

&

Dermatologie & Venereologie

19 april 2008

THEMADAG

Therapeutische innovaties

**Hilton
Antwerpen**

**Stichting Nederlandstalige Nascholing voor
Dermatologie en Venereologie**

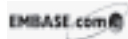
Gastredacteurs:
Prof.dr. Lieve Brochez en Dr. Annik van Rengen



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P. G.M. van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

RUBRIEK 'ARTIKELEN'

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. Dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK 'LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN'

Dr. R. Van Doorn, Dr. S. Van Ruth, Dr. M. Seyger, Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'REFERATEN'

Dr. T.J. Stof, Dr. J.V. Smit, Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK 'VERENIGING'

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK 'VERBEELDING VAN DE HUID'

Dr. A.C. de Groot

RUBRIEK 'QUIZ'

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'DERMATOLOGIE IN BEELD'

Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel: 024-3613724
Fax: 024-3541184, E-mail: Redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
Uitgever: Paul Emons
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 146,75 per jaar voor specialisten. € 71,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 180,25 per jaar voor instellingen. Losse nummers € 14,00. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Senior accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604

Nederlands
uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vak en wetenschap

INHOUD

106 TEN GELEIDE

107 PROGRAMMA

ARTIKELEN

108 Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van melanoom
S. Osanto

114 Huidtoxiciteit van epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-inhibitoren
S. Segaert

118 Off-label gebruik en bijwerkingen van biologicals
E.P. Prens

120 Innovaties in de cosmetische dermatologie
P. Velthuis

122 Fractionele fotothermolyse
J.E. Snauwaert

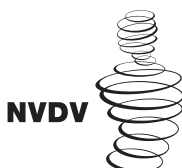
126 Ablatieve lasertechnieken
B. Crevits

129 Endovasculaire laserbehandeling van varices
M. Kockaert

131 Efalizumab: effectief bij vitiligo?
M. Wakkee, H.B. Thio, H.A.M. Neumann

133 Botulinetoxine type A voor de behandeling van m. Hailey-Hailey
S. van der Geer, W.J. Koeyers, G.A.M. Krekels

135 Melanocortine-1-receptoragonisten: een nieuwe vorm van fotoprotectie?
L. Brochez



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie


TEN GELEIDE
THEMADAG 'THERAPEUTISCHE INNOVATIES'

De themadagcommissie van de SNNDV heet u van harte welkom op de themadag 'Therapeutische innovaties'. Het dermatologisch therapeutisch arsenaal is de laatste jaren sterk uitgebreid. Uiteraard volstaat één dag niet om al deze nieuwe behandelingen in onze dynamische discipline te bespreken. Er is voor u een gevarieerd programma opgesteld waarin de biologicals, nieuwe therapeutische modaliteiten in de oncologie en nieuwe lasertechnieken aan bod komen. De themadagcommissie heeft gerenommeerde sprekers bereid gevonden u op de hoogte te brengen van deze therapeutische aanwinsten.

We hopen dan ook velen van u op onze themadag in hartje Antwerpen te mogen ontvangen.

THEMADAGCOMMISSIE

Prof.dr. Errol Prens
 Prof.dr. Julien Lambert
 Prof.dr. Lieve Brochez
 Dr. Gertruud Krekels

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
 Organisation of medical congresses
 Postbus 113, 5660 AC Geldrop, Nederland
 Tel: 00 31 (0)40 285 22 12
 Fax: 00 31 (0)40 285 19 66
 E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing voor
 Dermatologie en Venereologie

Het Bestuur

Dr. Frank Vermander, voorzitter
 Dr. Vigfús Sigurdsson, penningmeester
 Dr. Gertruud Krekels, secretaris
 Prof.dr. Lieve Brochez
 Dr. Arlette De Coninck
 Dr. Kim Lapière
 Dr. Annik Van Rengen
 Dr. Maurice van Steensel

Penningmeester

Dr. Vigfús Sigurdsson
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Nederland
 E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl

Secretariaat

Dr. Gertruud Krekels
 Afd. Dermatologie, Catharina Ziekenhuis
 Michelangelolaan 2, 5602 ZA Eindhoven, Nederland
 E-mail: gertruud.krekels@cze.nl

ROUTEBSCHRIJVING NAAR HILTON ANTWERP
Eindhoven/Hasselt (E34/E313)

1. Aan het einde van de E34/E313, neemt u de eerste afslag nr. 5a van de Ring, richting Antwerpen Centrum - Zuid.
2. U sorteert voor op het linkse rijvak en slaat linksaf aan de eerste lichten. Aan uw linkerkant ziet u het nieuwe Justitiepaleis.
3. U rijdt rechtdoor en volgt de baan.
4. Rechtdoor tot de kaai aan het einde slaat u rechtsaf.
5. Bij de vierde stoplichten slaat u rechts af, dit is de Suikerrui.
6. Op de Suikerrui rijdt u tot de eerst volgende stoplichten en maakt u aan het einde een hele scherpe bocht naar links.
7. Voor u vindt u het Hilton Antwerp en de ondergrondse parking "Groenplaats". Vanuit de parking is er een directe toegang tot de lobby van het Hilton Antwerp.

Breda

1. Op het knooppunt Antwerpen-Noord volgt u A12 richting Bergen-op-Zoom.
2. Kies Afrit 16 Ekeren.
3. Aan de eerstvolgende lichten, kiest u links (Noorderlaan) richting Antwerpen - Haven 1-100.
4. U bevindt zich nu op de Noorderlaan.
5. U volgt deze weg rechtdoor, ongeveer 4.5 km.
6. Aan het einde van de Noorderlaan (bocht van 45° op een brug) komt u aan stoplichten. Houd daar uiterst rechts.
7. U rijdt nu de Londonstraat in, ga rechtdoor tot aan de Scheldekaaien. Bij T-splitsing na de lichten gaat u linksaf.
8. Bij de derde stoplichten slaat u linksaf, dit is de Suikerrui.
9. Zie verder hiervoor bij Eindhoven/Hasselt punt 6.

PROGRAMMA

THEMADAG 'THERAPEUTISCHE INNOVATIES'

19 APRIL 2008

09.00 - 09.25 uur ONTVANGST EN INSCHRIJVING

09.25 - 09.30 uur OPENING

ONCOLOGIE

voorzitters: Dr. V. Sigurdsson en Dr. K. Lapière

09.30 - 10.00 uur Therapeutische innovaties in de behandeling van non-melanomatische huidkanker

Dr. T. Nijsten

10.00 - 10.30 uur Innovatieve ontwikkelingen bij melanomen

Dr. S. Osanto

10.30 - 11.00 uur Bijwerkingen van nieuwe anti-kankermiddelen

Prof.dr. S. Segaert

11.00 - 11.30 uur KOFFIEPAUZE

BIOLOGICALS

voorzitters: Prof.dr. E. Prens en Prof.dr. L. Brochez

11.30 - 12.00 uur Biologicals 'stand van zaken'

Prof.dr. C. Griffiths

12.00 - 12.30 uur Off-label gebruik en bijwerkingen van biologicals

Prof.dr. E. Prens

12.30 - 13.30 uur LUNCH

COSMETOLOGIE EN LASER

voorzitters: Dr. F. Vermander en Dr. G. Krekels

13.30 - 14.00 uur Innovaties in de cosmetische dermatologie

Dr. P. Velthuis

14.00 - 14.30 uur Niet-ablatieve fractionele laserbehandelingen

Dr. J. Snauwaert

14.30 - 15.00 uur Ablatieve lasertechnieken

Dr. B. Crevits

15.00 - 15.30 uur Endovasculaire laser bij varices

Dr. M. Kockaert

15.30 - 16.00 uur THEEPAUZE

THERAPIËËN VOOR DE PRAKTIJK VAN MORGEN

voorzitters: Dr. A. De Coninck en Dr. A.M. van Rengen

16.00 - 16.20 uur Efalizumab: effectief bij vitiligo?

Dr. M. Wakkee

16.20 - 16.40 uur Hailey-Hailey en botuline-injecties

Dr. S. van der Geer

16.40 - 17.00 uur Melanocortinereceptoragonisten: een nieuwe vorm van fotoprotectie?

Prof.dr. L. Brochez

HOOFDSPONSORS:



Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van melanoom

S. Osanto

INLEIDING

Het maligne melanoom is een agressieve vorm van huidkanker, die ontstaat door transformatie van de melanocyten. Prognostische factoren zijn de Breslow-dikte en ulceratie (T-categorie), het aantal metastatische lymfklieren (N-categorie) en bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom de lokalisatie van metastasen op afstand en een verhoogd sLDH (M-categorie).¹ Eenmaal gemetastaseerd is de prognose slecht, waarbij de mediane overleving slechts 6-10 maanden bedraagt. Ongeveer vijf procent van de patiënten met gemetastaseerde ziekte overleeft langer dan vijf jaar.

Melanoom is één van de weinige vormen van kanker waar voor de meeste patiënten geen chemotherapie beschikbaar is, die het leven significant verlengt. Chemotherapie heeft slechts een kortdurende gunstige werking bij een minderheid van de patiënten. In feite staan alleen dacarbazine (DTIC) en het daarvan afgeleide orale temozolamide ons ter beschikking. Ook interleukine-2 (IL-2) is getest bij melanoompatiënten. Een review van gerandomiseerde studies met intraveneuze IL-2 rapporteerde remissiepercentages van 5-27%, waarbij 0-4% complete remissies werden vastgesteld.² Gezien de forse toxiciteit van de intraveneuze IL-2, wordt IL-2 echter weinig toegepast. Slechts bij een zeer selecte groep van patiënten wordt IL-2 toegediend, met name in de Verenigde Staten.

De laatste jaren is de kennis van genetische veranderingen die ten grondslag liggen aan de maligne transformatie van melanocyt tot melanoomcel toegenomen en deze kennis stelt ons nu in staat gerichte behandelingen te ontwikkelen voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Belangrijk zijn de de RAS, RAF, MEK, ERK, MAP-kinase-siginaaltransductie routes ('pathways') die de cellulaire respons op groeisignalen mediëren. De drie RAF-genen coderen voor cytoplasmatische serine/threonine-kinases die worden gereguleerd door binding van RAS. Reeds lang was bekend dat somatische mutaties van NRAS worden gevonden bij ongeveer 15% van de melanomen.³ NRAS-mutatie alleen lijkt voldoende om maligne transformatie te bevorderen zonder dat er mutatie in genen van andere

Samenvatting

De prognose van patiënten met een gemetastaseerd melanoom is nog steeds slecht en de meeste patiënten zullen komen te overlijden aan de ziekte ondanks ontwikkelingen op het gebied van de gerichte therapieën. De laatste jaren zijn er verschillende nieuwe vormen van behandeling getest en op grond van de eerste klinische resultaten lijkt er enige hoop te gloren voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Zo zijn er nieuwe behandelingen met pro-apoptotische therapie met anti-sense Bcl-2 en andere selectieve signaaltransduceringsremmers (RAF-kinase en MEK-blokkerende agentia) naast therapie met anti-cytotoxische T lymphocyte-associated antigen (CTLA)-4-blokkerende monoklonale antistoffen die effectiviteit hebben laten zien. Verbetering van de nog geringe effectiviteit van de thans toegepaste nieuwe strategieën zal de komende jaren kunnen leiden tot introductie van nieuwe standaardbehandelingen voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom.

Summary

The prognosis of patients with metastatic melanoma is still poor despite efforts to develop new treatment strategies. Until recently chemotherapy has shown limited efficacy, whereas immunotherapy with interferon-alpha or interleukin-2 has resulted in remissions in a low percentage of patients. Conventional T cell therapy is only available for a limited number of patients in few centres worldwide and novel developments with wider application potential include the use of genetically modified lymphocytes carrying T cell receptors directed against melanoma antigens. Other new developments include the use of anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen (CTLA)-4 blocking monoclonal antibodies as well as exploration of targeted therapy for instance utilizing anti-sense Bcl-2, RAF kinase and MEK inhibitors.

melanoom – anti-CTLA4-gerichte therapie

melanoma – anti-CTLA4 targeted therapy

pathways aanwezig zijn. In de studie van Davies et al.⁴ werden bij 66% van de melanomen BRAF-mutaties gevonden, waarbij de meest frequente mutatie, V600E, resulteert in activatie van het eiwit en uiteindelijk activatie van ERK1/2. Daaropvolgende studies wezen echter uit, dat deze mutatie bij ongeveer 80% van de melanomen aanwezig is en in een nog hogere frequentie in (benigne) nevi^{5,6}, hetgeen er op wijst dat deze muta-

Correspondentieadres

Mw. dr. S. Osanto, medisch oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling klinische Oncologie, Kamer K-1-P, 2333 CA Leiden, Tel.: 071-5263464, E-mail: s.osanto@lumc.nl.

tie een vroege gebeurtenis is in de ontwikkeling van zowel nevus als melanoom en dus niet de enige cruciale genetische verandering kan zijn. Deze bevinding in nevi heeft dan ook onzekerheid gecreëerd ten aanzien van het belang van BRAF-mutaties bij de maligne transformatie tot melanoom.

RAS activeert de P13K-AKT pathway. NRAS-activatie stimuleert P13K, leidt tot AKT-activatie en vervolgens tot remming van celdood (apoptosis). Het oncogen AKT, een serine/threonine kinase, leidt tot stimulatie van proliferatie, en remt apoptosis. AKT-expressie neemt toe met invasie en progressie van melanomen en expressie van AKT is omgekeerd gecorreleerd aan overleving van patiënten. AKT lijkt een prognostische marker te zijn bij patiënten met een laag-risico melanoom.⁷ In deze studie werd fosfo-AKT-expressie onderzocht in 12 normale nevi, 58 dysplastische nevi, 170 primaire melanomen en 52 melanoommetastasen door middel van tissue microarray en immunohistochemie. Sterke expressie van p-AKT werd gevonden in 17%, 43%, 49%, and 77% van de normale nevi, dysplastische nevi, primaire melanomen, respectievelijk melanoommetastasen.

PTEN leidt tot afname van AKT-activatie door remming van P13K. PTEN is een tumorsuppressorgen dat bij ongeveer 30% van melanoomcellijnen gemuteerd of gedeleteerd blijkt te zijn^{8,9} en in 20% van melanomen, terwijl slechts bij 10% van de dysplastische nevi verlies van PTEN wordt gevonden. Bij primaire melanomen waarbij verlies van PTEN is opgetreden, werd een associatie met dikte van het melanoom gevonden⁴, hetgeen er op lijkt te duiden dat deze genetische verandering ook wezenlijk van belang is voor de maligne transformatie. Dit laatste vormt weer een belangrijk aanknopingspunt voor mogelijkheden van klinische toepassing van gerichte therapie (targeted therapy) bij gemetastaseerde patiënten.

