

&

Dermatologie & Venereologie

Zaterdag 22 april 2006

THEMADAG

FOTODERMATOLOGIE

**Congrescentrum Gent
België**

**Stichting Nederlandstalige Nascholing voor
Dermatologie en Venereologie**

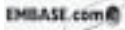
Gastredacteuren: M.C.G. van Praag en F. Vermander



cover II

adv Leo 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 geïndexerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

Dr. R.L. van Leeuwen, Referaten
Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNDV
Dr. F. Vermader, namens de SNNDV
Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem
Dr. T.J. Stooft, Referaten
Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen

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 MAARSSEN
Uitgever: M. Blanc
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. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Commercieel Manager: Jan Hendrik Fleury,
e-mail: janhendrik.fleury@reedbusiness.nl
Senior Accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2006 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 gedeponceerd 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 hier tegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

106 TEN GELEIDE

107 PROGRAMMA

108 SPREKERS

ARTIKELN

110 Idiopathische fotodermatosen

R. Roelandts

113 Lichttesten en fotoplakproeven: wanneer en hoe?

H. van Weelden

116 Zonnebrandcrèmes: ik zie door de bomen het bos niet meer

G.A.M. Krekels

120 Lichtgewinning, wanneer en hoe?

J. Lambert

123 UV-oncogenese

Frank R. de Gruijl

125 Fotoveroudering

M. Garmyn

128 Welke lichttherapie voor welke indicatie?

V. Sigurdsson

130 Lasers voor dermatologische indicaties

C. Dierickx

132 Nieuwe vormen van fotherapie

S. Pavel

REFERAAT

138 Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa

A.M.G. Pasmooij, H.H. Pas, M.F. Jonkman

INGEZONDEN

140 Behandeling van keloiden en hypertrofische littekens

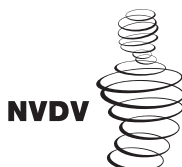
H.J.L. van Gerven

VERENIGINGSNIEUWS

141 Promotie Marco van Coevorden

142 The Wakley Prize 2005 voor collega Koos Sanders

143 RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie


TEN GELEIDE
THEMADAG FOTODERMATOLOGIE

De Themadagcommissie 'Fotodermatologie' van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u van harte welkom op deze themadag. Het programma belicht een breed scala aan onderwerpen over diagnostiek en behandeling van fotodermatosen, UV-oncogenese en veroudering en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de lichttherapie. We hebben gerenommeerde sprekers bereid gevonden om de nieuwste ontwikkelingen op dit gebied te presenteren.

We hopen u in groten getale te ontmoeten in de prachtige stad Gent.

De themadag-commissie:

Prof.dr. J. Lambert

Dr. M.C.G. van Praag

Prof.dr. R. Roelandts

Dr. V. Sigurdsson

LOCATIE:

ICC International Convention Center Gent

Citadelpark

B-9000 Gent, België

Tel : 00 32 (0)9 242 8900

Fax : 00 32 (0)9 242 8901

E-mail: info@icc-gent.com

CONGRESBUREAU:

Congresbureau Mediscon

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

PENNINGMEESTER:

Dr. Linda Temmerman

Dermatologie UZ Gent

De Pintelaan 185

9000 Gent, België

E-mail: linda.temmerman@AZMMSJ.be

SECRETARIAAT:

Dr. Linda de Jong-Tieben

Ziekenhuis Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10

6716 RP Ede, Nederland

E-mail: jongl@zgv.nl

NASCHOLINGSCOMMISSIE:

Dr. Bing Thio, voorzitter

Dr. Linda Temmerman, penningmeester

Dr. Linda de Jong-Tieben, secretaris

Dr. Johan Snauwaert, lid

Dr. Marinus van Praag, lid

Dr. Frank Vermander, lid

Dr. Kim Lapière, lid

Dr. Vigfús Sigurdsson, lid

HOOFDSPONSORS:



PROGRAMMA
ZATERDAG 22 APRIL 2005

09.30 – 09.55 uur	ONTVANGST EN INSCHRIJVING	
09.55 – 10.00 uur	OPENING	
	FOTODERMATOSEN: DIAGNOSTIEK	
10.00 – 10.30 uur	Idiopathische fotodermatosen	Prof.dr. R. Roelandts
10.30 – 11.00 uur	Lichttesten en fotoplakproeven: wanneer en hoe?	H. van Weelden
11.00 – 11.30 uur	KOFFIEPAUZE	
	FOTODERMATOSEN: BEHANDELING	
11.30 – 12.00 uur	Zonnebrandmiddelen: ik zie door de bomen het bos niet meer!	Dr. G. Krekels
12.00 – 12.30 uur	Lichtgewinning: wanneer en hoe?	Prof.dr. J. Lambert
12.30 – 13.30 uur	LUNCH	
	UV-ONCOGENESE EN VEROUDERING	
13.30 – 14.00 uur	UV-oncogenese	Dr. F. de Gruijl
14.00 – 14.30 uur	Fotoveroudering	Prof.dr. M. Garmyn
14.30 – 15.00 uur	THEEPAUZE	
	LICHTTHERAPIE	
15.00 – 15.30 uur	Welke lichttherapie voor welke indicatie?	Dr. V. Sigurdsson
15.30 – 16.00 uur	Lasers voor dermatologische indicaties	Dr. C. Dierickx
16.00 – 16.30 uur	Nieuwe vormen van fotherapie	Dr. S. Pavel
16.30 uur	SLOT	

ROUTEBSCHRIJVING NAAR HET CONGRESCENTRUM GENT**E17 Antwerpen - Gent**

- Afrit Gent Centrum
- Rechts houden (naast het viaduct naar beneden; 'allerichtingen') daarna links voorsorteren
- eerste stoplicht links onder het viaduct rijden (= St. Lievenslaan).
- Bij het tweede stoplicht (= groot kruispunt) oversteken.
- Meteen bij het derde stoplicht schuin links (= Citadellaan) inrijden. U rijdt door een soort parkje.
- U passeert aan de linkerkant het Museum voor Schone Kunsten en recht daartegenover (aan uw rechterkant) het SMAK.
- Een 50-tal meter, na een grote bocht, aan de rechterkant vindt u de ingang van het ICC.

E40 Brussel - Gent

- Vervolgens E17 Antwerpen – Gent
- Afrit Gent Centrum
- Rechts houden (naast de viaduct naar beneden alle richtingen) daarna links voorsorteren
- 1e licht links onder de viaduct rijden (= St. Lievenslaan).
- Bij het tweede stoplicht (= groot kruispunt) oversteken.
- Meteen bij het derde stoplicht schuin links (= Citadellaan) inrijden. U rijdt door een soort parkje.
- U passeert aan de linkerkant het Museum voor Schone Kunsten en recht daartegenover (aan uw rechterkant) het SMAK.
- Een 50-tal meter, na een grote bocht, aan de rechterkant vindt u de ingang van het ICC.

 SPREKERS**Dr. C. Dierickx**

Beukenlaan 52
2850 Boom
België

Prof.dr. M. Garmyn

Universitair ZKH St. Rafaël
Afdeling Dermatologie
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België

Dr. F.R. de Gruijl

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland

Dr. G.A.M. Krekels

Catharina Ziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland

Prof.dr. J. Lambert

Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Afdeling Dermatologie
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België

Dr. S. Pavel

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland

Prof.dr. R. Roelandts

Universitair ZKH St. Rafaël
Afd. Fotodermatologie
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België

Dr. V. Sigurdsson

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

De heer H. van Weelden

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Dermatologie/Allergologie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland

pag 109

adv Wyeth Enbrel fc

Idiopathische fotodermatosen

R. Roelandts

Lichtovergevoeligheid kan veel verschillende oorzaken hebben. Soms komt lichtovergevoeligheid voor in het kader van een genetische aandoening of een syndroom. Lichtovergevoeligheid kan ook ontstaan doordat de patiënt een stof inneemt, meestal een geneesmiddel, met fotosensibiliserende eigenschappen. In bepaalde gevallen is de oorzaak metabool en wordt in het organisme zelf een stof aangemaakt die kan fotosensibiliseren. Dit is het geval bij de porfyriën. De meeste patiënten met een lichtovergevoeligheid hebben een idiopathische lichtdermatose. Tot de idiopathische fotodermatosen behoren de 'juvenile spring eruption', actinische prurigo en hydroa vacciniforme, polymorfe lichteruptie, solaire urticaria en 'chronic actinic dermatitis'.

JUVENILE SPRING ERUPTION

Zoals de naam illustreert beginnen de letsels bij deze aandoening op kinderleeftijd, vooral in de lente bij de eerste zonblootstelling en dikwijls in combinatie met een koude morgen. Bijna steeds verschijnen de letsels in de maanden maart, april of mei. Niet alleen de periode van optreden is zeer suggestief, maar ook het klinisch beeld met papels, blaarvorming en crustae ter hoogte van de oorranden en oorschelpen, alhoewel ook andere aan de zon blootgestelde delen kunnen meedoen. Subjectieve klachten zijn er meestal weinig. De aandoening geneest gewoonlijk spontaan na een paar dagen en zonder littekenvorming. In sommige gevallen kan het tot twee weken duren vooraleer alle letsels verdwenen zijn. Recidieven treden telkens op in de lente. In veel gevallen zal dit proces zich gedurende drie tot vier jaar herhalen, waarna de fotodermatose meestal niet meer recidiveert.

De diagnose berust op het klinisch beeld met de letsels op de oren en het optreden in de lente. De pathologische afwijkingen betreffen subepidermale blaren met een perivascular lymfocytair infiltraat, dat erg lijkt op de histologie van de letsels van een polymorfe lichteruptie. De laatste jaren wordt er meer en meer aangenomen dat een 'juvenile spring eruption' een ongewone variant zou zijn van polymorfe lichteruptie.

Samenvatting

Lichtovergevoeligheid kan een reeks verschillende oorzaken hebben. In sommige gevallen gaat het om een huidaandoening waarbij zonblootstelling enkel een verergerende factor is, maar bij vele patiënten is de lichtovergevoeligheid het enige probleem. Dit zijn de echte fotodermatosen. In een meerderheid van de gevallen is er een duidelijke verklaring voor de lichtovergevoeligheid, maar bij een deel van de patiënten is dit niet het geval. Dit zijn de idiopathische fotodermatosen.

Summary

Photosensitivity can have a variety of different reasons. In some cases there is only an aggravation of an existing skin disease, but in many patients photosensitivity is the only problem. These are the real photodermatoses. In the majority of these cases there is a clear explanation for the photosensitivity, but in a small part of the patients the cause is not known. These are the idiopathic photodermatoses.

**lichtovergevoeligheid, fotodermatosen,
ultraviolet**

**photosensitivity, photodermatoses,
ultraviolet**

POLYMORFE LICHTERUPTIE

Polymorfe lichteruptie begint gewoonlijk op volwassen leeftijd en is veruit de meest voorkomende fotodermatose. De meeste patiënten zijn jonge vrouwen. De diagnose is meestal niet moeilijk, omdat het gaat om jeukende papels en erythemateuze laesies, die optreden ter hoogte van de zonblootgestelde gebieden en een voorkeur hebben voor de presternaalstreek. Soms kunnen ook vesikels aanwezig zijn. Meestal is de aandoening minder polymorf dan de naam suggereert. Bijna steeds is er jeuk, die ook weer sterk kan variëren van persoon tot persoon.

De tijd die nodig is om de letsels uit te lokken kan heel erg variëren, van een half uur tot verschillende dagen zonblootstelling. Bij vermijden van verdere blootstelling verdwijnen de meeste letsels, evenals de subjectieve klachten, binnen twee tot vier dagen. In sommige gevallen kunnen de letsels langer blijven bestaan, maar zelden langer dan twee weken, indien verdere zonblootstelling wordt vermeden.

Meestal komen de letsels min of meer symmetrisch voor. De voornaamste lokalisaties zijn de halsuitsnijding en de armen, alhoewel alle zonblootgestelde gebieden

in principe kunnen meedoen. Het aangezicht daarentegen is meestal letselvrij. Indien het toch aangetast is, is dit eerder ongewoon. Men moet dan denken aan een bijkomende aandoening, zoals een contact- of fotocontactallergie, b.v. op zonneproducten, aan een rosacea of ook aan een lupus erythematosus, zeker indien de letsels meer dan twee weken persisteren na vermijden van verdere zonblootstelling.

Alhoewel de diagnose kan gesteld worden op het klinisch beeld, zijn lichttesten toch dikwijls interessant om het uitlokkende spectrum op te sporen. Lichttesten kunnen uitgevoerd worden met gesofisticeerde apparatuur, zoals een xenonlamp in combinatie met een monochromator, maar ook met eenvoudigere apparatuur, zoals een reeks UVB- en UVA-buislampen die de dermatoloog gebruikt bij fotherapie.¹ Door dagelijks een belichting te geven op een beperkt gebied gedurende maximaal een vijftal dagen, kan men in veel gevallen de letsels uitlokken, op voorwaarde dat men test op de plaats waar de patiënte gewoonlijk letsels heeft. De aflezing gebeurt telkens onmiddellijk en 24 uur na de laatste belichting. Het actiespectrum kan zowel in het UVB- als in het UVA-gebied gelokaliseerd zijn, en soms tot in het zichtbare licht.

De behandeling van een polymorfe lichteruptie wordt bepaald door de ernst ervan. Beperkte vormen kunnen behandeld worden met breed spectrum sunscreens, eventueel gecombineerd met antimalariapreparaten bij onvoldoende effect. Meer uitgesproken vormen kunnen behandeld worden met fotherapie. In de meeste gevallen volstaat een UVB-fotherapie. De laatste jaren wordt vooral smalband UVB-fotherapie gebruikt. Het aantal belichtingen kan variëren van patiënt tot patiënt. In de meeste gevallen zijn tussen de 15 en 20 belichtingen nodig in het voorjaar om de patiënt de rest van het jaar min of meer te beschermen.

SOLAIRE URTICARIA

In tegenstelling tot polymorfe lichteruptie, zijn solaire urticaria zeldzaam. De aandoening komt vooral bij volwassenen voor. De letsels zijn typische urticariële letsels, zoals bij klassieke urticaria het geval is, maar treden alleen op bij zonblootstelling en zijn het meest uitgesproken op de zonblootgestelde gebieden. Soms kunnen solaire urticaria ook voorkomen op door kleding bedekte huid, vooral bij overgevoeligheid aan langere golflengten, zoals het zichtbare licht. De urticariële letsels verschijnen gewoonlijk binnen 5 à 10 minuten en verdwijnen bijna altijd binnen het uur, indien verdere zonblootstelling wordt vermeden. Het snel verdwijnen is belangrijk om de differentiële diagnose te stellen met een polymorfe lichteruptie of met een fotosensibilisatie door geneesmiddelen.

Alhoewel men klinisch de diagnose solaire urticaria kan vermoeden, en dikwijls ook met relatief grote zekerheid stellen, is het toch altijd aangewezen lichttesten uit te voeren om de diagnose te bevestigen. De beste manier

is met een xenonlamp in combinatie met een monochromator, waardoor golflengte per golflengte kan uitgetest worden.² Men kan ook gebruikmaken van een reeks UVB- en UVA-buislampen, om de gevoeligheid in het UVB- en het UVA-gebied na te gaan, en eventueel met een diaprojector, om de gevoeligheid in het zichtbaar licht te evalueren. Juist zoals klinisch het geval is, treden met deze provocatietests ook onmiddellijk urticariële reacties op die snel weer verdwijnen.

De behandeling van solaire urticaria is niet eenvoudig.³ In de meeste gevallen worden antihistaminica toegediend van het type H1, aanvankelijk in een hogere dosis dan de klassieke therapeutische dosis. Na ongeveer een maand kan de dosis verminderd worden tot de klassieke therapeutische dosis. Met deze behandeling treden gewoonlijk geen urticariële kwaddels en geen jeuk meer op, maar nog wel vluchtige erythemateuze letsels. Sunscreens zijn meestal minder efficiënt, omdat bij vele patiënten het uitlokkende spectrum tot in het zichtbaar licht gaat, waar sunscreens minder goed beschermen. Fotherapie kan een zeer goede bescherming bieden, maar de bescherming vermindert vlug in de tijd. Men zou dan bijna een soort onderhoudsbehandeling moeten toedienen, maar dit is niet mogelijk omwille van de nevenwerkingen op lange termijn.

ACTINISCHE PRURIGO EN HYDROA VACCINIFORME

Actinische prurigo is een minder voorkomende idiopathische fotodermatose. De aandoening begint meestal op kinderleeftijd met geëxcorieerde papels, die vooral voorkomen op de neusrug. Alhoewel andere blootgestelde gebieden eveneens kunnen meedoen, is de lokalisatie op de neusrug relatief typisch. De letsels verdwijnen zonder littekenvorming. In vele gevallen is de persoonlijke of familiale atopie positief. In tegenstelling tot de meeste andere idiopathische lichtdermatosen vertonen vele patiënten met een actinische prurigo eveneens letsels tijdens de wintermaanden, wat de diagnose dikwijls moeilijker maakt. Het is daarom meestal niet mogelijk om louter op klinische basis de diagnose actinische prurigo met zekerheid te stellen. Een interessant bijkomend onderzoek is HLA-typering. Bij meer dan 90% van de patiënten vindt men HLA-DR4 en bij ongeveer 60% het zeldzame DR4-subtype DRB1*0407.^{4,5} Bij polymorfe lichteruptie ziet men geen dergelijk HLA-verband.

Hydroa vacciniforme is een zeer zeldzame idiopathische fotodermatose, gekenmerkt door vesiculeuze laesies, ook weer meest uitgesproken op de neusrug. Andere zonblootgestelde gebieden kunnen eveneens meedoen. Bij hydroa vacciniforme genezen de letsels met een littekenvorming. Daarom is vroegtijdige diagnose zeer belangrijk. De diagnose kan bevestigd worden door de rug of de voorarmen van de patiënt gedurende 1 tot 4 dagen op hetzelfde gebied telkens opnieuw te belichten met 60 tot 100 J/cm² UVA met een hoge

intensiteit UVA-lichtbron. Op die manier kunnen letsels worden uitgelokt. Omwille van de littekenvorming dient deze aandoening gedifferentieerd te worden van een erythropoïetische protoporfyrie. De differentiële diagnose berust vooral op de negatieve protoporfyriene-bepalingen in het plasma. Een erythropoïetische protoporfyrie geeft daarenboven meestal jeuk en pijn.

Als behandeling voor deze aandoeningen worden antimalariapreparaten, UVB-fototherapie, PUVA-therapie en thalidomide gebruikt, met wisselend succes.

'CHRONIC ACTINIC DERMATITIS'

'Chronic actinic dermatitis' is een aandoening die vooral voorkomt bij oudere mannen en is de meest uitgesproken vorm van lichtovergevoeligheid. Bij jonge personen komt deze fotodermatose zo goed als niet voor. Ook bij vrouwen komt 'chronic actinic dermatitis' weinig voor.

De aandoening wordt gekenmerkt door een persistent erytheem of eczeem ter hoogte van het aangezicht, de handruggen en eventueel andere blootgestelde gebieden. In het begin kan er een fotodistributie zijn, met uitsparing van de gebieden die minder blootstaan aan zonlicht, maar na een tijd kunnen ook deze schaduwzones eveneens aangetast worden. De lichtovergevoeligheid kan zelfs zo uitgesproken zijn dat er eveneens letsels optreden in de wintermaanden, waardoor de meeste patiënten zelf geen verband zien met de zon.

LITERATUUR

1. Kawada A, Hiruma M, Noda T, Kukita A. Reproduction of the skin lesions of polymorphous light eruption: a case report and a review of the Japanese literature. *J Dermatol* 1990;17:191-6.
2. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. A report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998;134:511-2.
3. Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: the annoying photodermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:411-8.
4. Menagé H du P, Vaughan RW, Baker CS, et al. HLA-DR4 may determine expression of actinic prurigo in British patients. *J Invest Dermatol* 1996;106:362-7.
5. Hojyo TT, Granados J, Vargas AG, et al. Further evidence of the role of HLA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:935-7.
6. Roelandts R. Chronic actinic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:240-9.

De diagnose kan klinisch vermoed worden, maar moet steeds bevestigd worden door lichttesten.⁶ De meeste patiënten zullen een breed actiespectrum vertonen, met lage drempelwaarden voor elk van de geteste golflengten. De meest volledige methode is wederom om lichttesten uit te voeren is met een xenonlamp in combinatie met een monochromator. Ook eenvoudigere apparatuur kan gebruikt worden, zoals een reeks UVB- en UVA-buislampen, en eventueel een diaprojector voor zichtbaar licht. Voor elk van de golflengten zal de minimale erytheemdosis (MED) bepaald worden, met aflezing onmiddellijk en na 24 uur.

De differentiële diagnose met een cutaan T-cel-lymfoom kan gesteld worden door histologisch onderzoek, waarbij vooral de CD8-positieve cellen zullen overwegen bij een 'chronic actinic dermatitis' en de CD4-positieve cellen bij cutaan T-cel lymfoom. De lichttesten zullen gestoord zijn bij een 'chronic actinic dermatitis' en zijn gewoonlijk normaal bij een cutaan T-cel-lymfoom.

Omdat 'chronic actinic dermatitis' één van de meest uitgesproken vormen van lichtovergevoeligheid is, is het gebruik van sunscreens meestal teleurstellend. De behandeling bestaat gewoonlijk uit fototherapie, meestal PUVA-therapie. Tussen 15 en 20 belichtingen zijn meestal nodig om de patiënt gedurende de rest van het jaar een bescherming te geven, maar de behandeling dient jaarlijks te worden herhaald. Andere mogelijkheden zijn azathioprine 50 tot 100 mg/dag en eventueel cyclosporine.

Lichttesten en fotoplakproeven: wanneer en hoe?

H. van Weelden

Onder fotodermatosen worden verstaan huidafwijkingen die door ultraviolette straling (UV) en/of zichtbaar licht kunnen worden geïnduceerd. Dat kan door blootstelling van de huid aan zonlicht, maar ook daglicht en het licht van lampen binnenshuis kunnen deze huidafwijkingen induceren. De lampen die de meeste problemen oproepen zijn de fluorescentie (TL-) buizen, spaarlampen en de halogeen-lampen; beduidend minder belangrijk zijn de gloeilampen. De lokalisatie van de huidafwijkingen bij fotodermatosen is typerend voor de invloed van licht omdat in hoofdzaak de aan het licht blootgestelde huid is aangedaan. In het gelaat betreft het vooral het voorhoofd, de neusrug, de oorranden (voor zover niet door het haar afgedekt), de bovenlip en de kin, terwijl huidgebieden in de schaduw meestal niet of minder zijn aangedaan (voorhoofd onder een haarlok, oogleden, onderzijde van neus en kin). Andere veel voorkomende lokalisaties zijn handruggen, onderarmen en coer.¹ Door b.v. het dragen van een hemd met korte mouwen kan een vrij scherpe begrenzing op de arm worden waargenomen. In gevallen van extreme lichtovergevoeligheid kan ook de door de kleding bedekte huid afwijkingen vertonen. In deze presentatie zal worden ingegaan op de mogelijkheden van lichttesten en fotoplakproeven

DIAGNOSTISCH LICHTONDERZOEK

Het doen van een diagnostisch lichtonderzoek is het stadium van de puur academische vraagstelling reeds lang gepasseerd. Het heeft nu duidelijk relevantie gekregen voor het te volgen beleid.²⁻⁵

Doelstellingen van het onderzoek:

1. Objectief bepalen of er een lichtovergevoeligheid bestaat en zo ja, voor welke soorten ultraviolette straling en/of zichtbaar licht.
2. Bepalen van de mate van overgevoeligheid voor de verschillende soorten licht. Kunnen de abnormale reacties ook worden gereproduceerd?
3. Indien mogelijk, achterhalen wat de oorzaak is van deze lichtovergevoeligheid.

In principe komen alle huidafwijkingen in aanmerking waarbij licht een inducerend of eventueel provocerend

Samenvatting

Het uitvoeren van een diagnostisch lichtonderzoek bij patiënten met een lichtovergevoeligheid is het stadium van de academische vraagstelling al lang gepasseerd. Het heeft nu duidelijk relevantie gekregen voor het te volgen therapeutisch beleid. Alleen bepalen van een MED is ontoereikend. Herhaalde belichtingen zijn meestal nodig om de afwijkende reacties op licht te reproduceren. Ook een mogelijke fotosensibilisatie door bijvoorbeeld medicatie en huidverzorgingsproducten (sunscreens) verdient aandacht. Het bestaan van een eventuele (foto)contactallergie kan worden aangetoond met behulp van fotoplakproeven.

Summary

Performing diagnostic phototesting in patients suffering from photodermatoses has clearly passed the stage of the academic setting. Nowadays it has clearly relevance for the therapeutic choices. Just determining the MED (minimal erythema dose) is not sufficient. Repeated exposures are usually required in order to provoke the abnormal reactions of the skin to light. A possible photosensitisation by for instance medication and skin care products/sunscreens deserves attention. The possible existence of a (photo)contact allergy can be studied by performing photopatch tests.

**photosensitivity, phototesting,
photopatch**

**lichtovergevoeligheid, lichttesten,
fotoplakproeven**

karakter lijkt te hebben. Echter niet alle patiënten komen voor zo'n tijdovend onderzoek in aanmerking. Bestaat nl. de indruk dat de 'patiënt' wat al te uitbundig van de zon heeft genoten en daardoor pukkeltjes heeft gekregen, dan wordt meestal volstaan met een advies hoe met de zon om te gaan. Alleen dan als de indruk bestaat dat de lichtovergevoeligheid een normaal functioneren belemmert wordt een lichtonderzoek verricht.

In de fotobiologie bestaat de volgende grondregel: "zonder fotochemie geen fotobiologie". Primair moet er door een interactie tussen de opvallende straling en een chromofoor een fotochemische reactie plaatsvinden, voordat dit uiteindelijk kan leiden tot enig biologisch effect. Met uitzondering van de porfyrynes zijn de chromoforen bij de meeste fotodermatosen niet bekend. Lichttesten kunnen informatie verschaffen over de golflengten waarop de huid van de patiënt afwijkend reageert en mogelijk op deze indirecte wijze leiden naar de chromoforen.

CONTRA-INDICATIES

Er zijn slechts twee beperkende factoren om een lichtonderzoek te kunnen verrichten:

1. Een te actieve huid, met name op de plaats waar getest moet worden.
2. Het gebruik van steroïd zalven of systemische therapie (immuunsuppressiva).

Allereerst wordt op kleine huidveldjes de gevoeligheid van de huid bepaald voor de verschillende soorten licht. De dosis nodig om een juist waarneembaar erytheem te induceren (MED = minimale erytheem dosis) wordt daarbij als maatstaf gehanteerd. Vooral bij patiënten met een chronisch polymorfe lichtdermatose (CPLD) behoeven deze MED's in het geheel niet afwijkend te zijn. Het is mogelijk dat bij normale MED's toch afwijkingen door het zonlicht ontstaan. In de dagelijkse praktijk wordt de huid niet éénmalig aan het zonlicht blootgesteld, maar iedere dag weer opnieuw en meestal ook niet met een dosering gelijk aan de MED. Vervolgens wordt dan ook met doseringen hoger dan de MED getracht de afwijkende reactie te reproduceren. In meerdere gevallen dienen deze overdoseringen herhaald (dagelijks) te worden geapliceerd om de abnormale reacties te verkrijgen. De laatste jaren worden deze herhaalde belichtingen nagenoeg altijd op grotere velden uitgevoerd. Recent onderzoek in Utrecht heeft laten zien dat vier het meest geschikte aantal keer belichten is bij deze provocaties.⁶

Heel indrukwekkend zijn de reacties bij patiënten met een actinisch reticuloid. Voor UVB bestaat vaak een extreme lichtovergevoeligheid en ook voor UVA is de huid zeer gevoelig. Een paar honderdmaal meer gevoelig dan de normale huid kan voorkomen. Meestal zijn ook slechts relatief kleine hoeveelheden zichtbaar licht nodig om abnormale reacties te induceren. Deze patiënten kunnen soms zelfs in huis problemen krijgen door het licht van bijv. gloeilampen.

Bij patiënten met erythropoëtische protoporfyrie (EPP) en porphyria cutanea tarda (PCT) behoeft in feite geen lichtonderzoek te worden verricht om tot een diagnose te kunnen komen.⁷ Het bepalen van het (proto)porfyrienen-gehalte, zoals beschreven in het voorafgaande, is voldoende. De huid reageert bij EPP abnormaal op paars licht (405 nm) en meestal in mindere mate ook op groen licht (546 nm). De reacties op kortgolvig ultraviolette straling zijn echter normaal. In slechts een beperkt deel van de patiënten met PCT bestaat ook een verhoogde gevoeligheid voor paars en soms ook groen licht. Het is ons echter nooit gelukt blaren te induceren, ook niet na herhaalde belichtingen met overdoseringen. Na belichting van de huid met UVB ontstaat ook bij deze patiënten een normale zonnebrand.

Het lichtonderzoek dient nu enkel om de mate van lichtovergevoeligheid vast te leggen, om later het effect van een therapie te kunnen beoordelen.

Bij urticaria solaris kunnen in principe alle lichtsoorten of combinaties van UV-straling en zichtbaar licht een

urticariële reactie induceren. Soms kan bij een patiënt dit in de loop van de tijd veranderen. Om de soorten licht waarop wordt gereageerd te gebruiken, om te komen tot een onderverdeling is dan ook discutabel.

FOTOPLAKPROEVEN

Naast de eerder beschreven fotodermatosen dient zeker ook gedacht te worden aan de verworven lichtovergevoeligheden, oftewel fotosensibilisatie door met name medicatie en huidverzorgingsproducten. Door het hoge niveau van onze gezondheidszorg is er een toename van het gebruik van medicijnen. Ook het gebruik van cosmetica en niet te vergeten de 'zonneproducten' is toegenomen.⁸ Dit gecombineerd met de toename aan vrije tijd doorgebracht in de zon, liefst nog aangevuld met een bruiningsapparaat, verhogen de kans op een fotosensibilisatie in niet geringe mate.

Fotosensibilisatie is een algemene term waarmee alle reacties van de huid worden omschreven die door de combinatie van een chemisch preparaat en licht tot stand komen. Het contact met de chemische stof kan verlopen via de huid (lokaal) of via het lichaam (systemisch). Fotosensibilisatie kan verlopen via twee verschillende mechanismen; fototoxiciteit en fotoallergie.⁹

Fototoxiciteit is het meest voorkomend en het klinische beeld heeft sterke gelijkenis met een heftige zonnebrandreactie, fel erytheem, zwelling en soms ook vesikels en bullae. Het betreft hier een versterkte reactie van de huid door de interactie van het chemische preparaat (fotosensibilisator) en licht dat leidt tot een directe schade zonder tussenkomst van een immunologisch mechanisme. De reactie is dus in principe mogelijk na een eerste contact met een fototoxische stof en kan bij 100% van de populatie voorkomen. Soms is de reactie reeds na verloop van uren reeds merkbaar, soms duurt het enkele dagen voordat de reactie maximaal is.

Fotoallergie is veel zeldzamer dan fototoxiciteit. Het gaat nu om een abnormale reactie van de huid op de fotosensibilisator en licht waarbij nu wel een immunologisch mechanisme betrokken is. De reactie bestaat klinisch meestal uit een eczeembeeld van met name de aan het licht blootgestelde huid, doch uitbreiding naar de bedekte huid is mogelijk. Het verloop van de fotoallergische reactie komt overeen met een door T-lymfocyten gemedieerde 'delayed' type overgevoelighedsreactie. Bij de fotoallergie is er sprake van een immunisatieperiode van 7 à 10 dagen. De concentratie van de fotosensibilisator nodig om een reactie op te wekken is doorgaans veel lager dan bij een fototoxische reactie.

Bekende fototoxische/fotoallergische preparaten zijn te vinden in planten en parfums (phytofotodermatitis, Berloque dermatitis), medicatie (antibiotica, tranquillizers), maar ook in cosmetica en niet te vergeten de zonnefilters (benzophenon, para-aminobenzoëzuur).

Naast exogene fotosensibilisatoren zijn er ook lichaams-eigen stoffen die kunnen optreden als endogene fotosen-

sibilisator. De meest bekende zijn de porfyrienen, zoals bij PCT en de EPP.

FOTOPLAKPROEVEN

Het bestaan van een (foto)contactallergie kan aangetoond worden met behulp van fotoplakproeven.¹⁰ Hiervoor kan een standaard reeks worden gebruikt, maar ook belangrijk is om daarnaast via een goede anamnese tot een testserie van eigen producten te komen. De verdachte stoffen werden tot voor enige jaren in Utrecht in drievoud in subtoxische doses gedurende 48 uur op de huid geplakt zoals bij de epicutane tests om een allergie aan te tonen. Na afhalen van de plakkers werden deze plakveldjes belicht. Eén serie werd belicht met UVA, een tweede serie met UVB en een

derde serie werd niet belicht om te functioneren als controle op een contactallergie. De verantwoordelijke golflengten komen namelijk overeen met de absorptiespectra van de preparaten. De meeste fotoallergieën werden weliswaar gezien met UVA, maar ook na UVB werden positieve fotoplakproeven waargenomen. De laatste jaren, mede in het kader van een Brits multicenteronderzoek waaraan ook Utrecht meedeed, worden de verdachte substanties ook bij ons slechts in tweevoud geplakt.¹¹ Waarbij één serie wordt belicht met de UVA-lamp, die ook gebruikt wordt voor de PUVA-therapie. Deze lamp emitteert naast UVA ook een klein beetje UVB.

Een negatieve fotoplakproef met orale medicatie behoeft een verdacht preparaat nog niet uit te sluiten als mogelijke fotosensibilisator. Zijn de metaboliëten bekend, dan kunnen deze getest worden. Zo niet, dan kan een provocatietest nog overwogen worden.

LITERATUUR

1. Frain-Bell W. Cutaneous photobiology. Oxford: Oxford University Press, 1985.
2. Hölzle E, Plewig G, Lehman P. Photodermatoses: diagnostic procedures and their interpretation. *Photodermatology* 1987;4:109-14.
3. Harber LC, Bickers DR. Photosensitivity diseases: principles of diagnosis and treatment. 2nd edition. Toronto: Decker, 1989.
4. Van Weelden H. Onderzoek en therapie bij fotodermatosen. In: Toonstra en van Weelden (Eds.). Licht en Huid. Zeist: Glaxo, 1994, pp. 95-110.
5. Boonstra HE, van Weelden H, Toonstra, J, van Vloten WA. Polymorphous light eruption: a clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:199-207.
6. Schornagel IJ, Knol EF, van Weelden H, Guikers, GLH, Buijnzeel-Koomen CAFM, Sigurdsson S. Diagnostic phototesting in polymorphous light eruption: the optimal number of irradiations. *Br J Dermatol* 2005;153:1234-36.
7. Baart de la Faille H, Bijlmer-Iest JC, van Hattum J, Koningsberger J, Rademakers LHPM, van Weelden H. Erythropoietic Protoporphyrin: Clinical Aspects with Emphasis on the Skin. In: Hönigsmann H (Ed.). Current Problems in Dermatology 20; 123-34, Basel: Karger, 1991.
8. Schauder S, Schrader A, Ippen H. Göttinger Liste 1994, Sonnenschutzkosmetik in Deutschland 3, neubearbeitete und erweiterte auflage. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1988.
9. Johnson BE, Ferguson J. Drug and chemical photosensitivity. *Semin Dermatol* 1990;9:39-46.
10. Ossenkuppe PM, van Weelden H. Fotosensibilisatie, oorzaken en diagnostiek. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 1993;3:71-5.
11. Bryden AM, Moseley, H, Ibbotson SH, et al. Photopatch testing: results of the U.K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol* 2006; ingestuurd voor publicatie.

Zonnebrandcrèmes: ik zie door de bomen het bos niet meer

G.A.M. Krekels

Ultraviolette (UV-) straling is de belangrijkste veroorzaker van huidkanker. Bij plaveiselcelcarcinomen (SCC) speelt cumulatieve expositie aan vooral UVB een rol, bij basaalcelcarcinomen (BCC) en melanomen vooral verbrandingen en expositie aan UVA.^{1,2} Dat UVA in zonnebanken melanomen veroorzaakt werd recentelijk aangetoond.³ Ook is gebleken dat melanomen, die ontstaan zijn op huid die blootgesteld is aan UV-bestraling, andere genetische veranderingen tonen dan melanomen die op niet-blootgestelde huid ontstaan.⁴

Huidkankerpreventie bestaat dan ook uit bescherming tegen overmatige UV-blootstelling: minder expositie aan zonlicht, vermijden van zonnebanken, dragen van beschermende kleding (hoeden en petjes, shirts met lange mouwen en lange broeken) en gebruik van zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactoren tegen UVA en UVB. Een zonnebrandcrème is nodig omdat de ‘natuurlijke’ bescherming van de huid beperkt is. Over het algemeen kan worden gesteld dat deze natuurlijke bescherming veilig in de Nederlandse lente kan worden opgedaan, echter dat deze onvoldoende is voor bijvoorbeeld zonvakanties.

Inmiddels is de werking van zonnebrandcrèmes in het kader van huidkankerpreventie in ruime mate aangetoond. Mits goed toegepast dragen ze bij aan het voorkomen van: UV-fotocarcinogenese⁵, UV-gerelateerde p53-mutaties⁶ en UV-geïnduceerde immuunsuppressie.⁷ De crèmes reduceren het risico van non-melanoma huidkanker en actinische keratose.^{8,9} Ook reduceren zij het aantal naevi naevocellularis bij kinderen¹⁰ en mogelijk de kans op melanomen.¹¹ Daarnaast bieden ze (gedeeltelijk) bescherming tegen fotodermatosen¹² en foto-aging.¹³

In Australië waar de eerste en meest uitgebreide UV-protectiecampagnes werden gestart (“Slip-slap-slop: slip into a shirt, slap on a hat and slop on some sunscreen”, “between 11 and 3, sit under a tree” en voor kinderen geldt vaak op scholen: “no hat, no play”) lijkt dit inmiddels te werken. Huidkanker neemt daar af bij jonge mensen.

De laatste jaren gaat het debat dan ook niet meer zozeer over de noodzaak van UV-protectie, maar vooral over de rol van zonnebrandcrèmes bij bescherming tegen lagere energie (suberythemateuze dosis) UVB-straling en UVA-straling, het voorkomen van melanomen, de mogelijke rol bij vitamine D-deficiëntie en de veiligheid van deze crèmes.

Samenvatting

Overmatige blootstelling aan UV-straling leidt tot huidkanker. Het gebruik van zonnebrandcrème is veilig en verlaagt de kans op het ontstaan van zowel melanomen als van niet-melanoma huidmaligniteiten, mits toegepast in het kader van zonprotectie: minder blootstelling aan UV-straling; dragen van beschermende kleding; vermijden van zonnebanken. Voor die mensen die zich zorgen maken over hun vitamine-D-huishouding is het advies om een vitamine-D-bevattend voedingssupplement te nemen in plaats van extra UV-blootstelling.

Summary

Sun exposure leads to skin cancer. Proper sun protection includes reduction of UV exposure, wearing of protective clothing, avoidance of sunbeds and the use of sunscreens. Sunscreens are safe and reduce the risk of melanoma as well as nonmelanoma skin cancer. The advice to those who are concerned about low vitamin D levels is to take a vitamin D containing food supplement, in stead of extra sun exposure.

**zonnebrandcrème, huidkanker, vitamine-D
sunscreen, skin cancer, vitamin D**

ZONNEBRANDCRÈME EN UVA-PROTECTIE

Verbranden werd aanvankelijk als voornaamste negatieve effect van UV-straling gezien. Aangezien erytheem voornamelijk door UVB wordt veroorzaakt en UVB het belangrijkste deel van het spectrum voor de ontwikkeling van huidkanker is, werd UVB-protectie aanvankelijk als meest belangrijk gezien. In de jaren ‘60 van de vorige eeuw werd bruinen populair, bij voorkeur zonder te verbranden. Dit samen leidde tot het ontwikkelen van zonnebrandcrèmes die vooral beschermden tegen UVB. Er werd in die tijd vaak gesproken van ‘schadelijke UVB-straling en veilige UVA-straling’. Hiervan werd ook door de zonnebankindustrie gebruik gemaakt om het gebruik van artificiële bruiningsapparatuur aan de man, maar vooral aan de vrouw, te brengen.

De consument wilde bovendien een crème hebben die gemakkelijk aan te brengen en cosmetisch acceptabel is. Juist de meest effectieve producten zoals titaandioxide- en zinkoxide-bevattende fysische sunblockers waren door het witte aspect cosmetisch minder acceptabel. Gezocht werd naar cosmetisch acceptabele UV-filters. Pas de laatste jaren komen stabiele cosmetisch acceptabele UVA-filters op de markt.

De effectiviteit van een zonnebrandcrème wordt sinds de jaren '70 gemeten volgens het SPF (sun protection factor)-systeem. SPF is zoals bekend, de tijdsduur dat een persoon met zonnebrandcrème in de zon kan zitten zonder dat roodheid (minimal erythema dose, MED) optreedt, gedeeld door de tijd dat die persoon dat kan zonder zonnebrandcrème. Omdat erytheem voornamelijk wordt veroorzaakt door UVB en nauwelijks door UVA is deze SPF mogelijk niet voldoende voor het UVA-deel van het spectrum. Immers zowel UVA als UVB veroorzaken fotocarcinogenese.¹⁴

Zo is het mogelijk de huid bloot te stellen aan UVA en een suberythemateuze hoeveelheid UVB, met als gevolg pigmentatie zonder erytheem. Daarbij treedt onterecht het gevoel op dat de huid niet of nauwelijks wordt beschadigd. Erytheem is echter een (te) late maat voor het signaleren van huidschade: suberythemateuze UV-dosis veroorzaakt DNA-schade, p53-expressie en immuunsuppressie.¹⁵ Vandaar dat de laatste jaren bijvoorbeeld 'immune protection factors' (IPF) 'mutation-protection-factor' (MPF) worden genoemd als maat voor bescherming. Een zonnebrandcrème met een goede stabiele UVA-filter blijkt een tot tweemaal hogere IPF te hebben in vergelijking met een crème met een zelfde SPF, zonder goede UVA filter.¹⁶

ZONNEBRANDCRÈME EN MELANOMEN?

Een nadeel van de SPF is, dat deze in de praktijk nog te vaak wordt geïnterpreteerd als 'hoeveel langer je met die zonnebrandcrème in de zon kunt blijven'. Dit leidde in de jaren '70 en '80 tot langdurige blootstelling aan UV, ondanks het gebruik van een zonnebrandcrème. Dit kan een verklaring zijn voor de studies die het gebruik van zonnebrandcrème juist als risicofactor voor melanoom aanmerken.¹⁷ Een andere reden kan zijn dat juist mensen met een verhoogd risico op verbranding en dus een verhoogd risico op melanomen in die jaren een zonnebrandcrème gebruikten.

Recentelijk werd echter een grote meta-analyse gepubliceerd, met als voornaamste conclusie: er is geen verband tussen de kans op het ontstaan van melanomen en het gebruik van zonnebrandcrèmes.¹⁸ Dat is ook niet verwonderlijk, aangezien vele studies gebaseerd zijn op gegevens vanuit een tijd dat zonnebrandcrèmes werden gebruikt om niet te verbranden en om te bruinen en door mensen met een verhoogde kans op verbranding. Bovendien waren goede UVA-blockers niet voorhanden en werd er te weinig en te laat gesmeerd. Recenter studies wijzen juist op protectie tegen melanomen. Het zal waarschijnlijk echter nog jaren duren voordat grote studies voorhanden zijn waarin het beschermende effect van de huidige moderne zonnebrandcrème (met SPF >15 en met adequate bescherming tegen UVA) onomstotelijk wordt aangetoond.¹⁹

VITAMINE D

De vraag of UV-protectie en het gebruik van zonnebrandcrème leidt tot vitamine D-deficiëntie is een controversieel punt in de recente literatuur.²⁰ Vitamine D-spiegels blijken namelijk vaak te laag in grote groepen van de bevolking.²¹ Naast mogelijk een verhoogd risico op het krijgen van diabetes mellitus of multiple sclerose, werd recentelijk gepubliceerd dat vitamine D-deficiëntie geassocieerd is met een verlaagd risico op het overlijden aan melanomen.²² Het is echter onduidelijkheid hoeveel vitamine D noodzakelijk is en of huidige vitamine D-innameadviezen voldoende zijn.²³ Door regelmatige blootstelling aan UVB (UVA speelt nauwelijks een rol) en voldoende inname vanuit voeding wordt vitamine D op peil gehouden. De Kaukasische mens heeft zich waarschijnlijk in de evolutie zodanig aangepast dat een blanke huidskleur noodzakelijk was om voldoende vitamine D in de huid onder invloed van zonlicht te kunnen aanmaken. Blootstelling 2-3 keer per week van slechts 5-10 minuten aan UV-straling op gezicht, handen, en armen of op armen en benen, gecombineerd met adequate inname blijkt echter al voldoende te zijn.²⁴ Na 20 minuten blootstelling blijkt bovendien het maximaal mogelijke bereikt te zijn.²⁵ Echter, vooral in de tweede helft van de vorige eeuw nam UV-expositie enorm toe: de hoeveelheid blootgestelde huid per persoon verdubbelde in de periode 1920-1985 en de gemiddelde zonnvakantieduur steeg een 30-voud!²⁶ Hoewel grote studies ontbreken, werd eerder aangetoond dat regelmatig zonnebrandcrème gebruik niet leidt tot vitamine D-deficiëntie.²⁷ Bij een recente consensusbijeenkomst van de AAD werd dan ook ten aanzien van dit onderwerp de conclusie getrokken dat het vaststaat dat overmatige blootstelling aan UV-straling leidt tot huidkanker en dat daarom adequate UV-protectie moet worden geadviseerd. Voor die mensen die zich zorgen maken over hun vitamine D-huishouding is het advies om voedingssupplementen te nemen in plaats van extra UV-blootstelling.²⁸

VEILIGHEID VAN ZONNEBRANDCRÈMES

Zonnebrandcrèmes worden in de VS beschouwd als 'Over-The-Counter' (OTC)-middelen en moeten worden goedgekeurd door de Food and Drug Administration. Ze worden onderworpen aan (pre)klinische effectiviteit- en veiligheidsstudies inclusief studies naar toxiciteit (cytotoxiciteit, genotoxiciteit, irreversibele orgaan toxiciteit, fototoxiciteit, etc.) irritatie, sensibilisatie (allergische reacties) en carcinogeniciteit.²⁹ Ondanks het feit dat zonnebrandcrèmes worden toegepast door miljoenen volwassenen en kinderen, sinds tientallen jaren en op grote huidoppervlakten zijn er tot op heden weinig negatieve effecten beschreven. Een contactallergie voor een zonnebrandcrème en een fotoallergische reactie is relatief zeldzaam.³⁰

Van een andere orde is de percutane absorptie van de zonnebrandcrème en de eventuele orale inname via het gebruik op de lippen. Percutane absorptie kan bij zowel fysieke zonnebrandcrèmes, maar voornamelijk ook bij chemische filters en hun afbraakproducten optreden. De mogelijke bijwerkingen op de lange termijn van deze 'chemische' filters geven met enige regelmaat in de media aanleiding tot discussie over de veiligheid van zonnebrandcrèmes. Onderzoek heeft tot op heden geen aanleiding gegeven tot adviezen om het gebruik van zonnebrandcrèmes te beperken.³¹ In de toekomstige discussies over veiligheid van zonnebrandcrèmes dient ook de bewezen onveiligheid van 'zonlicht' te worden betrokken.^{32,33}

DE ZONNEBRANDCRÈME EN HET GEBRUIK DAARVAN IN DE TOEKOMST

Over het algemeen kan worden gesteld dat een zonnebrandcrème te weinig, te dun, te laat en met een te lage beschermingsfactor wordt toegepast. Naast de bovenbeschreven beperkingen in de wijze van het gebruik, zijn er beperkingen die samenhangen met de wijze waarop de SPF wordt bepaald. De SPF wordt namelijk onder laboratoriumomstandigheden vastgesteld: de crème wordt ruim voor de UV-blootstelling met een dikte van 2 mg/cm² aangebracht. In de praktijk wordt vaak de zonnebrandcrème pas aangebracht als de huid al geruime tijd aan zonlicht wordt blootgesteld en wordt een dunnere laag aangebracht dan wenselijk, vaak minder dan 0,5 mg/cm².

LITERATUUR

1. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993;3:395-401. Garfinkel L. Cancer statistics and trends. In: Hollieb AI, Fink DJ, Murphy GP, eds. *Clinical oncology*. Atlanta: American Cancer Society 1994:1-6.
2. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:562-6.
3. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
4. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. Sunscreen prevents ultraviolet photocarcinogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:30-5.
5. Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Mascotto RE, Fourtanier A, Loughlin SM, et al. Inhibition of solar simulator-induced p53 mutations and protection against skin cancer development in mice by sunscreens. *J Invest Dermatol* 1999;112:763-8.
6. Moyal D. Immunosuppression induced by chronic ultraviolet radiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1998;8:209-11.
7. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-51.
8. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinoma of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
9. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, Maclean DI and Goldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of nevi in white children: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:2955-60.
10. Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin* 2002;20:601-6.
11. Schaefer H, Moyal D, Fourtanier A. State of the art sunscreens for prevention of photodermatoses. *J Dermatol Sci* 2000;23:362-74.
12. Seite S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, et al. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:147-55.
13. Berg RJW, de Gruijl FR, van der Leun JC. Interaction between ultraviolet-A and ultraviolet-B radiations in skin cancer induction in hairless mice. *Cancer Res* 1993;53:4212-7.
14. Healy E, Reynolds NJ, Smith MD et al. Dissociation of erythema and p53 protein expression in human skin following UVB irradiation, and induction of p53 protein and mRNA following application of skin irritants. *J Invest Dermatol* 1994;103:493-9.
15. Poon TS, Barnetson RS, Halliday GM. Sunlight-induced immunosuppression in humans is initially because of UVB, then UVA, followed by interactive effects. *J Invest Dermatol* 2005;125:840-6.
16. La Vecchia C. Sunscreens and the risk of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:267-9.
17. Dennis LK, Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk of melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003;139:966-78.
18. Diffey BL. Sunscreens and melanoma: the future looks bright. *Br J Dermatol* 2005;153:378-81.
19. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S-88S.

20. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;58:531-7.
21. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-9.
22. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation. *J Nutr* 2005;135:317-22.
23. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25 hydroxyvitamin D concentration of young black and white women. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1232-6.
24. Berwick M, Kesler D. Ultraviolet light exposure, vitamin D, and cancer. *Photochem Photobiol* 2005;81:1261-6.
25. Davie MW, Lawson DE, Emberson C, Barnes JL, Robers GE, Barnes ND. Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsant-treated subjects. *Clin Sci (Lond)* 1982;63:461-72.
26. Kojo K, Jansen CT, Nybom P, Huurto L, Laihia J, Ilus T, Auvinen A. Population exposure to ultraviolet radiation in Finland 1920-1995: exposure trends and a time-series analysis of exposure and cutaneous melanoma incidence. *Environ Res* 2005; *in print*.
27. Marks R. Sunlight and health. Use of sunscreens does not risk vitamin D deficiency. *Cancer Prev* 1999;8:267-9.
28. Lim HW. Sunlight, tanning booths, and vitamin D. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:868-76.
29. FDA. Sunscreen drug products for over-the-counter human use: Final monograph. *Fed Regist* 1999;64:98.
30. Darvay A. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001;145:597-601.
31. Benson HA. Assessment and clinical implication of absorption of sunscreens across the skin. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:217-24.
32. Naylor MF, Farmer KC. The case for sunscreens: a review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol* 1997;133:1146-54.
33. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. *Reg Toxicol and Pharmacol* 2001;33:285-99.
34. Diffey BL. People do not apply enough sunscreen for protection. *BMJ* 1996;313:942.
35. Bigby M. The sunscreen and melanoma controversy. *Arch Dermatol* 1999;354:723-9.

Lichtgewenning, wanneer en hoe?

J. Lambert

Preventieve ultraviolet (UV-) fototherapie en PUVA-fotochemotherapie zijn geïndiceerd bij vele fotodermatosen. Het doel van een dergelijke behandeling is de klachten te voorkomen door de tolerantie van de patiënt voor zonlicht te verhogen. Alle fotodermatosen hebben twee gemeenschappelijke kenmerken: ze worden uitgelokt door elektromagnetische straling in het UV of zichtbare gebied en de etiopathogenese is nog niet bekend, maar is waarschijnlijk gebaseerd op immunologische mechanismen.

Het lijkt contradictoir om een lichtbehandeling te gebruiken met als doel een pathologie te voorkomen die door licht geïnduceerd wordt. De mechanismen die ervoor zorgen dat UVB en PUVA een lichtgewenning induceren zijn niet volledig opgehelderd. Pigmentatie en verdikking van het stratum corneum spelen zeker een belangrijke rol in dit beschermende effect. Zowel UVB, hoge dosis UVA als PUVA komen hiervoor in aanmerking. Hiernaast zijn ook immunomodulaire mechanismen belangrijk in de bescherming. De meeste van deze effecten zijn niet specifiek voor een bepaalde golflengte of behandelingsmodaliteit.¹ In vitro hebben UVA, UVB en PUVA zeer gelijkaardige immunosuppressieve effecten. De therapeutische relevantie wordt bepaald door de diepte van de penetratie van deze UV-stralen. UVB heeft vooral invloed op de epidermale keratinocyten en Langerhanscellen. UVA penetreert dieper in de dermis en heeft invloed op dermale fibroblasten, dendritische cellen, endotheliale cellen en inflammatoire cellen, zoals T-lymfocyten, mestcellen en granulocyten. PUVA heeft cytotoxische effecten op perifere T-lymfocyten en induceert apoptose van geactiveerde T-lymfocyten. Dit selectief cytotoxisch effect kan de goede resultaten verklaren van PUVA in de preventie van polymorfe lichterruptie (PLE), actinische prurigo en chronische actinische dermatitis. Deze fotodermatosen worden immers gekenmerkt door een lymfocytenrijk infiltraat.

UVB kan het aantal epidermale Langerhanscellen verminderen en ook de T-cel activerende functie van deze antigen-presenteerde cellen verandert: zij stimuleren preferentieel Th2-cellen in plaats van Th1 die zij normaliter stimuleren. Zowel UVB als PUVA kunnen keratinocyten aanzetten tot het afgeven van een aantal cytokines, waaronder interleukine-10 (IL10), een belangrijke inhibitor van Th1-cellen.

Samenvatting

Lichtgewenning door fototherapie of fotochemotherapie is voor vele fotodermatosen een preventieve behandeling. Het doel van deze behandeling is toename van de klachten te vermijden door de tolerantie van de patiënt voor zonlicht te verhogen. De mechanismen waardoor deze tolerantie tot stand komt, zijn niet volledig opgehelderd. Pigmentatie en verdikking van het stratum corneum spelen zeker een belangrijke rol, maar ook immunomodulaire factoren hebben een effect. De fotopreventieve behandeling van polymorfe lichterruptie, actinische prurigo, solaire urticaria en chronische actinische dermatitis wordt toegelicht.

Summary

Hardening by phototherapy or photochemotherapy is a preventive treatment for a lot of photodermatoses. The aim of treatment is to prevent the outbreaks of the disease by increasing the patient's tolerance to sunlight. The mechanism, by which this tolerance is induced, is not completely understood. Pigmentation and thickening of the stratum corneum play an important role, but immunomodulatory effects also do. Photoprevention for polymorphic light eruption, actinic prurigo, solar urticaria, and chronic actinic dermatitis is discussed.

lichtgewenning, polymorfe lichterruptie, actinische prurigo, solaire urticaria, chronische actinische dermatitis

hardening, polymorphic light eruption, actinic prurigo, solar urticaria, chronic actinic dermatitis

PLE

Hoewel de etiopathogenese van PLE nog steeds niet gekend is, zijn er wel kenmerken die kunnen pleiten voor het gekende gunstige effect van lichtgewenning. Het laattijdig optreden van de symptomen na zonlichtblootstelling wordt beschouwd als een argument voor een T-cel gemedieerde immuunrespons, gericht tegen een onbekend cutaan neo-antigen dat ontstaat door UV-blootstelling. Ook het feit dat PLE vaak optreedt bij een sterke expositie aan zonlicht na de winter om tijdens de zomer bij regelmatige zonlichtblootstelling af te nemen, is een argument om deze natuurlijke lichtgewenning te simuleren in een preventief therapeutisch schema door gebruik te maken van UV-bestraling.

Correspondentieadres:

J. Lambert, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem, België, E-mail: Julien.lambert@uza.be.

Zoals reeds vermeld, kan men het lichtgewinningseffect nog steeds niet volledig verklaren. Ook voor PLE wordt aangenomen dat pigmentatie, verdikking van het stratum corneum, depletie van hypothetische antigenen en immunomoduloire mechanismen een belangrijke rol spelen. Het gewinningseffect bij PLE persisteert verschillende weken. Dit zou kunnen betekenen dat het vrij lang duurt vooraleer er herstel optreedt van de UV-geïnduceerde immunosuppressie of de depletie van antigenen. Eén enkele blootstelling aan UVB zou gedurende 2 à 3 weken veranderingen in de T-celpopulatie veroorzaken.¹ Er zijn géén gegevens over een eventueel langer effect bij repetitieve blootstelling. Bovendien mag niet uit het oog verloren worden dat de klinische kenmerken en de actiespectra van PLE sterk variëren. De vraag is dan ook of het mechanisme van de lichtgewinning hetzelfde is bij alle patiënten met PLE.

Klassieke protocols voor foto- of fotochemotherapie voor PLE stellen het volgende schema voor. De behandeling duurt een 6-tal weken. Als startdosis wordt vaak 50% tot 70% van de MED (minimale erytheemdosis) of MPD (minimale fototoxische dosis) toegediend.² Indien deze testwaarden niet bekend zijn, wordt gestart met een dosis die te laag is om de afwijkingen uit te lokken bij de meeste patiënten. Deze dosis wordt meestal met 10 à 20% per beurt verhoogd. Na deze behandeling is regelmatige zonlichtblootstelling vereist om de lichtgewinning te behouden, anders gaat het effect na 4 à 6 weken verloren.

Indien er zich tijdens de behandeling een matige opstoot van PLE voordoet, wordt opnieuw de vorige dosis toegediend. Bij een ernstige opstoot wordt een behandelingsbeurt overgeslagen en wordt de dosis natuurer trager verhoogd. In een aantal gevallen zijn natuurlijk ook bijkomende behandelingen met lokale of systemische steroïden noodzakelijk. Het risico van provocatie van PLE schommelt rond de 50%.

Een kleinschalige dubbelblinde studie toonde aan dat regelmatige applicatie van betamethason dipropionaat of clobetasol propionaat direct na de TL0-1 UVB-blootstelling het uitlokken van PLE kon vermijden in 5 op de 7 patiënten.³

In verschillende studies werden de resultaten van PUVA vergeleken met UVB-fototherapie voor de indicatie PLE. Studies die PUVA vergeleken met breedband UVB wezen op een gelijke efficiëntie (90%) of een licht voordeel van PUVA, onder meer wegens de lagere incidentie van nevenwerkingen zoals erytheem en papuleuze reacties.^{4,5,6} PUVA kreeg zo de voorkeur behalve bij kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen met kans op zwangerschap.

Meer recent werd de vergelijking gemaakt tussen PUVA en smalband UVB. Een prospectieve gerandomiseerde studie van een behandeling, die driemaal per week gedurende 5 weken werd toegepast, toonde een gelijke efficiëntie met een gelijk profiel van nevenwerkingen.⁷ De auteurs besloten dan ook dat TL0-1 de voorkeur geniet gezien de veiligheid bij zwangerschap, het overbodig zijn van zonlichtbeschermende maatregelen die

nodig zijn bij PUVA en het verminderd risico op maligniteit. Een retrospectieve studie van 170 PLE-patiënten toonde gelijkwaardige slaagcijfers voor beide therapieën.⁸ Zeer goede resultaten zonder episodes van PLE werden gezien bij 63% UVB-patiënten en 58% PUVA-patiënten. Bij 26% UVB- en 30% PUVA-patiënten was er een duidelijke reductie van de ernst en de frequentie van de opstoten van PLE.

De therapie faalde in 11% van de UVB-patiënten en in 12% van de PUVA-patiënten. Gezien de vermelde voordelen, de afwezigheid van gastro-intestinale klachten, de lagere kosten en de snellere toediening opteeden ook deze auteurs voor TL0-1.

Ten slotte merken we op dat bindweefselpathologieën door anamnese, fysisch, biochemisch en eventueel histologisch onderzoek moeten worden uitgesloten.

ACTINISCHE PRURIGO

Deze aandoening wordt gekenmerkt door persisterende, jeukende, geëxcorieerde papuleuze of nodulaire letsels en komt voornamelijk, maar niet uitsluitend op de zonblootgestelde delen voor. Actinische prurigo is het meest uitgesproken in de zomer, maar verdwijnt meestal niet volledig in de winter. Gewoonlijk ontstaat het tijdens de kinderleeftijd. Het klinisch beeld doet denken aan een persisterende vorm van PLE, doch er zijn duidelijke verschillen. In een aantal gevallen is er ook een PLE-probleem aanwezig. Het feit dat sommige patiënten met genetische karakteristieken van actinische prurigo tevens klinische letsels van PLE vertonen, suggereert een relatie tussen deze twee entiteiten. Het is dan ook waarschijnlijk dat de preventieve behandeling van deze aandoeningen met fototherapie of PUVA op gelijkaardige mechanismen gebaseerd is. Meestal worden dezelfde protocollen als bij PLE gebruikt, doch niet altijd met evenveel succes.

SOLAIRE URTICARIA

Solaire urticaria wordt veroorzaakt door een antigen-antilichaam reactie van het onmiddellijke type, enkele minuten tot enkele uren na zonlichtblootstelling. Het cutane of circulerende antigen wordt geproduceerd in de huid vanuit een precursor na absorptie van lichtenergie. Men stelt dat er twee types van solaire urticaria zijn: type I is een IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor specifieke fotoallergenen alleen gegenereerd in patiënten met solaire urticaria. Type II is een IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor een niet-specifiek fotoallergeen dat gevormd wordt zowel in patiënten met en zonder solaire urticaria. Het actiespectrum verschilt van persoon tot persoon, variërend van korte UV tot het zichtbare gebied. Deze diversiteit kan toegeschreven worden aan verschillen wat betreft de foto-antigenen. Men vermoedt dat de bin-

dingsplaatsen van IgE op de mestcellen in de huid bezet blijven door het fotoallergeen gedurende de tolerantie-status en dat herhaalde blootstelling aan UV gedurende de desensibilisatie specifiek de IgE-gemedieerde vrijstelling van histamine uit mestcellen blokkeert.⁹

De preventieve behandeling met herhaalde UV-bestralingen is gebaseerd op het feit dat de chronisch blootgestelde huid, zoals het aangezicht en de handruggen, vaak geen letsels vertoont. Deze behandeling kan worden toegepast met smalband UVB, breedband UVB, UVA, UVA en UVB en zelfs met zichtbaar licht. De protectie is niet afhankelijk van de golflengte. Het grote nadeel van fotherapie is dat de tolerantie slechts enkele dagen duurt. PUVA zou de meest efficiënte preventieve behandeling zijn en een langere protectie verlenen dan UVA-stralen alleen. Het nadeel van de foto(chemo)therapie is dat een onderhoudsbehandeling noodzakelijk is en dat er bij inductie zware urticariële reacties soms met algemene symptomen kunnen voorkomen. Daarom kan het beste de minimale urticariële dosis (MUD) worden bepaald met de modaliteit die wordt gebruikt voor de behandeling.⁹ De startdosis ligt beneden de MUD. Er worden 2 à 4 bestralingen per week toegediend waarbij

de dosis telkens met 10 à 20% verhoogd wordt. Soms zijn orale corticoiden geïndiceerd. Voor patiënten met een zeer lage MUD voor UVA is een UVA-desensibilisatie met 6 bestralingen per dag gedurende 3 dagen aangegeven voordat PUVA gestart wordt. Andere intensieve protocollen stellen 2 behandelingen per dag, 5 dagen per week, gedurende 2 à 3 weken voor.¹⁰

CHRONISCHE ACTINISCHE DERMATITIS

Deze aandoening, waaronder de vroeger gebruikte entiteiten actinisch reticuloid, fotosensitief eczeem, fotosensitieve dermatitis en persistent light reaction worden geschaard, is eveneens een T-cel-gemedieerde ziekte. In resistente gevallen is een langdurige behandeling met een lage dosis PUVA of smalband UVB af en toe efficiënt.¹¹ Meestal wordt de lichtgewinning gestart in combinatie met een hoge dosis systemische en lokale corticoiden. In de meest ernstige gevallen worden ook andere immunosuppressieve therapieën, zoals cyclosporine, azathioprine of mycofenolaat-mofetil voorgeschreven.

LITERATUUR

- Honigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003; 16:23-7.
- Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE. Treatment of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:217-27.
- Mani Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Is topical steroid effective in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 2000;142 (Suppl 57):112-14.
- Tutrone WD, Thornton Spann C, Sheinfeld N, Deleo VA. Polymorphic light Eruption. *Dermatol Ther* 2003;16:28-39.
- Addo HA, Sharma SC. UVB-phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. *Br J Dermatol* 1987;116:539-47.
- Murphy GM, Logan RA, Lovell CR, Morris S RW, Hawk JLM, Magnus IA. Prophylactic PUVA- and UVB-therapy in polymorphic light eruption – a controlled trial. *Br J Dermatol* 1987; 116:531-8.
- Bisland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson B, Ferguson J. A comparison of narrowband phototherapy (TL01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption *Br J Dermatol* 1993;129:708-12.
- Mani Dawe RS, Ferguson J. Artificial hardening for polymorphic light eruption : practical points from 10 years' experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:96-9.
- Roelands R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003;16:52-6
- Dawe R S, Ferguson. J. Prolonged benefit following ultraviolet-A phototherapy for solar urticaria. *Br J Dermatol* 1987;137:144-8.
- Hawk JLM. Chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:312-4.

UV-oncogenese

Frank R. de Gruijl

EPIDEMIOLOGIE

Huidkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in blanke populaties, vooral in (sub)tropische gebieden. De ultraviolette (UV-) straling is de belangrijkste etiologische factor uit onze natuurlijke omgeving. In Noord-West-Europa treden er per 100.000 mensen per jaar ca. 90 nieuwe gevallen op van huidcarcinomen en 10 gevallen van melanomen. Van 2000 naar 2015 zal de incidentie van deze huidmaligniteiten naar verwachting nog verdubbelen.¹

GENEN

Het genetisch onderzoek aan huidkanker heeft een grote vlucht genomen: gevoeligheidsfactoren (bijv. variaties in de melanocortine-1-receptor gekoppeld aan huidtype) en veel voorkomende oncogene veranderingen zijn geïdentificeerd. De functionele relevantie van deze genetische veranderingen voor de vorming van huidkanker zijn vervolgens aangetoond in genetisch gemodificeerde muizen.^{2,3} Zo blijkt de oncogene activatie van het 'Hedgehog'-signaalpad (d.m.v. mutaties in het *PTCH*-gen) in keratinocyten aanleiding te geven tot trichoepitheliomen, en tot basaalcelcarcinomen, indien het p53 tumorsuppressorgen disfunctioneel is. Activatie van het receptor tyrosinekinase-Ras-pad (d.m.v. mutaties in *N-RAS* of *B-RAF*) in melanocyten heeft melanomen tot gevolg, indien de inhibitie van cycline-afhankelijke kinasen wegvalt (bijv. door mutaties in p16 *INK4A* of *CDK4*, zoals in familiair melanoom).

UV STRALING, DNA SCHADE EN GENMUTATIES

Het is echter lang niet duidelijk of en hoe UV-straling een rol speelt bij de vastgestelde oncogene veranderingen in huidkankers, met uitzondering van de karakteristieke puntmutaties in het P53 tumorsuppressorgen in huidcarcinomen,^{4,5} en mogelijk een deel van de mutaties in het *PTCH*-gen in basaalcelcarcinomen.⁶ Kortgolvlige UV-

Samenvatting

Consequente en waarschijnlijk cruciale genetische veranderingen in de verschillende typen huidkanker zijn steeds beter bekend, maar hoewel ultraviolette (UV-)straling de belangrijkste exogene risicofactor is, is van veel van deze veranderingen niet bekend of en hoe UV-straling deze veroorzaakt.

Summary

Consistent and most likely crucial genetic alterations in the various types of skin cancers have become quite well documented. Although ultraviolet (UV) radiation is the most important exogenous risk factor, its role in most of these genetic alterations is largely unknown.

ultraviolette straling, genetische schade, huidkanker

ultraviolet radiation, genetic damage, skin cancer

straling in zonlicht veroorzaakt vooral laesies (dimeren) in het DNA bij twee opeenvolgende pyrimidine basen in een streng. Deze geven aanleiding tot mutaties, met name cytosine naar thymine (C→T)-transities, die 50-60% van de waargenomen mutaties in P53 uitmaken, en een additionele 10% zijn zelfs CC→TT tandemmutaties.

Het feit dat deze karakteristieke puntmutaties niet of nauwelijks zijn waargenomen in andere oncogenen of tumorsuppressorgen (met name in melanomen) betekent niet dat de veranderingen daarin niet door UV-straling veroorzaakt zouden kunnen zijn. UV-straling kan ook oxidatieve schade veroorzaken, en zelfs grove chromosomale afwijkingen. Deze veranderingen zijn echter niet specifiek voor UV-straling, en kunnen door vele andere genotoxische agentia veroorzaakt worden.² Experimenten in celcultures of muizen moeten aantonen of en hoe UV deze mutaties in de betreffende genen kan veroorzaken en zo kan bijdragen tot de tumorvorming.

VERHOOGD RISICO DOOR MEDICATIE

Fotosensibiliserende stoffen kunnen het UV carcinogene risico verhogen al naar gelang ze wel of niet genotoxisch zijn en welk type DNA-schade zij veroorzaken. Voorbeelden van dergelijke stoffen zijn het 8-methoxypsoralen en het antibioticum lomefloxacin (maar niet het delta-aminolevulinezuur dat gebruikt wordt in fotodynamische therapie).

Correspondentieadres:

Frank R. de Gruijl, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, E-mail: F.R.de_Gruijl@lumc.nl.

Het sterk verhoogde risico op plaveiselcelcarcinomen in personen met orgaantransplantaties werd voorheen zondermeer toegeschreven aan de onderdrukking van het immuunsysteem om afstoting van het donororgaan tegen te gaan. Maar het wordt steeds duidelijker dat immuunsuppressiva ook nadelige effecten hebben op de keratinocyten in de huid. Het herstel van DNA-

schade, zoals veroorzaakt door UV-straling is verminderd^{7,8} of de schade wordt zelfs vergroot.^{7,9} De cutane humane papillomavirussen, die in verhoogde mate voorkomen in niertransplantatiepatiënten,¹⁰ lijken ook het DNA-herstel en apoptose te beïnvloeden en zo het risico op vroeg oncogene veranderingen te verhogen.¹¹

LITERATUUR

1. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
2. de Gruijl FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:19-27.
3. de Gruijl FR, van Kranen HJ, van Schanke A. UV exposure, genetic targets in melanocytic tumors and transgenic mouse models. *Photochem Photobiol* 2005;81:52-64.
4. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, Halperin AJ, Ponten J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10124-8.
5. Giglia-Mari G, Sarasin A. TP53 mutations in human skin cancers. *Hum Mutat* 2003;21:217-28.
6. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:17-9.
7. Kelly GE, Meikle WD, Moore DE. Enhancement of UV-induced skin carcinogenesis by azathioprine: role of photochemical sensitisation. *Photochem Photobiol* 1989;49:59-65.
8. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
9. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
10. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp M, Struijk L, ter Schegget J. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:207-11.
11. Giampieri S, Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br J Cancer* 2004;90:2203-9.

Fotoveroudering

M. Garmyn

Huidveranderingen door fotoveroudering zijn te wijten aan een opeenstapeling van chronische cumulatieve ultraviolet (UV)-schade op het intrinsiek verouderingsproces (of chronologisch verouderingsproces). Intrinsiek verouderde huid wordt gekenmerkt door fijne rimpelvorming, verrucae seborrhoeicae en andere goedaardige hyperproliferaties, zoals seniele hemangiomen. De huid is vaak droog en atrofisch. Ten gevolge van fotoveroudering krijgt de huid een lederachtig aspect en vertoont ze vaak diepe rimpelvorming. De huid vertoont verlies aan veerkracht, toegenomen fragiliteit en vertraagde wondgenezing. De meeste van deze veranderingen zijn te wijten aan de schadelijke invloed van zonlicht op de dermis. Pigmentveranderingen, zoals lentigines seniles, diffuse hyperpigmentatie en hypomelanosis guttata, die de huid een vlekkelig aspect geven, zijn te wijten aan beschadigende effecten van zonlicht op de melanocyten in de epidermis. Een ander belangrijk gevolg van de schadelijke invloed van het zonlicht op de epidermis is de neiging van fotoverouderde huid om premaligne huidletsels (actinische keratosen) en maligne huidletsels (spinocellulair carcinoom, lentigo maligna en lentigo maligne melanoom) te ontwikkelen. Het fototype zal in belangrijke mate het klinisch beeld van fotoveroudering beïnvloeden. Zo zullen bleke huidtypes (fototype I en II), na chronische cumulatieve zonexpositie teleangiëctasieën, fijne rimpels en later ook actinische keratosen ontwikkelen. Uiteindelijk zal hun huid zeer atrofisch worden. Daarentegen zullen de fototype III en IV eerder diffuse hyperpigmentatie en vervolgens gebieden van permanente hyperpigmentatie en lentigines solares ontwikkelen. Diepe rimpels zullen worden gevormd, met een lederachtige aspect, te wijten aan onderliggende elastose.^{1,2} Fotoveroudering is het resultaat van chronische cumulatieve UV-schade door jarenlange blootstelling. Zowel UVB als UVA dragen bij tot dit verouderingsproces. Hierbij zal UVB veel belangrijker zijn dan UVA voor de inductie van premaligne en maligne letsels. Zowel UVA als UVB dragen bij tot de pigmentveranderingen zoals lentigines, teleangiëctasieën en rimpelvorming, maar hun relatieve aandeel hierin is controversieel.^{3,4} UVA veroorzaakt vooral indirecte schade via de vorming van reactieve zuurstofradicalen. UVB veroorzaakt naast indirecte schade, vooral directe DNA-schade, hetgeen het mutagene karakter en de rol in de fotocarcinogenese verklaart.

Samenvatting

Huidveranderingen door fotoveroudering zijn te wijten aan cumulatieve UV-schade van de dermis en epidermis. Chronische UV-schade van de epidermis kan resulteren in zowel goedaardige hyperproliferaties, premaligne huidletsels en maligne huidtumoren. Cumulatieve UV-schade van de dermis tast het bindweefsel aan, waarbij elastose het belangrijkste morfologische kenmerk is. Dit uit zich klinisch in een lederachtige huid met diepe rimpels, die verlies aan veerkracht vertoont.

Summary

Photoaging is the result of chronic cumulative UV damage of the epidermis and dermis. Chronic UV damage of the epidermis can result in a variety of proliferative, premalignant and malignant skin lesions. Cumulative UV damage of the dermis causes solar elastosis, the morphological hallmark of photoaging, giving the skin a coarse leathery quality with deep furrowing.

ultraviolet, fotoveroudering

ultraviolet, photoaging

CUMULATIEVE UV-SCHADE VAN DE EPIDERMIS

De epidermale veranderingen bij fotoveroudering kunnen resulteren in lentigines seniles, vlakke verrucae seborrhoeicae, actinische keratosen, lentigo maligna en ten slotte invasief spinocellulair carcinoom en uiteindelijk lentigo maligna melanoom. Deze huidafwijkingen weerspiegelen de verstoring van groei en de predispositie tot fotocarcinogenese en worden aangetroffen op plaatsen die chronisch aan zon worden blootgesteld, zoals het gelaat, op de scalp bij kalende mannen en handruggen.

Lentigines seniles zijn goedaardige pigmentveranderingen en worden aangetroffen op plaatsen die chronisch aan de zon zijn blootgesteld. Het zijn scherpe doch onregelmatig begrensde maculae, waarvan de kleur varieert van geelbruin tot donkerbruin. Lentigines seniles zijn te wijten aan een toename van melanine in de keratinocyten, al dan niet met een hyperplasie van de melanocyten. Vlakke verrucae seborrhoeicae, goedaardige hyperproliferaties, zijn klinisch soms niet te onderscheiden van lentigines seniles.^{5,6}

Actinische keratosen kunnen beschouwd worden als premaligne letsels, uitgaande van de keratinocyt. Ze presenteren zich klinisch als discrete schilferende hyperke-

Correspondentieadres:
Prof.dr. M. Garmyn, Afdeling Dermatologie, U.Z. St-Rafael, Kapucijnenvoer 33,
3000 Leuven, België

ratotische, ruw aanvoelende letsels, meestal kleiner dan 1 cm. Actinische keratosen kunnen erythemateus zijn, huidkleurig, geel of geelbruin. Ze worden vooral aangetroffen bij de fototypes I en II. Actinische keratosen kunnen jaren onveranderd blijven en zelfs spontaan in regressie gaan, doch kunnen ook evolueren naar een invasief spinocellulair carcinoom.^{7,8} De huid rondom het spinocellulair carcinoom toont tekenen van UV-schade, zoals onregelmatige pigmentatie, fijne rimpelvorming en actinische keratosen. Actinisch-geïnduceerde spinocellulaire carcinomen tonen een harde consistentie bij palpatie, wat wijst op een veranderde keratinisatie van de tumor. Het basocellulair carcinoom gaat ook uit van de keratinocyt, doch ontwikkelt zich uitsluitend in het deel van de epidermis dat de capaciteit heeft om haarfollikels te vormen. Het basocellulair carcinoom kan lokaal invasief en destructief zijn, maar metastaseert zelden. Eerder dan chronische cumulatieve zonexpositie, zou korte intensieve zonexpositie (zonnebrand) een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van basocellulaire carcinomen. Een recente studie heeft ook een omgekeerde relatie aangetoond tussen rimpelvorming enerzijds en het voorkomen van basocellulaire carcinomen anderzijds.⁹ Chronische cumulatieve zonexpositie kan aanleiding geven tot een atypische intraepidermale melanocytenproliferatie, in situ melanoom (lentigo maligna) en ten slotte lentigo maligna melanoom. Een lentigo maligna presenteert zich als een vlakke macula, doch onregelmatig gepigmenteerd, met verschillende tinten, gaande van bruin tot zwart, en een onregelmatige doch scherp begrensde rand. Het ontwikkelen van grijze gebieden (tekenen van focale regressie) of blauwe gebieden (als gevolg van de talrijke melanofagen) wijst op evolutie naar lentigo maligna melanoom. Uiteindelijk zullen zich ulceraties en noduli in het lentigo maligna melanoom ontwikkelen.

Verskillende mechanismen kunnen bijdragen tot het proces van fotocarcinogenese, zoals verminderde herstelcapaciteit, veranderde expressie van met differentiatie en proliferatie geassocieerde genen en UV-geïnduceerde mutaties in proto-oncogenen en tumorsuppressorgen. Ten slotte kan een gestoord evenwicht ontstaan tussen pro- en anti-apoptotische signaaltransductiewegen. Ook veranderingen in de omgevende dermale matrix en verminderde immunologische surveillance kunnen bijdragen tot het carcinogene proces.¹⁰⁻¹³ Het belang van UV op genmutatie is duidelijk aangetoond voor de karakteristieke puntmutatie in het p53 tumorsuppressorgen, de zogenaamde 'UV signature mutation'. Zo is de p53 mutatie de meest frequent gevonden mutatie in door zon geïnduceerde huidkanker. Deze mutaties kunnen ook worden aangetoond in actinische keratosen en zelfs in zonbeschadigde huid, wat er op wijst dat deze mutatie een vroegtijdig gebeuren is in het fotocarcinogeen proces van de huid.^{14,15} Naast inactivatie van een signaaltransductieweg van de tumorsuppressor is ook activatie van een oncogene signaaltransductieweg vereist om een tumor te ontwikkelen. Zo wordt in actinische keratosen niet alleen gemuteerd p53 aangetroffen,

maar kunnen deze premaligne huidletsels ook mutaties van het Rasncogen vertonen.^{16,17} Overgang naar een invasief spinocellulair carcinoom wordt geassocieerd met de inactivatie van het tumorsuppressorgen p16, veranderingen in expressie van cadherines en catenines en verlies van de 'human mismatch repair' (hMSH2)-genfunctie.¹⁸⁻²⁰ Ten slotte zijn opregulatie van verschillende MMP's en immunodeficiëntie geassocieerd met de ontwikkeling van het invasief spinocellulair carcinoom.^{21,22} In het basocellulair carcinoom is het PTHC-gen vaak gemuteerd, wat resulteert in persisterende activatie van de mitogene 'Hedgehog pathway'. Deze PTHC-genmutatie komt vaak voor in combinatie met de mutatie van het (UV signature) p53 tumorsuppressorgen.^{14,23}

CUMULATIEVE UV-SCHADE VAN DE DERMIS

De chronisch beschadigende effecten van zonlicht op de dermis resulteren in diepe rimpelvorming, verlies aan elasticiteit met een lederachtig voorkomen van de huid, toegenomen huidfragiliteit, verminderde wondhealing en vasculaire veranderingen zoals teleangiëctasieën. De cutis rhomboidalis nuchae gekenmerkt door diepe groeven en rimpels en het teken van Favre-Racouchot met diepe rimpels, nodulaire elastische veranderingen, comedonen en kysten, zijn voorbeelden van huidafwijkingen, die te wijten zijn aan extreme cumulatieve UV-schade van de dermis ter hoogte van de nekstreek. Het histologisch kenmerk van dermale UV-schade is de accumulatie van abnormaal elastineweefsel, ook actinische elastose genoemd. Dit elastotisch materiaal is voornamelijk afkomstig van elastinevezels, zoals kan worden aangetoond door een Verhoeff-van Gieson-kleuring, maar bestaat ook uit kleine hoeveelheden type I en IV collageen en procollageen III. Ook fibronectine, proteoglycanen en glucosaminoglycanen en macromoleculen zoals versican en decorin accumuleren in dit elastotisch materiaal. De expressie van verschillende matrixmetalloproteïnases (MMP's) is toegenomen en zij nemen deel in de omvorming van het elastotisch materiaal. Alhoewel in fotoverouderde huid de synthese van elastine is toegenomen, ziet men dat deze elastinevezels niet assembleren in functionele vezels. Het elastotisch materiaal is functioneel deficiënt.²⁴ Deze accumulatie van elastotisch materiaal is geassocieerd met een degeneratie van het omgevende collageen netwerk. De synthese van collageen type I, de belangrijkste component van het dermaal bindweefsel is verminderd.²⁵ Het is dit collageen type I dat sterkte en stabiliteit aan de huid geeft. Naast verminderde synthese zou ook directe schade en toegenomen afbraak de oorzaak zijn van een vermindering van collageen in chronische zonbeschadigde huid. De mediators die dit collageen afbreken zijn de MMP's. Hun activiteit wordt tegengegaan door 'tissue inhibitors of metalloproteïnases' (TIMP's). Zo werd aangetoond dat MMP-expressie en -activiteit toenemen na UVB- en UVA-bestraling.²⁶ Reactieve zuurstofradicalen spelen

een belangrijke rol in de pathogenese van fotooveroudering. Zij worden gevormd na absorptie van UVB- en UVA-fotonen. Er werd aangetoond dat fotooverouderde huid een depletie vertoont van 'anti-oxydant enzymen'

en accumulatie van proteïne oxydatie.²⁷ Deze reactieve zuurstofradicalen kunnen ook direct interstitieel collageen vernietigen, TIMP's inactiveren en de synthese en activatie van MMP's induceren.

LITERATUUR

- Gilchrest BA. Clinical features of photoageing differ from those of intrinsic ageing. *J Dermatol Treat* 1996;7:S5-S6.
- Wlaschek M, Tancheva-Poor I, Nader L, et al. Solar UV irradiation and dermal photoageing. *J Photochem Photobiol* 2001;B.63:41-51.
- Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. The contribution of UVA and UVB to connective tissue damage in hairless mice. *J Invest Dermatol* 1985;84:272-6.
- De Grujil FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:316-20.
- Nikkels A, Ben Mosbah T, Pierard-Franchimont C, Brassinne M de la, Pierard GE. Comparative morphometric study of eruptive PUVA-induced and chronic sun-induced lentigenes of the skin. *Anal Quant Cytol Histol* 1991;13:23-6.
- Holzle. Pigmented lesions as a sign of photodamage. *Br J Dermatol* 1992;127:48-50.
- Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Derm* 2000;115:273-7.
- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:523-4.
- Brooke RCC, Griffiths CEM. Discordance between facial wrinkling and the presence of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137:751-4.
- Goukassian F, Gad, Yaar M, Eller MS, Nehal US, Gilchrest BA. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J* 2000;14: 1325-34.
- Garmyn M, Yaar M, Boleau N, Backendorf C, Gilchrest B. Effect of aging and habitual sun exposure on the genetic response of cultured human keratinocytes to solar-simulated irradiation. *J Invest Dermatol* 1992;99:743-8.
- Yaar M, Gilchrest BA. Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:583-91.
- Claerhout S, van Laethem A, Agostinis P, Garmyn M. Pathways involved in SBC formation: deregulation in skin cancer. *Photochemical and Photobiological Sciences, in druk*
- Ziegler A, Leffell DJ, Kunula S, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4216-20.
- Jonason AS, Kunula S, Price GJ, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;26;93:14025-9.
- Park WS, Lee HK, Lee JY, Yoo NJ, Kim CS, Kim SH. p53 Mutations in solar keratosis. *Hum Pathol* 1996;27:1180-4.
- Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, Deleo VA, Weinstein IB. Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1995;31:796-800.
- Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett* 2002;176:205-14.
- Ruissen F van, Jansen BJ, de Jongh GJ, Vlijmen-Willems IM van, Schalkwijk J. Differential gene expression in premalignant human epidermis revealed by cluster analysis of serial analysis of gene expression (SAGE) libraries. *FASEB J* 2002;16:246-8.
- Liang SB, Furihata M, Takeuchi T, Sonobe H, Ohtsuki Y. Reduced human mismatch repair protein expression in the development of precancerous skin lesions to squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2001;439:622-7.
- Tsukifujii R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Br J Cancer* 1999;80:1087-91.
- Tucci MG, Offidani A, Lucarini G, et al. Advances in the understanding of malignant transformation of keratinocytes: an immunohistochemical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:118-24.
- Dahmane N, Lee J, Robins P, Heller P, Ruiz J, Altaba A. Activation of the transcription factor Gli1 and the sonic hedgehog signalling pathway in skin tumours. *Nature* 1997;389:876-81.
- Uitto J, Bernstein EF. Molecular mechanisms of cutaneous aging: connective tissue alterations in the dermis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998;3:41-4.
- Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, Hamilton TA, Voorhees JJ. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol* 1995;105:285-90.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997;13,337:1419-28.
- Sander CS, Chang H, Salzman S, et al. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002;118:618-25.

Welke lichttherapie voor welke indicatie?

V. Sigurdsson

Lichttherapie heeft een lange geschiedenis in de dermatologie. De combinatie van lokale behandeling met teer én UV-belichting voor psoriasis werd door Goeckerman geïntroduceerd in 1925. In de jaren '70 van de vorige eeuw werd ontdekt dat monotherapie met breedspectrum UVB effectief was bij psoriasis, vooral de mildere vormen (seborrhoeïsche en guttata psoriasis). In 1974 nam lichttherapie een grote vlucht in de dermatologie met de introductie van PUVA.¹ In eerste instantie als een therapie voor psoriasis, later geïntroduceerd als een uitstekende behandeling voor andere ziektebeelden, zoals eczeem, vitiligo, graft-versus-host-ziekte van de huid en cutaan T-cel-lymfoom (CTCL).^{2,3} Vanaf het midden van de jaren '80 kwam het smalspectrum UVB dat effectiever bleek te zijn in vergelijking met breedspectrum UVB en met beduidend minder bijwerkingen.⁴ Door de betere effectiviteit en het gunstiger bijwerkingenprofiel heeft smalspectrum UVB grotendeels de breedspectrum-UVB-therapie vervangen.

Ultraviolet licht heeft een immunomodulerend effect op de huid.³ In grote lijnen kunnen de immunologische effecten van UV licht op de huid in drie categorieën verdeeld worden:

1. Effecten op het aanmaak van ontstekingsmediatoren in de huid;
2. Modulatie van de expressie van moleculen van de celmembraan; en
3. Inductie van apoptose van pathogenetisch relevante cellen in de huid.

Gezien de effecten van UV-licht op de huid is het niet verwonderlijk dat UV vooral wordt gebruikt bij inflammatoire huidaandoeningen. Verder is het bekend dat UV-licht (folliculaire) repigmentatie kan induceren in de huid.³ Daardoor is UV-therapie ook goed te gebruiken bij vitiligo. Lichttherapie wordt vooral ingezet bij psoriasis, eczeem, vitiligo, graft-versus-host-ziekte en bij CTCL's (Tabel 1). Bij deze indicaties is het therapeutisch effect vrij goed en degelijk onderzocht door middel van goed klinisch onderzoek. Voor de andere indicaties wordt UV-therapie regelmatig ingezet, ondanks het feit dat de wetenschappelijke onderbouwing zeer matig is. UVA (PUVA) dringt dieper in de huid door dan UVB.⁵ Daarom is er de neiging om bij een meer diepliggende ontsteking, b.v. granuloma

Samenvatting

Lichttherapie heeft een lange geschiedenis in de dermatologie met name als behandeling voor psoriasis, eczeem, vitiligo, graft-versus-host-ziekte en cutane T-cel-lymfomen. PUVA lijkt qua effectiviteit superieur gevolgd door smalspectrum UVB en breedband UVB. Qua bijwerkingen is het smalspectrum UVB het meeste gunstige. Alles overwogen is lichttherapie met smalspectrum UVB de meest voor de hand liggende eerste keus in de meeste gevallen, gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel.

Summary

Phototherapy has been used in dermatology for many decades, especially for treating psoriasis, eczema, graft vs host disease, vitiligo, and cutaneous T-cell lymphoma. PUVA therapy is the most effective treatment option followed by narrow-band UVB and broadband UVB. When looking at the side effects, both short and long term, narrow-band UVB is the most favourable option. Taking all considerations in account narrow-band UVB phototherapy is in the majority of cases the most logical first choice followed by PUVA.

lichttherapie, UVB, PUVA

phototherapy, UVB, PUVA

annulare, om PUVA te verkiezen boven UVB. Vanuit de theorie is dit een logische keus, maar vergelijkend onderzoek tussen PUVA en UVB is niet beschikbaar.

Bij de keuze van lichttherapie spelen een aantal factoren een rol, namelijk: effectiviteit, bijwerkingen (op korte en lange termijn) en beschikbaarheid. Breedband UVB is duidelijk minder effectief gebleken bij de behandeling van psoriasis in vergelijking met smalspectrum UVB en PUVA.⁶ Verder is gebleken dat smalspectrum UVB even effectief is als PUVA bij de behandeling van psoriasis.⁷ Voor andere indicaties zoals bij vitiligo, CTCL en eczeem is het beeld vergelijkbaar. PUVA lijkt vaak qua effectiviteit superieur gevolgd door smalspectrum UVB en breedband UVB. Breedband UVB geeft duidelijk meer bijwerkingen in de vorm van erytheem/verbranding na de belichting in vergelijking met smalspectrum UVB en PUVA. PUVA heeft verder het nadeel dat per os toedienen van psoralenen regelmatig bijwerkingen veroorzaakt, zoals maagdarfstoornissen, oedeem van de onderbenen, duizeligheid, hoofdpijn en heel af en toe leverfunctiestoornissen. Op de dag van de psoraleenname moet de patiënt verder oppassen met blootstelling aan zonlicht. Hij dient ook een

Tabel 1. Huidaandoeningen die regelmatig met lichttherapie worden behandeld. Het is goed onderzocht bij de eerste 11 aandoeningen maar bij de rest berust het op kleine series.

Goed onderzocht:

- Psoriasis
- Constitutioneel eczeem
- Lichtdermatosen (lichtgewenning)
- CTCL (mycosis fungoides)
- Vitiligo
- Cutane graft-versus-host-ziekte
- (Gegeneraliseerde) lichen planus
- (Gegeneraliseerde) granuloma annulare
- Prurigo nodularis
- Pustulosis palmo-plantaris
- Idiopathische lichtdermatosen

Kleine series:

- Pityriasis lichenoides (acuta en chronica)
- Lymfomatoïde papulosis
- Pityriasis rosea
- Seborrhoïsch eczeem
- Purpura pigmentosa chronica
- Lokale scleroderma
- Urticaria pigmentosa
- Scleromyxedema
- Langerhanscel histiocytosis
- Eosinofiele dermatosen
- Pruritus en prurigo
- HIV-gerelateerde dermatosen
- Alopecia areata
- Lupus erythematoses
- Transient acantolytische dermatose (ziekte van Grover)
- Papular erythroderma van Ofuji
- Ichthyosis linearis circumflexa
- Persisterende reactie op een insectenbeet
- Dermatitis herpetiformis
- Eosinofiele pustulaire folliculitis
- Handeczeem
- Pustulosis palmo-plantaris
- Pityriasis rubra pilaris
- Prurigo bij HIV

speciale, tegen UVA beschermende bril te dragen. Tot slot zijn dat de langetermijnbijwerkingen van de huid. PUVA, zeker bij langdurig gebruik, verhoogt het risico van het krijgen van huidkanker.⁸ Bij smalspectrum UVB is dat risico kleiner.^{2,8} Alles overwogen is lichttherapie met smalspectrum UVB in de meeste gevallen de meest voor de hand liggende eerste keus, gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel. Dezelfde conclusie is te vinden in allebei de NVDV-richtlijnen waarin lichttherapie wordt besproken (Richtlijn vitiligo en Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige plaque psoriasis).^{9,10}

LITERATUUR

1. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-11.
2. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:643-8.
3. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. 1st Ed. Berlijn: Springer Verlag; 2001.
4. Van Weelden H, Baart de la Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-9.
5. Everett MA, Yeagers E, Sayre RM, Olson RL. Penetration of epidermis by ultraviolet rays. *Photochem Photobiol* 1966;5:533-42.
6. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
7. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70:212-5.
8. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
9. Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis (NVDV/CBO). Alphen aan den Rijn: Van Zuiden; 2003.
10. Richtlijn Vitiligo (NVDV/CBO). Alphen aan den Rijn: Van Zuiden; 2005.

Lasers voor dermatologische indicaties

C. Dierickx

INDICATIES

Benigne pigmentletsels

Er zijn veel types pigmentletsels die van elkaar verschillen door de grootte, de densiteit en de diepte van de deposities van melanine of tatoeage-inktpartikels. De therapeutische aanpak van cutane pigmentatie hangt af van de lokalisatie (epidermaal, dermaal of gemengd), de distributie (intra- of extracellulair) en de aard (melanine of tatoeage-inkt) van het pigment. Goede therapeutische resultaten van lasertherapie worden gezien bij lentiginos, verrucae seborrhoicae, efeliden, naevus van Ota en blauwe naevus.^{1,2} Wisselende resultaten worden verkregen bij café-au-lait-vlekken, naevus spilus en naevus van Becker.^{3,4} Behandeling van congenitale en verworven melanocytische naevi is nog controversieel gezien het risico van onvolledige destructie van de dieper gelegen naevuscellen en de mogelijke maskering van de ontwikkeling van maligniteit.⁵ Melasma en post-inflammatoire hyperpigmentatie reageren slechts matig of niet op behandeling.⁶ Bovendien kan lasertherapie zelf postinflammatoire hyperpigmentatie tot gevolg hebben.

Vasculaire letsels

Cutane vasculaire letsels worden gecategoriseerd volgens de wijze en de leeftijd waarop ze ontstaan. Congenitale letsels, zoals wijnvlekken, arterioveneuze malformaties en lymfangiomen zijn bij de geboorte aanwezig. Hemangiomen ontstaan op kinderleeftijd. Congenitale letsels doen zich meestal voor in het gelaat of de nek en komen geïsoleerd voor of in het kader van een syndroom zoals het Sturge-Weber-syndroom. Verworven letsels zoals telangiëctasieën, angiokeratomen, granuloma pyogenicum, poikiloderma of Kaposi sarcoma kunnen zich op elke leeftijd manifesteren. Deze verworven vasculaire afwijkingen ontstaan spontaan of worden veroorzaakt door trauma, UV-blootstelling of hormonale veranderingen. Congenitale en verworven vasculaire letsels kunnen efficiënt behandeld worden met diverse gepulseerde lasers. Therapie met de 585 nm gepulseerde kleurstoflaser is thans standaard dankzij de uitstekende klinische resultaten en de lage frequentie aan bijwerkingen.⁷

Samenvatting

Een aantal dermatologische aandoeningen vormen een goede indicatie voor behandeling met lasers of Intense Pulsed Light-lichtbronnen (IPL). Deze medische indicaties worden evenwel wat overschaduwd door de cosmetische indicaties. Een gevolg hiervan is dat deze behandelingen niet terugbetaald worden door de ziekenfondsen. Dit artikel geeft een overzicht van de verschillende medische indicaties voor laser/IPL-behandeling, zoals pigment of vasculaire aandoeningen, tumoren, inflammatoire aandoeningen en hypertrichosis.

Summary

Lasers and Intense Pulsed Light sources (IPL) are helpful for many dermatological conditions. However, the medical indications for laser/IPL treatment have been somewhat overlooked, perhaps because of the success of cosmetic laser therapy. As a result, many effective medical treatments are not covered by medical insurance. This article reviews the disorders which can be effectively treated with lasers or IPL, such as pigmented and vascular lesions, benign or premalignant tumors, various inflammatory diseases, and hypertrichosis.

**lasers, intense pulsed light sources,
pigment- en vasculaire letsels**

**lasers, intense pulsed light sources,
pigment and vascular lesions**

Toch hebben ook andere vasculaire lasers of IPL-toestellen met langere pulsduur, kortere of langere golflengte of een breder spectrum aan golflengten hun efficiëntie bewezen voor specifieke indicaties en dit met een verminderde incidentie van postoperatieve purpura.⁸⁻¹¹

Benigne tumoren en diverse inflammatoire dermatosen

Verschillende benigne tumoren (trichoepitheliom, angiofibroom, epidermale naevus, adenoma sebaceum, neurofibroom, inflammatoire lineaire verruceuze epidermale naevus) en inflammatoire pathologieën (lupus erythematosus, lichen sclerosus et atrophicus, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, REM-syndroom) werden met wisselend succes met diverse lasers behandeld.^{12,13}

Hypertrichose

Foto-epilatie met lasers of IPL lichtbronnen hebben het laatste decennium hun efficiëntie bewezen.¹⁴ Er zijn tal-

Christine C. Dierickx, MD, Visiting Lecturer, Harvard Medical School, Boston (MA), VS, directeur Laser Clinic, Boom, België

Correspondentieadres:

Dr. C. Dierickx, dermatoloog, Beukenlaan 52, 2850 Boom, België, E-mail: mail@c.dierickx.be.

rijke medische indicaties voor behandeling met foto-epilatie zoals faciaal hirsutisme, folliculitis decalvans, recidiverende folliculitis barbae, behaarde donorhuid voor

transplantatie of cosmetisch storende hypertrichose op naevi zoals naevus van Becker of naevus pigmentosus et pilosus.^{5,15}

LITERATUUR

1. Raulin C, Schonemark MP, Greve B, Werner S. Q-switched ruby laser treatment of tattoos and benign pigmented skin lesions: a critical review. *Ann Plast Surg* 1998;41:555-65.
2. Chan HH, Ying SY, Ho WS, Kono T, King WW. In vivo trial comparing patients' tolerance of Q-switched Alexandrite (QS Alex) and Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet (QS Nd:YAG) lasers in the treatment of naevus of Ota. *Lasers Surg Med* 1999;24:24-8.
3. Grossman MC, Anderson RR, Farinelli W, Flotte TJ, Grevelink JM. Treatment of cafe au lait macules with lasers. A clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1995;131:1416-20.
4. Trelles MA, Allones I, Velez M, Moreno-Arias GA. Becker's naevus: Erbium:YAG versus Q-switched neodymium:YAG. *Lasers Surg Med* 2004;34:295-7.
5. Suzuki H, Anderson RR. Treatment of melanocytic nevi. *Dermatol Ther* 2005;18:271-26.
6. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:592-7.
7. Garden JM, Bakus AD. Clinical efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of vascular lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:321-6.
8. Dierickx CC, Casparian JM, Venugopalan V, Farinelli WA, Anderson RR. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: the need for 1-10-millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol* 1995;105:709-14.
9. Clark C, Cameron H, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Treatment of superficial cutaneous vascular lesions: experience with the KTP 532 nm laser. *Lasers Med Sci* 2004;19:1-5.
10. No D, Dierickx C, Mc Claren M, Chotzen V, Kilmer S. Pulsed Alexandrite laser treatments of bulky vascular malformations. *Lasers Surg Med* 2003;31:5-86.
11. Ross EV, Smirnov N, Pankratov M, Altshuler G. Intense pulsed light and laser treatment of facial telangiectasias and dyspigmentation: some theoretical and practical comparisons. *Dermatol Surg* 2005;31:1188-98.
12. Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanighan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:960-6.
13. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci* 2005;20:273-8.
14. Haedersdal, Wulf HC M. Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:9-20.
15. Parlette EC, Kroeger N, Ross EV. Nd:YAG Laser treatment of recalcitrant folliculitis decalvans. *Dermatol Surg* 2004;30:1152-54.

Nieuwe vormen van fototherapie

S. Pavel

INLEIDING

Fototherapie is een belangrijk therapeutisch middel dat zich hand in hand met de technische vooruitgang ontwikkelt. Sinds de jaren '70 is fototherapie een vast onderdeel van het therapeutische arsenaal in de dermatologische praktijk geworden. In de loop der jaren zijn diverse vormen van fototherapie geïmplementeerd. Iedere dermatoloog is goed vertrouwd met PUVA-therapie en de zogenaamde smalspectrum UVB-therapie. De ontwikkelingen in de fototherapie gaan gestaag door. Ook de basale kennis van de werkingsmechanismen van fototherapie neemt langzaam toe. Er wordt gestreefd naar meer selectieve en veilige vormen van fototherapie.

DE EFFECTEN VAN FOTOTHERAPIE BERUSTEN GROTENDEELS OP DOOR LICHTFOTONEN VEROORZAAKTE SCHADE

Het werkmechanisme van lichttherapie is gebaseerd op de effecten van lichtdeeltjes (fotonen) op de bij het ziekteproces betrokken cellen. De fotochemische reacties kunnen het ziekteproces verminderen of stoppen.

Een absolute voorwaarde voor de fotochemische effecten is dat de fotonen worden geabsorbeerd. Tijdens dit proces verhoogt de geabsorbeerde energie de beving van de absorberende moleculen en dit wordt gevolgd door een snelle warmteverspreiding of fluorescentie. Echter, een hogere lichtintensiteit kan de warmteverspreidende capaciteit van de moleculen te boven gaan. Dat kan leiden tot structuuraantastingen van de moleculen. Dergelijke structuurveranderingen kunnen leiden tot het ontstaan van functionele fotoproducten (zoals tijdens de vitamine D₃-synthese in de huid), maar in de meerderheid van de gevallen resulteert het in schade en verlies van de normale moleculaire functie.

Er zijn sommige stoffen die de energie van fotonen kunnen gebruiken om zuurstof om te zetten in reactieve zuurstofverbindingen: singlet zuurstof ($^1\text{O}_2$) en superoxidradicaal (O_2^-). Dergelijke stoffen worden fotosensibilisatoren genoemd. Het mechanisme dat tot productie van deze zuurstofverbindingen leidt staat bekend als het fotodynamisch effect (zie figuur 1). Vanwege de zeer korte

Samenvatting

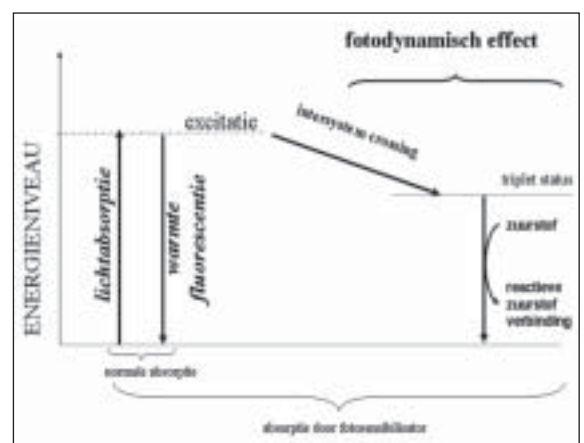
De effecten van fototherapie berusten grotendeels op de door lichtfotonen veroorzaakte schade. In de laatste jaren vindt in de fototherapie een verschuiving plaats naar de langere golflengtes. Enkele fabrikanten brengen zelfs al apparaten op de markt die nagenoeg geen ultraviolette straling produceren. Bij deze langere golflengtes speelt het principe van fotosensibilisatie een belangrijke rol. Dat is al lang bekend bij de fotodynamische therapie (PDT). Behalve oncologische indicaties, een toekomstige toepassing van fotodynamische therapie, zal het antibacteriële effect bij geïnfecteerde wonden of de behandeling van oppervlakkige schimmelinfecties een mogelijke toepassing zijn.

Summary

The effects of phototherapy are largely based on damage caused by light photons. In the recent years there has been a shift in phototherapy to longer wavelengths. A few manufacturers bring already apparatuses on the market, which produce nearly no ultraviolet radiation. At these longer wavelengths, the mechanism of photosensitization plays an important role. That has been known for a long time from photodynamic therapy. In addition to oncological indications, future applications of photodynamic therapy may involve the antimicrobial effects on infected wounds or the treatment of superficial mycoses.

fototherapie, UVA-1, fotodynamische therapie

phototherapy, UVA-1, photodynamic therapy



Figuur 1. Schematische weergave van het fotodynamische effect.

halfwaardetijd van deze zuurstofverbindingen ontstaat de oxidatieve schade slechts in de directe omgeving van de fotosensibiliserende moleculen. Een beperkte schade op afstand is ook mogelijk. Het superoxideradicaal kan namelijk omgezet worden in waterstofperoxide, dat ook door celmembranen kan diffunderen en vervolgens een oxidatieve beschadiging in andere cellen kan aanrichten. Een fotodynamisch effect speelt een zeer belangrijke rol bij langgolvlige ultraviolette (UV-) straling en bij fotodynamische therapie (zie verder).

Het effect van fotherapie is derhalve gebaseerd op twee typen van schade: (1) directe schade aan de absorberende moleculen; en (2) indirecte schade door zuurstofverbindingen die door fotosensibiliserende stoffen worden geproduceerd. Beide mechanismen kunnen allerlei positieve uitwerkingen hebben, zoals remming van snel prolifererende cellen, apoptose en ontstekingscellen, of stimulatie van enzymen.

TREND IN FOTOTHERAPIE: VERSCHUIVING NAAR LANGERE GOLFLENGTES

Voor fotherapie worden diverse typen straling gebruikt, zoals ultraviolette straling, infrarode straling of zichtbaar licht. Bij de meest gangbare vormen van lichttherapie wordt gebruikgemaakt van UV-straling. Deze straling wordt sterk door de huid geabsorbeerd en heeft daardoor een zeer hoge biologische uitwerking. Dat geldt vooral voor de kortgolvlige (290–320 nm) UVB-straling. Hoewel UVB-fotonen relatief veel energie bevatten, blijft hun penetratievermogen in de huid vrij beperkt. Slechts ~10% van deze straling kan de oppervlakkige delen van de dermis bereiken. Voor dit lage penetratievermogen zijn de hoge concentraties van UVB-absorberende stoffen in de epidermis verantwoordelijk. Tot de belangrijkste UVB-absorberende stoffen behoren eiwitten, nucleïnezuren, het pigment (melanine), urokaanzuur en 7-dehydrocholecalciferol (precursor van vitamine D₃). De sterke UVB-absorptie is de reden waarom een al relatief lage dosis UVB snel kan leiden tot een ontstekingsreactie (zonnebrand). Omdat alle levende cellen in de huid eiwitten en nucleïnezuren bevatten is UVB-straling in zijn effect weinig selectief.

De huidcellen bevatten slechts een lage concentratie van UVA (320–400 nm) absorberende stoffen en daardoor kan deze straling diepere lagen van de huid bereiken. Het vermogen van UVA-straling om erytheem te veroorzaken ligt in vergelijking met UVB duizend- tot tienduizendmaal lager. Door gebruik van psoralenen (fotosensibilisatoren van natuurlijke herkomst) kan het effect van UVA-straling aanzienlijk versterkt worden. Het nadeel van PUVA-behandeling is dat psoralenmoleculen zich binden aan DNA en door de lokale productie van reactieve zuurstofverbindingen het DNA kunnen beschadigen. Het is dus niet verrassend dat PUVA-therapie een relatief hoog carcinogeen risico heeft, vooral wat betreft het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom.¹

Tabel 1. UVA-1-absorberende stoffen.

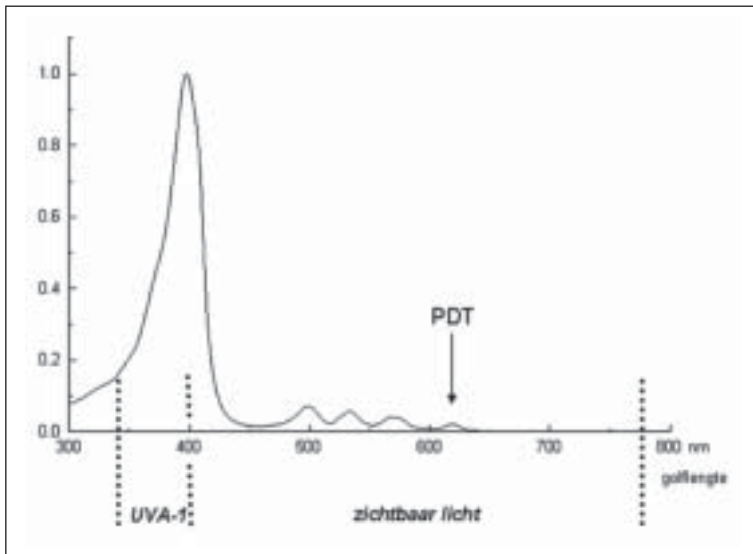
- Bilirubine
- β-Caroteen
- Cobalamine (vitamine B₁₂)
- Porphyrinen
- Pteridinen (foliumzuur)
- Pyridinenucleotiden (NAD/NADH, NADP/NADPH)
- Riboflavinen (FAD, FMN)

Het ontwikkelen van zogenoemde smalspectrum UVB-lampen (TL 01, Philips) met een vrij smalle emissiepiek rond 311/312 nm is de eerste succesvolle poging om een meer selectief en veilig type fotherapie te ontwikkelen. Hoewel TL01 lampen behoren tot de UVB-lampen, ligt de dominante piek al niet ver van het UVA-gebied. Belangrijk aan deze lampen is de geringe emissie rond 300 nm en daardoor kleinere kans op verbranding. Therapie met TL 01 lampen is de eerste keus bij fotherapie van psoriasis geworden.

UVA-1 (340–400 NM) FOTOTHERAPIE

Binnen het UVA-deel van het lichtspectrum wordt tegenwoordig onderscheid gemaakt tussen UVA-2 (320–340 nm), wat dichtbij het UVB ligt, en UVA-1 (340–400 nm), wat het grensgebied vormt met het zichtbare licht. Deze verdeling heeft zijn oorsprong in het feit dat de eigenschappen van UVA-2 en UVA-1 verschillend zijn. Zoals al gezegd, kan de UVA-straling beter door de huid penetreren dan UVB. Dat geldt in het bijzonder voor het langgolvlige UVA-1. Wij hebben onlangs vastgesteld dat ~40% van de UVA-1-fotonen door de epidermis heen gaat.² Omdat deze straling ook een laag vermogen heeft om roodheid te veroorzaken, kan de menselijke huid relatief hoge doses verdragen. De cellen van de huid bevatten slechts een beperkt aantal chemische verbindingen die in staat zijn om UVA-1-straling te absorberen (tabel 1). Twee van hen, namelijk porfyrienen en riboflavinen (vitamine B₂), zijn bekende fotosensibilisatoren in het UVA-1-bereik. Figuur 2 laat zien dat porfyrienen sterke absorptie in het UVA-1-gebied en wat minder sterk in zichtbaar licht vertonen. De concentratie van UVA-1-absorberende fotosensibilisatoren is het hoogst in de mitochondrieën. Daarom kan men verwachten dat deze organellen bijzonder gevoelig zullen zijn voor UVA-1-straling en hun beschadiging zou een apoptotische celdood kunnen initiëren. Er zijn experimentele aanwijzingen dat de singlet zuurstofmoleculen mitochondriale kanalen (megachannels) kunnen openen, met als gevolg het vrijkomen van 'apoptosis-inducing factor (AIF)' en cytochroom c.³

Diverse typen cellen verschillen in gevoeligheid voor oxidatieve schade. Epidermale cellen zijn tamelijk ongevoelig, terwijl leukocyten (in de huidcapillairen en als onderdeel van ontstekingsinfiltraten) relatief gevoelig zijn. Er is dus sprake van een selectief effect van UVA-1-straling op de verschillende celtypen van de huid. De



Figuur 2. Absorptiespectrum van haematoporfyrine IX.

vermindering van het aantal infiltrerende cellen, zoals lymfocyten of eosinofielen, vormt de basis voor het therapeutische effect van UVA-1 in de verschillende dermatologische aandoeningen.^{4,5} Figuur 3 demonstreert het effect van UVA-1-monotherapie op het bandvormig infiltraat van lichen ruber planus en figuur 4 het resultaat van UVA-1-therapie op eosinofiele cellulitis. Een ander mechanisme dat een cruciale rol bij de behandeling van sclerodermie speelt is de stimulatie van het enzym matrixmetalloproteïnase I (collagenase I). Dit enzym zorgt voor een langzame afbraak van (overmatige) dermale collageenvezels. Figuur 5 toont het effect van UVA-1-behandeling op uitgebreide sclerodermie.

Sinds de introductie van apparaten met een hoge output van UVA-1 werd deze UVA-1-therapie toegepast bij verschillende dermatologische aandoeningen.⁶ Tabel 2 geeft een overzicht van dermatologische aandoeningen die volgens de literatuurgegevens succesvol behandeld werden met UVA-1.

Toepassing van UVA-1 bij enkele reumatologische aandoeningen, zoals systemische lupus erythematosus

Tabel 2. Overzicht van potentiële indicaties voor UVA-1-therapie.

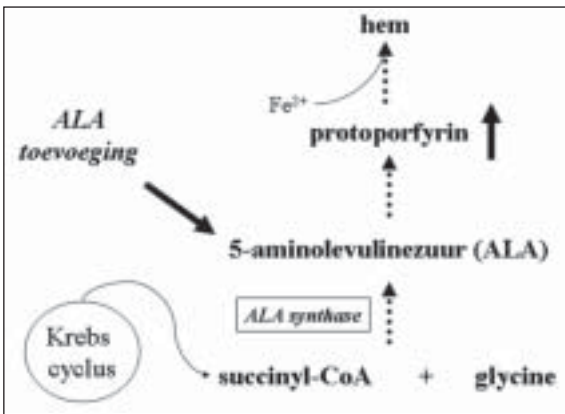
- Atopische dermatitis
- Cutaan T-cel-lymfoom
- Cutane mastocytose
- Dyshidrotisch eczeem
- Folliculaire mucinose
- Granuloma annulare
- Hypereosinofiel syndroom
- Keloïden
- Lichen ruber planus
- Morbus Wells
- Sarcoïdose
- Sclerodermie
- Sclerotische vorm van GVHD
- SLE

(SLE), verdient een aparte vermelding.⁷ Uit de eerste klinische trials bleek dat UVA-1 diverse klachten en symptomen bij SLE gunstig kan beïnvloeden. Na drie weken behandeling met een lage dosis (6 J/cm², vijf keer per week) UVA-1 treedt er een significante verbetering op van de klachten van artralgie, koorts, fotosensitiviteit, ochtendstijfheid en huidafwijkingen.⁸ Verder kunnen onder invloed van UVA-1 de anti-dsDNA- en anti-SSA-titers verminderen en zelfs normaliseren. In onze studie met dagelijkse dosis van 12 J/cm² gedurende 3 weken verbeterden de symptomen artritis 6/9, spierpijn/myositis 5/7, dyspnoe (4/4), moeheid (4/11) en hoofdpijn (4/4).⁹ Molina en MacGrath beschouwden echter de vermindering van moeheid het belangrijkste voor de patiënt, aangezien vele patiënten hun werk konden hervatten. Zij rapporteerden een duidelijke verbetering van de levenskwaliteit.¹⁰ Een interessant systemisch effect van UVA-1-therapie werd beschreven door Menon et al.¹¹ Bij een SLE-patiënt met progressieve neuropsychiatrische klachten leidde UVA-1-behandeling tot het verminderen van symptomen van cerebrale disfunctie. Dit werd bevestigd door de opheldering van de vroeger waargenomen abnormaliteiten aan de hersenen op PET-scans. Een soortgelijk geval van een SLE-patiënt met progressieve cognitieve disfunctie en met een hoog niveau van anticardiolipine antistoffen, die met succes met UVA-1-straling werd behandeld, is recentelijk gepubliceerd.¹²

Het werkingsmechanisme van UVA-1 op SLE is nog niet volledig bekend. We hebben aanwijzingen gevonden dat UVA-1 de productie van immunoglobulinen door geactiveerde B-lymfocyten in het perifere bloed kan remmen.² Deze inhibitie gebeurt al bij relatief lage doses van UVA-1-straling. Recentelijk is ook een remmend effect van UVA-1 op gamma-interferon-producerende CD4⁺ Th1-cellen beschreven.¹³ Men kan verwachten dat er ook andere auto-immuunziekten gunstig zullen reageren op UVA-1-behandeling. Dit zullen waarschijnlijk ziekten zijn met expansie van immunoglobulinen-producerende plasmacellen in het perifere bloed (zoals aangetoond is bij SLE en morbus Sjögren). De positieve resultaten die wij bereikten bij SLE-patiënten^{9,14} en enkele patiënten met morbus Sjögren bevestigen dit. Bij de behandeling van auto-immuunziekten is echter van groot belang dat de gebruikte apparatuur géén kortgolvlige UV-straling (<340 nm) uitstraalt. Zoals al gezegd, kan een zeer lage dosis van UVB epidermale schade veroorzaken, die tot de inductie van productie van antilichamen kan leiden.

UV-VRIJE STRALING

De meeste UVA-1-absorberende stoffen zijn ook in staat om een deel van zichtbaar licht te absorberen. Bijvoorbeeld haematoporfyrine heeft in de zichtbare regio drie kleinere absorptiepieken (figuur 2). Het belichten



Figuur 6. Schematische weergave van het effect van de toevoeging van δ -aminolevulinezuur (ALA) aan een tumorcel.

van deze fotosensibilisator met zichtbaar licht kan dus een fotochemische reactie opwekken, die tot de productie van reactieve zuurstofverbindingen kan leiden. In diverse experimenten is aangetoond dat zichtbaar licht schadelijk effect op de cellen kan hebben.¹⁵⁻¹⁷ Dit geldt in het bijzonder voor het blauwe licht (400–500 nm). Het blauwe deel van het lichtspectrum bevat relatief veel energie, kan goed door het weefsel penetreren en wordt door natuurlijke fotosensibiliserende stoffen (porfyrynes, flavines, bilirubine) goed geabsorbeerd. In de dermatologie wordt blauw licht gebruikt voor de therapie van acne.¹⁸ Deze therapie is gebaseerd op het feit dat *Propionibacterium acnes* een grotere hoeveelheid porfyrynes produceert en dat de tijdens de belichting ontstane zuurstofverbindingen micro-organismen kunnen doden.¹⁹

Het voordeel van therapie met zichtbaar licht is een nog lagere carcinogeniciteit en de minimale kans op verbranding en fototoxische reactie. Men kan verwachten dat in de komende jaren apparaten ontwikkeld zullen worden die (nagenoeg) geen UV uitstralen. Sommige zijn al op de markt (www.biosun-sylt-service-gmbh.com of www.optomed.de). Recentelijk is de eerste studie gepubliceerd die een gunstige werking van 'UV-vrije straling' liet zien op atopisch eczeem aan handen en voeten.²⁰ Auteurs hebben na expositie van 30 minuten (=42 J/cm²) 3x per week in 10 patiënten significante verbetering van de DASI-score bereikt. Er waren geen bijwerkingen.

FOTODYNAMISCHE THERAPIE

Zoals al gezegd, is fotherapie met langgolvlige UV-straling of met zichtbaar licht gebaseerd op het al eerder beschreven fotodynamisch effect (zie figuur 1). Hierbij wordt gebruikgemaakt van de aanwezigheid van fotosensibiliserende stoffen in de cellen van de huid. Bij fotodynamische therapie (PDT) wordt echter opzettelijk gestreefd naar een ophoping van fotosensibiliserende stoffen in de doelcellen, zoals tumorcellen. Vervolgens worden deze cellen blootgesteld aan licht met de golflengte die specifiek is voor de desbetreffende fotosensi-

bilisator. Om een goede weefselpenetratie te bereiken kan het beste gebruik worden gemaakt van licht met een golflengte tussen 600–800 nm.

Er zijn tientallen chemische verbindingen die gebruikt kunnen worden als fotosensibilisatoren. Van de natuurlijke stoffen moeten op de eerste plaats de porfyrynes genoemd worden. De stijgende populariteit van fotodynamische therapie heeft ervoor gezorgd dat er veel nieuwe mogelijk bruikbare chemische verbindingen met fotosensibiliserende eigenschappen (ftalocyaninen, thiazinen, oxazinen, etc.) zijn gesynthetiseerd.

In de dermatologie wordt vooral delta-aminolevulinezuur (δ -ALA) gebruikt. Deze stof is geen fotosensibilisator maar dient als een natuurlijke precursor van porfyrynes. Porfyrynes worden gebruikt voor de aanmaak van cytochromen en hemoglobine. De toevoeging van δ -ALA aan maligne cellen leidt in deze cellen tot ophoping van protoporfyrine IX (figuur 6). Zodra deze cellen met zichtbaar licht worden bestraald, veroorzaakt de fotochemische reactie binnen de cellen een oxidatieve schade. De cellen reageren vaak op deze schade met het overschakelen naar een 'zelfmoordprogramma', zgn. apoptose, waarbij ze snel worden opgeruimd zonder veel ontstekingsreactie. Dat leidt tot minder littekenvorming en een beter cosmetisch resultaat.

Er zijn speciale lampen ontwikkeld die het licht met de effectieve golflengte uitstralen. Bij δ -ALA wordt vaak gebruikgemaakt van de effectieve golflengte rond de 635 nm (zie figuur 2). Voor dermatologische applicaties is de systemische toepassing van fotosensibilisatoren niet nodig. De fotosensibiliserende stoffen kunnen gebruikt worden in de vorm van lokale oplossingen, crèmes, lotions, etc. Het is echter noodzakelijk, dat de fotosensibiliserende stoffen goed in de huid kunnen penetreren. δ -ALA is een hydrofiele stof met een relatief slechte huidpenetratie. Daarom wordt er de laatste tijd ook met zijn methylester gewerkt die als Metvix[®] in Nederland is geregistreerd. Goede effecten van PDT in de dermatologie zijn tot nu toe beschreven bij de behandeling van basaalcelcarcinomen, actinische keratosen morbus Bowen en mycosis fungoides.²¹

Dermatologische oncologie is niet het enige dermatologische gebied waarbij de effecten van PDT worden onderzocht. De eenvoud van deze techniek maakt PDT ook aantrekkelijk voor andere applicaties. Een veelbelovende toepassing van PDT betreft het anti-bacteriële effect bij geïnfecteerde wonden en brandwonden.^{22,23} Zelfs bacteriën met brede resistentie tegen antibiotica kunnen gemakkelijk gedood worden met PDT. De anti-bacteriële effecten worden in verschillende laboratoria getest en geoptimaliseerd in dierexperimenten. Ook het ontwikkelen van PDT voor oppervlakkige schimmelinfecties en onychomycosen trekt de aandacht van diverse researchgroepen.²⁴⁻²⁶ Er worden twee anti-microbiële strategieën onderzocht. De eerste betreft het synthetiseren en selecteren van fotosensibiliserende stoffen met een hoge affiniteit voor de celwanden van de micro-organismen. De tweede benadering heeft als doel om de synthese van eigen porfyrynes in micro-organismen te

stimuleren. Ook de combinatie van deze twee strategieën is denkbaar. Al deze nieuwe ontwikkelingen hebben één doel: het ontwikkelen van een effectieve, simpele behandeling van oppervlakkige infecties die een langdurige lokale of systemische therapie onnodig maakt en het risico van resistentie, bijwerkingen en geneesmiddelen interacties minimaliseert.

INFRARODE STRALING

Infrarode (IR-) straling komt vrij bij alle processen waar bij hoge temperaturen ontstaan. IR-stralen hebben een golflengte gelegen tussen 780 nm en 1 mm. Dit gebied wordt verder ingedeeld in IR-A (700 tot 1400 nm), IR-B (1400 tot 3000 nm) en IR-C (3 µm tot 1 mm). IR-stralen met een golflengte langer dan 3 µm verliezen al hun

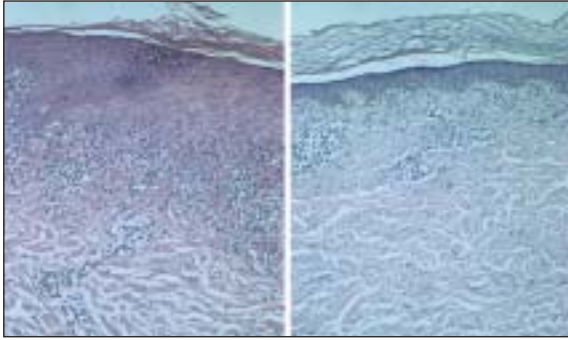
energie in de opperhuid. IR-straling wordt door watermoleculen geabsorbeerd. Daardoor wordt plaatselijk de weefseltemperatuur verhoogd. Over de specifieke biologische effecten van IR-straling is echter weinig bekend. Er zijn experimentele aanwijzingen dat IR-straling huidfibroblasten beschermt tegen de schadelijke effecten van UV-straling.²⁷ Volgens Karu speelt cytochroom c-oxidase (het laatste deel van de ademhalingsketen in mitochondriën) een sleutelrol in de IR-absorptie door de cellen.²⁸ In een recent onderzoek heeft een Franse groep laten zien dat IR-straling diverse onderdelen van mitochondriële apoptotische processen kan beïnvloeden.²⁹

De praktische toepassing van IR-straling ligt op dit moment op het gebied van wondgenezing. De versneling van wondgenezing is al herhaaldelijk gerapporteerd.³⁰⁻³² Het is te verwachten dat, als de kennis van de werkmechanismen van IR-straling toeneemt, ook het aantal praktische applicaties zal stijgen.

LITERATUUR

- Lindelöf B, Sigurgeirsson B., Tegner E., et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991;338:91-3.
- Polderman MCA, Van Kooten C, Smit NPM, Kamerling SWA, Pavel S: UVA-1 radiation suppresses immunoglobulin production of activated B lymphocytes in vitro. *Clin Exp Immunol*, 2006 (in press).
- Godar, DE, Miller SA, Thomas DP. Immediate and delayed apoptotic cell death mechanisms: UVA versus UVB and UVC irradiation. *Cell Death Differ* 1994;1:59-66.
- Morita A, Werfel T, Stege H, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997;186:1763-8.
- Polderman, MCA, Wintzen M, Van Leeuwen RL, De Winter, S., Pavel, S.: Ultraviolet A1 in the treatment of generalized lichen planus: A report of 4 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:646-7.
- Mang R, Krutman J.: UVA-1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:103-8.
- Pavel S. Light therapy for SLE patients: Is it a good or bad idea? *Rheumatology* 2006; in press.
- McGrath HJr, Martinez-Osuna P, Lee FA. Ultraviolet-A1 (340-400 nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:269-74.
- Polderman MCA, Le Cessie S, Huizinga TWJ, Pavel S. Efficacy of UVA-1 cold light as an adjuvant therapy for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43:1402-4.
- Molina JF, McGrath H. Jr. Longterm ultraviolet-A1 irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:1072-4.
- Menon Y, McCarthy K, McGrath Jr H: Reversal of brain dysfunction with UV-A1 irradiation in a patient with systemic lupus. *Lupus* 2003;12:479-82.
- McGrath H Jr. Elimination of anticardiolipin antibodies and cessation of cognitive decline in a UV-A-1-irradiated systemic lupus erythematosus patient. *Lupus* 2005;14:859-61.
- Szegedi A, Simicx, Aleksza M, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:925-31.
- Polderman MCA, Huizinga TWJ, Le Cessie S, Pavel S. UVA-1 cold light treatment of SLE: a double blind, placebo controlled crossover trial. *Ann Rheum* 2001;60:112-5.
- Tyrrell RM, Werfelli P, Moraes EC. Lethal action of ultraviolet and visible (blue-violet) radiations at defined wavelengths on human lymphoblastoid cells: action spectra and interaction sites. *Photochem Photobiol* 1984;39:183-9.
- Peak JG, Peak MJ. Induction of slowly developing alkali-labile sites in human P3 cell DNA by UVA and blue- and green-light photons: action spectrum. *Photochem Photobiol* 1995;6:484-7.
- Godley BF, Shamsi FA, Liang F-Q, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue light induces mitochondrial DNA damage and free radical production in epithelial cells. *J Biol Chem* 2005;280:21061-6.
- Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266-9.
- Johnsson A, Kjeldstad B, Melo TB. Fluorescence from pilosebaceous follicles. *Arch Dermatol Res* 1987;279:190-3.
- Krutmann J, Medve-Koenigs K, Ruzicka T, Ranf U, Wilkens JH: Ultraviolet-free phototherapy. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 2005;21:59-61.
- Beljaards RC, Pavel S: Fotodynamische therapie met methylnolevulinaat: een leidraad voor uitwerking van de behandeling. *Ned Tijdsch Dermatol Venereol* 2004;14:299-306.
- Demidova TN, Hamblin MR. Photodynamic therapy targeted to pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:245-54.
- Lambrechts SA, Demidova TN, Aalders MC, Hasan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for Staphylococcus aureus infected burn wounds in mice. *Photochem Photobiol Sci* 2005;4:503-9.
- Smijs TG, Van der Haas RN, Lugtenburg J, Liu Y, De Jong RL, Schuitmaker HJ. Photodynamic treatment of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its microconidia with porphyrin photosensitizers. *Photochem Photobiol* 2004;80:197-202.
- Kamp H, Tietz H-J, Lutz M, Plazena H, Sowyrda P, Lademann J, Blume-Peytavi U. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. *Mycoses* 2005;48:101-7.
- Donnelly RF, McCarron PA, Lightowler JM, Woolfson AD. Bioadhesive path-based delivery of 5-aminolevulinic acid to the nail for photodynamic therapy of onychomycosis. *J Contr Release* 2005;103:381-92.
- Menezes S, Coulomb B, Lebreton-De Coster, Dubertret L. Non-coherent near infra-red radiation protects normal human derma fibroblasts from solar ultraviolet toxicity. *J Invest Dermatol* 1998;111:629-33.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol* 1999;49:1-17.
- Frank S, Oliver L, Lebreton-De Coster, et al. Infrared radiation affects the mitochondrial pathway of apoptosis in human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004; 123:823-831.

30. Horwitz LR, Burka TJ, Carnegie D. Augmentation of wound healing using monochromatic infrared energy, Exploration of a new technology for wound management. *Adv Wound Care* 1999;12:35-40.
31. Danno K, Mori N, Toda K, Kobayashi T, Utani A. Near-infrared irradiation stimulates cutaneous wound repair: laboratory experiments on possible mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:261-265.
32. Toyokawa H, Matsui Y, Uhara J, et al. Promotive effects of far-infrared ray on full-thickness skin wound healing in rats. *Exp Biol Med* 2003;228:724-9.



Figuur 3. Histologisch beeld van lichen ruber planus vóór en na drie weken monotherapie met UVA-1 (Uit het proefschrift van M. Polderman).



Figuur 4. Het effect van UVA-1 therapie (2 weken) op eosinofiele cellulitis (Morbus Wells).



Figuur 5. Het resultaat van UVA-1 therapie (3 maanden) op uitgebreide morphea.

REFERAAT

Redactie: Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. T.J. Stoof

Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa

A.M.G. Pasmooij, H.H. Pas, M.F. Jonkman

Mozaïcisme is de aanwezigheid van twee of meer celpopulaties in een organisme die verschillen in hun genetisch materiaal, het DNA. Het kan ontstaan tijdens (congenitale naevus), maar ook na de embryonale ontwikkeling (verworven naevus). Een mutatie is dan aanwezig in een gedeelte van de lichaamscellen. Van revertant mozaïcisme wordt gesproken als een somatische mutatie optreedt die een overgeërfd mutatie corrigeert. Daardoor kan het originele (wild type) fenotype weer optreden zoals de productie van een specifiek eiwit dat door de mutatie afwezig was. De genetische mechanismen die hieraan ten grondslag kunnen liggen zijn onder te verdelen in twee groepen: (1) mutaties die de mutante DNA-sequentie terugbrengen naar de originele sequentie, zoals terugpuntmutatie, recombinatie en genconversie, of (2) mutaties die er voor zorgen dat wel het wild-type fenotype wordt herkegen, maar niet de oorspronkelijke wild-type DNA-sequentie. Voorbeelden van deze secundaire compenserende mutaties zijn inserties of deleties van nucleotiden of exonen, suppressorgenmutaties of chromosomale veranderingen. Revertant mozaïcisme is beschreven in verscheidene erfelijke ziekten, zoals Bloom's syndroom, Fanconi anemie, tyrosinemie type I en epidermolysis bullosa (EB). Met uitzondering van twee recent beschreven patiënten waarbij meerdere reversiemechanismen werden gedetecteerd, werd tot nu toe maar één reversiemechanisme per individu gevonden.^{1,2}

Het artikel dat in dit referaat besproken wordt, laat in twee patiënten met de recessieve erfelijke blaarziekte junctionele EB zien dat aparte arealen van klinisch gezonde huid werden veroorzaakt door twee of meer verschillende genetische reversiemechanismen.

PATIËNTEN MET KLINISCH GEZONDE EN KLINISCH AANGEDANE HUID

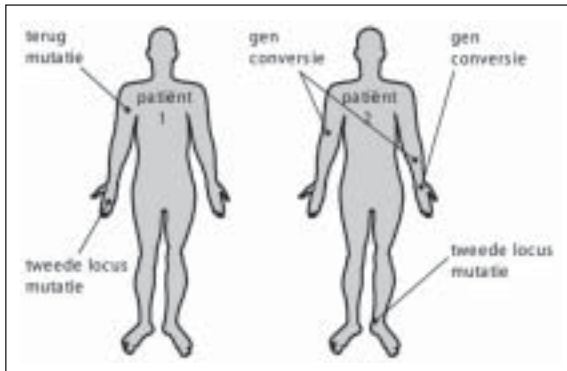
Twee patiënten met junctionele EB veroorzaakt door mutaties in het gen *COL17A1* dat codeert voor het hemidesmosomale eiwit collageen type XVII, ook bekend als het auto-antigeen BP180 in bulleus pemfigoïd, werden onderzocht. Beide personen hadden huidarealen waar na wrijving geen blaarvorming optrad, in tegenstelling tot de rest van de huid. De oppervlakte klinisch gezonde huid verschilde sterk tussen de patiënten. Bij de ene patiënt ging het om een gebiedje van twee vierkante centimeter op de rechtermiddelfvinger (patiënt 1), terwijl de andere patiënt beschikte over verschillende plekken op haar armen, handen en enkel (patiënt 2). Aangezien mutaties in *COL17A1* normaal gesproken leiden tot afwezigheid van collageen type XVII in de huid, en daarmee gepaard gaande blaarvorming, moest er in de gezonde gebieden van de huid een DNA-verandering zijn opgetreden. Vandaar dat wij besloten om keratinocyten die positief aankleurden voor het eiwit collageen type XVII met laserdissectie microscopie te scheiden van de keratinocyten die niet aankleurden, en vervolgens het DNA te analyseren.

MEERDERE REVERSIETYPEN PER INDIVIDU

Mutatieanalyse van bloed van de patiënten liet zien dat beiden compound heterozygoot waren voor twee verschillende mutaties op beide *COL17A1* allelen. Patiënt 1 had een mutatie in exon 51 (3781C→T) en exon 54 (4424-5insC), en patiënt 2 had naast een mutatie in exon 18 (1706delA) dezelfde mutatie in exon 51 als patiënt 1. Al deze mutaties leiden tot een vroegtijdig stopcodon, hetgeen resulteerde in afwezigheid van productie van collageen type XVII in de huid. Het was opmerkelijk dat in patiënt 1 twee verschillende typen van reversie gevonden werden: een extra mutatie in de gezonde huid van de middelfvinger (hij kon er een trouwring op dragen), die compenseerde voor de overgeërfd mutatie in exon 54, en in de positieve cellen van de bovenarm een terugpuntmutatie naar de originele sequentie in exon 51 (Figuur 1). Daarnaast was het opvallend dat ook kleine clusters collageen type XVII-producerende cellen werden gevonden in de huid van de bovenarm waar hij wel blaren kreeg. Ook voor patiënt 2 werden verschillende

Besproken artikel:
Pasmooij AMG, Pas HH, Deviaene FCL, et al. Multiple correcting *COL17A1* mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 2005;77:727-40.

Correspondentieadres:
Marjon Pasmooij, Centrum voor Blaarziekten, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, E-mail: A.M.G.Pasmooij@derm.umcg.nl.



Figuur 1. De verschillende mechanismen van reversie in patiënten 1 en 2. In de middelvinger van patiënt 1 vindt een tweede locusmutatie plaats, die compenseert voor één van de overgeërfde mutaties. Daarentegen is in de bovenarm van dezelfde patiënt een terugpuntmutatie opgetreden. Ook in patiënt 2 zijn verschillende mechanismen van reversie opgetreden, twee genconversies van verschillende grootte, en een tweede locusmutatie die compenseert voor de paternale mutatie in de klinisch gezonde huid van de enkel.

typen reversie gevonden: twee genconversies van verschillende grootte in de plekken op de armen en handen, én een extra mutatie in de enkel. Bij deze genconversies bleek een deel van het maternale allel met daarin de mutatie vervangen te zijn door het corresponderende normale gedeelte van het paternale allel.

BETEKENIS VOOR DE KLINIEK

De aanwezigheid van twee mozaïekpatiënten uit een totale populatie van elf patiënten met mutaties in *COL17A1* in Nederland en het voorkomen van verschillende typen van reversie per patiënt suggereert dat reversie wel eens vaker kan voorkomen dan tot nu toe gedacht werd. Ook de aanwezigheid van revertante cellen in klinisch aangedane huid, zoals in de bovenarm van patiënt 1, geeft aan dat het belangrijk is om aan mozaïcisme te denken bij gegeneraliseerde erfelijke huidafwijkingen. Aangezien in beide patiënten de fibroblasten de corrigerende mutaties niet bevatten zou analyse van het gehele biopt niet geleid hebben tot identificatie van de oorzaak van het mozaïek in de huid. De revertante cellen moeten dus selectief geïsoleerd worden, bijv. met laser-dissectie microscopie.

De klinische bevindingen bij beide EB-patiënten kunnen ook consequenties hebben voor eventuele gen-therapie. Bij beide patiënten was de klinisch gezonde huid aanwezig zolang zij zich dat konden herinneren. Fotomateriaal van 1994 en 2005 toonde eveneens aan dat de gezonde huid zich niet uitbreidde. Zelfs onder wondgenezingscondities hadden revertante stamcellen die collageen type XVII tot expressie brachten geen groei-voordeel ten opzichte van mutante stamcellen. Jonkman en medewerkers beschreven revertant mozaïcisme in een EB-patiënt met mutaties in het *LAMB3*-gen, dat codeert voor de β3-keten van het hemidesmosomale eiwit lami-

nine 5.³ Bij deze patiënt breidde de gecorrigeerde huid zich tijdens zijn leven wel uit. Blijkbaar is het voordeel dat de revertante stamcel ten opzichte van de gemuteerde stamcel verkrijgt bij kolonisatie van de onderliggende dermis een belangrijke parameter voor uitbreiding van gecorrigeerde huid ten koste van de mutante huid. Dit voordeel zal afhangen van het pathogene effect van de oorspronkelijke mutatie in samenhang met de cellulaire functie waarvoor het gemuteerde gen codeert. Laminine 5 geeft dat voordeel wel maar collageen type XVII niet.

LITERATUUR

1. Bliksrud YT, Brodtkorb E, Andresen PA, et al. Tyrosinaemia type I: de novo mutation in liver tissue suppressing an inborn splicing defect. *J Mol Med* 2005;83:406-10.
2. Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2005;106:2099-101.
3. Jonkman MF, Castellanos Nuijts M, van Essen AJ. Natural repair mechanisms in correcting pathogenic mutations in inherited skin disorders. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:625-31.

Genconversie:
 Een deel van het ene chromosoom wordt overgenomen door het andere chromosoom. In tegenstelling tot recombinatie is dit een niet-wederzijdse overdracht. Als een patiënt twee verschillende mutaties heeft (compound heterozygoot), kan op deze manier een overgeërfde mutatie gecorrigeerd worden. Bijv. in de bovenarm en onderarm van patiënt 2 vindt reversie plaats door overdracht van het paternale chromosoom naar het maternale chromosoom rondom de overgeërfde mutatie 1706delA.

Laser-dissectie microscopie:
 Met deze techniek kunnen cellen selectief uit weefselcoupes geïsoleerd worden met behulp van een laser.

Recombinatie:
 Crossing-over of chromosoomoverkruising, waarbij een overkruising plaatsvindt tussen het maternale chromosoom en het paternale chromosoom. Bij een compound heterozygote patiënt kan op deze manier reversie optreden naar het wildtype.

Suppressorgenmutatie:
 Soms hebben mutaties een dominant-negatief effect. Één mutatie in een gen kan dan al ziekmakend zijn. Als nu een extra mutatie optreedt bijv. een vroegtijdig stopcodon in het allel met de ziekmakende mutatie, zal geen mutant eiwit geproduceerd worden van dit allel en laten de cellen een revertant fenotype zien.

Terugpuntmutatie:
 Alleen de overgeërfde baseverandering in het DNA verandert terug naar de originele sequentie. Bijv. in de bovenarm van patiënt 1 zorgt de terugpuntmutatie 3781T→C er voor dat de overgeërfde 3781C→T-mutatie gecorrigeerd wordt.

INGEZONDEN

Behandeling van keloïden en hypertrofische littekens

H.J.L. van Gerven

In het artikel van dit tijdschrift van december 2005 met bovengenoemde titel wordt een overzicht gegeven van de behandeling van keloïden en hypertrofische littekens.¹ De studies die in het artikel worden aangehaald beperken zich tot hooguit enkele tientallen patiënten en bij dergelijke studies overheerst dan altijd het positieve. Het is dus nogal voorbarig verregaande conclusies en aanbevelingen uit dergelijke beperkte studies te trekken. De enige conclusie van het artikel moet dan ook zijn, zoals de auteurs zelf ook al aangeven, dat er eigenlijk geen goede studies zijn verricht en dat een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek dient te worden opgezet.

In het overzicht van beschikbare literatuur ontbreekt mijns inziens echter nog een belangrijke, nota bene Nederlandse (!), studie waarin de effectiviteit van siliconensheets en siliconengel op de vorming van hypertrofisch littekens na mammareductie werd bestudeerd.²

Hierin werden maar liefst 129 patiënten onderzocht, waarbij de siliconen links/rechts werden vergeleken met non-occlusieve Micropore[®] pleisters (3M).

Na 3 maanden werd bij 64% van de geopereerde patiënten hypertrofische littekens gevonden, na 1 jaar

was dat nog 35%. Er werd geen links/rechts-verschil gevonden. De conclusie van deze studie is dan ook dat er geen verschil in effectiviteit bestaat tussen de siliconenpleisters/-gel en gewone Microporepleisters.

Uit deze goed opgezette studie, met voldoende aantallen patiënten, blijkt dus dat in ongeveer de helft van de gevallen de hypertrofische operatielittekens zich nog binnen 1 jaar spontaan verbeteren. Het is dus oppassen geblazen met conclusies te trekken uit ervaringen van artsen met patiënten die met siliconenpleisters worden behandeld.

Naar mijn mening zijn siliconenpleisters en -crèmes niet meer dan placebobehandelingen, die vaak uit verlegenheid door dokters worden voorgeschreven onder het motto: baat het niet dan schaadt het niet en daarmee de patiënt het idee gevend dat er wat aan hun probleem wordt gedaan. Uiteindelijk is het alleen de industrie die er profijt van trekt.

LITERATUUR

1. Van der Geer S, Krekels G. Behandeling van keloïden en hypertrofische littekens. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;10:424-30.
2. Niessen FB, et al. The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconstr Surg* 1998;6:1962-72.

Correspondentieadres:

Dr. H.J.L. van Gerven, Ziekenhuis Lievensberg, Boerhaaveplein 1, 4624 VT Bergen op Zoom, E-mail: d.vgerven@lievensberg.nl.

AANKONDIGING

IUSTI-Europe Congres, 19-21 oktober 2006, Versailles

De Europese afdeling van IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) organiseert een wetenschappelijk congres, met een scala aan interessante onderwerpen, gepresenteerd door deskundigen die hun sporen hebben verdiend. Het congres vindt plaats in een bijzondere ambiance, op een steenworp afstand van het paleis van Lodewijk XIV. U wordt van harte uitgenodigd dit congres bij te wonen. Voor aanvullende informatie: www.iusti2006.com <<http://www.iusti2006.com>> .

Dr. W.I. van der Meijden

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie Marco van Coevorden

Op 14 december 2005 is collega Marco van Coevorden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen gepromoveerd op zijn proefschrift getiteld 'Hand eczema: clinical efficacy of interventions, and burden of disease'. Zijn promotor was Prof. P.J. Coenraads en zijn co-promotor dr. F.L.P. van Sonderen. De promotie van collega Van Coevorden viel samen met het voltooien van zijn opleiding. Sinds begin van dit jaar is hij dermatoloog te Apeldoorn. Marco schreef de volgende samenvatting voor ons tijdschrift:

DOEL VAN HET ONDERZOEK

Handeczeem is een veel voorkomende aandoening met geschatte puntprevalenties van 1 tot 5% en een éénjaars prevalentie tot 10%. De etiologie is multifactorieel; atopie, ortho-ergische en contactallergische factoren spelen, al dan niet in combinatie, een rol. Evenals de jeuk, is de zichtbaarheid van de huidafwijkingen bepalend voor de ziektelast. De zichtbaarheid vormt een groot sociaal stigma. Het handeczeem kan het uitvoeren van het werk onmogelijk maken en kan leiden tot arbeidsongeschiktheid met economisch verlies voor zowel de patiënt als de maatschappij tot gevolg. Bovengenoemde kenmerken van handeczeem maken het tot een uiterst belangrijk onderwerp van onderzoek, zowel vanuit een individueel als een maatschappelijk perspectief.

Een belangrijk doel van het proefschrift was om een kritische beschouwing te geven van de onderbouwing van de therapeutische opties voor handeczeem. Het proefschrift behandelt de effectiviteit van interventies voor handeczeem en de kwaliteit van leven die samenhangt met het hebben van deze aandoening.

LITERATUURSTUDIE

Een database met literatuur betreffende de behandeling van handeczeem uit de periode 1997 tot en met 2003 werd aangelegd. Zes elektronische databanken en 21 tijdschriften leverden 90 onderzoeken in 87 publicaties op en 11 verschillende behandelcategorïën. 44 studies waren ongecontroleerde casusbeschrijvingen en minder dan een derde deel werd gevormd door gerandomiseerd-gecontroleerde onderzoeken (RCTs). Over het algemeen kan worden gesteld dat de kwaliteit (van de beschrijving)



van de onderzoeksmethoden op meerdere punten matig was. Om deze reden kan op grond van de meeste van deze onderzoeken geen uitspraak worden gedaan over het te voeren klinisch beleid. Wanneer onderzoekers zich zouden houden aan de CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials)-aanbevelingen en er consensus zou zijn ten aanzien van gevalideerde en realistische uitkomstparameters, dan zou dit een positieve impuls geven aan de vergelijkbaarheid, interpreteerbaarheid en de toepasbaarheid van interventieonderzoek.

Een systematische review vormde een hoofdstuk van het proefschrift. Er was te veel heterogeniteit in de drie belangrijkste behandelgroepen (locale corticosteroiden, UV-lichttherapie, radiotherapie) om pooling (rekenkundige samenvoeging van de resultaten van de individuele onderzoeken) en een meta-analyse mogelijk te maken. De gevonden publicaties werden gebruikt om 14 klinisch relevante vragen betreffende afwegingen tussen behandelingen van handeczeem te beantwoorden. Er bleek onvoldoende bewijs om keuzes te kunnen maken tussen de verschillende behandelingen. Gezien het aantal RCT's mogen lokale corticosteroiden en UV-lichttherapie als behandeling van eerste keuze beschouwd worden.

Hoewel nieuwe behandelingen met calcineurineremmers en orale retinoïden in opkomst zijn, is ook hiervan het voordeel ten opzichte van locale corticosteroiden en UV-lichttherapie niet aangetoond.

PUVA-THERAPIE BIJ HANDECZEEM

Een RCT werd opgezet, waarin onderzocht werd of orale PUVA thuis met een draagbare gezichtsbruiner en 8-methoxypsoralencapsules net zo kosteneffectief is

als bad-PUVA in het ziekenhuis. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 158 patiënten met chronisch handeczeem. Beide groepen vertoonden een vergelijkbare en substantiële daling in een door de arts beoordeelde score van de ernst van het handeczeem tijdens de tien weken durende behandeling. Deze verbetering bleef behouden gedurende de follow-up-periode van acht weken. In deze studie werd gedemonstreerd hoe artsen en patiënten verschillen in hun beoordeling van de ernst van het handeczeem, zoals uitgedrukt in een artsenscore op basis van de efflorescenties, een patiëntenscore op basis van zelfbeoordeling, en een kwaliteit-van-leven-vragenlijst (Dermatology Life Quality Index). De correlatie tussen deze parameters, zowel bij inclusie als gedurende de studie, werd berekend. Het bleek dat de tevredenheid van de patiënt bij een goede reactie op de therapie niet gegaandeerd was indien de behandeling enkel gericht was op de zichtbare aspecten van handeczeem. Het verdient aanbeveling andere disciplines te betrekken bij de behandeling. De economische invloed van een ziekte is een belangrijke negatieve factor bij de kwaliteit van leven. Patiënten die behandeld werden middels orale thuis-PUVA bleken significant minder kosten te hebben op elk moment van de behandelperiode en de follow-up.

CONCLUSIE

Samenvattend toont dit proefschrift aan welk bewijs (veelal het gebrek aan bewijs) bestaat voor de vele interventies van handeczeem. Suggesties ter verbetering van de kwaliteit van het onderzoek worden gegeven. Een standaardbehandeling voor handeczeem bestaat niet, hoewel lokale corticosteroiden en UV-lichttherapie de belangrijkste behandelmodaliteiten lijken te zijn. Er is weinig samenhang tussen de beoordeling van de arts en de patiënt ten aanzien van de ernst van het handeczeem en het effect van de behandeling.

De redactie wil collega Van Coevorden en zijn promotor Prof. Coenraads van harte feliciteren met deze promotie. Het onderzoek vormt een bijdrage aan het verbeteren van de behandeling van een veel voorkomende therapieresistente huidaandoening. Het valt te hopen en te verwachten dat het onderzoek een vervolg krijgt om een bijdrage te leveren aan het beantwoorden van de vragen die in het proefschrift ten aanzien van de behandeling van handeczeem zijn gesteld.

Wij wensen collega Van Coevorden veel succes toe in Apeldoorn.

The Wakley Prize 2005 voor collega Koos Sanders¹

Collega Koos Sanders heeft met zijn essay 'The road', dat hiernaast afgedrukt staat, de Wakley Essay Prize 2005 gewonnen.

Over deze prijs kan het volgende gezegd worden: "The Wakley Prize (Wakley was de grondlegger van The Lancet) began in 1996 and is awarded annually for the best essay on a clinical topic of international health importance. Anyone working or training in a health-related field may apply. The essay should not be more than 2000 words. The essays are judged (without knowing the author's identities) by the editors of The Lancet."

Met gepaste trots kunnen wij dus zeggen dat we een groot essayist binnen onze gelederen hebben en wij willen ook van deze kant Koos van harte gelukwensen met dit prachtige resultaat.

Dick de Hoop

LITERATUUR

1. Sanders CJG. The road. *Lancet* 2005;366:2134-5.



RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

1. Kopij voor het Tijdschrift kan worden opgestuurd naar de hoofdredacteur op bovenstaand adres.

2. Door het aanbieden van kopij aan het Tijdschrift verklaart de auteur / verklaren de auteurs:

- te beschikken over het volledige auteursrecht op het artikel, inclusief de illustraties;
- te beschikken over schriftelijke toestemming voor het overnemen van teksten of illustraties waarop auteursrecht van derden rust, zoals foto's en werken van letterkunde of beeldende kunst; het betreft hier niet de overnames van tekstdelen, tabellen of figuren die vallen onder het citaatrecht dat in wetenschappelijke publicaties gebruikelijk is en waarvoor bronvermelding volstaat;
- vóór publicatie in het Tijdschrift het artikel niet elders gepubliceerd te hebben; en na publicatie in het Tijdschrift niet zonder uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de hoofdredactie van het Tijdschrift het artikel elders te publiceren;
- te beschikken over schriftelijke toestemmingen voor het vermelden of vertonen van persoonlijke gegevens van herkenbare personen;
- geen inbreuk te maken op de rechten van derden en de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever te vrijwaren tegen alle aanspraken van derden.
- dat de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever niet aansprakelijk zijn voor eventuele nadelige gevolgen door toepassing van in het Tijdschrift beschreven diagnostiek en behandeling en dat zij de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de redactie van het Tijdschrift en de uitgever vrijwaren tegen alle aanspraken van derden hieromtrent.
- ermee in te stemmen dat de redactie beoordeelt of het artikel gepubliceerd wordt.

3. De tekst en digitale afbeeldingen worden bij voorkeur per e-mail verzonden aan de hoofdredacteur: Redactiesecretariaat@derma.umcn.nl. Alternatief hiervoor: Zend de kopij en illustraties in tweevoud; sluit een aanbiedingsbrief in en de nodige toestemmingen. Lever de kopij aan op cd of diskette, voorzien van een uitdraai in tweevoud. Gebruik papierformaat A4; beschrijf het papier aan één kant, met dubbele regelafstand en een ruime marge rondom. Nummer de pagina's. Gebruik 'platte tekst', dus geen vetschrift, onderstrepen, inferieur, superieur, cursiefschrift e.d. Wensen met betrekking tot de lay-out kunnen op de uitdraai aangegeven worden.

4. Lever de tekst aan in de hierna genoemde volgorde:

1. titel (zo kort mogelijk)
2. auteur(s)
3. correspondentie-adres
4. trefwoorden (3-6), zowel in het Nederlands als in het Engels
5. Nederlandse samenvatting (maximaal 250 woorden)
6. Engelse samenvatting (maximaal 250 woorden)
7. tekst (gevolgd door literatuurlijst)
8. onderschriften van figuren

Tabellen, grafieken en afbeeldingen svp in aparte files aanleveren, dus niet in de tekst. Gebruik voor de tekst het lettertype Times New Roman

5. Spelling

Voor de spelling van de Nederlandse taal wordt de voorkeurspelling volgens de Woordenlijst van de Nederlandse Taal, het zogenaamde 'Groene Boekje' gevolgd. Voor medische terminologie die in deze woordenlijst niet voorkomt, wordt gebruik gemaakt van de laatste editie van het Geneeskundig woordenboek van Pinkhof-Hilfman. De redactie behoudt zich het recht voor zo nodig veranderingen

in woordgebruik, zinsbouw, spelling en indeling aan te brengen. Essentiële veranderingen geschieden uiteraard in overleg met de auteur.

6. Verwijzingen in de tekst

- a. Als in de tekst naar de literatuurlijst wordt verwezen om een bewering te staven, gebeurt dat door een nummer als noot in superscript in de tekst te plaatsen (achter de punt van de zin, niet tussen haakjes). De nummering verloopt in de volgorde van de verwijzing in de tekst; wordt meermalen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing.
- b. De redactie volgt de regels van de Vancouver 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'. De literatuurlijst wordt gerangschikt naar het nummer van de verwijzing. Elk nummer krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan zes, alleen de eerste drie noemen, daarna et al.); volledige titel van de publicatie; de naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index Medicus (bij twijfel voluit); jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijde. Volg onderstaande voorbeelden voor: een publicatie van een commissie (1), een ongesigneerd artikel (2), een gewoon tijdschriftartikel (3), een boek (4), een hoofdstuk uit een boek onder redactie (5) en een publicatie van een instantie (6).
 1. International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1982;284:1766-70.
 2. Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders kopij. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:1849-52.
 3. Polee JRB, Vegter JJM, Helleman N, Nieweg HO. De d-xyloseproef bij aandoeningen van de dunne darm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960;104:1989-94.
 4. Lindeboom GA. Begrippen in de geneeskunde, 3e ed. Amsterdam: Rodopi, 1982.
 5. Veen J van der. Adenovirussen. In: Wilterdink JB, red. *Medische virologie*, 2e ed. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1979:41-50.
 6. Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsradaad. *Farmacotherapeutisch Kompas* 1982. Amstelveen: Ziekenfondsradaad, 1982.

7. Illustraties

Illustraties dienen bij voorkeur digitaal als jpg file aangeleverd te worden met een minimale resolutie van 300 dpi bij een minimale werkelijke afmeting op het beeldscherm van 7x7 centimeter. De digitale beelden moeten als apart bestand bij het tekstbestand aangeleverd worden. Geef ze als filenaam de naam van de (eerste) auteur gevolgd door afbeelding 1, afbeelding 2 etc. Verwijs in de tekst naar de afbeeldingen.

Van tabellen, grafieken of foto's waarvan geen digitaal bestand beschikbaar is, moet een heldere en schone print aangeleverd worden, zodat deze gescand kan worden. Vermeld op de achterkant met een watervaste pen wat de bovenkant van de afbeelding is.

8. U dient een formulier voor overdracht van auteursrechten en voor vrijwaring van de redactie van aanspraken door derden in te vullen. Dit formulier wordt u elektronisch toegestuurd, indien u een manuscript aanbiedt. Wilt u deze uitprinten, verder invullen en - ondertekend door u en alle medeauteurs - opsturen naar de hoofdredacteur? Om uw artikel te kunnen publiceren is het noodzakelijk dat wij in het bezit zijn van de volledig ingevulde en door allen ondertekende verklaring (gebruikelijk in alle medische tijdschriften).

9. Reed Business Information (Elsevier Gezondheidszorg) en de NVDV behouden zich het recht voor artikelen die in dit tijdschrift zijn gepubliceerd te hergebruiken via internet, cd-rom, overdruk, herdrukken en vertalingen.

De Redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie dankt u voor uw inzending en uw betrokkenheid bij het Tijdschrift.

pag 144

4 x bijsluiter

cover III

adv Zelitrex fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc