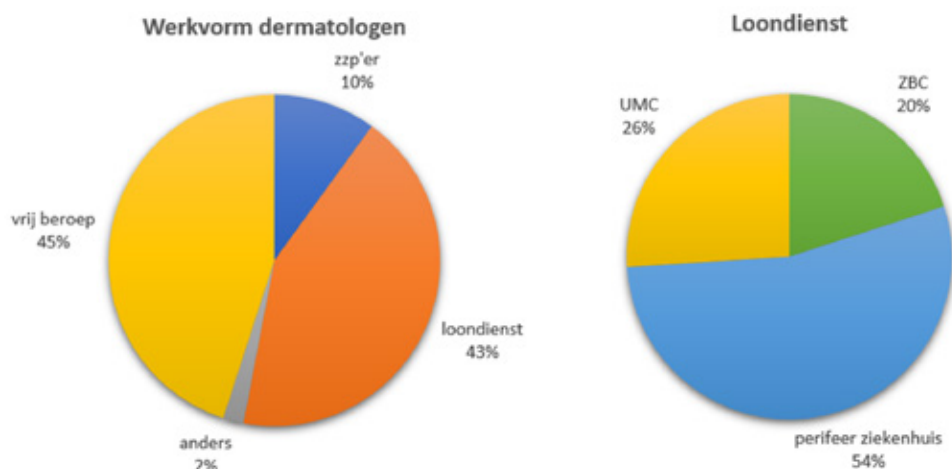
Van de 178 dermatologen is twee derde vrouw. Bijna een derde van de dermatologen is 57 jaar of ouder en een derde is 37-46 jaar. Bijna de helft heeft thuiswonende kinderen <12 jaar. De helft van de dermatologen is binnen twee jaar na het afronden van de wetenschappelijke vooropleiding begonnen aan de opleiding tot dermatoloog en bijna de helft is gepromoveerd.

Werkvorm

Figuur 1 laat zien waar dermatologen werken. Er zijn geen werkloze dermatologen onder de respondenten.

Bijna 20% van de dermatologen heeft meerdere werkplekken; bezien over alle medisch specialismen gezamenlijk is dit 13%.

We weten niet of deze dermatologen naar eigen voorkeur op meerdere plekken werken noch of de plek waar iemand werkt, de plek is waar iemand daadwerkelijk graag wil werken. Van de 76 medisch specialisten werkzaam in loondienst van zorginstelling of MSB heeft 80% een vast contract. Dit in tegenstelling tot de werkloosheid bij diverse andere medisch specialismen en de vrees daarvoor die een aantal jaar geleden ook binnen de dermatologie leefde. [1] Sterker nog, momenteel staan er veel vacatures op de NVDV-website.



Figuur 1. Werkvorm dermatologen.

¹ Aios en lid Beroepsbelangencommissie NVDV

² Aios, VADV

³ Dermatoloog en lid Beroepsbelangencommissie NVDV

Het aantal dermatologen dat in een ZBC werkt, lijkt de afgelopen jaren te stijgen (in 2018 ± 14% nu zo'n 21%). [2] De oorzaak hiervan is niet bekend.

Carrièrewensen

Bijna 70% van de dermatologen werkt 31-50 uur per week, maar ruim 80% zou idealiter iets minder (26-45 uur) werken. 45% wil in de toekomst meer niet-patiëntgebonden taken/nevenfuncties gaan uitvoeren. Uit de data blijkt niet of ze deze taken naast of in plaats van het huidige werk willen doen. 57% van de dermatologen wil voor de AOW-leeftijd stoppen met werken en 11% verwacht juist langer door te zullen werken. Volgens het Capaciteitsorgaan stroomt over 10 jaar 25% van de nu werkzame dermatologen uit. [3] Als de dermatologen hun carrièrewensen daadwerkelijk op deze manier vervullen, worden er dan wel voldoende dermatologen opgeleid? Het instroomadvies van het Capaciteitsorgaan voor het aantal opleidingsplaatsen gaat in elk geval van 25 naar 29. [3]

Werkweek

De volgende resultaten zijn gebaseerd op zowel aios als dermatologen. De respons van dermatologen was te laag om deze twee groepen uit te splitsen. De werkweek van dermatologen (in opleiding) bestaat bij zo'n 75% uit 6-8 dagdelen patiëntenzorg. Ongeveer 10% heeft meer en circa 15% minder dagdelen patiëntenzorg.

Op de polikliniek zijn meestal 10-15 minuten gepland voor een eerste consult. Geen enkele respondent geeft aan dat dit minder dan 10 minuten is. Voor een herhaalconsult heeft 52% van de respondenten 10 minuten, 6% heeft minder dan 10 minuten. In het verleden werd vaak 10 minuten gepland voor een eerste consult en 5 minuten voor een herhaalconsult. We zijn dus in de loop der jaren meer tijd gaan plannen per patiënt. Dit heeft naar verwachting te maken met de mondigheid van de patiënt, *shared decision making*, een grotere administratieve last en de toegenomen zorgzwaarte van patiënten. Minder complexe zorg is verplaatst naar de huisarts en via taakherstelling naar bijvoorbeeld verpleegkundig specialisten en physician assistants.

Of verruiming van het aantal minuten per patiënt ook geleid heeft tot een betere kwaliteit van zorg, groter werkplezier, verlaging van de werkdruk, hogere patiënttevredenheid en/of efficiëntere zorg kan niet uit de data worden opgemaakt. Meer tijd per patiënt zorgt wel voor meer behoefte aan zorgprofessionals om hetzelfde aantal patiënten te kunnen zien.

Van de dermatologen (in opleiding) doet 44% onverzekerde en/of cosmetische dermatologie. Zij besteden hier gemiddeld maximaal 4 uur per week aan. Er zijn geen getallen uit het verleden beschikbaar maar we schatten in dat de onverzekerde en/of cosmetische dermatologie een grotere plek heeft gekregen in de werkzaamheden van de dermatoloog (i.o.) anno 2022.

Bijna 60% van de dermatologen (i.o.) vervult een of meerdere nevenfuncties, zoals opleider, medisch manager, eigenaar van een bedrijf of ZBC, bestuurder medische staf, Vereniging

Medisch Specialist in Dienstverband (VMSD) of Medisch Specialistisch Bedrijf (MSB) en (bestuurs)lid van een commissie of werkgroep in het ziekenhuis. 70% geeft aan dat de nevenfunctie die de meeste uren per week vraagt, onbezoldigd is. Er wordt veel van dermatologen (i.o.) gevraagd door naast patiëntenzorg ook allerlei andere taken uit te oefenen binnen de zorginstelling.

Ook buiten de zorginstelling zijn er diverse taken die dermatologen op zich nemen. Denk aan functies binnen domeingroepen en commissies van de NVDV. Het wordt steeds lastiger dermatologen voor deze taken te vinden. Komt dit doordat de werkdruk (te) hoog is of hebben dermatologen steeds minder behoefte om dit soort neventaken te verrichten?

Werkplezier

Van de dermatologen (i.o.) is 65% vaak tot (bijna) altijd enthousiast over zijn/haar baan en 79% vaak tot (bijna) altijd trots op zijn/haar werk. Deze percentages zijn vergelijkbaar met de landelijke gemiddelden van alle medisch specialisten. Desalniettemin ervaart 18% van de dermatologen (i.o.) nooit of slechts af en toe werkplezier, dit is 3% meer dan het landelijke percentage. De rest ervaart regelmatig, vaak of (bijna) altijd werkplezier.

De respondenten zijn in het algemeen het minst tevreden over de werkdruk, de invloed binnen de organisatie en de balans tussen werk en privé. Dit is een tendens die de laatste jaren binnen steeds meer vakgebieden wordt gezien. De samenwerking met directe collega's, opleiding & bij- en nascholing en de werkvorm worden juist erg gewaardeerd. Ook deze resultaten zijn voor dermatologen niet anders dan voor andere vakgebieden.

DE DERMATOLOOG VAN DE TOEKOMST

Bijna alle aios dermatologie (97%) willen na hun opleiding aan het werk als medisch specialist. Dit is hoger dan het gemiddelde van alle medisch specialisten, waarbij 9% van de aios mogelijk niet als medisch specialist wil werken. Bijna 70% van de aios heeft de voorkeur voor een vaste aanstelling. Figuur 2 laat zien waar aios willen gaan werken. De data laten niet zien of aios de voorkeur hebben voor loondienst of vrije vestiging.

In de wandelgangen is de algehele trend hoorbaar dat de gemiddelde aios van nu, tevens behorend tot 'de millennials' (een demografische generatie geboren tussen 1980 – 1995), niet de vele uren wil maken zoals zijn/haar voorgangers doen en meer belang hecht aan het leven naast werk. Waar vroeger de dermatoloog vaak man was en mogelijk een partner had die thuis was of een kleinere baan had, zijn dermatologen nu en in de toekomst vooral vrouw. Veelal hebben ze een jong gezin, waarbij ook de partner werkt. Volgens de loopbaanmonitor werkt circa twee derde van de aios idealiter 31-40 uur per week en circa een derde 41-50 uur. Dit pleit tegen de trend onder 'millennials', maar denken aios daar nog hetzelfde over als ze eenmaal dermatoloog zijn? Of hebben we in de toekomst meer dermatologen nodig als de jonge klaren massaal minder gaan werken dan hun voorgangers?

In welk type zorginstelling zou je willen werken na je opleiding? (N=104)

Deze vraag is gesteld aan aios.



Figuur 2. Waar aios na hun opleiding willen werken.

CONCLUSIE

De dermatoloog (in opleiding) anno 2022 werkt op allerlei plekken: perifeer ziekenhuis, UMC maar ook vaak in een ZBC en 65% is vrouw. Zij/hij kan zowel in loondienst als vrijgevestigd of als ZZP'er werken. Een aanzienlijk deel heeft, gewenst of ongewenst, meerdere werkplekken. De dermatoloog (in opleiding) doet gemiddeld zo'n 3-4 dagen per week patiëntenzorg. Voor een eerste consult heeft hij/zij meer tijd dan vroeger, zo'n 10-15 minuten, en voor een herhaalconsult zo'n 10 minuten. Er is ruim 40% kans dat zij/hij een paar uur in de week cosmetische en/of onverzekerde dermatologie doet en bijna 60% kans dat er neventaken worden vervuld. De neventaken zijn vaak binnen de zorginstelling.

Het werkplezier van de dermatoloog (in opleiding) anno 2022 is bij de meesten goed. Toch ervaart momenteel bijna een vijfde van de dermatologen (in opleiding) slechts af en toe of nooit werkplezier. Dit is onwenselijk. De ervaren werkdruk, de balans tussen werk en privé en het gebrek aan invloed binnen de organisatie lijken daar een rol in te spelen. Een groot deel van de dermatologen zou liever minder werken, wil vervroegd met pensioen en in de toekomst minder patiëntgebonden taken. Is dat het gevolg van minder werkplezier?

Als dermatologen daadwerkelijk minder gaan werken, als onze aios toch echte 'millennials' blijken en minder willen werken dan hun voorgangers en als de consulttijden per patiënt verder oplopen, zijn er dan wel voldoende dermatologen in de toekomst? Moet er meer ingezet worden op taakherschikking naar verpleegkundig specialisten en physician

assistants? De eerdere vrees van werkloosheid onder dermatologen is in elk geval (gelukkig) geen waarheid geworden. Maar dreigt er nu een mogelijk tekort? Beginnen we dat langzamerhand te merken aan het grote aantal vacatures op de NVDV-website?

Dit artikel is mede tot stand gekomen in gesprek met Roland Mommers, opleider Radboudumc en Rick Waalboer-Spuij, plaatsvervangend opleider Erasmus MC.

De resultaten van deze eerste loopbaanmonitorenquête zijn terug te vinden via <https://loopbaanmonitormedischspecialisten.nl/resultaten/>.



LITERATUUR

1. Bestuur van de VADV. Manpowerplanning dermatologie: Enquête VADV onder jonge klaren en ouderejaars aios. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2018;28(8):50-51.
2. Manpowerplanning enquête 2018.
3. Capaciteitsorgaan Capaciteitsplan 2024-2027.

CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte Hetterschijt

E-mail: charlotte.hetterschijt@radboudumc.nl