Tsao et al.¹⁰ onderzochten BRAF- en PTEN-veranderingen en vonden PTEN- en BRAF-mutaties in melanoomcellijnen en melanomen in afwezigheid van veranderingen in PTEN.

c-Kit is een belangrijke receptor voor groei en maturatie van melanocyten. PDGF is een belangrijke mitogene stimulus voor mesenchymale cellen en dus kan remming van de c-kit-receptor de groei van tumorcellen remmen.¹¹ Willmore et al.¹² toonden aan dat de meeste door hen onderzochte invasieve en gemetastaseerde melanomen geen c-kit tot expressie brachten, alhoewel in situ laesies en junctionale componenten van invasieve laesies sterk c-kit positief waren. Interessant genoeg waren twee gemetastaseerde maligne melanomen (2%) diffuus sterk c-kit positief en bevatten ook een c-kit-activerende mutatie. Deze c-kit mutatie-positieve melanomen bevatten geen BRAF-mutatie, hetgeen suggereert dat bij een klein deel van de melanomen c-kit een rol speelt bij de progressie naar gemetastaseerd melanoom en dit biedt wellicht mogelijkheden tot gerichte behandeling bij een klein percentage melanoompatiënten.

ADJUVANTE THERAPIE VOOR HOOG-RISICO MELANOOMPATIËNTEN

Aangezien de ziekte, eenmaal gemetastaseerd, tot op heden niet effectief bestreden kon worden met chemotherapie, is er klinisch onderzoek gedaan naar de effectiviteit van systemische adjuvante behandeling van melanoompatiënten die nog geen metastasen in de organen hebben ontwikkeld. Tot op heden heeft dit echter tot weinig verbetering van de overleving geleid bij patiënten met een hoog-risico melanoom (dus zowel een primair dik melanoom of melanoom met locoregionale lymfkliermetastasen, AJCC stadium II en III).

SYSTEEMTHERAPIE VOOR OP AFSTAND GEMETASTASEERDE ZIEKTE

1. Chemotherapie

Er zijn weinig chemotherapeutische opties voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Een alternatief voor behandeling met DTIC is temozolamide, een orale van DTIC afgeleide alkyleerder, met aangetoonde antitumoractiviteit en aanvaardbare toxiciteit. Wel wordt er vaker trombo- en leukopenie gezien na temozolamide dan bij DTIC. In tegenstelling tot DTIC kan temozolamide door de bloed-hersenbarrière dringen, hetgeen een belangrijk voordeel kan zijn gezien de hoge incidentie van hersenmetastasen bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Bij autopsie wordt namelijk in 60-80% van de patiënten hersenmetastasen vastgesteld en klinisch bij 10-40% van de patiënten. Er zijn tot op heden drie grote fase III-studies verricht waarbij de waarde van temozolamide werd onderzocht. In de studie van Middleton et al.¹³ werden 305 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met temozolamide of DTIC. Er werd een significant langere progressie-vrije periode van de ziekte vastgesteld na temozolamide (HR 1,37, CI 1,07-1,75, P=0,012) en een langere overleving gevonden bij de groep behandeld met temozolamide (7,7 versus 6,4 maanden), maar dit verschil was niet significant. In de 2e fase III-studie¹⁴ werd temozolamide vergeleken met de combinatie van temozolamide plus interferon-alfa. De combinatie induceerde een remissie bij 24% en temozolamide alleen bij 13% van de patiënten (P=0,036). De combinatie induceerde bij 11 patiënten (8%) een complete remissie en bij 22 patiënten (16%) een partiële remissie. Single agent temozolamide induceerde bij drie patiënten (2%) een complete remissie en bij 15 patiënten (11%) een partiële remissie. De mediane overleving was langer maar verschilde niet significant ten opzichte van de combinatie (9,7 maanden versus 8,4 maanden). Opgemerkt dient te worden dat de combinatie aanmerkelijk toxischer was. De derde grote studie waarin DTIC werd vergeleken met temozolamide werd uitgevoerd door de EORTC Melanoma Groep, maar de resultaten van deze studie zijn thans nog niet bekend.

2. Immunotherapie

Omdat tumorcellen uit lichaamseigen weefsel ontstaan, zouden ze onopgemerkt kunnen blijven voor het immuunsysteem. Echter, melanoom is uniek omdat het de meest 'immunogene' maligniteit is, waarbij talloze publicaties getuigen van het feit dat het immuunsysteem in staat is om melanoomcellen in een vroeg stadium van de ziekte te herkennen. Desondanks ontwikkelt een deel van de patiënten metastasen op afstand en komt hieraan te overlijden. De aanwezigheid van tumorspecifieke CD8⁺ T-lymfocyten, die in staat zijn om de melanoomcellen te herkennen en lysiseren bij melanoompatiënten pleit voor de immunogeniciteit van de tumor. Voor een goede immunorespons is ook activatie en hulp van CD4⁺ T-cellen van belang. De antigenen op melanoomcellen die door de T-lymfocyten herkend worden betreft:

- a. differentiatiegenen oftewel autoantigenen, zoals melanocyt-differentiatie-antigenen, MART-1 oftewel Melan-A, tyrosinase, en gp100;
- b. tumorgeassocieerde antigenen zoals de zogenaamde testisantigenen MAGE, BAGE; en
- c. antigenen die ontstaan zijn door mutaties.^{15,16} De autoantigenen komen zowel op melanoomcellen als op normale melanocyten tot expressie. Vanouds is naast het uittesten van cytostatica veel onderzoek gedaan naar nieuwe vormen van kankerbehandeling waarbij het afweersysteem van het lichaam versterkt wordt opdat de patiënt in staat is de kankercellen af te stoten.

Immunotherapie maakt gebruik van de principes van de immunorespons en de immunogeniciteit van het melanoom, en heeft tot doel de specifieke - cellulaire en humorale - immuniteit tegen de tumor te verhogen om deze te bestrijden. Verschillende soorten tumorvaccins zoals cellulaire vaccins bestaande uit bestraalde tumorcellen, tumorcellysaten, genetisch-gemodificeerde tumorcellen¹⁷, peptiden of -proteïnen afkomstig van tumorantigenen, virale vectoren die tumorantigenen tot expressie brengen na toediening¹⁸ of vaccins van dendritische cellen die beladen zijn met tumorantigenen, zijn onderzocht in klinische studies. In een beperkt aantal behandelde patiënten zijn goede klinische reacties waargenomen.

2.1. Vaccinaties

2.1.1. Peptidevaccinaties

Steven Rosenberg et al.¹⁹ hebben een uitvoerig overzicht geschreven over de resultaten van vaccinaties die wereldwijd zijn gegeven. Juist binnen hun groep in het National Institute of Cancer in Bethesda in de Verenigde Staten werden in de loop van de jaren vele protocollen getest. De conclusie van het review is dat o.a. vaccinaties met HLA-bindende peptiden afkomstig van melanoomantigenen bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom in weinig patiënten klinische remissies induceerden. De meeste vaccins zijn tot op heden niet erg effectief gebleken bij melanoompatiënten. Omdat veel tumorantigenen autoantigenen zijn, waartegen tolerantie bestaat, dient dit eerst te worden doorbroken. Kankercellen zelf geven onvoldoende costimulatorische signalen af om dendritische

cellen adequaat te activeren en zo de tolerantie te kunnen doorbreken. Thans worden dan ook tumorvaccins voorzien van immuunstimulantia om dendritische cellen te activeren, zoals 'Toll-like receptor' (TLR)-liganden (vergelijkbaar met hoe pathogenen zoals bacteriën en virussen het immuunsysteem adequaat weten te activeren). Activering van CD40 op dendritische cellen en de toevoeging van CpG-oligonucleotiden zijn voorbeelden van nieuwe adjuvantia voor immunotherapeutische strategieën.

2.1.2. Dendritische celvaccinaties

Het klinische succes van dendritische celtherapie²⁰ is tot op heden beperkt, waarbij enkele patiënten een fraaie remissie toonden.²¹ In een grote gerandomiseerde fase III-studie werd chemotherapie (DTIC) vergeleken met autologe met HLA klasse I en II gerestricteerde peptide beladen dendritische cellen.²² De DTIC werd eens per 4 weken intraveneus toegediend in een dosering van 850 mg/m², terwijl de dendritische cellen om de twee weken subcutaan werden toegediend. Na interimanalyse van de eerste 108 patiënten werd besloten de studie voortijdig te stoppen vanwege de tegenvallende resultaten.

2.2 Adoptieve transfer van de melanoomspecifieke T-lymfocyten

2.2.1. Adoptieve T celtherapie

T-celtherapie is een effectieve manier om de anti-tumorimmuunrespons in de effectorfase te versterken. Deze therapie blijkt zeer effectief in muismodellen en klinische studies met melanoompatiënten. De groep van Rosenberg heeft aangetoond dat adoptieve therapie met tumorinfiltrerende T-lymfocyten in combinatie met een hoge dosis IL-2 tumorregressie kan induceren bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Deze vorm van therapie vereist wel dat bij iedere patiënt melanoomspecifieke T-lymfocyten geïsoleerd en gekweekt kunnen worden tot voldoende hoeveelheden alvorens ze toe te kunnen dienen aan de patiënt. Aangezien veel tumorantigenen eigenlijk autoantigenen zijn, worden T-lymfocyten met een hoge affiniteit voor deze antigenen tijdens hun ontwikkeling in de thymus geëlimineerd. Autoreactieve T-lymfocyten komen daardoor in zeer beperkte mate in de circulatie terecht, wat de isolatie van deze cellen bemoeilijkt. Isolatie is niet nodig wanneer alle T-lymfocyten voor adoptieve transfer door middel van genetische modificatie worden voorzien van een T-celreceptor met een hoge affiniteit voor het tumorantigen. Deze benadering zorgt voor hoge concentraties van tumorspecifieke T-lymfocyten in het bloed, wat effectief gebleken is in de inductie van tumorregressie in muismodellen, en zal daarom ook worden toegepast in de kliniek.

2.2.2. Adoptieve T-celtherapie voorafgegaan door myeloablatieve chemotherapie

De groep van Rosenberg uit het National Cancer Institute (NCI) in de VS heeft de meeste ervaring met adoptieve T-celtherapie. Zij hebben de al langer vige-

rende protocollen gewijzigd door hoge dosis myeloablative chemotherapie voorafgaand aan de T-celinfusies toe te dienen.²⁴ De conditionering met cytostatica verlaagt het aantal T-lymfocyten bij de patiënt, hetgeen ruimte creëert en maakt dat de geïnfundeerde T-lymfocyten een prikkel krijgen om te prolifereren, en verlaagt ook het aantal regulatoire T-lymfocyten die de toegediende cytotoxische T-lymfocyten in hun functie kunnen remmen. Persistentie van lymfocyten blijkt geassocieerd met het optreden van een gunstige klinische respons.

2.2.3. Adoptieve T-celtherapie met autologe lymfocyten die een melanoomspecifieke T-celreceptor tot expressie brengen na genetische modificatie

Vervolgens heeft de groep van Rosenberg een nieuwe benadering gekozen waarbij door middel van retrovirale gentransfer een nieuwe T-celreceptor (TCR) werd gekloneerd in bloedlymfocyten van de patiënt en deze werden vervolgens toegediend aan de patiënt. In 2006 rapporteerde deze onderzoeksgroep hun eerste resultaten met deze benadering, waarbij 15 patiënten werden behandeld, die allen tevoren refractair waren voor therapie met IL-2.²⁵

Patiënten werden behandeld met MART-1 TCR-getransduceerde autologe perifere bloedlymfocyten en twee daarvan kregen een partiële remissie (dat wil zeggen meer dan 50 procent afname in de som van de als meetbare laesies gekozen metastasen).²⁵ Bij deze twee patiënten was er gedurende een jaar nog circulerende TCR-gemodificeerde T-cellen meetbaar (persistentie van de gemodificeerde lymfocyten). Een voordeel van deze benadering is dat op deze wijze voor alle patiënten een behandeling beschikbaar zou kunnen komen, terwijl dat met autologe T-cellen slechts bij een deel van de patiënten lukt. Afgewacht moet worden of na deze eerste resultaten verder klinisch onderzoek inderdaad zal laten zien of brede klinische toepassing met verbetering van het percentage klinische successen inderdaad zal lukken.

2.3. CTLA4-blokkade

Een van de hindernissen bij immuuntherapie is de aanwezigheid van regulatoire T-lymfocyten, die tot taak hebben het lichaam te beschermen tegen excessieve activering van het immuunsysteem. Chemotherapie maar ook toediening van een anti-CTLA4-antilichaam kan regulatoire T-lymfocyten doen afnemen. CTLA4 komt tot expressie in T-lymfocyten na activering en voorts continu in regulatoire T-lymfocyten. Als deze receptor bindt aan zijn ligand B7 op de doelwitcel, wordt de activatie van de T-lymfocyt geremd. Door specifieke blokkade van deze receptor kan de functie van regulatoire T-lymfocyten worden afgeremd. Bij een redelijk percentage patiënten is na therapie met anti-CTLA4 monoklonale antistof aanzienlijke regressie van metastasen opgetreden.²⁶⁻³⁰ Dit kan gepaard gaan met forse auto-immuniteit zoals dermatitis, uveïtis, enterocolitis, hypofysitis en vitiligo. De immuunrespons bij deze patiënten was dus niet alleen gericht tegen de tumorcellen, maar ook tegen normale lichaamscellen met dezelfde antigenen

of zelfs andere autoantigenen. Interessant is dat vitiligo slechts zelden spontaan optreedt bij melanoompatiënten (ongeveer 0,1%), maar veel vaker (10-30%) na effectieve immuuntherapie of chemoimmunotherapie.^{31,32}

Effectieve immuuntherapie voor het melanoom bevindt zich kennelijk op de grens tussen inductie van anti-tumorimmunitet en auto-immuniteit en algemeen wordt thans aangenomen dat voor effectieve behandeling van de tumor overstimulatie van het immuunsysteem met als gevolg inductie van auto-immuniteit noodzakelijk is (althans zolang we nog niet in staat zijn het immuunsysteem gedifferentieerder te activeren).

3. Targeted therapy

De identificatie van de eiwitten betrokken bij signaaltransductie 'pathways' en de eerste publicaties over de hoge frequentie van BRAF-mutatie in melanomen heeft een sterke 'boost' gegeven aan de ontwikkeling van gerichte therapie, de zogenaamde 'targeted therapies'³³, waarbij men aanvankelijk heeft gedacht dat kinase-inhibitoren zoals BAY-9006 (sorafenib) - dat zowel wild type BRAF als ook mutant BRAF V600E kan remmen - een effectief middel zou blijken te zijn. Sorafenib heeft ook antiangiogene effecten, doordat het vasculair endotheliale growth factor receptor (VEGFR)-2, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-beta en VEGFR-3 kan remmen. Zowel in vitro als experimentele dierexperimenten lieten zien dat sorafenib in staat is melanoomcellijnen met een BRAF V600E-mutatie te remmen in hun groei als ook de groei van melanomen te remmen in dierexperimentele tumorxenografts. Toepassing van sorafenib eerst in fase II-studies liet echter geen klinisch relevante effectiviteit zien en er werd geen relatie gevonden tussen V600E BRAF-status en stabilisatie van de ziekte. Daarnaast werd sorafenib getest in combinatie met cytostatica. In de verschillende studies werd sorafenib gecombineerd met carboplatine of DTIC. De klinische resultaten lijken vooralsnog niet erg indrukwekkend, en dit kan worden verklaard door het feit, dat sorafenib geen sterke inhibitor is van BRAF en door het feit dat het onzeker is of BRAF wel een geschikt doelwit is in melanoma, omdat BRAF-mutaties reeds vroeg aanwezig blijken te zijn in nevi en er dus vermoedelijk andere genen betrokken zijn bij de maligne transformatie naar een melanoom.

Remming van de RAS pathway kan door middel van het zich richten op MEK als doelwit eiwit en een van de interessantste categorie middelen op dit moment zijn remmers van MEK.³⁴ Remming van de mammalian target of rapamycine (mTOR) kinase die 'downstream' van AKT is gelegen in de pathways door middel van CCI-779 (temsirolimus) heeft geen relevante klinische effectiviteit laten zien in melanoom. Benadering van tumorcelgroei door middel van disruptie van afbraak van belangrijke bij de celgroei betrokken eiwitten heeft bij een aantal tumoren effectiviteit laten zien. De proteasoominhibitor bortezomib liet geen effectiviteit zien in melanoma in een fase II-studie die voortijdig werd gesloten.³⁵

Een grote fase III-studie bij 771 chemo-naïeve gemetastaseerde melanoompatiënten waarin de combinatie

van DTIC en oblimersen (genasense), een antisense oligonucleotide dat Bcl-2 kan remmen, werd vergeleken met DTIC³⁶ alleen heeft niet geleid tot registratie van anti-sense Bcl2-2. Het primaire eindpunt was overleving. Er was echter wel een significante toename in progressievrije overleving ten gunste van de combinatie (PFS mediaan 2,6 versus 1,6 maanden, $p < 0,001$), een significante toename in overall respons (13,5 versus 7,5%, $p = 0,007$), in complete respons (2,8 versus 0,8%, en duurzame respons 7,3 versus 3,6%, $p = 0,03$). Ook in subetanalyse werd een voordeel van de combinatie versus DTIC alleen gezien. Echter, de combinatie was niet significant beter wat betreft het primaire eindpunt overleving, mediaan 9,0 versus 7,8 maand, $p = 0,77$. Alhoewel het steeds lastiger wordt overleving als eindpunt te gebruiken in klinische studies, doordat patiënten overgaan op andere medicatie bij progressie, en er een duidelijke trend is dat de combinatie voordeel biedt voor subgroepen melanoompatiënten, kan deze subgroepanalyse niet worden gebruikt om de uiteindelijke waarde en plaats van de combinatie te bepalen.

Studies met imatinib, remmer van tyrosinekinasen zoals Bcr-ABL, PDGFR en c-kit, is uitgetest bij melanoompatiënten. c-Kit is een belangrijke receptor voor melanocyten groei en -maturing, maar activatie van c-kit

speelt waarschijnlijk maar bij een heel klein deel van de melanomen een rol.³⁷ In studies met imatinib werd geen of nauwelijks enige klinische effectiviteit gezien^{38,39}, alhoewel bij een enkele patiënt met de meest uitgesproken expressie van c-kit in de tumor wel fraaie remissies werden vastgesteld.⁴⁰ Het kan dus zijn, dat een selecte groep patiënten met gemuteerd kit voordeel kan hebben van behandeling met imatinib.

CONCLUSIE

Er zijn nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Zowel nieuwe specifieke vormen van immuuntherapie (TCR-transfer in bloedlymfocyten teneinde te beschikken over universele batches anti-melanoma TCR voor therapie bij een grote groep patiënten en toepassing van anti-CTLA4 monoklonale antistof) alsmede gerichte therapie met 'small molecules' die specifiek een belangrijk eiwit in de signaaltransductieroute inhiberen (bijvoorbeeld inhibitie van MEK) lijken de mogelijkheid te bieden veel krachtiger behandelingen te ontwikkelen voor deze patiëntencategorie.

LITERATUUR

- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K. Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Single-agent Interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007;33:484-96.
- Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:154-60.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
- Thomas NE. BRAF somatic mutations in malignant melanoma and melanocytic naevi. *Melanoma Res* 2006;16:97-103.
- Dai DL, Martinka M, Li G. Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases. *J Clin Oncol* 2005;23:1473-82.
- Tsao H, Zhang X, Benoit E, Haluska FG. Identification of PTEN/MMAC1 alterations in uncultured melanomas and melanoma cell lines. *Oncogene* 1998;16:3397-402.
- Guldberg P, Thor Straten P, Birck A, Ahrenkiel V, Kirkin AF, Zeuthen J. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. *Cancer Res* 1997;57:3660-3.
- Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004;122:337-41.
- Rivera RS, Nagatsuka H, Gunduz M, et al. C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma. *Virchows Arch* 2008;452:27-32.
- Willmore-Payne C, Holden JA, Tripp S, Layfield LJ. Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis. *Hum Pathol* 2005;36:486-93.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
- Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, et al. Dermatologic Cooperative Oncology Group. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:9001-7.
- Van den Eynde BJ, Van der Bruggen P. T cell defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 1997;9:684-93.
- Gattoni-Celli S, Cole DJ. Melanoma-associated tumor antigens and their clinical relevance to immunotherapy. *Semin Oncol* 1996;23:754-8.
- Osanto S, Schiphorst PP, Weijl NI, et al. Vaccination of melanoma patients with an allogeneic, genetically modified interleukin 2-producing melanoma cell line. *Hum Gene Ther* 2000;11:739-50.
- Baren N van, Bonnet MC, Dréno B, et al. Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T cells. *J Clin Oncol* 2005;23:9008-21.
- Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15.
- Figdor CG, De Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med* 2004;10:475-80.
- de Vries IJ, Bernsen MR, Lesterhuis WJ, et al. Immunomonitoring tumor-specific T cells in delayed-type hypersensitivity skin biopsies after dendritic cell vaccination correlates with clinical outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:5779-87.
- Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, et al. DC study group of the DeCOG. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006;17:563-70.

23. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:666-75.
24. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF et al. Cancer regression and auto-immunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
25. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314:126-9.
26. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8372-7.
27. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23:8968-77.
28. Quezada SA, Peggs KS, Curran MA, Allison JP. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J Clin Invest* 2006;116:1935-45.
29. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24:2283-9.
30. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18:206-13.
31. Ogg GS, Rod DP, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188:1203-8.
32. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-18.
33. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-87.
34. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358-62.
35. Markovic SN, Geyer SM, Dawkins F et al. A phase II study of bortezomib in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2005;103:2584-9.
36. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al. Oblimersen Melanoma Study Group. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4738-45.
37. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-6.
38. Wyman K, Atkins MB, Prieto V et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005-11.
39. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005;92:1398-405.
40. Fiorentini G, Rossi S, Lanzanova G et al. Tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate as anticancer agent for advanced ocular melanoma expressing immunohistochemical C-KIT (CD 117): preliminary results of a compassionate use clinical trial. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:17-20.

Huidtoxiciteit van epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-inhibitoren

S. Segaert

INLEIDING

Sinds enkele jaren heeft een nieuwe behandeling haar intrede gemaakt in de oncologie, gericht op het specifiek remmen van de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Deze EGFR-inhibitoren bestaan zowel in de vorm van parenteraal toegediende monoclonale antistoffen (bv. cetuximab, panitumumab, matuzumab) als orale tyrosinekinase-inhibitoren specifiek voor EGFR (bv. gefitinib, erlotinib) of niet-specifiek voor EGFR (bv. lapatinib, vandetanib).¹ Hoewel EGFR-inhibitoren niet de ernstige systemische neveneffecten van klassieke chemotherapie met zich meebrengen, veroorzaken ze bijna steeds een karakteristieke klasespecifieke huidtoxiciteit.²⁻⁵

KLINIEK

Binnen de eerste twee weken na start van de behandeling treedt er een acneïforme eruptie op, bestaande uit folliculaire papels en pustels zonder voorafgaande comedonen/meeëters in de huidgebieden die rijk zijn aan talgklieren met name het gelaat (neus, wangen, voorhoofd), de nek, de scalp, de schouders, de borst en de bovenrug (figuur 1).²⁻³ Soms is de uitslag jeukend maar gevoeligheid en branderigheid van de gelaatshuid komen ook vaak naar voren. De uitslag ontstaat al enkele dagen na start van de behandeling, bereikt een maximum na drie weken en dooft dan zeer geleidelijk uit met soms mildere opstoten bij elk infuus. De uitslag is aanwezig bij meer dan 80% van de patiënten en neemt een ernstige vorm (graad III) aan bij ongeveer 10%. De letsels zijn doorgaans steriel (geen infectie met bacteriën, schimmels of virussen) alhoewel superinfectie met *Staphylococcus aureus* een vaak voorkomende complicatie is.²

Xerosis of droogte van de huid is een ander kenmerk van patiënten onder behandeling met EGFR-inhibitoren, gewoonlijk optredend 1 à 2 maand(en) na start van de behandeling. Vooral de ledematen en de huid die tevoren aangetast was door acneïforme uitslag, zijn

Samenvatting

Epidermale groeifactorreceptor-inhibitoren (antikankergeneesmiddelen zoals cetuximab, erlotinib) veroorzaken een uniek spectrum van cutane neveneffecten, bestaande uit acneïforme eruptie, xerosis (met eczeem en kloven), nagelwalontsteking, haarveranderingen, teleangiëctasieën, hyperpigmentatie en slijmvliesaantasting. Met een aangepaste dermatologische behandeling kan men de levenskwaliteit handhaven zonder de kankertherapie stop te zetten. Acneïforme eruptie kan men behandelen met lokaal metronidazol en oraal minocycline. Voor xerosis en eczeem zijn emollientia en lokale steroïden aangewezen. Voor nagelwalontsteking kan men antiseptische badjes en een bij de apotheker bereide steroidpasta aanbrengen.

Summary

Epidermal growth factor receptor inhibitor-targeted therapies (cetuximab, erlotinib) cause a unique spectrum of cutaneous side effects, consisting of acneiform eruption, xerosis (leading to eczema and fissures), paronychia, hair changes, telangiectasia, hyperpigmentation and mucosal changes. Dermatologic treatment aims at maintaining quality of life while continuing EGFR inhibitor therapy. Acneiform eruption is controlled by topical metronidazole and oral minocycline. Emollients and topical steroids are administered for skin dryness and eczema. Paronychia is alleviated with antiseptic soaks and a corticosteroid paste.

cetuximab – erlotinib – acneïforme eruptie

cetuximab – erlotinib – acneiform eruption

hiervoor gevoelig. De xerosis kan niet alleen uitmonden in eczeem maar ook in pijnlijke huidkloven.²

Een aantal patiënten ontwikkelt nagelwalontsteking na enkele maanden behandeling. In ernstige gevallen ontstaan hierbij pyogene granulomen met een klinisch beeld dat erg lijkt op een ingegroeide teennagel (figuur 2). Ook deze ontsteking is in wezen steriel maar vaak zal bacteriële superinfectie optreden.²

Bij langdurige therapie merken we ook karakteristieke veranderingen van de haren: lange, gekrulde wimpers (figuur 3), stugge wenkbrauwen, ietwat haarverlies op de scalp, traag groeien van de baard.^{2,4,5}

Correspondentieadres:
Prof.dr. Siegfried Segaert, Dienst Dermatologie UZ St Rafaël, Kapucijnenvoer 33,
B3000 Leuven, België, E-mail: Siegfried.Segaert@med.kuleuven.be.



Figuur 1. Ernstige acneïforme eruptie bij een colorectale kankerpatiënt na 2 weken panitumumab.



Figuur 2. Nagelwalontsteking met pyogeen granuloomvorming na 4 maanden cetuximab.

Minder gekende effecten op de huid zijn hyperpigmentatie – vooral op zonblootgestelde en tevoren aangetaste huid – en teleangiëctasieën, gedilateerde bloedvaatjes van de huid die vooral samen met de acneïforme eruptie ontstaan.²

De slijmvliezen van mond, neus, vagina en ogen voelen droog aan. Orale aftosis en conjunctivitis komen soms voor.^{3,6}



Figuur 3. Lange, gekrulde wimpers na 8 maanden cetuximab.

PATHOFYSIOLOGIE

Het onderliggende mechanisme van de huidveranderingen uitgelokt door EGFR-inhibitoren is slecht gekend maar lijkt mechanisme-gebaseerd en geassocieerd aan de inhibitie van EGFR in de huid en haar aanhangsels.^{2,7} Hiervoor bestaan verschillende argumenten:

1. Alle geneesmiddelen die EGFR remmen veroorzaken gelijkaardige huidafwijkingen, of het nu gaat om antistoffen of tyrosinekinase-inhibitoren, specifieke EGFR-inhibitoren of multispecifieke tyrosinekinase-inhibitoren zoals lapatinib of vandetanib. Trastuzumab, een monoclonale antistof die de ver-

Tabel 1. Therapeutische aanbevelingen voor de belangrijkste huideffecten van EGFR-inhibitoren.¹⁶

Huidverandering	Therapeutische aanbeveling
	Algemene maatregelen: - zonprotectie - gebruik bad/doucheolie, lauw water - emollientia voor armen, benen, handen
Acneïforme eruptie	Mild: metronidazolcrème 2/dag Matig: metronidazolcrème 2/dag minocycline 100 mg/dag Ernstig: kompressen met zoutoplossing 2/dag metronidazole crème tot 5/dag minocycline 200 mg/dag eventueel dosisaanpassing of onderbreking van de EGFR-inhibitor cetirizine 10 mg/dag bij jeuk cefuroximaxetil 500 mg 2/dag bij <i>Staph. aureus</i> -superinfectie
Xerosis	Emollientia
Eczeem	Zwakke tot matig sterke lokale steroïden
Kloven	Propyleengycol 50% in water 30 minuten onder occlusie 1/dag Salicylzuur 10% in vaseline 1/dag
Nagelwalontsteking	Antiseptisch badje 2/dag Pasta met krachtig steroïd, antisepticum en antimycoticum 2/dag

wante HER-2-receptor maar niet EGFR als doelwit heeft, veroorzaakt daarentegen geen huidafwijkingen.^{2,7}

- De huideffecten zijn dosisgebonden.^{2,7}
- De intensiteit van de acneïforme eruptie is gecorreleerd met het anti-tumor-effect. De ernst van de huiduitslag kan dus als een soort surrogaat farmacodynamische marker fungeren. In dit verband wordt de behandelingsstrategie onderzocht om de EGFR-dosis op te drijven bij patiënten die weinig of geen acneïforme eruptie ontwikkelen.^{2,7}
- Transgene muizen waarbij de EGFR in de huid wordt uitgeschakeld, vertonen gelijkaardige symptomen, met name folliculitis, droogte van de huid en lange snorharen.^{2,7}
- Lokaal menadione, een fosfatase-inhibitor, voorkomt inactivatie van de EGFR in de huid en meteen ook de acneïforme eruptie.⁸

BEHANDELING

Ondanks het feit dat deze huidsymptomen niet levens- of gezondheidsbedreigend zijn, hebben ze vaak een ernstige impact op de levenskwaliteit van de patiënt en brengen de therapietrouw van de oncologische behandeling in gevaar.^{9,10} Daarom is het van belang de patiënt vooraf in te lichten over deze huidafwijkingen, preventieve maatregelen te treffen en te behandelen waar nodig. In tegenstelling tot een klassieke toxicodermie waarbij het oorzakelijk geneesmiddel gestopt wordt, is dermatologische behandeling van EGFR-inhibitor gerelateerde huidtoxiciteit ondersteunend en erop gericht om het anti-kankermedicijn zo lang mogelijk verder te zetten.¹⁰ Tot op heden gebeurt de behandeling van deze huidef-

fecten voornamelijk op empirische basis^{2,4,5,9-12} aangezien gecontroleerde studies zeldzaam blijven.^{13,14}

Als algemene maatregelen vermelden we zonprotectie¹⁵ evenals het gebruik van hydraterende crèmes en persoonlijke hygiëne met badolie, overvette zeep en lauw water om uitdroging te voorkomen.¹⁰ Milde gevallen van acneïforme uitslag kunnen behandeld worden met metronidazolcrème of -gel (normaliter een anti-rosacea-behandeling).¹⁰ Topische anti-acnebehandelingen zoals erytromycine, clindamycine en benzoylperoxide vormen een alternatief maar zijn agressiever en drogen de huid meer uit.¹⁰ Topische calcineurine-antagonisten (tacrolimus en pimecrolimus) zijn weliswaar werkzaam¹², maar zeer irriterend voor de overgevoelige huid van deze patiënten.¹⁰ Lokale retinoïden (adapaleen, tazaroteen) zijn eveneens te irriterend¹⁴ en missen een rationale omwille van de afwezigheid van comedonen.¹⁰ Lokale steroïden zijn dan weer te mijden omdat ze acne en rosacea kunnen uitlokken.¹⁰ Voor de jeuk kan de patiënt mentholcrème aanbrengen of een antihistaminicum innemen (cetirizine, loratadine, hydroxyzine).¹⁰ Vanaf matig ernstige (graad II) reacties bestaat de behandeling daarenboven uit orale tetracyclines (minocycline 100 mg/dag, doxycycline 100 mg/dag of lymecycline 300 mg/dag) gedurende 3 maanden, gebaseerd op de anti-inflammatoire effecten van deze antibiotica.¹⁰ Voor ernstige (graad III) reacties kan de tetracyclinedagdosistijdelijk verdubbeld worden, naast de behandeling met kompressen met fysiologische zoutoplossing voor het gezicht. Bij superinfectie kan topisch fusidinezuur of oraal cefuroximaxetil of flucloxacilline toegevoegd worden.¹⁰ Het systemisch retinoïd isotretinoïne is weliswaar werkzaam op acneïforme eruptie¹⁴ maar valt af te raden vanwege de overlappende neveneffecten met EGFR-inhibitoren (xerosis, nagelwalontstekingen, pyogenen granulomen, *Staphylococcus aureus*-superinfectie) en

onzekerheid over mogelijke interferentie met de werkzaamheid van EGFR-inhibitoren (onderdrukking van EGFR-expressie door retinoïden).¹⁰ Ook systemische corticoiden kunnen de werking van de EGFR-inhibitor mogelijk remmen (door inhibitie van antistof-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit) en zijn bovendien af te raden omwille van inductie van steroïdacne en -rosacea.¹⁰ Zeer recentelijk raakten de resultaten van twee studies bekend waarbij de werkzaamheid van profylactisch oraal minocycline of tetracycline werd aangetoond op de ernst van EGFR-inhibitor-uitgelokte acneïforme eruptie. Bij een dergelijke profylactische strategie kunnen echter een aantal vraagtekens geplaatst worden: is preventieve behandeling superieur aan reactieve behandeling (starten van orale tetracyclines bij optreden van matig ern-

stige acneïforme eruptie)? Is er behoefte aan profylaxis als slechts ongeveer 10% van de patiënten een ernstige reactie ontwikkelt? Verliest men bij een dergelijke strategie niet de oncologisch-therapeutisch voorspellende waarde van de huiduitslag?¹⁶

De droge huid en het eczeem antwoorden relatief goed op respectievelijk emollientia en kortdurend topische corticoiden.¹⁰ De nagelwalontsteking is vrij therapieresistent; brede schoenen, antiseptische badjes en een pasta bestaande uit antiseptica en corticoiden kunnen de last evenwel wat verzachten. Pyogene granulomen worden aangestipt met zilvernitraat. Partiële nagelbedexcisie is af te raden vanwege het zeer snel optreden van recidief nadien. Storende, lange wimpers kunnen bijgeknipt worden.¹⁰

LITERATUUR

1. Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem* 2006;13:3483-92.
2. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
3. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
4. Robert C, Soria J-C, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
5. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51.
6. Melichar B, Nemicova I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care* 2007;5:439-43.
7. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-12.
8. Perez-Soler R. Topical vitamin K3 (menadione) prevents erlotinib and cetuximab-induced EGFR inhibition in the skin (abstract). *J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 2006*;24:3036.
9. Segaert S, Tabernero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.
10. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology* 2007;11Suppl5:22-6.
11. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
12. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Gary J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-21.
13. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Does tetracycline prevent/palliate epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? A phase III trial from the North Central Cancer Treatment Group (abstract). *J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 2007*;25:LBA9006.
14. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
15. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:42-5.
16. Segaert S. Management of skin toxicities of EGFR inhibitors. *Belg J Med Oncol* 2007; 1:15-21.

Off-label gebruik en bijwerkingen van biologicals

E.P. Prens

De biologicals etanercept, infliximab en adalimumab hebben gezorgd voor een significante verandering in de behandeling en de zorg voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis en psoriasis arthritis. Hoewel deze aandoeningen de enige officiële dermatologische indicaties zijn voor genoemde biologicals, is het - gezien het anti-inflammatoire werkingsmechanisme - niet verwonderlijk dat toepassing buiten de reguliere indicaties werd gezocht. Daarnaast lonken andere biologicals, toegepast in de inwendige geneeskunde, pulmonologie en reumatologie, naar een toepassing in de dermatologie.

Het voorschrijven van geneesmiddelen voor een indicatiegebied dat valt buiten de registratie dient weloverwogen te gebeuren. Off-label indicaties zijn namelijk vaak nog onvoldoende onderzocht op de balans effectiviteit/kosten/bijwerkingen. Vaak is er nog te weinig evidence voor het gebruik. Men dient bij het off-label inzetten van geneesmiddelen extra alert te zijn op onverwachte bijwerkingen en interacties.

In mijn presentatie worden de meest recente dermatologische off-label indicaties, de ten grondslag liggende pathomechanismen, de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel besproken van: rituximab (B-cel depletierend), omalizumab (IgE-antagonist), infliximab, etanercept en adalimumab (tumor necrosis factor (TNF)-antagonisten) en efalizumab (T-celactivatie en migratie-inhibitor).

Rituximab induceert depletie van normale en maligne B-cellen. Het wordt al gebruikt bij enkele autoimmuunaandoeningen, B-celmyeloom, SLE, RA, auto-immuun thrombocytopenie, hemolytische anemie, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positieve vasculitis. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met rituximab in de dermatologie ontbreekt. Rituximab kan in de dermatologie potentieel worden ingezet bij de behandeling van pemphigus vulgaris, paraneoplastische pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, primair cutaan B-celmyeloom, dermatomyositis en graft versus host ziekte (GVHD). Rituximab wordt in het algemeen goed verdragen. De bijwerkingen betreffen vooral infusiereacties (in het begin) en meer kans op al dan niet ernstige infecties.

Omalizumab is een gehumaniseerde recombinant monoklonale antistof gericht tegen IgE. Omalizumab reduceert de serumniveaus van IgE en blokkeert de

Samenvatting

De biologicals zijn in de dermatologie geregistreerd voor de indicaties matige tot ernstige psoriasis en arthritis psoriatica. Inmiddels worden zij veel breder ingezet. Voorbeelden van veelbelovende off-label toepassingen zijn: rituximab bij antistof (B-cel) gemedieerde aandoeningen en anti-TNF's bij granulomateuze aandoeningen. Helaas is er nog weinig evidence voor het off-label gebruik. Deze nieuwe toepassingen dienen door gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek gevalideerd te worden. Het bijwerkingenprofiel van de biologicals lijkt relatief gunstig. Naast reactivatie van TBC, blijkt het gebruik van de anti-TNF's geassocieerd met een licht verhoogd risico op hartfalen en non-melanoma huidkankers.

Summary

The use of biologics in dermatology is nowadays not only limited to psoriasis and psoriatic arthritis. The off-label use of rituximab for antibody (B-cell) mediated diseases and the use of anti-TNF's for granulomatous diseases is gaining momentum. Off-label use of biologics needs further validation via randomised controlled clinical trials. The biologics have a mild side-effect profile. Besides the reactivation of TB, the use of anti-TNFs are associated with an increased risk of heart failure and of non-melanoma skin cancer.

biologicals – off-label gebruik – bijwerkingen

biologicals – off-label use – side effects

binding van IgE aan mestcellen en andere hoog- en laagaffiene Fc-epsilon-receptorpositieve immuuncellen, waardoor IgE-gemedieerde ontsteking afgeremd wordt. Omalizumab is goedgekeurd voor de behandeling van chronisch matig tot ernstig astma in volwassenen en jongvolwassenen met een positieve huidtest. De dosis is gebaseerd op gewicht en de uitgangswaarden van het serum IgE. Het veiligheidsprofiel van omalizumab is gunstig, met de injectieplaatsreacties als de meest gemelde ongunstige bijwerking.

TNF-alfa-antagonisten kunnen off-label toegepast worden in een verscheidenheid van kwalen in de dermatologie en in het bijzonder bij chronische granulomateuze aandoeningen (sarcoïdose, granuloma annulare disseminata). Gebleken is dat TNF een van de belangrijkste drijvende krachten is achter granuloomvorming en instandhouding ervan. Overige off-label indicaties zijn: neutrofiele dermatosen (pyoderma gangrenosum,

Sweet-syndroom), vasculitis, auto-immuun bindweefselziekten, auto-immuun inflammatoire ziekten (Behçet), GVHD en andere ontstekingsdermatosen (hidradenitis suppurativa). Omdat de factoren zoals bijkomende therapie, dosering, en duur van behandeling niet gestandaardiseerd zijn, blijven vergelijkingen van de effectiviteit tussen de verschillende TNF-alfa-antagonisten anekdotisch.

Gezien het toenemend aantal positieve case reports, staat een aantal van bovenvermelde indicaties inmiddels

op het punt van preregistratie fase III klinisch onderzoek. Het bijwerkingen profiel van de anti-TNF's is alom bekend. Recentelijk blijkt dat toename van plaveiselcelcarcinomen en hartfalen aandoeningen zijn waar wij als dermatologen extra alert op moeten zijn.

Succesvolle off-label toepassing van efalizumab in de dermatologie is gerapporteerd voor: granuloma annulare, lichen planus, atopische dermatitis en therapieresistente (SC)LE. Efalizumab heeft een relatief gunstig bijwerkingenprofiel.

LITERATUUR

1. Alexis AF & Strober BE. Off -Label Dermatologic Uses of anti-TNF-alpha therapies. *J Cut Surg Med* 2005; 9:296-302.
2. Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (Part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:e1-54.
3. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:e55-79.

Innovaties in de cosmetische dermatologie

Peter Velthuis

De belangrijke trends in de cosmetische dermatologie op dit moment zijn 'fractional laser'-technologie, methoden om de huid te verstraken en technieken om met minimaal invasieve methoden vet te doen smelten. Daarnaast is een nieuwe technologie ontwikkeld gebaseerd op stikstofplasma, die met een gecontroleerde beschadiging van de buitenste huidcellen resurfacing bewerkstelligt.

1. 'Fractional laser'-technologie¹

Bij 'fractional lasers' wordt laserenergie niet meer uniform in de vorm van een ronde straal van enkele millimeters doorsnede toegediend. In plaats daarvan is de straal gesplitst in enkele tientallen tot honderden kleine parallelle stralen (microbeams), die verspreid over het oppervlak van de 'laser-spot' slechts een beperkt deel van de huid bereiken, blijven grote gebieden huid onbewerkt. Het doel van deze gefractioneerde laserbestraling is 'heilzame schade' van het laserlicht toe te dienen aan een gedeelte van de huid, waarna die delen door de niet behandelde gebieden snel hersteld kunnen worden. Deze methode vergt minder hersteltijd en geeft minder kans op complicaties dan wanneer dezelfde laser op de traditionele manier gebruikt wordt. De mate van effectiviteit van deze lasers is nog onduidelijk evenals welke behandelprotocollen het meest optimaal zijn.

Fractional lasers kunnen grofweg in twee typen onderscheiden worden:

- Ablatieve lasers: Erbium:YAG en CO₂-laser
- Niet-ablatieve lasers: Erbium:Glass, Nd:YAG (1350 nm), e.a.

2. Huidverstrakking

De gedachte dat verwarming van dermaal weefsel een reactie in gang zet, die leidt tot huidverbetering, is gemeengoed geworden. IPL, Nd:YAG (1350 nm) en verschillende andere lasers worden hier sinds 2002 voor gebruikt.

In 2005 is apparatuur op de markt gekomen, die geen gebruik maakt van licht maar van energie uit radiofrequentie golven (elektromagnetische straling met golflengten van 1 tot 40 mHz).² De diepte waarop deze straling actief is, is o.a. afhankelijk van de plaatsing van de elektrische polen van apparatuur en de gebruikte fre-

Samenvatting

De belangrijkste innovaties in de cosmetische dermatologie liggen op het gebied van minimaal invasieve methoden. Daarbij worden zowel laser, radiofrequentie, ultrageluid en stikstofplasma op een nieuwe manier gebruikt. Vetdestructie door middel van injecties met detergentia (lipolyse) is een andere nieuwe minimaal invasieve methode.

Summary

The most important innovations in cosmetic dermatology are in the area of minimal invasive techniques. Laser, radiofrequency, ultrasound, and nitrogen plasma technology are used in a new way. Fat destruction by injection with detergents (lipolysis) is another new minimally invasive modality.

laser - resurfacing - contourverbetering

laser - resurfacing - body contouring

quentie. Structuren met hoge weerstand (i.c. dermaal weefsel en met name vet) tonen de grootste temperatuurverhoging. Momenteel zijn drie modaliteiten in gebruik:

- Monopolair. Het handstuk dat de energie afgeeft werkt op afstand van de elektrode die energie opvangt. De elektromagnetische golven komen enkele centimeters diep onderhuids vooraleer de energiedichtheid te laag wordt voor enig effect;
- Unipolair. Er is slechts één handstuk dat straling afgeeft. De radiogolven zullen zich door het hele lichaam verspreiden met het grootste effect op structuren met hoge impedantie in (dermaal weefsel) of net onder de huid (vet);
- Bipolair. Het handstuk bevat zowel een positieve als negatieve elektrode. De radiofrequentie golven bereiken een geringere diepte en de werking van de straling is daardoor uitsluitend op het huidweefsel gericht.

De meeste behandelprotocollen gaan uit van meerdere behandelingen (drie tot acht, afhankelijk van het type apparaat). Indicaties voor gebruik met goed resultaat zijn: geringe tot matige huidverslapping in hals of gelaat. Ook cellulitis, huidverslapping op armen, buik en benen wordt met deze apparatuur behandeld met wisselend resultaat. Het lijkt er op dat het succes bij een dunne huid het grootst is.

Bij de behandeling wordt getracht gedurende anderhalf tot twee minuten een weefseltemperatuur van 41-42

Correspondentieadres:

Peter Velthuis, Velthuis Kliniek, Luchthavenweg 81-235, 5657 EA Eindhoven,
E-mail: p.velthuis@velthuiskliniek.nl.

graden Celsius te bereiken. Dit kan als pijnlijk ervaren worden. Het aantal gemelde complicaties is gering. Bij de monopolaire radiofrequentie apparatuur (het langst in gebruik) zijn huidoneffenheden als gevolg van vetnecrose beschreven.

3. Minimaal invasieve methoden voor vetverwijdering

Naast de standaard liposuctietechnieken zijn de afgelopen jaren methoden ontwikkeld om vet op andere manieren te verwijderen.

a. Chemisch: lipolyse.³ Na de publicatie van Rittes in 2001 is uitgebreid geëxperimenteerd met subcutane injecties van fosfatidylcholine (PPC) en deoxychoalaat (DOC).⁴ Beide stoffen werken als detergentia en splitsen vet in vetzuren. De techniek wordt lipolyse genoemd en is effectief voor het verwijderen van vet op alle plaatsen van het lichaam. Lipolyse is klinisch bijzonder effectief in de hals (onderkin), maar wordt ook gebruikt voor vetdeposities op het lichaam die te gering in omvang zijn voor liposuctie.

De gangbare verdunning is voor PPC 50 mg per ml en voor DOC 25 mg per ml. Van dit mengsel wordt per cm² 0,3-0,5 ml subcutaan ingespoten. Voor de hals wordt daarmee gemiddeld 6 ml gebruikt, maar op het lichaam kan dat oplopen tot 40-50 ml. Complicaties zijn vrijwel afwezig. De belangrijkste bijwerking is oedeem tijdens de eerste dagen na de behandeling.

b. Mechanisch: door middel van gefocuste ultrasone schokgolven die vanuit meerdere richtingen het lichaam raken, wordt door interferentie een maxi-

maal effect op een plaats in het onderhuidse vetweefsel bereikt.⁵ Vast vet wordt kapot getrild en door het lichaam afgevoerd. De effectiviteit van deze techniek is vergelijkbaar met lipolyse: per behandeling is er een reductie van de vetlaag van ca. 0,5 cm.

c. Thermisch: laser-lipolyse.⁶ Een dunne canule met daarin een fiber die door een Nd:YAG (1064 nm) laser met straling wordt gevoed, wordt via een kleine opening in de huid in het onderhuidse vet gebracht. Het vaste vet wordt vloeibaar gemaakt en door het lichaam afgevoerd. Het is nog te vroeg om deze nieuwe techniek qua effectiviteit en bijwerkingen te beoordelen.

4. Tot slot

Een interessante nieuwe ablatieve resurfacingtechniek is stikstofplasma-bewerking van de huid.⁷ Deze nieuwe technologie leidt tot een oppervlakkige beschadiging van de huid, die afhankelijk van de energie in de stikstofplasma-fractie, resulteert in schade in de epidermis of tot in het oppervlakkig dermale weefsel. Hierdoor kan deze apparatuur microdermabrasie of een 'dermale resurfacing' vergelijkbaar met CO₂ of Erbium:YAG uitvoeren. Het belangrijkste verschil met lasermethoden is dat stikstofplasma-behandeling de beschadigde huid in situ laat, die daardoor werkt als een fysiologische bedekker van het wondbed. Na afstoting van het beschadigde deel is de roodheid van de huid gering. Stikstofplasma-behandeling kan, naast in het gelaat, worden uitgevoerd in hals, het décolletégebied en op de handruggen.

LITERATUUR

1. Gold MH. Fractional technology: a review and clinical approaches. *J Drugs Dermatol* 2007;6:849-52.
2. Goldberg DJ, Fazeli A, Berlin AL. Clinical, laboratory and MRI analysis of cellulite with unipolar radiofrequency. *Dermatol Surg* 2008;34:204-9.
3. Rotunda AM. Injectable lipolysis: speculations vs. science. *J Cosmetic Dermatol* 2006;5:302.
4. Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg* 2001;27:391-2.
5. Moreno-Morega J, et al. body contouring by non-invasive transdermal focused ultrasound. *Lasers Surg Med* 2007; 39:315-23.
6. Goldman A. Submental Nd:YAG laser-assisted liposuction. *Lasers Surg Med* 2006; 38:181-4.
7. Alster T, Konda S. Plasma skin resurfacing for regeneration of neck, chest and hands. *Dermatol Surg* 2007;33:1315-21.

Fractionele fotothermolyse

J.E. Snauwaert

INLEIDING

De zoektocht naar technologie die het mogelijk maakt de huid gladder en egalier te maken is waarschijnlijk zo oud als de mensheid zelf.

Eind jaren '90 van de vorige eeuw werd het technisch mogelijk met laserlicht een dermabrasie uit te voeren. Aanvankelijk was deze technologie razend populair omwille van de precisie waarmee het werk kon gedaan worden. Na enkele ophefmakende rechtszaken wegens hypertrofe littekenvorming en pigmentverstoring ging deze technologie roemloos ten onder aan het begin van deze eeuw.

Rox Anderson van de Wellman Labs in Boston had eind 2001 het idee dat het met fractioneren van de behandeling zou lukken voldoende energie aan de dermis toe te voegen zonder de epidermis te beschadigen. Dieter Manstein werkte het idee verder uit met de hulp van enkele ingenieurs en kon zeer beloftevolle resultaten rapporteren.¹ Het eerste type fractionele laser werd eind 2004 door de Food and Drug Administration goedgekeurd voor de indicatie acne littekens en huidveroudering. In deze tekst worden de karakteristieken beschreven van de Fraxel® technologie zoals die door Reliant Technologies Inc. werd ontwikkeld in de Fraxel® SR1500 Erbium:glass fiber laser met een golflengte van 1550 nm.

FRACTIONELE FOTOTHERMOLYSE VERSUS SELECTIEVE FOTOTHERMOLYSE

De klassieke parameters bij laserbehandeling zijn de golflengte, de fluence (aantal fotonen of energiedichtheid per eenheid van oppervlakte, uitgedrukt in joule/cm²), de pulseduur (nano- tot milliseconden) en de diameter van de lichtbundel (spot size). Door deze parameters te laten variëren kan men een specifiek chromofoor in de huid selectief opwarmen (principe van selectieve fotothermolyse).²

Tijdens een behandeling wordt met elke laserpuls een omschreven zone van de huid behandeld, die overeenkomt met de (al dan niet variabele) diameter van de lichtstraal. Dit zogenaamde 'stempleffect' heeft enkele

Samenvatting

Fractionele fotothermolyse is een nieuwe technologie die zich in meerdere opzichten duidelijk onderscheidt van de klassieke selectieve fotothermolyse. Dankzij dit concept is het mogelijk geworden de huidkwaliteit te verbeteren zonder dat de patiënt langdurig hinder ondervindt. Deze techniek kan ook toegepast worden op locaties zoals hals, décolleté en handruggen, waar voorheen geen behandeling mogelijk was. Er zijn mooie resultaten beschreven bij sommige moeilijk te behandelen aandoeningen zoals chirurgische en traumatische littekens, melasma, porokeratose, syringomen, striae distentiae en rhinophyma.

Summary

Fractional photothermolysis is a new technology quite different from the classical selective photothermolysis. This new concept of laser treatment makes it possible to improve skin quality and texture with a minimal downtime for the patient. Areas that could not be treated previously, like neck, chest and the back of the hands can be improved with this technique. Surgical and posttraumatic scars, melasma, porokeratosis, syringoma, striae distentiae and rhinophyma can be difficult to treat with conventional treatment but may react favorably to fractional photothermolysis.

fractionele fotothermolyse - huidremodellering - huidverjonging

fractional photothermolysis - skin remodeling - skin rejuvenation

nadelen: bij teveel overlap kan in deze overlap zones teveel energie toegebracht worden met mogelijkerwijs teveel opwarming en schade. Anderzijds kan er bij te grote afstand tussen de pulsen lokaal onderbehandeling zijn met eveneens een onregelmatig resultaat tot gevolg.

De fractionele laser is de eerste laser die toelaat de huid in een scannende beweging te behandelen dank zij een ingenieuze technologie: de laser vuurt alleen wanneer er beweging wordt gedetecteerd op de tip. Tijdens het scannen wordt de snelheid van beweging geregistreerd en dit stuurt de snelheid aan waarmee de laser vuurt. De behandeling wordt dus voor een stuk operator onafhankelijk: het aantal pulsen blijft identiek onafhankelijk van de snelheid van de scannende beweging. De voordelen zijn legio: de duur van de behandeling wordt drastisch ingekort (een continu scannende beweging (tot 6 cm

Correspondentieadres:

Johan E. Snauwaert, Dermatoloog, Augustijnslei 36, 2930 Brasschaat, België,
E-mail: jes.doc@gmail.com.



Figuur 1. Pre-behandeling acnelittekens mei 2007.



Figuur 2. Post-behandeling drie maanden na de vierde behandeling (fluence 40 mJ/cm² en een densiteit van 20%).

per seconde) is veel sneller dan een discontinu stempe- lende beweging) en de laserpulsen worden veel gelijk- matiger verdeeld over de huid. Een geoefende operator kan binnen 20 minuten een volledig gezicht scannen. De stempeltechniek vraagt in de regel twee- tot driemaal meer tijd.

Een tweede belangrijk verschil is de fractionele bena- dering. Elke lichtpuls heeft een bepaalde diameter van enkele micrometers. Deze lichtpulsen worden in een scannende beweging als een soort ‘tapijtbombardement’ over de huid uitgestrooid. De densiteit van de pulsen is variabel en varieert van 4 tot 30% van het huidop- pervlak dat gescand wordt. Voor een volledig gezicht zijn dat bij een pulsdensiteit van 20% ongeveer één mil- joen lichtpulsen. Deze variatie in densiteit van pulsen bepaalt de agressiviteit en dus ook de effectiviteit van de behandeling. Naar gelang de indicatie kan men kiezen voor een min of meer groter percentage van de huid dat bewerkt moet worden. Hoe hoger de densiteit, hoe groter het risico op warmteaccumulatie in de epidermis (bulk heating) met eventueel verbranding tot gevolg. Deze parameter kan vergeleken worden met de pulsduur bij selectieve fotothermolysen.

Naast de densiteit van de lichtpulsen kan bij een frac- tionele laser ook de energiedichtheid of fluence van elke individuele lichtpuls variëren. De fluence van de puls zal bepalen hoe diep de energie in de dermis penetreert. Al naar gelang de indicatie kan het nuttig zijn alleen de bovenste lagen van de dermis op te warmen zoals bij melasma. Wanneer men diep gelegen acnelittekens of rimpels wil verbeteren moet de energie uiteraard dieper penetreren. Dank zij een ingenieuze telescopische lens is het mogelijk de fluence te laten variëren van 1 tot 70 millijoule per cm²; 70 mJ per cm² komt overeen met een penetratiediepte van 1,4 mm.

Wanneer een volledige regio afgewerkt is worden de joules van alle pulsen door de computer gecumuleerd in kilojoule per cm², zodat het mogelijk is te vergelijken tussen verschillende behandelingsessies.

HOE REAGEERT DE HUID OP FRACTIONELE FOTOTHERMOLYSE (FT)?

De veranderingen die in de huid optreden na FT werden beschreven door Laubach et al.³ Bij een aantal vrijwilli- gers werden chronologisch huidbiopten genomen over een periode van drie maanden na een fractionele lase- rimpact op de voorarm met als parameters 5 mJ/cm² fluence en een densiteit van 1600 lichtpulsen per cm².

Een eerste zeer belangrijke observatie is dat het stratum corneum zijn normale structuur (‘basket-wave’) behoudt en nooit tekenen van structurele verandering laat zien. In de epidermis en dermis is er een mooi afgetekende kolom van thermische schade: de microthermische zone of MTZ. In de epidermis is er vooral verandering in de onderste helft met verstoring van de junctie en vorming van een kliefvlak subepidermaal. Na twee tot drie dagen wordt in de basale laag van de epidermis een microsco- pisch epidermaal necrotisch debris (MEND) gevormd. Aangenomen wordt dat deze MEND ontstaat door de opstuwende kracht van migrerende keratinocyten uit de omgeving die de thermisch beschadigde keratinocyten in de MTZ verdringen. Met de Fontana Masson-kleuring is er opvallend meer pigment in deze MEND dan in de omgevende epidermis. Na zeven dagen bevinden deze MEND’s zich in het stratum corneum of zijn reeds afge- schilferd. De basale laag blijft doorlopend maar verliest een deel van de melanine-inhoud. Deze MEND’s kun- nen dus gezien worden als een soort van ‘melanine shut- tle’. Vermoedelijk is er na de evacuatie via de MEND’s een redistributie van melanine in de epidermis, wat de opbleking van lentigenes en melasma kan verklaren na FT-behandeling.

Met een kleuring die de leefbaarheid van de cellen aan- toont (Nitro-Blue-Tetrazolium Chloride viability stain) is er onmiddellijk na impact een verlies van leefbaarheid in zowel epidermis als dermis. Reeds na 24 uur kleurt de epidermis wederom aan en zijn de beschadigde kera-

tinocyten vervangen door nieuwe cellen uit de directe omgeving van de MTZ.

In de dermis is er een graduele toename van de kleuring vanaf de derde tot zevende dag en deze is na drie maanden weer normaal. Een kleuring voor collageen III wordt binnen drie uur volledig negatief. Vanaf dag 1 wordt de MTZ geleidelijk weer positief en na drie maanden heeft het collageen III met deze kleuring een normaal aspect. Vermoedelijk wordt het thermisch beschadigde collageen volledig door nieuw collageen vervangen.

Er zijn geen aantoonbare veranderingen op de elastische vezels met de laserparameters die gebruikt werden in deze studie.

Na laserimpact is er bijzonder weinig inflammatie in de dermis. Dit kan het gevolg zijn van het speciale microscopische patroon van thermische schade. Wellicht verklaart dit het uitblijven van postinflammatoire hyperpigmentatie.

De bloedvaten worden op een niet-selectieve manier geocoaguleerd in de MTZ, wat de afname van teleangiëctasieën na FT kan verklaren.

WAT ZIJN DE INDICATIES VOOR FT?

FT grijpt in op meerdere onderdelen van de huidstructuur. Het indicatiedomein is breed en neemt nog steeds toe.

Hoofdicaties zijn:

- Littekens (acne⁴, chirurgische⁵, posttraumatische, post varicella);
- Dermatoheliosis (rhytides⁶, solaire elastose poikiloderma Civatte⁷, colloïd milium⁸);
- Pigmentstoornissen (lentigo, melasma^{9,10}).

Andere indicaties (minder goed gedocumenteerd)

- Rhinophyma;
- Striae distentiae¹¹;
- Gedissemineerde superficiële actinische porokeratosis¹²;
- Aktinische keratose;
- Syringomen.

De beste resultaten worden gezien bij acnelittekens en behandeling van huidveroudering van de hals, décolleté en handruggen. Huidveroudering van het gezicht reageert niet altijd even goed omdat de rimpels vaak te diep zijn. Ondersteuning met chemische denervatie en/of augmentatie van het volume van de dermis met vulstoffen zoals collageen of hyaluronanen is dan nodig.

LITERATUUR

1. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodelling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004; 34:426-38.
2. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-7.

VERLOOP VAN DE BEHANDELING

De behandeling is pijnlijk en vereist een lokale verdoving. Deze kan gebeuren met EMLA[®]-crème of met een magistrale bereiding van lidocainehydrochloride 30% in Lipothene[®]-basis. Een pijnstillende type paracetamol of anxiolyticum type alprazolam kan nodig zijn.

Tijdens de behandeling ontwikkelt er zich vrij veel warmte in de huid met vrijzetting van bradykinine tot gevolg. Dit verklaart waarom de pijn van de behandeling toeneemt naar het einde toe. Deze pijn kan gedeeltelijk worden opgevangen door koude lucht op de huid te blazen met bijvoorbeeld een Zimmer[®]-koeler. Na de behandeling is er een min of meer uitgesproken erytheem en oedeem. Het oedeem piekt op de tweede dag na behandeling. Met het aanbrengen van een klasse 4 steroïd de eerste drie dagen na behandeling is dit wel beduidend minder. Of de lokale steroïden het uiteindelijk resultaat van de FT beïnvloeden is nog niet onderzocht. Vanaf de derde dag komen de MENDs aan in het stratum corneum waardoor de huid een wat bronsachtige kleur krijgt en ook gaat afschilferen zoals na een zonnebrand. In regel is het erytheem en de desquamatie verdwenen na een week. Gezien de behandeling fractioneel is zijn er meestal meerdere zittingen nodig. Deze worden gemiddeld om de zes weken doorgevoerd. Voor acne en andere littekens zijn gemiddeld vijf tot zeven zittingen nodig. De behandeling van huidveroudering vraagt meestal twee tot drie zittingen. Voor huidveroudering is het momenteel niet duidelijk hoe lang het effect van de behandeling aanhoudt, maar vermoedelijk zijn op langere termijn 'touch-up'-zittingen nodig.

BESLUIT

Fractionele thermolyse is een grote innovatie in het arsenaal van laserbehandeling. De twee grote voordelen zijn de minimale hinder voor de patiënt na de behandeling en de mogelijkheid in te grijpen op bepaalde huidafwijkingen die vroeger niet of veel minder doeltreffend konden behandeld worden. Bij de selectieve fotothermolyse is men meestal beperkt tot één doelwit in de huid zoals een bloedvat of een haarfollikel. Bij fractionele fotothermolyse is het doelwit de volledige huid, waardoor een heel scala van medische en esthetische afwijkingen kunnen verbeterd worden. Er zijn echter ook nadelen. Het effect is bij huidveroudering niet altijd goed voorspelbaar en combinatie met andere technieken is soms nodig.

3. Laubach H, Tannous Z, Anderson RR. Skin Responses to Fractional Photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2006;38:142-9.
4. Hasegawa T, Matsukura T, Mizuno Y et al. Clinical trial of a laser device called fractional photothermolysis system for acne scars. *J Dermatol* 2006;33:623-7.

5. Behroozan DS, Goldberg LH, Dai T, Geronemus RG, Friedman PM. Fractional photothermolysis for the treatment of surgical scars: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2006;8:35-8.
6. Wanner M, Tanzi EL, Alster TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg* 2007;33:23-8.
7. Behroozan DS, Goldberg LH, Glaich AS, Dai T, Friedman PM. Fractional photothermolysis for treatment of poikiloderma of civatte. *Dermatol Surg* 2006;32:298-301.
8. Marra DE, Pourabbani S, Fincher EF, Moy RL. Fractional photothermolysis for the treatment of adult colloid milium. *Arch Dermatol* 2007;143:572-4.
9. Rokhsar CK, Fitzpatrick R. The treatment of melasma with fractional photothermyolysis: A pilot study. *Dermatol Surg* 2005;31:1645-50.
10. Naito SK. Fractional photothermolysis treatment for resistant melasma in Chinese females. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9:161-3.
11. Kim BJ, Lee DH, Kim MN et al. Fractional photothermolysis for the treatment of striae distensae in asian skin. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:33-7.
12. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Fractional photothermolysis: a novel treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Arch Dermatol* 2007;143:1450-2.

Ablatieve lasertechnieken

B. Crevits

Sinds een tiental jaar beschikken we in het Cutaan Laser Centrum over de UltraPulse CO₂-laser (Lumenis, voorheen Coherent). Deze kort-gepulste (<1 msec) hoog-energetische (100 W) CO₂-laser geldt nog steeds als de gouden standaard bij laser resurfacing van het gelaat om esthetische redenen. Bij deze indicatie wordt het Computer Pattern Generator (CPG) Ultrascan-handstuk gebruikt. Daarnaast beschikken we ook over een 3 mm gecollimeerd handstuk, een 1 mm gefocuseerd handstuk en een 0,2 mm gefocuseerd handstuk, die gebruikt worden voor ablatie of excisie, vooral voor dermatologische indicaties.

In de loop der jaren zijn de indicaties en onze behandelingstechnieken in zekere mate geëvolueerd. Omdat klassieke resurfacing geen 'hot item' meer is op dermatologische en esthetische congressen of in de literatuur, wordt hierover onvoldoende gerapporteerd. Ook in de meeste boeken over laserchirurgie, vinden we wel mooie foto's van vóór en na behandeling van de verschillende indicaties, maar de precieze behandelingsmodaliteiten (type laser, handstuk, verschillende variabelen zoals fluence, frequentie, repetitiesnelheid, aantal passages of eindpunt, etc.) staan zelden vermeld. Het is ook mijn mening dat de juiste behandelingstechniek moeilijker te communiceren valt zonder tegelijkertijd zicht op de behandeling zelf. Daarnaast is het ook zo dat de in te stellen parameters zelfs voor een gelijkaardige laser nooit kunnen geëxtrapoleerd worden tussen verschillende toestellen.

Een overzicht van indicaties, realistische resultaten en mogelijke complicaties - voorgesteld op de nascholingsdag op 19 april 2008 georganiseerd door de SNNDV - zou, om binnen het bestek van dit artikel te vallen, enkel een heel bondige samenvatting kunnen zijn van wat in basiswerken van laserchirurgie vlot kan teruggevonden worden. Ik wil me dan ook beperken tot het formuleren van enkele ervaringen en bedenkingen die binnen het Cutaan Laser Centrum ontstaan zijn en die naar mijn weten nog niet of nauwelijks gerapporteerd werden.

De klassieke UltraPulse CO₂-laser 'full face resurfacing' is nog steeds de voorkeursbehandeling voor patiënten met uitgesproken gelaatsrimpeling, vooral indien er ook periorale of periorbitale rimpeling bestaat. Een chirurgische facelift of herhaalde behandelingen met de nieuwere minder ingrijpende behandelingsmethoden zoals 'non-ablatieve photorejuvenation', gefractioneer-

Samenvatting

De UltraPulse CO₂-laser kan worden beschouwd als de gouden standaard voor ablatieve lasers. Enkele in het Cutaan Laser Centrum ontwikkelde variaties in behandelingstechniek worden voorgesteld, evenals het concept van organisatie van het centrum.

Summary

The UltraPulse CO₂ can be considered as the gold standard for ablative lasers. Some variations in treatment techniques are presentend, developed in the 'Cutaan Laser Centrum', as well as the organisational concept of this Belgian centre.

ablatieve CO₂-laser - gefractioneerde resurfacing - lasercentrum

ablative CO₂ laser - fractional resurfacing - laser centre

de laserbehandelingen of de 'skin tightening' behandelingen (zowel radiofrequent als infrarood) kunnen moeilijk de resultaten van UltraPulse resurfacing benaderen. Toch worden algemeen steeds minder resurfacing behandelingen uitgevoerd. De verklaringen zijn:

1. Het meer ingrijpend karakter met tien dagen 'downtime' tijdens de genezingsfase, waarna het postinflammatoir erytheem over enkele maanden tijd regresseert. De duur van dit erytheem wordt meestal als drie tot zes maanden beschreven terwijl het onze ervaring is dat dit zelden de drie maanden overstijgt. Naar mijn mening wordt de duur in belangrijke mate bepaald door de behandelingstechniek en de verzorging. In het Cutaan Laser Centrum hechten we bv. zeer veel belang aan koeling in de postoperatieve fase, waarbij de verzorging veel gelijkenissen vertoont met de verzorging van brandwonden: tweemaal daags koelen met thermaal water gevolgd door verzorging met koele zilversulfadiazinecrème. Wij zijn ook overtuigd dat deze koeling (naast maximale UV-protectie vanaf ten minste een maand voor behandeling) de kans op definitieve depigmentatie na behandeling verwaarloosbaar maakt.
2. Bij uitgesproken periorale rimpeling, vooral bij een elastotisch huidtype, waren de resultaten met de klassieke resurfacing soms onvoldoende bevredigend, omdat als eindpunt de 'chamois'-verkleuring aangegeven werd, die bereikt wordt na drie of vier passes. De laatste jaren verkrijgen we veel betere resultaten met een aangepaste techniek waarbij eerst de klassieke twee passes met de CPG-scanner verricht worden, om



Figuur 1. Vóór behandeling.

dan verder af te werken met het 1 mm gefocuseerd handstuk die in een hoge fluence-instelling veel minder carboniserend werkt dan de gecollimeerde pulsen van de scanner of het gecollimeerd 3 mm handstuk, zodat de verschillende periorale groeven veel beter kunnen afgevlakt worden. Deze diepere wijze van behandeling lijkt de duur van de genezing niet te verlengen en de kans op langdurig erytheem of depigmentatie eerder te minimaliseren (omdat er minder carbonisatie en/of coagulatie is). Verlittekening werd bij deze techniek nog niet als complicatie opgemerkt.

3. Het percentage belangrijke complicaties (verlittekening, blijvende depigmentatie, ectropion) was in de beginjaren van resurfacing niet onbelangrijk. Gebrek aan adequate opleiding, onvoldoende inzicht in de effecten van de variabele parameters, onvoldoende kennis van de genezingsfase van gelaatshuid en in het vroegtijdig onderkennen van complicaties zoals infectie, kunnen als mogelijke verklaringen aangehaald worden, maar persoonlijk meen ik ook dat de kwaliteit van het gebruikte lasertoestel (UltraPulse CO₂-laser van Coherent vs. Silktouch van Sharplan) en de wijze van verzorging in de postoperatieve fase even belangrijke verklaringen kunnen zijn.

Sinds drie jaar zijn gefractioneerde lasertechnieken in opgang. Bij deze technieken worden epidermale en dermale microspots gecoaguleerd of geablateerd, waarbij de genezing veel vlotter gebeurt vanuit de niet-aangetaste huiddeeltjes tussen deze microspots in. Een variëteit van gefractioneerde resurfacing passen wij reeds drie jaar toe ter behandeling van matig uitgesproken blepharochalasis. Onze techniek is in feite geëvolueerd uit inzichten bij behandeling van syringomen op de oogleden.

In onze eerste jaren van behandeling van syringomen werd enkel de verhevenheid verwijderd door UltraPulse-ablatie tot het niveau van de reticulair dermis. Dit gaf verbetering maar werd toch in de loop der jaren gevolgd door een belangrijk percentage recidieven. Met de jaren werd de diepte van behandeling aangepast, waarbij ervaren werd dat zolang de ablatie beperkt bleef tot de doormeter van het 1 mm handstuk we tot diep dermaal konden behandelen zonder verlittekening. Bij grotere of confluërende syringomen werd zo reeds gefractione-



Figuur 2. Onmiddellijk na behandeling van oogleden links, rechts volgt.



Figuur 3. Tien dagen na behandeling, nog licht erytheem.

neerd behandeld door diepe ablaties in dambordpatroon te verrichten waarbij telkens een kleine zone huid of syringoom niet meebehandeld werd tussen de 1 mm spots in. Bij patiënten met zeer talrijke syringomen op de onderste oogleden werd bij dit type van behandeling opgemerkt dat er een belangrijke 'shrinkage' van het omgevend collageen verkregen werd, wat resulteerde in een verstrakking van de huid. Op basis van deze inzichten werd vervolgens deze techniek op de normale huid van patiënten met een matig uitgesproken blepharochalasis toegepast, waarbij steeds een 30 tot 80% verstrakking verkregen wordt. Een voorbeeld van het resultaat van een dergelijke behandeling kan door de bijgevoegde foto's beoordeeld worden.

Sinds vorig jaar passen we in het Cutaan Laser Centrum ook een gefractioneerde ablatieve techniek met het 0,2 mm handstuk (normaal het snijdend handstuk) toe, waarbij eerste heel bemoedigende resultaten verkregen worden bij acne littekens in het gelaat, bij atrofisch verbrede littekens en bij striemen (striemen 50-90% verbetering na 1 tot 3 sessies!). De 0,2 mm gefractioneerde techniek kan ook toegepast worden voor 'photorejuvenation' waarbij zowel een effect op pigmentatie, huidtextuur als verstrakking van de huid verkregen wordt.

Ten slotte zou ik van de gelegenheid gebruik willen maken om het concept van het Cutaan Laser Centrum te expliciteren, omdat het naar mijn mening de beste manier

is om binnen ons specialisme op lasergebied te kunnen ontwikkelen.

In het Cutaan Laser Centrum komen momenteel een dertigtal dermatologen van West- en Oost-Vlaanderen eigen patiënten behandelen van één tot drie halve dagen per maand. Het centrum is centraal gelegen en is zeer functioneel ontworpen. In totaal zijn er zeven behandelingsruimtes en een tiental lasersystemen. Het Cutaan Laser Centrum heeft de ambitie om voor elke indicatie over het meest effectieve systeem te beschikken. Er is ook een verdieping voor behandelingen onder algemene anesthesie.

De initiatiefnemende dermatoloog zorgt voor 'scholing en bijscholing' voor de verschillende lasers en de verschillende indicaties en is steeds in de buurt voor advies. In de aanvangsperiode worden de behandelingen gezamenlijk uitgevoerd zodat een uniforme manier van werken aangeleerd kan worden. Nadien wordt autonoom behandeld, waarbij de specifiek opgeleide verplegende personeelsleden assisteren (en zelfs discreet adviseren) maar ook gedirigeerd behandelingen uitvoeren (b.v. epilaties, tatoeagebehandelingen, 'Titan tissue tightening', etc.). Zo kan mits een goede organisatie een 40 tot 80% bezetting van de verschillende behandelingsruimtes gerealiseerd worden, wat een vlotte en ver-

zorgde service naar de patiënten toelaat. Op deze wijze kunnen de behandelingen ook reeds van in de beginfase 'lege artis' gebeuren en hoeft de ervaring niet 'met vallen en opstaan' verworven te worden. Het concept en de infrastructuur van het Cutaan Laser Centrum wekken ook meer vertrouwen bij de patiënten op.

Door het delen van de kosten en het optimaal gebruik van de verschillende lasers, is de economische druk van een dergelijke project haalbaar. Dit laat toe om het centrum van het begin af zeer professioneel en ethisch verantwoord te organiseren. Dit maakt het ook mogelijk om snel in te spelen op nieuwe evoluties of toegenomen werkdruk, o.a. door aankoop van nieuwe behandelingsystemen. Het risico dat een bepaalde laser na enkele jaren reeds verouderd is, is daardoor minder groot.

LITERATUUR

De volgende basiswerken kunnen worden geadviseerd:

1. *Les lasers en dermatologie, 2^e édition*. Rédaction: Groupe Laser de la Société Française de Dermatologie. Uitgeverij Doin (absolute aanrader bij voldoende kennis van de Franse taal).
2. *Lasers in cutaneous and aesthetic surgery*. Editors K.A. Arndt, J.S. Dover, S.M. Olbricht. Uitgeverij Lippincott-Raven.
3. *Procedures in Cosmetic Dermatology, Laser and Light*. Vols. 1 and 2. Editor D.J. Goldberg. Uitgeverij Elsevier Saunders.

Endovasculaire laserbehandeling van varices

Michael Kockaert

INLEIDING

Complicaties van primaire varicositas en andere vormen van veneuze insufficiëntie zijn een groot socio-economisch probleem.^{1,2} De eliminatie van de oppervlakkige veneuze insufficiëntie speelt bij de preventie van deze complicaties een belangrijke rol. Feuerstein berekende dat 50% van de ulcera cruris ontstaan op basis van primaire varicositas.³ In tegenstelling tot wat nog wel eens wordt gedacht⁴, kan juist door een adequate behandeling van deze primaire varicositas de groep ulcus cruris-patiënten worden gehalveerd.

Uit een in Zweden verricht epidemiologisch onderzoek is naar voren gekomen dat de reële incidentie van het ulcus cruris 1,02% bedraagt.⁵ Extrapolatie van deze gegevens naar de Nederlandse bevolking - 15 x 10⁶ inwoners - zou betekenen dat er in Nederland ongeveer 153.000 ulcus cruris-patiënten zijn. Gegevens over de Nederlandse ziekenhuisopnamen van deze patiënten ontbreken helaas, maar voor West-Duitsland werden in 1988 de hieraan verbonden kosten op jaarbasis berekend op 275 x 10⁶ D-Mark.⁶

Wanneer een goede, vroegtijdige en continu begeleidde behandeling van primaire varicose algemeen geaccepteerd zou worden, kan deze een aanzienlijke besparing in de gezondheidszorg met zich meebrengen, terwijl tevens de kwaliteit van leven van vele Nederlanders een aanzienlijke vooruitgang zou boeken.

In de afgelopen decennia is wereldwijd en vanuit verschillende disciplines een toenemende belangstelling voor veneuze circulatiestoornissen gegroeid. De ontwikkeling van de scleroseringsinjectietherapie tot sclerocompressietherapie zoals Fegan^{7,8}, dat op basis van het werk van Orbach⁹ en Sigg¹⁰ heeft gepropageerd, aangevuld met de selectieve chirurgische interventie om de belangrijkste punten van reflux te elimineren, heeft hier zeker toe bijgedragen¹¹ en wordt door velen beschouwd als standaardbehandeling.

BEHANDELING STAMVARICES

De meest toegepaste techniek voor de behandeling van primaire varicose is de crossectomie met korte stripping

Samenvatting

Behandeling van patiënten primaire varicositas kan leiden tot een reductie van het aantal patiënten met ulcus cruris. Naast traditionele behandeling zoals door middel van sclerocompressietherapie heeft men tegenwoordig de beschikking tot endoluminale technieken zoals 'radiofrequency closure' (VNUS®) en endoveneuze lasertherapie.

Summary

Treatment of patients with primary varicositas may lead to a reduction of patients with leg ulcers. Today not only traditional therapies like sclerocompression therapy is available, but also endoluminal techniques like radiofrequency closure (VNUS®) and endovenous laser therapy.

**varicositas - endovasculaire laser -
'radiofrequency closure'**

**varicositas - endovascular laser -
radiofrequency closure**

van insufficiënte stamvaricose (v. saphena magna) of alleen crossectomie van de vena saphena parva) in combinatie met een convolutectomie en/of sclerocompressietherapie. In verband met kans op letsel van de nervus saphenus wordt een lange stripping van de vena saphena magna niet meer geadviseerd.

Uit schaarse prospectieve gerandomiseerde studies blijkt sclerocompressietherapie op termijn veel recidieven te geven.^{12,13} Echter, de klassieke sclerocompressietherapie is eenvoudig poliklinisch toe te passen.¹⁴⁻¹⁶ Omdat de v saphena magna en parva deels omgeven zijn door een spierfascie, is deze in liggende houding niet altijd goed zichtbaar. Met behulp van duplexonderzoek kunnen deze venen, ook in liggende houding, in beeld worden gebracht. Daarmee kan sclerocompressietherapie van deze venen op een veilige wijze worden toegepast.

Recentelijk is gebleken dat de effectiviteit van sclerocompressietherapie toeneemt door de toepassing van de scleroseringsvloeistof in schuimvorm (in de Angelsaksische literatuur: 'foam'). Waar bij het klassieke scleroseren de vloeistof tijdens het injecteren direct vermengd wordt met het veneuze bloed en daardoor minder endotheel beschadiging veroorzaakt, zal het schuim het bloed als het ware voor zich uitschuiven en intensiever contact met het endotheel maken.¹⁷ Gevolg is meer endotheelschade, meer flebitis, meer effect van de behandeling. Dit kan klinisch worden aangetoond

doordat kort na injectie van schuim vasoconstrictie van het behandelde vat ontstaat. Dit kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van duplexonderzoek.

In het laatste decennium zijn, naast de echosclero-compressietherapie, ook zogenaamde endoluminale technieken zoals 'radiofrequency closure' (VNUS®) en endoveneuze lasertherapie ontwikkeld. Deze zijn een belangrijke aanvulling op de klassieke chirurgische behandeling gebleken, vooral in het kader van het tot nog toe onopgeloste probleem van de recidief reflux van de saphenofemorale crosse.¹⁸ Het gaat bij deze technieken om het occluderen van de insufficiënte vene met intact laten van de crosse. Mogelijk dat dit minder angiogenese en daarmee het ontwikkelen van recidief insufficiëntie in het behandelde gebied initieert.¹⁹

Deze endoluminale technieken maken gebruik van thermische schade aan het vaatendotheel. Bij de endovasculaire lasertherapie ontstaat de schade op directe en

indirecte wijze via verhitting. De energie van het licht wordt geabsorbeerd door een zogenaamde chromofoor. Bij bloed en vaatstructuren is dat het hemoglobine. Laserlicht met een golflengte van 810, 940, 980 (met als chromofoor het hemoglobine) en 1320 nm (met als chromofoor water) is voor deze structuren het meest geschikt. Laserlicht met een golflengte van 940 nm kan slechts 0,3 mm in bloed doordringen. Aangenomen wordt dat de stoom die in het vat als gevolg van de hitte-ontwikkeling ontstaat, verantwoordelijk is voor de weefselbeschadiging. Deze schade ontstaat ook in bloedleegte, doordat het in de vaatwand aanwezige hemoglobine de energie nog steeds kan absorberen. De hogere golflengten met als chromofoor het water in de endotheelcellen hebben in principe hetzelfde effect. Als gevolg van de hitte-ontwikkeling ontstaat vervolgens collageencontractie in de vaatwand. Een fenomeen dat eveneens gezien wordt bij VNUS®.

LITERATUUR

1. Bartolo M. Impact socio-économique des maladies veineuses en Italie. *Phlébologie* 1992;45:423-31.
2. Jantet G. Impact socio-économique de la pathologie veineuse en Grande-Bretagne. *Phlébologie* 1992;45:433-7.
3. Feuerstein W. Die Diagnose des postthrombotischen Syndroms. *Phlebologie u Proctol* 1979;8:18-46.
4. Veer G van der, Eekhof JAH, Walma EP, et al. NHG-Standaard Varices. NHG-Standaard Varices. *Huisarts Wet* 1993;36:23-30.
5. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population; an epidemiological survey and clinical investigation. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:57-61.
6. Wienert V. Epidémiologie et aspects socio-économiques de la phlébologie en Allemagne. *Phlébologie* 1992;45:452.
7. Fegan WG. Continuous compression technique for injecting varicose veins. *Lancet* 1963;2:109-13.
8. Fegan G. Varicose Veins: *Compressionsclerotherapy*. London: William Heinemann Medical Books Ltd, 1967.
9. Orbach EJ. A new approach to the sclerotherapy of varicose veins. *Angiology* 1950;1:302-5.
10. Sigg K. The treatment of varicosities and accompanying complications. *Angiology* 1952;3:355-8.
11. Neumann HAM. Sclerotherapy: Past, present and future. *Scripta Phlebologica* 1993;1:31-7.
12. Hobbs JT (1974). Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins. A random trial. *Arch Surg* 1974;109:793-6.
13. Rutgers PH, Kitslaar PJ. Randomized trial of stripping versus high ligation combined with sclerotherapy in the treatment of the incompetent greater saphenous vein. *Am J Surg* 1994;168:311-5.
14. Cornu-Thenard A, Boivin P. *Treatment of varicose veins by sclerotherapy: an overview*. In: Bergan JJ, Goldman MP, red. Varicose veins and teleangiectasias; diagnosis and treatment. St Louis, Missouri, 1993.
15. Tournay R, et al. *La sclérose des varices*. 4th Ed. Paris: Expansion Scientifique Française, 1985.
16. De Groot WP. Treatment of varicose veins: modern concepts and methods. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:191.
17. Takashi Y, Motohiron N, Iwasaki I. Comparative study of duplex guided foam sclerotherapy and duplex guided liquid sclerotherapy for the treatment of venous insufficiency. *Dermatol Surg* 2004;30:718-22.
18. Proebstle TM, Gul D, Lehr HA, Kargl A, Knop J. Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endoveneous laser treatment. *Vasc Surg* 2003;38:511-6.
19. De Maesseneer MG. The role of postoperative neovascularization in the recurrences of varicose veins: from historical background to today's evidence. *Acta Chir Belg* 2004;3:283-9.

Efalizumab: effectief bij vitiligo?

M. Wakkee, H.B. Thio, H.A.M. Neumann

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 52-jarige Surinaams-Hindoestaanse man was op onze polikliniek onder behandeling voor zijn sinds 1993 bestaande ernstige psoriasis vulgaris. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldde verder vitiligo, diabetes mellitus type 2 en hypertensie. De sinds 1987 bestaande vitiligo had zich binnen enkele jaren ontwikkeld tot een vitiligo universalis, die niet verbeterde op psoralenen en UVA (PUVA) met PUVA-fotochemotherapie. Voor zijn psoriasis vulgaris was de patiënt in het verleden systemisch behandeld met onder andere PUVA, PUVA-fotochemotherapie, methotrexaat, ciclosporine en fumaraten.

Vanwege het ernstige en therapieresistente karakter van de psoriasis werd een behandeling met de biological efalizumab voorgeschreven. Na drie maanden efalizumab, in een dosering van 100 mg per week subcutaan, trad er, nadat initieel de psoriasis leek te verbeteren, wederom een recidief op. De patiënt vermeldde hierbij dat hij naast het tegenvallende effect van de ingezette therapie, had bemerkt dat er ter plaatste van het gelaat en de armen een repigmentatie van zijn vitiligo was opgetreden. Gezien de matige effectiviteit van efalizumab op de psoriasis en de cosmetisch niet fraaie repigmentatie van de vitiligo werd de behandeling voortijdig gestaakt.

Dermatologisch onderzoek

Voor starten van efalizumab werd een universeel gehypopigmenteerde huid gezien met erythematosquameuze plaques op de romp en extremiteiten. Na drie maanden waren er gedissemineerd over gelaat en de armen scherp begrensde, folliculair gebonden, bruin gepigmenteerde maculae zichtbaar (figuur 1).

Diagnose

Repigmentatie van vitiligo tijdens een systemische behandeling met efalizumab.

Therapie en beloop

In verband met de uitgebreidheid van de psoriasis werd twee maanden later gestart met etanercept éénmaal per week 50 mg subcutaan. Bij controle acht weken later

Samenvatting

Een 52-jarige man met een ernstige psoriasis vulgaris en vitiligo universalis, vertoonde een repigmentatie van zijn vitiligo in het gelaat en op de armen tijdens behandeling met efalizumab voor zijn therapieresistente psoriasis.

Summary

A 52-year-old man with severe chronic plaque type psoriasis and universal vitiligo showed repigmentation of his vitiligo on his face and arms during treatment with subcutaneous efalizumab for his therapy resistant psoriasis.

vitiligo – psoriasis – efalizumab

vitiligo – psoriasis – efalizumab

was zowel de psoriasis redelijk verbeterd en tevens was er sprake van het spontaan opleken van de pigmentaties in het gelaat en op de armen.



Figuur 1. Vitiligo universalis met folliculair gebonden bruin gepigmenteerde maculae.

De beschrijving van deze casuïstiek is eerder aangeboden aan het J Am Acad Dermatol (in press).

Correspondentieadres:

M. Wakkee, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, E-mail: M.Wakkee@erasmusmc.nl.

BESPREKING

Vitiligo is een huidziekte die gekenmerkt wordt door een progressief verdwijnen van melanocyten en een verminderde melanineproducerende capaciteit van de resterende melanocyten. De exacte pathogenese is niet geheel duidelijk, maar zeker is dat in ieder geval het immuunsysteem een belangrijke rol speelt.

Efalizumab (Raptiva®) is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat behoort tot de zogenaamde 'biologicals'. Deze worden toegepast bij matig tot ernstige vormen van psoriasis vulgaris. Efalizumab bindt aan de alfa-subunit van leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1) en remt hiermee de activatie, adhesie en migratie van T-cellen uit de circulatie.

Voor zover bekend wij weten zijn deze effecten van efalizumab op vitiligo nooit eerder beschreven. Er is wel eerder een pilotstudie uitgevoerd waarbij vier vitiligo patiënten gedurende vier maanden met etanercept zijn behandeld. Deze biological waarbij tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) wordt geblokkeerd, resulteerde bij geen van de patiënten in een remissie of progressie van het huidbeeld.¹

Dat LFA-1 een rol speelt bij vitiligo werd bevestigd door een studie naar de effecten van autologe minigrafts bij patiënten met vitiligo. Deze studie liet zien dat bij de patiënten die niet op minigrafting reageerden, er een significant aantal cytotoxische T-cellen en LFA-1 positieve cellen rondom de getransplanteerde melanocyten voorkwamen.²

Deze casus laat zien dat – ook na 20 jaar – vitiligo nog steeds een actief beïnvloedbaar proces is. Hoewel dit slechts een observatie in een enkele patiënt is, geeft dit mogelijk een nieuwe impuls aan het onderzoek naar de etiologie van vitiligo en de eventuele uitbreiding van de therapeutische opties.³

LITERATUUR

1. Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, Moustou E, Belayeva-Karatzia E, Kalogeromitros D. Etanercept in the treatment of vitiligo. *Dermatology* 2007;215:84-5.
2. Abdallah M, Abdel-Naser MB, Moussa MH, Assaf C, Orfanos CE. Sequential immunohistochemical study of depigmenting and repigmenting minigrafts in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2003;13:548-52.
3. Wakkee M, Assen YJ, Thio HB, Neumann HAM. Repigmentation of vitiligo during efalizumab treatment. *J Am Acad Dermatol* 2008 *in press*.

Botulinetoxine type A voor de behandeling van m. Hailey-Hailey

S. van der Geer¹, W.J. Koeyers², G.A.M. Krekels²

INLEIDING

M. Hailey-Hailey ('familial benign chronic pemphigus') is een zeldzame autosomaal dominante aandoening. Er ontstaan verstoringen in de adhesie van keratinocyten. De precieze pathogenese is echter nog niet bekend.¹ Histopathologisch wordt suprabasale acantholyse gezien, het immunofluorescentieonderzoek is negatief.¹

Het klinische beeld wordt gekenmerkt door vesikels op een erythemateuze ondergrond, crusteuze erosies en raghaden. Voorkeurslokalisaties zijn de nek, de oksels en de liezen. Frictie, warmte, transpiratie en secundaire infecties door bacteriën of gisten kunnen de ziekte uitlokken of verergeren.¹

Bij de meeste patiënten zijn topicale corticosteroiden, gecombineerd met topicale of orale antibiotica goed werkzaam. Soms is orale toediening van steroïden noodzakelijk. Ook andere behandelingen worden beschreven zoals ciclosporine, dapson, methotrexaat en thalidomide.¹ Voor uitgebreide, therapie-resistente laesies wordt soms een chirurgische behandeling toegepast; dermabrasie, CO₂-laser- of Erbium-YAG-lasertherapie. Botulinetoxine type A wordt als behandeling voor m. Hailey-Hailey in enkele case reports genoemd.²⁻⁵

CASUS 1

Een 56-jarige vrouw met histologisch bewezen m. Hailey-Hailey werd in 2002 verwezen in verband met therapie-resistente laesies ter hoogte van de oksels, billen en submammaire regio's. Zij had diverse topicale en orale therapieën gehad. Er werd besloten haar linkerlies en links submammair te behandelen met Erbium-YAG-lasertherapie. Links en rechts axillair werden botulinetoxine typer A-injecties gegeven.

Beide oksels waren na enkele dagen al heel rustig, terwijl de gelaserde gebieden na een genezingsduur van twee weken nog steeds onrustig waren. Later werden ook de

Samenvatting

Wij beschrijven drie casus waarbij patiënten met therapie-resistente m. Hailey-Hailey werden behandeld met botulinetoxine type A-injecties. Per behandeling werd maximaal 1 flacon (Dysport® 500 U) geïnjecteerd. Na 2-5 behandelingen waren de patiënten vrijwel symptomenvrij; dit effect hield 6-24 maanden aan. Het positieve resultaat van botulinetoxine type A bij m. Hailey-Hailey berust hoogstwaarschijnlijk op een vermindering van de zweetproductie; de huid wordt minder vochtig en er treedt minder kolonisatie op. Zo wordt de ziekte minder snel uitgelokt of neemt minder snel toe.

Summary

We describe a case series in which we treated patients with botulinum toxin type A injections for therapy-resistant Hailey-Hailey disease. We used Dysport® 500 U per treatment. After 2-5 treatments, symptoms of m. Hailey-Hailey were absent for 6-24 months. With botulinum toxine type A injections the sweat production is diminished, so the areas are less moist and there is less bacterial colonisation. This results in less activation of the disease.

m. Hailey-Hailey – botulinetoxine type A – behandeling

Hailey-Hailey disease – botulinum toxine type A – treatment

submammaire gebieden en de stuit behandeld met botuline, met goed effect (figuur 1 en 2). Deze patiënte werd reeds in 2004 beschreven in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.⁵ De afgelopen jaren is de patiënte elke 6-9 maanden behandeld met botuline-injecties (maximaal 1 flacon per behandeling, met dezelfde verdunning als voor hyperhidrosis; 20 U Dysport® per 0,1 ml). Met deze injecties en een enkele keer wat lokale corticosteroiden of lokale antibiotica is de huid rustig.

CASUS 2

Een vrouw van 69 jaar werd in 2005 verwezen in verband met een exacerbatie van haar m. Hailey-Hailey ter hoogte van de liezen. Tot dan toe had zij lokale cortico-

¹ Dermatologie Erasmus MC Rotterdam

² Dermatologie Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Correspondentieadres:

Drs. S. van der Geer, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, Nederland, E-mail: s.vandergeer@erasmusmc.nl.



Figuur 1. Casus 1. Hailey-Hailey submammar, voor botuline-toxine type A-injecties.

steroiden en orale antibiotica en antimycotica gebruikt. Er werd gestart met botulinetoxine type A-injecties, 500 U Dysport® per behandeling, elke drie weken. Vijf behandelingen, met 500 U per keer, waren nodig voordat de uitgebreide huidafwijkingen tot rust kwamen. Daarna was zij klachtenvrij, voor een periode van twee jaar. Zij heeft slechts nu en dan lokale corticosteroiden gebruikt.

CASUS 3

De dochter van bovengenoemde patiënte (casus 2), een vrouw van 37 jaar, gebruikte lokale antibiotica en corticosteroiden voor haar m. Hailey-Hailey submammar. Er was echter onvoldoende effect. Wij hebben haar sinds april 2006 behandeld met botulinetoxine type A. Na twee tot drie behandelingen, met een interval van drie weken, was zij volledig klachtenvrij. Dit effect heeft 16 maanden aangehouden.

Inmiddels hebben wij naast de drie beschreven patiënten nog een viertal m. Hailey-Hailey-patiënten behandeld met botuline-injecties. Afhankelijk van de uitgebreidheid hebben zij een wisselend aantal behandelingen

LITERATUUR

1. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Ed. Oxford: Blackwell Science, 2004;40.32-40.33.
2. Lapiere JC, Hirsch A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2000;26:371-4.
3. Kang NG, Yoon TJ, Kim TH. Botulinum toxin type A as an effective adjuvant therapy for Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg* 2002;28:543.



Figuur 2. Casus 1. Submammar, 6 maanden na botuline-toxine type A-injecties.

nodig. Ondanks de multipale injecties die moeten worden gegeven, prefereren de patiënten botuline boven bijvoorbeeld ablatieve laserbehandeling.

BESPREKING

Botulinetoxine type A remt de cholinerge transmissie van postganglionaire vezels van zweetklieren, waardoor de zweetproductie gedurende enkele maanden wordt geremd. Hierop berust waarschijnlijk het positieve resultaat van deze behandeling bij m. Hailey-Hailey; aangezien hitte en transpiratie de ziekte kunnen verergeren of zelfs uitlokken. Daarnaast kunnen schimmelinfecties of bacteriële infecties de ziekte laten exacerberen. Het remmen van de zweetproductie voorkomt een vochtige omgeving en zo ook de groei van micro-organismen.

Het gebruik van botulinetoxine type A voor m. Hailey-Hailey wordt in een drietal case reports beschreven als monotherapie of als adjuvante therapie. Bij alle patiënten leverde dit een goed resultaat dat enkele maanden aanhield.²⁻⁴

Er is gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek nodig om vast te stellen wat de meest werkzame dosering en frequentie van toediening zijn.

4. Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2001;3:181-4.
5. Bullens-Goessens YJM, Krekels GAM. Botulinetoxine A voor de behandeling van m. Hailey-Hailey. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:318-20.

Melanocortine-1-receptoragonisten: een nieuwe vorm van fotoprotectie?

Lieve Brochez

De melanocortine-1-receptor (MC1R) bepaalt in belangrijke mate onze huidpigmentatie. Deze receptor wordt geactiveerd door alfa-melanocytenstimulerendhormoon (α -MSH) en beïnvloedt zo op indirecte wijze de pigmentatiegenen TRP1 en TRP2 (tyrosine related proteins 1 en 2).

De Australische firma Clinuvel heeft een α -MSH-analoog ontwikkeld. Het [Nle4-D-Phe7]- α -melanocytenstimulerend hormoon CUV 1647 (MelanotanTM) is evenals het natuurlijk hormoon 13 aminozuren lang, maar door een aminozuursubstitutie op positie 4 en 7 is het product stabiel en potenter dan het natuurlijke α -MSH. Het product wordt ingebracht als een implantaat dat tien dagen werkzaam blijft.

CUV 1647 blijkt in staat de huidpigmentatie te beïnvloeden en lijkt dus een nieuwe vorm van fotoprotectie. In een studie bij 65 gezonde vrijwilligers werd na drie maandelijkse cycli een toegenomen huidpigmentatie vastgesteld, die duidelijker was bij de personen met de bleekste huidtypes. Bovendien observeerde men een verminderd aantal 'sunburn' cellen en een verminderde thymidinedimeer-vorming onder behandeling.¹ Fase II en III studies bij erythroïetische protoporfyrie en polymorfe lichteruptie zijn lopende.

Een fase II studie zal gestart worden bij transplantatiepatiënten met actinische keratosen en een voorgeschiedenis van spinocellulair carcinoom met het doel om te evalueren of het product in staat is het ontstaan van nieuwe actinische keratosen/spinocellulaire carcinomen te beïnvloeden.

LITERATUUR

1. Barnetson R, Ooi T, Zhuang L, et al. [Nle4-D-Phe7]- α -melanocyte-stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers. *J Invest Dermatol* 2006;126:1869-78.

Samenvatting

De melanocortine 1-receptor (MC1R) bepaalt in belangrijke mate onze huidpigmentatie. Deze receptor wordt in fysiologische omstandigheden geactiveerd door alfa-melanocytenstimulerend hormoon (α -MSH). Het synthetisch α -MSH-analoog [Nle4-D-Phe7]- α -melanocytenstimulerend hormoon van de Australische firma Clinuvel is in staat de huidpigmentatie te beïnvloeden. Dit opent perspectieven naar een nieuwe vorm van fotoprotectie.

Summary

The melanocortin 1 receptor (MC1R) is a crucial determinant in skin pigmentation. In physiological conditions the receptor is stimulated by alfa-melanocyte stimulating hormone (α -MSH). The synthetic α -MSH analogue [Nle4-D-Phe7]- α -melanocyte stimulating hormone (product of the Australian company Clinuvel) can influence skin pigmentation. This offers possibilities for a new way of photoprotection.

**melanocortine-1-receptor – huidpigmentatie
– synthetisch α -MSH analoog**

**melanocortin 1 receptor – skin pigmentation
– synthetic α -MSH analogue**

4x bijsluiter

cover III

adv fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc