

COLOFON

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

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei,
afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10 | 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007
E-mail: p.arnold@nvdv.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

DERMATOCHIRURGIE

Dr. R.I.F. van der Waal

DERMATOLOGIE DIGITAAL

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra, A. Glastra

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J.C.J. Hellenbrand-Hendriks

PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

REFERATEN

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RICHTLIJNEN

Dr. J.J.E. van Everdingen

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

TIPS & TRICKS

Dr. H.J. Bovenschen

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach;
Groningen, F. Homen; Maastricht, C. Chandeck;
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;
Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen
bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > Tijdschriften
en boeken > Richtlijnen auteurs.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2018 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag
worden veelelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd
gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of
enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door
fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder
voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op
zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;

INHOUD

NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN

3 Programma

ARTIKELEN

5 Behandeling female pattern hair loss

8 Non-scarring alopecia

10 Cicatriciele alopecie

15 Trichoscopie

19 Geriatrische dermato-oncologie

24 Ingenolmebutaat bij actinische keratosen

25 Beeldtechnologie ondersteunt de arts

29 Dermatofyten in revisie

33 Diagnostiek in de dermatologie

38 Infecties van de neonat

40 Herpes zoster

42 Chemopreventie van huidkanker

46 Mohs chirurgie in Nederland: afspraken

48 Plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

50 Systeemtherapie voor melanoom

52 VIN: classificatie en behandelopties

54 Vulvaire morbus Paget

56 Voorstadia van anuscarcinoom

59 Vulvaire lichen sclerosus en lichen planus

61 Endotypes in constitutioneel eczeem

63 Methotrexaat versus azathioprine

VERENIGING

66 Huidkankerdag 2018: minister op bezoek?

COVERFOTO

Folliculitis decalvans: lees meer hierover in het artikel op pagina 10.

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 professionele
kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te
controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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

NVDV NASCHOLING DERMATOLOGENDAGEN

Westergasfabriek – Amsterdam

NVDV



PROGRAMMA DONDERDAG 22 MAART 2018

08.45 Ontvangst en registratie

09.25 Welkom

Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam

HAREN

Voorzitters: Marcel Bekkenk / Marcel Pasch

09.30 (Gebrek aan) evidence bij behandelingen voor female pattern hair loss

Drs. E.J. (Esther) van Zuuren, LUMC, Leiden

09.50 Non-scarring alopecia: diagnosis and treatment

Dr. R. (Ramon) Grimalt, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

10.20 Cicatriciele alopecie: klinische en histologische diagnostiek

Prof. dr. R. (Rick) Hoekzema, VUmc, Amsterdam

10.40 Dermatoscopie bij alopecie: een handige tool

Drs. P.K. (Petra) Dikrama, Erasmus MC, Rotterdam

11.00 Koffiepauze

ONCOLOGIE I

Voorzitters: Kees Tensen / Tamar Nijsten

11.30 Geriatrie dermatologie: handvatten voor het maken van een adequate behandelafweging

Dr. S.F.K. (Satish) Lubeek, Radboudumc, Nijmegen

11.50 Actinische keratosen: nieuwe evidence voor behandeling

Dr. K. (Klara) Mosterd, MUMC+, Maastricht

12.10 Beeldtechnologie ondersteunt de arts: niet-invasieve diagnostiek van huidkanker

Dr. M. (Malou) Peppelman, Radboudumc, Nijmegen

12.30 Substitutie van zorg: wiens zorg?

Prof. dr. (Dirk) Ruwaard, Health Services Research, Maastricht

13.00 Lunchpauze

14.00 Looking back NVED: from research to clinic

Dr. D.J. (DirkJan) Hijnen, Erasmus MC, Rotterdam

INFECTIE

Voorzitters: Marieke Seyger / Elodie Mendels

14.30 Schimmels in de dermatologie

Prof. dr. G.S. (Sybren) de Hoog, Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht

14.50 Directe diagnostiek

Dr. A.P.M. (Sjan) Lavrijsen, LUMC, Leiden

15.10 Infecties van de neonat

Dr. M.A. (Pina) Middelkamp Hup, AMC, Amsterdam

15.30 Herpes zoster: news for daily clinical practice

Dr. S. (Sinead) Langan, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londen, UK

16.00 Theepauze

16.30 ALV NVDV

17.25 Uitreiking Gouden & Jonge Leeuw

17.30 Borrel

19.00 Diner

PROGRAMMA VRIJDAG 23 MAART 2018

08.30 Ontvangst en registratie

ONCOLOGIE II

Voorzitters: Marjon Pasmooij / Irma Wisgerhof

09.00 Chemopreventie van huidkanker

Dr. E.I. (Elsemieke) Plasmeijer, ADRZ / Erasmus MC, Goes / Rotterdam

09.20 Afspraken rond mohschirurgie in Nederland

Dr. J.B. (Jorrit) Terra, Isala, Zwolle

09.40 Mohs micrografische chirurgie bij het plaveiselcelcarcinoom

Dr. R.R. (Renate) van den Bos, Erasmus MC, Rotterdam

10.00 Nieuwste ontwikkelingen behandeling melanoom

Dr. R.H.T. (Rutger) Koornstra, Rijnstate, Arnhem

10.30 Koffiepauze

ANOGENITALE DERMATOLOGIE

Voorzitters: Sue Gibbs / Maureen Jonker

11.00 VIN: classificatie en behandelopties

Dr. M. (Marc) van Beurden, NKI-AvL, Amsterdam

11.20 Multicentre trial: behandeling van anogenitale M. Paget met imiquimod

Dr. K.A.P. (Kim) Meeuwis, Radboudumc, Nijmegen

11.40 Voorstadia anuscarcinoom: opsporing met hogeresolutieanoscopie (HRA)

Prof. dr. H.J.C. (Henry) de Vries, AMC, Amsterdam

12.00 Lichen sclerosus en lichen planus van de vulva: wat zijn de verschillen?

Drs. C.L.M. (Colette) van Hees, Erasmus MC, Rotterdam

12.30 Lunchpauze

AFSLUITEND BLOK

Voorzitters: Phyllis Spuls / Tamar Nijsten

13.30 Looking back NVDV: clinical highlights

Prof. dr. M.H. (Maarten) Vermeer, LUMC, Leiden

14.00 Breaking News 1 (NVED)

Endotypes in constitutioneel eczeem: de eerste stap richting personalised medicine

Dr. J.L. (Judith) Thijs, UMC Utrecht

14.15 Breaking News 2 (NVED)

Methotrexaat versus azathioprine bij patiënten met atopische dermatitis: twee jaar follow-upgegevens

Drs. E. (Evelien) Roekevisch, AMC, Amsterdam

14.30 Over het filosofisch belang van een mooie huid

M. (Menno) de Bree, medisch filosoof

15.00 Afsluiting

Prof. dr. T.E.C. (Tamar) Nijsten, Erasmus MC, Rotterdam



Behandeling female pattern hair loss

(Gebrek aan) evidence

E.J. van Zuuren

Female pattern hair loss (FPHL), voorheen bekend als alopecia androgenetica bij vrouwen, is de meest voorkomende oorzaak van haarverlies bij vrouwen. De prevalentie van FPHL neemt toe met de leeftijd van 12% bij vrouwen tussen de 20 en 29 naar 60% bij vrouwen boven de 80. [1]

Bij FPHL is sprake van progressieve miniaturisatie van de haarfollikels, waardoor meer fijne vellusharen in plaats van dikkere terminale haren worden gevormd. Vaak wordt een wijdere scheiding gezien en met name haarverlies centraal bovenop het hoofd. De haargrens kan behouden blijven maar ook meedoen in het proces. [1]

Haarverlies kan een negatieve impact hebben op kwaliteit van leven. Hoofdhaar is een onderdeel van zelfidentiteit, gevoel van vrouwelijkheid en aantrekkelijkheid, schoonheid en seksualiteit. Gebrek aan haar kan bij de vrouw in kwestie leiden tot bezorgdheid en twijfel of ze nog wel een 'normaal' vrouwelijk uiterlijk heeft. [1]

In 2016 is de cochrane review *Interventions for female pattern hair loss* gepubliceerd en hieronder volgt een verkorte samenvatting van dit review. [1]

METHODEN

Er werd gezocht op gerandomiseerde gecontroleerde studies naar effectieve behandelingen voor FPHL tot juli 2015 in de volgende databases: de Cochrane Skin group Specialised Register, CENTRAL van de Cochrane Library, MEDLINE, Embase, PsychINFO, AMED, LILACS, PubMed en Web of Science. Voorts werd in een vijftal *ongoing trial registries* gezocht naar lopende studies.

Primaire uitkomstmaten waren: aantal vrouwen dat zelf een klinisch significante verbetering in haargroei zag (1), verandering in kwaliteit van leven (2), aantal bijwerkingen (3). Secundaire uitkomstmaten waren: aantal vrouwen dat volgens de artsen een klinisch relevante verbetering in haargroei had (1), verandering ten opzichte van aanvang van de studie in totaal aantal haren (2), verandering ten opzichte van aanvang van de studie van haarverlies (3), cosmetische aspect van het haar of satisfactie van patiënte (4), verandering ten opzichte van aanvang van de studie in kwaliteit van de haarteruggroei (5).

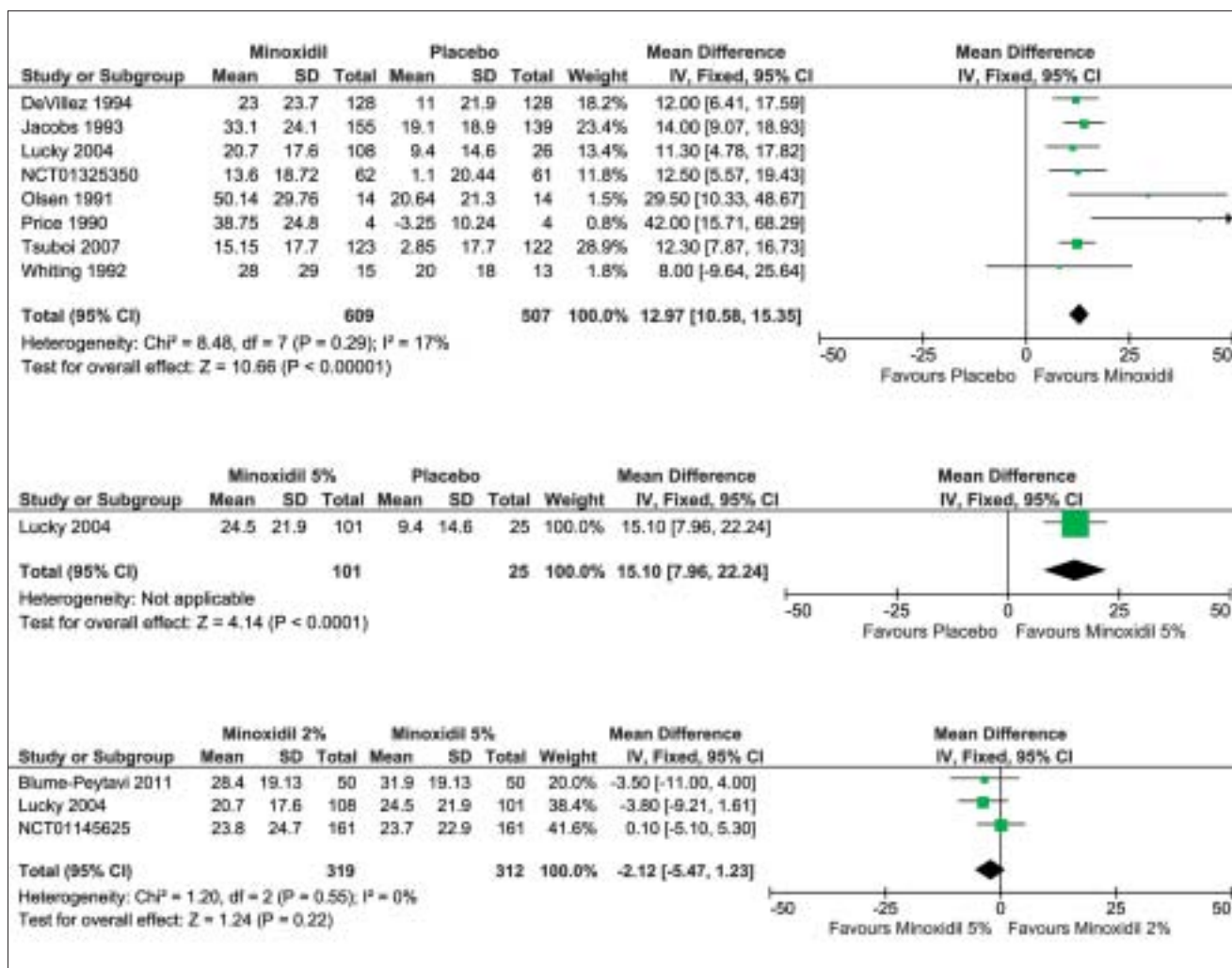
Twee reviewauteurs voerden studieselecties uit, keken naar het risico op bias van geïncludeerde studies, extraheerden data, deden data-analyses en pasten de GRADE-methodiek toe voor de belangrijkste vergelijkingen.

BELANGRIJKSTE RESULTATEN

47 studies met in totaal 5290 vrouwen werden geïncludeerd. Slechts 5 studies hadden een laag risico op bias, 26 een onduidelijk en 16 studies een hoog risico op bias. De geïncludeerde studies evalueerden een groot scala aan behandelingen: lokaal minoxidil, finasteride, cyproteronacetaat, flutamide, laserbehandeling, lokaal bimatoprost en tal van andere behandelingen waaronder alfatradiol, spironolacton, oestrogenen en supplementen. [1,2]

Lokaal minoxidil werd in 17 studies onderzocht. Gepoolde data van 6 studies toonden aan dat 157/593 vrouwen die behandeld werden met minoxidil een matige tot aanzienlijke verbetering van haarteruggroei rapporteerden ten opzichte van 77/555 in de placebogroep (risicofactor [RR] 1,93, 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,51 tot 2,47; bewijs van matige kwaliteit). Deze resultaten werden bevestigd door de onderzoekende artsen in 7 studies die zelfs iets optimistischer waren (RR 2,35, 95% BI 1,68 tot 3,28; bewijs van matige kwaliteit). Er was een gemiddeld verschil van 13,18 haren per cm² in het voordeel van minoxidil in 8 studies (95% BI 10,92 tot 15,44; bewijs van lage kwaliteit). Het aantal bijwerkingen was gelijk in beide groepen en bestond met name uit jeuk, huidirritatie en haargroei op andere plaatsen dan op de scalp. Er waren 4 studies die minoxidil 2% met minoxidil 5% vergeleken. De uitkomstmaten van de individuele studies verschilden en konden daarom niet gepoold worden. Er was geen verschil in effectiviteit en aantal bijwerkingen tussen beide concentraties. De data voor toename in haargroei kon van 3 studies (631 vrouwen) wel gepoold worden en toonden een niet-statistisch significant gemiddeld verschil tussen de 2%- en 5%-concentratie van -2,12 haren per cm² (95% BI -5,47 tot 1,23; bewijs van lage kwaliteit). Zie figuur 1 voor data ten aanzien van verschil in totaal aantal haren ten opzichte van aanvang van de studie.

In drie studies werd finasteride met placebo vergeleken, maar de studies hadden verschillende uitkomstmaten en poolen van data was daardoor niet mogelijk. In één studie ervoeren 30 van de 67 vrouwen verbetering bij inname van 1 mg finasteride per dag gedurende 12 maanden vergeleken met 33 van



Figuur 1. Gemiddeld verschil ten opzichte van aanvang van de studie in totaal aantal haren per cm².

de 70 in de placebogroep (RR 0,95, 95% BI 0,66 tot 1,37; bewijs van lage kwaliteit). De bevindingen van de artsen waren hiermee in overeenstemming en zij vonden ook geen statistisch significant verschil qua verbetering tussen de beide groepen (RR 0,77, 95% BI 0,31 tot 1,90; bewijs van lage kwaliteit). Ook het aantal bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen (RR 1,03, 95% BI 0,45 tot 2,34; bewijs van lage kwaliteit). 2 studies (219 vrouwen) toonden geen verschil aan tussen totaal aantal haren per cm² vergeleken tot aanvang van de studies tussen finasteride en placebo, terwijl één studie met slechts totaal 12 vrouwen wel een verschil in het voordeel van finasteride liet zien, met verder weinig verdere details.

Een aantal studies was nog lopend bij het publiceren van de review en inmiddels zijn enkele studies voltooid en gepubliceerd.

2 studies (141 vrouwen) vergeleken *low-level*-laserkamtherapie met een controle'schijn'kam. Volgens de vrouwen in de studie was de laserkam niet effectiever dan de 'schijn'kam, maar in beide studies werd wél een verschil gezien in totaal aantal haren per cm² (gemiddeld verschil van 17,53 haren/cm², 95% BI 12,99 tot 22,07; bewijs van lage kwaliteit). *Low-level*-lasertherapie werd in de twee andere studies ook vergeleken met een controle'schijn'apparaat, en alhoewel deze studies zeer minimaal data verstrekten, leek de lasertherapie in beide studies wel totale haargroei per cm² te stimuleren.

De meeste andere mogelijke therapeutische vergelijkingen werden steeds in slechts één studie onderzocht, leverden onvoldoende bewijs voor effectiviteit of gebrek aan effectiviteit van deze behandelopties en het is niet waarschijnlijk dat die in de toekomst verder onderzocht zullen worden.

CONCLUSIES

Er is met name bewijs dat lokaal minoxidil 2% en 5% werkzaam zijn voor FPHL waarbij er geen verschil is tussen 2%- of 5%-applicatie. Finasteride was niet effectiever dan placebo en er was inconsistent bewijs dat laserkamtherapie en vergelijkbare therapieën effectief waren, maar ze blijken wel totale haargroei te bevorderen. De kwaliteit van bewijs voor de

diverse therapieën was laag tot matig, hetgeen met name werd veroorzaakt doordat de studies een risico op bias hadden, bijvoorbeeld door gebrek aan blinding, of dat de studies maar een klein aantal vrouwen hadden geïnccludeerd. Er werd nauwelijks naar kwaliteit van leven gekeken in de studies en geen van de studies had ook onderzocht hoe snel het haar weer uitviel na staken of dat de vrouwen wellicht minder tijd kwijt waren met ‘camoufleren’ van de kalende scalp. Een aantal studies was nog lopend bij het publiceren van de review en inmiddels zijn enkele studies voltooid en gepubliceerd. De resultaten van deze studies (onder andere spironolacton, trombocytenrijke plasma-injecties en *low-level-laser*) zullen besproken worden tijdens de voordracht.

LITERATUUR

1. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD007628.
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for female pattern hair loss. *JAMA Dermatol* 2016;152:1135-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Esther J van Zuuren

E-mail: e.j.van_zuuren@lumc.nl

De resultaten van deze studies (onder andere spironolacton, trombocytenrijke plasma-injecties en *low-level-laser*) zullen besproken worden tijdens de voordracht.

SAMENVATTING

Female pattern hair loss (FPHL), voorheen ook wel alopecia androgenetica genoemd, is de meest voorkomende oorzaak van haarverlies bij vrouwen en kan een ernstige impact op kwaliteit van leven hebben. In een cochrane review over behandelingen voor FPHL werden 47 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) geïnccludeerd met in totaal 5290 vrouwen (search tot juli 2015). Slechts vijf studies hadden een laag risico op bias, de overige studies hadden een onduidelijk (26 studies) of hoog risico op bias (16 studies). Een grote verscheidenheid aan behandelopties werd gevonden, in zeventien studies werd het effect van lokaal minoxidil onderzocht. In zes RCTs beoordeelden de onderzoekers het effect van finasteride, in twee van flutamide, in twee van cyproteronacetaat, in twee van bimatoprost, in vijf van laserbehandelingen en in de overige RCTs van andere orale of lokale behandelingen. In sommige studies werden meerdere van deze behandelingen met elkaar vergeleken. De GRADE-methode werd toegepast om de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat vast te stellen. Er was bewijs van lage tot matige kwaliteit dat lokaal minoxidil (2% en 5%) effectief was. Er was bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil in effectiviteit was tussen finasteride en placebo. Het effect van diverse laserbehandelingen was wisselend maar haargroei zou mogelijk wel toenemen (bewijs van lage tot matige kwaliteit). Diverse RCTs die na publicatie van de cochrane review zijn verschenen zullen tijdens de voordracht kort toegelicht worden.

TREFWOORDEN

female pattern hair loss – evidence-based dermatologie – minoxidil – finasteride – laserkam

SUMMARY

Female pattern hair loss (FPHL), also known as androgenic alopecia, is the most common type of hair loss in women and can have a serious impact on quality of life. In a Cochrane review on interventions for FPHL 47 randomised controlled trials (RCTs) were included with a total of 5290 women (search up to July 2015). Only 5 studies were at low risk of bias, the remaining studies were at unclear risk of bias (26 studies) or high risk of bias (16 studies). A wide range of treatment options were found. 17 studies evaluated the effects of topical minoxidil. In six RCTs the investigators examined finasteride, in two flutamide, in two cyproterone acetate, in two bimatoprost, in five laser devices and in the remaining studies other oral or topical treatments. In some studies a variety of these treatments were compared. The GRADE approach was applied to rate the quality of evidence for each outcome. There was low to moderate quality evidence that topical minoxidil (2% and 5%) was effective. There was low quality evidence that there was no difference in effect between finasteride and placebo. The effect of the various laser devices was inconsistent, but total hair count might increase (low to moderate quality evidence). Several RCTs have been published after publication of the Cochrane review and will be briefly discussed in the presentation.

KEYWORDS

female pattern hair loss – evidence-based dermatology – minoxidil – finasteride – laser-comb



Non-scarring alopecia

Diagnosis and treatment

R. Grimalt

Alopecia is a common complaint seen in the dermatologic practice. Androgenetic alopecia (AGA) is seen in about 70% of the population. Another commonly observed type is alopecia areata (AA), which can be localized or generalized. Scarring and other types of alopecia are less frequently encountered but very concerning to patients.

CURRENT RESEARCH GOALS

Current research is intended to further elucidate the exact pathophysiology of the different types of alopecia in order to develop drugs that specifically target the disease. Additionally, better models for drug testing have to be developed as well as better, more specific drug delivery systems to decrease the side effect profile.

In this article, we discuss some new drugs (*ie.* dutasteride, jak inhibitors, among others) and new modalities of administration of existing drugs (*ie.* interleukin-2, valproic acid) that look promising for the treatment of alopecia. We also review the role of stem cells and their activation pathways (*ie.* platelet rich plasma, follicular unit extraction) in the treatment of alopecias. The role of vitamins and other nutritional supplements in the management of alopecia will also be discussed.

SCIENTIFIC RATIONALE

Androgenetic alopecia

Finasteride and dutasteride

Finasteride, a type II 5- α -reductase inhibitor is approved for the treatment of AGA in men at the dose of 1 mg per day. Dutasteride, a type I and II 5- α -reductase inhibitor, has been shown to be more effective than finasteride. A phase III clinical trial (NCT01231607) showed that dutasteride 0.5 mg, resulted in significantly increased hair growth and restoration in men with AGA after 24 weeks of treatment, compared to finasteride 1mg, dutasteride 0.02mg, 0.1mg and placebo. Dutasteride was overall well tolerated and adverse effects were similar among the different treatment groups with no dose-dependent adverse effects associated to dutasterid. A study by Jung *et al.* demonstrated that a six-month therapy with dutasteride 0.5 mg significantly improved hair density by 10.3% and hair thickness by 18.9% in 24 out of 31 (77.4%) patients who had previously been treated with finasteride 1mg for 6 months with poor results. The main adverse effect encountered was transient sexual dysfunction in six patients (17.1%)

Prostaglandins

In 2008 bimatoprost, a prostaglandin F₂-related analog, was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the

treatment of hypotrichosis of the eyelashes. Recently, it was shown that scalp hair follicles also express prostanoid receptors mostly in the dermal papilla and connective tissue sheath surrounding the hair bulb.

Another potential drug target, is prostaglandin-D₂ (PGD₂), which contrary to PGF₂, it inhibits hair growth in mouse and human hair follicles through the G-protein coupled receptor 44 (GPCR44). Drugs that block GPCR44 are currently under clinical trials for asthma and may be a possible future treatment of AGA.

Platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin matrix (PRFM)

Platelet rich plasma (PRP) is rich in growth factors and other bioactive molecules obtained from the alpha granules of platelet concentrate. PRP has been used since the 1980s in medicine, and now seems promising for the treatment of hair loss, although its mechanism of action for this purpose had not been completely elucidated until recently. A study by Li *et al.* demonstrated that PRP increases the expression of β -catenin (inducing the differentiation of bulge stem cells into hair follicles), FGF-7 (prolonging anagen phase) and Bcl-2 expression (protecting cells from apoptosis) in treated dermal papilla cells [20]. They also demonstrated significant hair growth after PRP injections performed for three weeks in a mouse model.

Others, were able to demonstrate an increased number of newly formed follicles as well as accelerated the time of hair formation after grafts treated with PRP in nude mice. Platelet plasma growth factors have been used as an adjunctive therapy in male patients undergoing hair restoration surgery to improve hair density and follicular growth. A similar compound, platelet-rich fibrin matrix (PRFM) was used in a prospective cohort study, where fifteen patients with AGA received three intradermal injections of PRFM on a monthly basis with a significant improvement in the hair density index at six months

Stem cells

The use of hair follicle stem cells (HFSC) located in the bulge area is promising for the treatment of non-scarring alopecia. Contrary to scarring alopecia, the inflammation in

non-scarring alopecia does not affect the bulge area of hair follicles. The bulge area is an immune privileged zone mostly because of down-regulation of major histocompatibility complex class I (MHC I) molecules and up-regulation of immunosuppressant molecules, protecting HFSCs from aggressive autoimmune attacks. HFSCs can differentiate into cells of a hair follicle, sebaceous gland or interfollicular epidermis, depending on the surrounding chemical environment. Moreover, the hair cycle can be affected by alterations of the pathways involved in the activation and suppression of HFSCs. One of the main pathways currently being studied is the wnt/ β -catenin pathway. The activation of this pathway induces the differentiation of bulge stem cells into hair follicles. Lee *et al.* demonstrated that topical application of valproic acid, which inhibits GSK3 β , promotes hair formation in a mice model and on human hair follicle *in vitro* by increasing β -catenin. Recently, in a randomized, double blind, placebo controlled trial, men with moderate AGA were treated with a spray containing 8.3% valproic acid or placebo for 24 weeks resulting in significant increase in total hair count in the experimental group.

Adipose-derived stem cells have also been studied, however, their survival and regeneration potential is induced by hypoxia, and alternative methods of induction have been looked for. Therefore, preconditioning adipose stem cells with ultraviolet B (UVB) to stimulate the hair growth promoting effects was studied. It was found that only low dose UVB (< 20 mJ/cm²) was able to increase cell survival, migration, angiogenic differentiation, and paracrine effects. By performing this technique prior to cell transplantation, it was observed that mice had increased hair follicle formation and hair weight. UVB preconditioning promotes these effects by generating reactive oxygen species (ROS) and up-regulating Nox4.

Hair transplant

Several studies have demonstrated successful, functional, bio-engineered hair follicle transplantation *in vivo*. Given the increasing interest in stem cell therapies, Kumar *et al.* performed a preliminary pilot study to compare the average stem cell yield obtained with follicular unit extraction (FUE) with follicular plucking. They found that with FUE a greater number of stem cells were obtained. FUE being the better option for hair transplants, adjustments to the surgical process have been described to optimize overall results and robotic devices have been added to fasten the process. Older robotic devices were able to successfully decrease the harvest time and transection rate. Newer devices (ARTAS Robotic System, Restoration Robotics, Inc., San Jose, California) include a microscope, a follicular unit identification system and a high precision rate two-step punch harvest device.

Micropigmentation

When available treatments have failed or are not possible to pursue, hair micropigmentation is an alternative to camouflage hair loss in AGA or scars in the scalp. Varying pigments, depending on the hair and scalp skin colors, can be used to tattoo the scalp in the areas where thinner hair, or scars, is present.

The procedure should be carefully performed to introduce the pigment at the correct depth (1-2 mm) and at the appropriate distance in the scalp. Possible side effects include infection, tattoo allergy, color fading over time, and the fact that future removal may be difficult and lead to scarring.

Trichotillomania

N-acetylcysteine (NAC)

Recently, N-acetylcysteine (NAC) was investigated as a potential drug given that it increases glutamate extracellular concentration in the nucleus accumbens. It was proven to successfully diminish compulsive behavior of hair pulling in a randomized placebo-controlled trial without adverse effects. After this study, several case reports have further supported its efficacy.

Olanzapine

Olanzapine has also been tested and proved effective for treating trichotillomania but with greater side effects, although its mechanism of action has not been completely elucidated.

Naltrexone

The use of naltrexone has also been studied as it may modulate the mesolimbic dopaminergic circuit, diminishing the urges to incur in the behavior. However, controlled studies have had conflicting results.

SUMMARY

Alopecia is a common concern encountered in the medical practice. Treatment approach varies according to the type and severity of alopecia. However, available treatment options have limited efficacy and several adverse effects. Presently, there are different treatment options being studied to overcome these limitations. Additionally, cellular pathways involved in the pathophysiology of alopecia are further being clarified to potentially target pathogenic molecules.

We searched the literature for recently published articles discussing new treatment options as well as mechanisms involved in alopecia. We discuss the use of stem cells, growth factors, cellular pathways, robotic hair transplant, amongst other emerging therapies used for alopecia. Future looks very promising and new effective treatments such as janus kinase inhibitors could possibly be available for alopecia areata. The stem cell technology is advancing and companies involved in hair follicle neogenesis are starting clinical trials on patients with androgenetic alopecia.

KEYWORDS

abatacept – alopecia areata – androgenetic alopecia – bimatoprost – chemotherapy induced alopecia – dutasteride – excimer laser

CORRESPONDENCE

Ramon Grimalt

Email: rgrimalt@uic.es

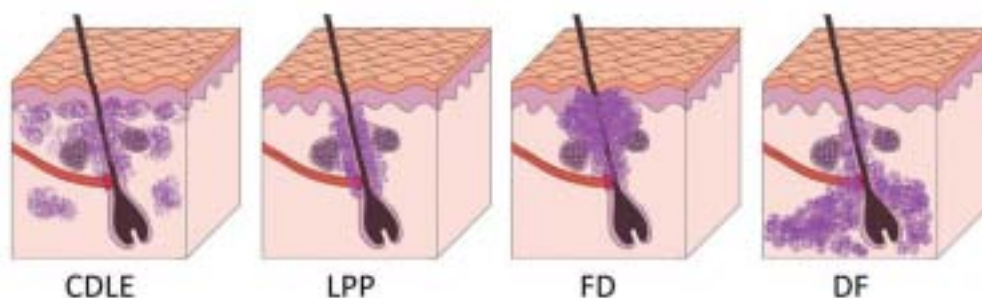


Cicatriciële alopecie

Klinische en histologische diagnostiek

R. Hoekzema

Bij *primaire* cicatriciële alopecie (PCA) is de haarfollikel het doelwit van een ontstekingsreactie, waarbij de folliculaire stamcellen in de *bulge* betrokken raken en verloren gaan (figuur 1). Zonder stamcellen kan de aangedane haarfollikel niet meer regenereren en gaat te gronde, inclusief de geassocieerde talgklieren. Bij *secundaire* cicatriciële alopecie gaan follikels verloren als gevolg van *collateral damage* bij een niet tegen haarfollikels gericht ontstekingsproces (voorbeelden: trauma, kerion Celsi-type tinea capitis, bacteriële pyodermie).



Figuur 1. Lokalisatie van ontstekingsinfiltraat bij chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE), lichen planopilaris (LPP), folliculitis decalvans (FD) en dissecting folliculitis (DF). De stamcellen in de 'bulge' (rode ovale structuur in de tekening) raken in het ontstekingsproces betrokken.

In dit artikel wordt kort ingegaan op de meest voorkomende vormen van PCA volgens de classificatie van de North American Hair Research Society (NAHRS) uit 2001. [1] Kliniek en histopathologie van de meest voorkomende vormen van PCA worden beknopt besproken. *Tufted folliculitis* en pseudopelade van Brocq zijn niet meegenomen, omdat de auteur van mening is dat dit geen aparte entiteiten zijn, maar het eindstadium van onderliggende vormen van PCA. Voor een uitgebreider overzicht van PCA zijn recente reviews beschikbaar. [2,3]

CHRONISCHE DISCOÏDE LE VAN DE SCALP

De scalp is een voorkeurslokalisatie van gelokaliseerde chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE) en betrokken in 30-50% van de gevallen.

Kliniek

Rond-ovale tot grillige erythemato(papulo)squameuze plaques, centraal atrofie en hypo- of -depigmentaties met follikelverlies en teleangiëctasieën. De squamae tonen na optillen met pincet aan de onderzijde folliculaire plugjes ('tapijtspijkertjes'). Bij actieve ziekte aan de randen induratie, erytheem en bij getinte huid hyperpigmentatie (figuur 2A). *Tufts* van meer dan vijf haren uit één follikelostium (polytrichia) staan bij CDLE minder op de voorgrond.

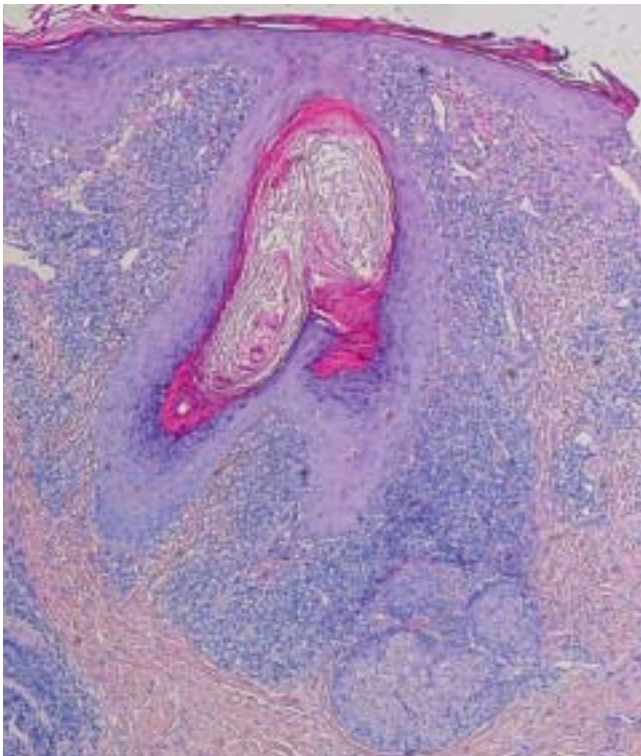


Figuur 2A en 2B. Kliniek (A) en histopathologie (B) van CDLE.

Histopathologie (figuur 2B)

Hyper(ortho)keratose, wisselende epidermale atrofie, folliculaire plugging, vaculaire (soms celrijk en meer lichenoid) grensvlakdermatitis met zowel interfolliculair als ter plaatse

Dermatoloog, afdelingen Dermatologie, AMC, VUmc en Huid Medisch Centrum Amsterdam



Figuur 2B.

van infundibulum van aangedane follikels apoptotische keratinocyten, oppervlakkig en diep matig perivascular en periadnexaal vooral lymfocytair infiltraat, wisselend bijmenging met plasmacellen. Dermaal mucine in alcian-bluekleuring. Na verloren gaan van follikels resteren *fibrous tracts*, net als bij andere vormen van PCA.

LICHEN PLANOPILARIS (LPP)

De meest voorkomende oorzaak van PCA (> 60%), komt vooral voor bij blanke vrouwen. Volgens de literatuur heeft 50% tevens lichen planus elders aan huid, mucosa of nagels, maar de ervaring van deze auteur is dat dit percentage aanzienlijk lager ligt.

Kliniek

LPP vormt een spectrum; er zijn asymptomatische patiënten zonder objectieveerbare ontstekingsactiviteit, bij wie alleen glanzende kale gebieden zonder follikels zichtbaar zijn met *tufts* (in feite de klinische presentatie van pseudopelade van Brocq), maar ook gevallen met perifolliculair of meer diffuus erytheem, jeuk en pijn. Typisch zijn meerdere foci van confluërende haarloze gebieden met folliculair discrete erythemateuze hofjes en keratose (*follicular spines*) (figuur 3).

Histopathologie

In vroege fase lichenoid lymfohistiocytair infiltraat langs infundibulum en isthmus, tot in de buitenste haarwortelschede, soms hypergranulose, *Civatte bodies* en spleetvorming bij het follikelepitheel. Zelden epidermale aantasting tussen follikels. In latere fase concentrische lamellaire fibrose rond follikels (*onion-skin-aspect* in horizontale coupes, waardoor het ontstekingsinfiltraat naar opzij wordt verdrongen) en *fibrous tracts*.

FRONTAL FIBROSING ALOPECIA (FFA)

Door Steven Kossard in 1994 voor het eerste gedetailleerd beschreven bij zes postmenopauzale vrouwen. [4] Soms bij jongere vrouwen (in 15%) en zeldzaam bij mannen (differentiële diagnose alopecia androgenetica!). [2]

Kliniek

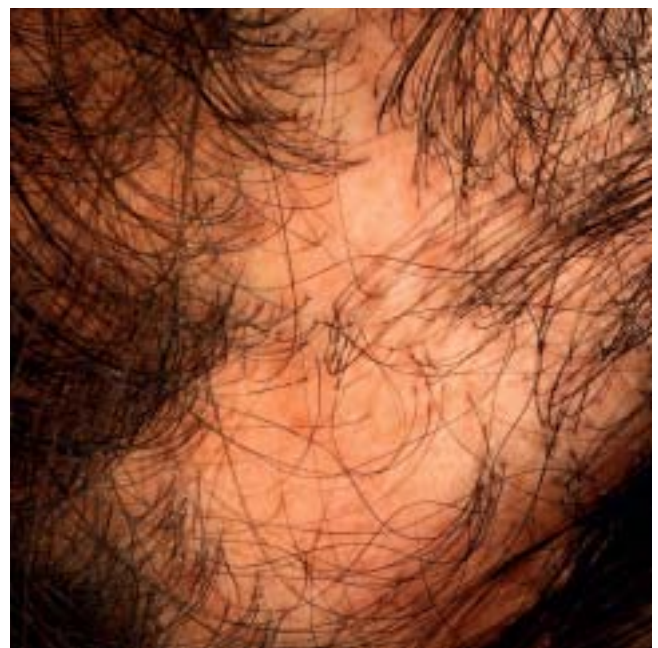
Progressieve regressie van de frontale, temporale en soms pariëtale haargrens, waarbij soms folliculaire erythemateuze hofjes en squamae zichtbaar zijn, als bij LPP (figuur 4). [9] Een typische haarloze, bleke 'band' resteert. Wenkbrauwuitval komt voor in 50-95%. FFA komt bovendien geassocieerd voor met bleke papeltjes op de wangen (*facial papules*). [2] Zelden lichen planus elders aan huid, nagels of slijmvliezen. Gezien de oudere leeftijd van de meeste patiënten met FFA komen combinaties met *female pattern hairloss* regelmatig voor.

Histopathologie

Het ontstekingsinfiltraat in biopten van FFA valt vaak tegen (in laat stadium gebiopteerd?), soms is er enig lymfohistiocytair infiltraat dat infundibulum en isthmus aantast, gepaard met apoptose van keratinocyten in de follikelwand. Vaker imponeert het beeld (ten onrechte) als uitgedoofd en wordt dan gekenmerkt door perifolliculaire fibrose, zoals in de late fasen van andere vormen van PCA.

CENTRAL CENTRIFUGAL CICATRICAL ALOPECIA

Vrijwel uitsluitend bij creoolse patiënten, voornamelijk vrouwen. Gebruik van hete kammen of andere ontkroezingstechnieken zijn vaak gesuggereerd als oorzaak, maar kunnen het beeld niet goed verklaren. Mogelijk is folliculaire occlusie door abnormale verhoorning van de binnenste haarwortelschede als gevolg van genetische predispositie een vroege factor in de pathogenese van central centrifugal cicatricial alopecia (CCCA).



Figuur 3. Lichen planopilaris. In het bovenste deel van de foto zijn folliculair erytheem en squamae ('follicular spines') zichtbaar.

Kliniek

Een ovale plek op de kruin/vertex breidt zich langzaam centrifugaal uit, waarbij centraal follikelverlies optreedt, soms gepaard met milde jeuk of gevoeligheid. Soms zijn *tufts* aanwezig. Meer inflammatoire gevallen lijken sterk op folliculitis decalvans, inclusief aanwezigheid van pustels.

Histopathologie

Voornamelijk mononucleair infiltraat perifolliculair. Abnormale desquamatie en degeneratie van de binnenste haarwortelschede. In latere fase dunne, beschadigde buitenste haarwortelschede en concentrische fibrose in horizontale en *fibrous tracts* in verticale coupes, als bij andere vormen van PCA.

FOLLICULITIS DECALVANS (FD)

Samen met *dissecting cellulitis/folliculitis* door de NAHRS geclassificeerd als primair neutrofiele, sterk inflammatoire vorm van PCA. [1]

Kliniek

Pijn, branderigheid, erytheem en folliculaire vlakke pustels (vooral in de periferie van verlittekende gebieden), *scalecrusts* en *tufts* (figuur 5A). Pustels zijn in 57% aanwezig en dus niet obligaat voor de diagnose. [7] Gerapporteerd als bijwerking van EGFR-remmers zoals erlotinib. [8]

Histopathologie

Oclusieve folliculaire hyperkeratose, dichte gemengde infiltraten van lymfocyten, neutrofiele granulocyten, macrofagen en plasmacellen rond het oppervlakkige deel van de gedilateerde follikels. Partiële ruptuur van de follikelwand of volledige destructie van het follikelepitheel, waardoor keratine, talg en bacteriën vrij in de dermis terechtkomen (figuur 5B). Vaak is *Staphylococcus aureus* te kweken en aantoonbaar in de gram-kleuring van huidbiopten, maar de pathogenetische betekenis hiervan is nog steeds onzeker. Dermaal losliggende haar-/keratinefragmenten kunnen een granulomateuze reactie opwekken met macrofagen en reuscellen. Recent zijn epidermale (psoriasiforme) hyperplasie en folliculaire microcysten beschreven als opvallende histopathologische kenmerken. [14] Geen vorming van sinussen en fistels zoals bij *dissecting cellulitis*.



Figuur 4. Frontal fibrosing alopecia, casus met relatief veel inflammatie. Op de teruggetrokken frontale haargrens een bleke 'band' zonder actinische schade en bij de follikelostia erytheem en squamae.

FOLLICULITIS KELOÏDALIS (ACNE KELOÏDALIS)

Bijna exclusief bij jonge creoolse mannen, vooral op achterhoofd en in de achterste nekplooi (acne keloïdalis nuchae). In een recente studie bij Nigeriaanse mannen gaf de helft een relatie aan met kort scheren, waarbij kort na kappersbezoek al klachten optraden van jeuk en pijn. [10] De auteurs houden rekening met een ontstekingsreactie op in de dermis terechtgekomen keratine (door afgeschoren ingroeïende haren) als pathogenetische factor.

Kliniek

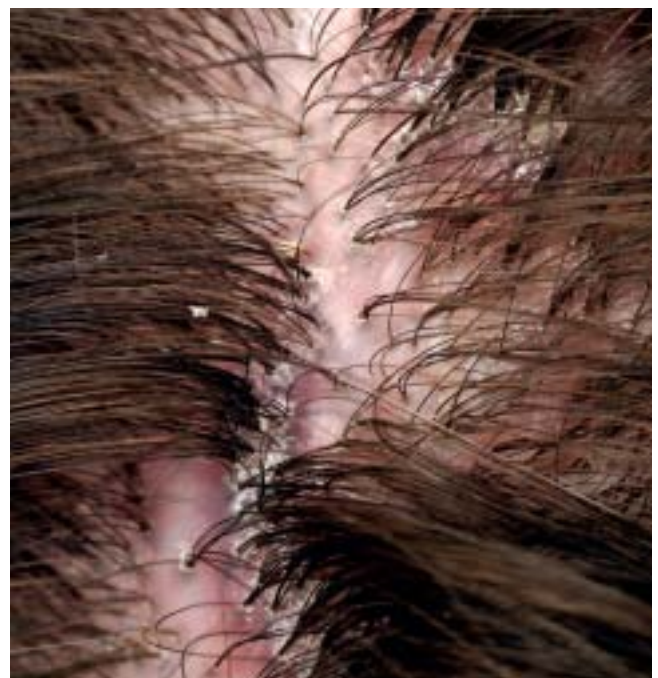
Vast aanvoelende folliculaire papels en papulopustels, die uiteindelijk verlittekenen en confluëren tot keloïdachtige plaques (figuur 6). Soms abces- en sinusvorming, maar veel minder dan bij *dissecting folliculitis*.

Histopathologie

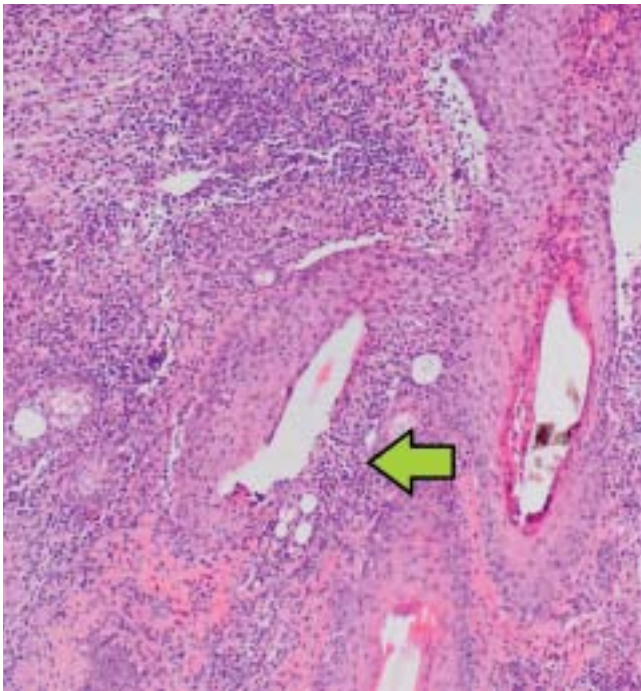
Vroege fase lijkt erg op FD, perifolliculair neutrofielen, lymfocyten en plasmacellen, vooral op gedilateerde lage infundibulum en isthmus. In het eindstadium *fibrous tracts* en dermale fibrose (histologisch echter niet het aspect van 'echt' keloïdaal collageen), waarin soms haarfragmenten omgeven door reuscellen.

DISSECTING CELLULITIS

Dissecting cellulitis (dissecting folliculitis, perifolliculitis abcedens et suffodiens) is onderdeel van de *follicular occlusion triad*, samen met acne conglobata en hidradenitis suppurativa (HS). Zowel klinisch als histopathologisch toont *dissecting cellulitis* opvallende overeenkomsten met HS en een gemeenschappelijk pathomechanisme lijkt waarschijnlijk. [11] Vaker bij creoolse mannen, maar ook gezien bij blanken. Zeldzaam bij vrouwen.



Figuur 5A en 5B. Folliculitis decalvans: (A) erytheem, 'scalecrusts' en 'tufting'; (B) histopathologisch een oppervlakkig gemengdcellig infiltraat, ruptuur van de follikelwand (pijl) en fusie van follikels.



Figuur 5B.

Kliniek

Aan de achterste helft van de scalp multiple nodi, deels fluctuerend en pusproducerend (figuur 7). Weinig pijn in verhouding



Figuur 7. Dissecting folliculitis/cellulitis.

Patiënt had tevens acne conglobata met talrijke open comedonen.



Figuur 6. Folliculitis ('acne') keloidalis.

tot de indrukwekkende inflammatie. Primair is sprake van occlusie van follikelostia, open comedonen worden regelmatig gezien. De gestuwde follikels barsten open in de dermis, waarna de inhoud (keratine, talg, bacteriën) een abcederende ontsteking veroorzaakt, met secundair holte- (sinus)- en fistelvorming.

Histopathologie

Diep reikende perifolliculaire infiltraten van lymfocyten, histiocyten, neutrofielen, plasmacellen en reuscellen, uitbreidend in reticulair dermis en subcutis als abscessen en (suppuratieve) granulomen. Vorming van sinussen, bekleed door plaveisel-epitheel en omgeven door granulatieweefsel en oedeem.

LITERATUUR

1. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:103-10.
2. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia. Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1081-99.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdl.nl.

TREFWOORDEN

alopecia – alopecie – cicatricieel

CORRESPONDENTIEADRES

Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@vumc.nl; r.hoekzema@amc.uva.nl

Trichoscopie

P.K. Dikrama

Dermatoscopie is niet meer uit de dermatologie weg te denken. Trichoscopie daarentegen, de beoordeling van haar en scalp bij haarziekten met een dermatoscoop (vergroting 10-70x), is een term die pas in 2006 werd geïntroduceerd en nog minder bekendheid geniet. Wanneer men de dermatoscoop ook als diagnosticum bij haarziekten leert te gebruiken, zal de diagnostische accuratesse vooral in vroegere stadia van haarziekten toenemen, terwijl andere diagnostiek (zoals haarwortelstatus, histopathologisch en microbiologisch onderzoek) zal afnemen. In de praktijk kunt u bij patiënten met haarziekten een zevenstappenplan (tabel 1) volgen, waarbij door het toepassen van trichoscopie het aanvullende onderzoek van stap 5 mogelijk overgeslagen kan worden. Trichoscopie kan niet alleen worden toegepast als diagnosticum, maar in sommige gevallen ook om de ziekteactiviteit en het effect van behandeling te bepalen. In dit artikel zal het principe van trichoscopie aan de hand van enkele cicatritiële en niet-cicatritiële vormen van alopecie worden geïllustreerd. Tijdens de presentatie zal de clinico-trichoscopische correlatie aan bod komen. Het voert te ver om alle mogelijke trichoscopische kenmerken bij haarziekten te bespreken. Het primaire doel is u te enthousiasmeren, om uw dermatoscoop óók bij haarziekten te gebruiken. In het Erasmus MC wordt trichoscopie inmiddels standaard bij haarziekten toegepast.

WAT IS NORMAAL?

Bij trichoscopie kunnen de volgende structuren beoordeeld worden: haarschacht, dots, de (peri)folliculaire huid en de bloedvaten. De term *dots* refereert naar haarfollikelopeningen.

Tabel 1. Zevenstappenplan bij haarziekten.

7 stappenplan bij haarziekten
1. Anamnese
2. Dermatologisch onderzoek + haartretest
3. Trichoscopie Haarschacht Hoofdhuid: - Dots - (peri)Folliculaire afwijkingen - Bloedvaatjes
Cicatritiële/ niet-cicatritiële
4. Differentiële diagnose
5. Aanvullend onderzoek: - Woodslamp - Microbiologisch onderzoek - Haarwortelstatus - Histopathologisch onderzoek: horizontaal/ verticaal - Elektronenmicroscopie
6. Werkdiagnose
7. Therapie

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Zwarte dots zijn bijvoorbeeld resten van afgebroken of gedestrueerde haren, gele dots zijn follikelopeningen gevuld met keratine en/of sebum en witte dots wijzen op fibrose. Om met trichoscopie te beoordelen of er sprake is van een haarziekte, is het ook van belang om te weten wat normaal is. Normale terminale haren zijn meestal dikker dan 55 μm (vertaald met de handdermatoscoop zijn dit de dikke haren) en uniform in dikte, kleur en vorm. Minder dan 20% van de haren mag dunner zijn. Normaliter steken er twee tot drie haren uit één follikelopening en het percentage follikelopeningen met een enkele haar is minder dan 30%. Van *tufting* wordt pas gesproken als er vijf of meer haren uit één follikelopening steken, waarbij kleine *tufts* van vijf tot zeven haren bijvoorbeeld gezien kunnen worden bij lichen planopilaris (LPP) en grote *tufts* van tien of meer haren gezien kunnen worden bij folliculitis decalvans (FD). Het percentage haarfollikels met vier of meer haren is minder dan 5%.

TRICHOSCOPIE BIJ NIET-CICATRITIËLE ALOPECIE Alopecia Areata (AA)

Trichoscopische kenmerken voor AA zijn: regulair gedistribueerde gele dots, uitroeptekenharen, zwarte dots, afgebroken haren, vellusharen en haar- hergroei met rechtopstaande of gekrulde haren. Het trichoscopische beeld is afhankelijk van de ziekteactiviteit. In tabel 2 zijn de trichoscopische kenmerken onderverdeeld in actieve, inactieve AA en AA waarbij de haren teruggroeien. Trichoscopie kan bij AA dus zowel gebruikt worden als diagnosticum, als prognosticum.

Alopecia androgenetica

Het centrale kenmerk bij alopecia androgenetica is miniaturisatie waarbij de haren dunner worden, korter worden, er minder haren per folliculaire unit komen, de haren involueren tot vellusharen en helemaal kunnen verdwijnen. Bij trichoscopie wordt dan ook heterogeniteit in haardikte met meerdere

Tabel 2. Trichoscopisch beeld bij AA ingedeeld naar ziekteactiviteit.

Actieve AA	Inactieve AA	AA met haar hergroei
Zwarte dots	Gele dots	Terminale haren
Uitroeptekenharen	Vellusharen	Pigtail haren
Afgebroken haren	Verdwijnen van follikelopeningen	Vellusharen
Haarschachtafwijkingen (o.a. monilethrix/ trichorrhexis nodosa)		



dunne en vellusharen, *lonely hairs* (één haar per follikelopening), gele dots, krulhaar en honingraadpigmentatie door toegenomen zonbloomstelling gezien. Wees er bedacht op dat een groot deel van de bevolking deze vorm van haaruitval krijgt en dat dit dus ook vaker gepaard kan gaan met andere haarziekten.

TRICHOSCOPIE BIJ CICATRITIËLE ALOPECIE

Lichen planopilaris

Bij trichoscopie van een actieve LPP staan tekenen van inflammatie op de voorgrond: perifolliculaire (tubulaire) schilfering en keratose, (perifolliculair) livide verkleuring/erytheem en verlengde lineaire, vaak concentrisch gelegen bloedvaten rondom de follikel.

Bij trichoscopie van een inactieve LPP staan tekenen van fibrose op de voorgrond: irregulaire grote witte dots, witte gebieden, melkrode gebieden en *tufting* (5-7 haren). In tabel 3 staan de trichoscopische kenmerken van actieve en inactieve LPP vermeld.

Folliculitis devalcans

FD komt hoofdzakelijk voor op de vertex en occipitaal.

Bij trichoscopie is het centrale kenmerk *tufting*, waarbij er per follikelopening vijf tot twintig haren uitsteken. De *tufts* ontstaan door clustering van aanliggende folliculaire units door fibrose en retentie van telogene haren in de follikels. In de actieve fase wordt de ziekte gekenmerkt door gele folliculaire pustels, gele tubulaire schilfering, hemorragische crustae, *tufting* met meer dan vijf haren per follikelopening en perifolliculaire keratose in 'starburst patroon' (tabel 4). In een laat stadium ontbreken de haren, verdwijnen de follikels en is de hoofdhuid wit eventueel in combinatie met rode gebieden. In tabel 5 zijn tot slot van de top 10 meest voorkomende haarziekten met haaruitval waarvoor de dermatoloog wordt geconsulteerd, de trichoscopische kenmerken weergegeven.

Tabel 3. Trichoscopisch beeld bij lichen planopilaris, ingedeeld naar ziekteactiviteit.

Actieve LPP		Inactieve LPP	
Perifolliculaire (tubulaire) schilfering		Irregulaire, grote, witte dots	
Tubulaire omhulsels/keratose		Witte gebieden	
Verlengde lineaire bloedvaatjes		Melkrode gebieden	
Lividerode gebieden		<i>Tufting</i>	

Tabel 4. Trichoscopische kenmerken van actieve folliculitis decalvans.

Actieve FD			
Gele folliculaire pustels		Starburst hyperkeratose	
Gele (tubulaire) schilfering		<i>Tufting</i>	

LITERATUUR

Rudnicka L. *Atlas of Trichoscopy*. London: Springer, 2012.

Tabel 5. Trichoscopische kenmerken van de top 10 oorzaken van haaruitval waarvoor de dermatoloog wordt geconsulteerd.

Haarziekte	Trichoscopische kenmerken
Alopecia androgenetica	• Miniaturisering: lonely hairs, dunne haren, vellus haren, gele dots
Alopecia areata	• zwarte dots • uitroeptekenharen • afgebroken haren
Cutane discoïde lupus erythematosus	• keratine plugs: grote gele dots • dikke arborizing vessels • gedissimineerde hyperpigmentatie • rode dots en blauw-grijze dots
Dissecting cellulitis	• perifolliculaire gele structuurloze gebieden • gele 3D dots met of zonder haar (residu) • "icepick" kraters met haartufts (5-8 haren)
Frontal fibrosing alopecia	<i>Scalp frontaal</i> • afwezigheid van folliculaire openingen • homogene ivoorkeurige achtergrond • minimale perifolliculaire schilfering en erytheem • lonely hairs nabij de haargrens • perifolliculaire bruin tot bruin-livide gebieden (bij donkere huidtypen) <i>Wenkbrauwen</i> • multiële regulair gedistribueerde rode, grijze, of grijs-bruine dots
Lichen planopilaris	• Inflammatie met perifolliculaire (tubulaire) schilfering/keratose en erytheem • Fibrose met witte gebieden/dots en tufting (5-7 haren)
Seborrhoisch eczeem	Karakteristiek: • gele squamæ • multiële fijne arborizing vessels
Telogeën effluvium	Gehele scalp: • lonely hairs • lege follikels • gele dots • hergroeiende rechtopstaande haren • ontbreken van typische kenmerken van andere haarziekten NB: trichoscopie is niet diagnostisch. Diagnose wordt vooral o.b.v. anamnese gesteld evt. aangevuld met haarwortelstatus en/ of biopsie
Tinea capitis	Karakteristiek: • komma haren • kurkentrekker haren
Trichotillomanie	• gebieden met verminderde haarimplant • afgebroken haren van verschillende lengte • korte haren met trichoptilosis (gespleten uiteinden) • irregulaire korte, gekrulde haren • hergroeiende rechtopstaande haren • zwarte dots

SAMENVATTING

Trichoscopie is de beoordeling van scalp en haar bij haarziekten met een dermatoscoop. Wanneer men de dermatoscoop als diagnosticum bij haarziekten leert te gebruiken, zal de diagnostische accuratesse toenemen en ander aanvullend onderzoek afnemen. Trichoscopie kan bovendien worden gebruikt om de ziekteactiviteit te bepalen en het effect van therapie te monitoren.

TREFWOORDEN

trichoscopie – alopecia areata – alopecia androgenetica – lichen planopilaris – folliculitis decalvans

SUMMARY

Trichoscopy is the investigation of scalp and hair with a dermascope for hair diseases. If one learns how to perform trichoscopy, the diagnostic accuracy will increase, while other investigations will decrease. Trichoscopy can also be helpful to determine disease activity and monitor the effect of therapy.

KEYWORDS

trichoscopy – alopecia areata – androgenic alopecia – lichen planopilaris – folliculitis decalvans

Gemelde (financiële) belangenverstengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Geriatrische dermato-oncologie

Handvatten voor een adequate behandelafweging

S.F.K. Lubeek

Zoals u waarschijnlijk zelf merkt, neemt het aantal ouderen in onze spreekkamers toe. Een aanzienlijk deel van deze ouderen komt bij de dermatoloog in verband met een laagrisicohuidmaligniteit, waarbij vaak geen of nauwelijks klachten bestaan op het moment van presentatie. [1-3] In het kader is een voorbeeldcasus weergegeven, zoals u ongetwijfeld zelf ook regelmatig tegenkomt en in de toekomst waarschijnlijk nog vaker gaat tegenkomen.

Een voorbeeldcasus:

Mevrouw. Jansen is een 94-jarige dame met dementie die door een specialist ouderengeneeskunde (verpleeghuisarts) verwezen wordt naar uw spreekuur in verband met een plek op haar linkerneusvleugel. Het is niet helemaal duidelijk hoelang de plek aanwezig is en tot op heden vond geen behandeling plaats. Behalve een enkele keer spontaan bloedverlies geeft zij verder geen klachten aan. Wel is de omgeving van patiënte opgevallen dat ze veelvuldig bezig is met het aanbrengen van make-up op de plek. Ondanks haar gevorderde dementie heeft mevrouw Jansen een relatief stabiele gezondheid. Behoudens een medicamenteus goed gereguleerde hypertensie en een milde decompensatio cordis, vergaat het haar somatisch gezien redelijk goed. In verband met haar dementie is zij twee jaar geleden in een verpleeghuis komen wonen. Haar echtgenoot is afgelopen jaar overleden en zij heeft twee zonen en vijf kleinkinderen, die aan de andere kant van het land wonen. Sinds haar verhuizing naar het verpleeghuis is haar geheugen langzaam achteruitgegaan en kan zij soms onvoorspelbaar reageren. Meestal is zij rustig en goed te instrueren, maar op sommige dagen kan ze snel geagiteerd zijn. Bij onderzoek ziet u een 5 mm. glazige nodulus op de ala nasi links met sterk vertakkende vaatjes en een kleine hemorragische crust. U denkt aan een nodulair basaalcelcarcinoom, wat u bevestigt met een stansbiopsie. De uitslag, prognose en behandeloverwegingen bespreekt u met patiënte in het bijzijn van één van haar zonen. Samen denkt u na over waar patiënte het meest mee zal zijn geholpen. De zoon van patiënte vraagt zich af of het wel nodig is om te behandelen, want "mijn moeder heeft er eigenlijk maar weinig last van en is al zo op leeftijd". U vindt dit enerzijds goed invoelbaar, maar herinnert u maar al te goed die vergelijkbare casus waar doorgroei van een vergelijkbare tumor, bij een patiënt die langer leefde dan aanvankelijk gedacht, uiteindelijk tot aanzienlijke weefseldestructie en veel klachten heeft geleid. Wat is nu wijsheid..?

Het kan soms best een uitdaging zijn om in een dergelijke casus samen met de patiënt en zijn/haar naasten tot een gedegen en weloverwogen behandelbesluit te komen. Een aantal steeds vaker terugkerende discussiepunten zijn: waar helpen we een kwetsbare oudere patiënt met huidkanker het meest mee? Welke factoren in onze beleidsbepaling zijn relevant om mee te nemen? En, is behandeling wel altijd noodzakelijk? [4-6] Helaas bieden gegevens uit eerder onderzoek en richtlijnen ons hier maar een beperkte ondersteuning bij. [3,7] In dit artikel wordt in meer detail stilgestaan bij deze discussiepunten en worden er handvatten gepresenteerd om u in dit besluitvormingsproces te ondersteunen.

HET TIME TO BENEFIT-PRINCIPE

Een algemeen principe dat als kapstok kan dienen om een besluitvormingsproces aan op te hangen is het *time to benefit*-

principe. Dit principe kan gedefinieert worden als: de tijd tussen het moment van een interventie en het moment dat een voor de patiënt relevante verbetering in gezondheid en/of welzijn duidelijk wordt (ofwel: hoeveel tijd is er voor nodig om de patiënt te laten profiteren van een interventie?). [8] Oorspronkelijk is dit principe afkomstig uit de preventieve geneeskunde, zoals bij het gebruik van statines of het screenen op borst- en coloncarcinoom. Echter, dit principe kan ook een zinvolle bijdrage leveren bij laagrisicohuidmaligniteiten. Een aantal essentiële vragen die ten grondslag liggen aan het toepassen van dit principe zijn: (1) wat is het natuurlijk beloop van een aandoening zonder de desbetreffende interventie, (2) wat is de levensverwachting van een patiënt, (3) wat 'kost' een interventie de patiënt en wanneer treden de 'kosten' op (denk hierbij aan ervaren belasting, bijwerkingen enzovoorts), (4) wat levert een interventie de patiënt wanneer op.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen en Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk

FACTOREN VAN BELANG BIJ EEN BEHANDELAFWEGING

Om een gedegen behandelafweging te maken, die resulteert in de meest optimale uitkomst voor een individuele patiënt, is het in kaart brengen en meewegen van verschillende factoren van belang. Globaal zijn deze factoren op te delen in vier groepen, gekenmerkt door een zeker mate van overlap (tabel 1).

Tabel 1. Verschillende groepen factoren van belang bij een behandelafweging (met voorbeelden).

Tumorkarakteristieken	Onder andere het histopathologische type, lokalisatie, omvang, eerdere behandeling, klacht en te verwachte natuurlijk beloop / prognose
Patiëntkarakteristieken	Onder andere de hulpvraag, voorkeuren en belangrijke waarden of levensdoelen, leeftijd, resterende levensverwachting, comorbiditeit, functionele status, cognitieve status/wilsbekwaamheid, kwetsbaarheids-status en belastbaarheid, sociaal netwerk en compliance.
Behandelkarakteristieken	Onder andere effectiviteit (in relatie tot behandelgoal en op welke termijn), bijwerkingen, complicatierisico, beschikbaarheid/reisafstand, belasting, aantal ziekenhuisbezoeken nodig, duur van de behandeling en , benodigde nazorg.
Overige factoren	Onder andere ervaring/verwachting/ voorkeur behandelaar, mening van naasten en/of andere zorgverleners en wens tot nazorg/nacontroles in de eerste lijn.

Afhankelijk van de specifieke situatie van een patiënt zal er meer of minder gewicht toegekend worden aan deze verschillende factoren. Bij een aantal factoren kunnen we varen op gegevens uit de literatuur (met name ten aanzien van tumorkarakteristieken). Echter, over veel factoren is ook weinig of geen kennis vanuit de literatuur bekend en zijn we voor een belangrijk deel aangewezen op eigen ervaring en intuïtie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat er in de dermatologie veel minder invloed wordt gezien van patiëntkarakteristieken (onder andere resterende levensverwachting) op het ingezette beleid dan veelal verwacht, en dat beleidsbepaling vooral gebaseerd lijkt te worden op tumor- en behandelkarakteristieken. [9-12] Een aantal van de genoemde factoren zullen in meer detail toegelicht worden.

LEVENSVERWACHTING: MEER DAN LEEFTIJD ALLEEN

Hoewel leeftijd een belangrijke factor is gerelateerd aan (resterende) levensverwachting, is het belangrijk om te realiseren dat er belangrijke andere beïnvloedende factoren zijn (onder andere multimorbiditeit, functionele status en kwetsbaarheid) en dat indeling van mensen op basis van leeftijd alleen leidt tot een aanzienlijke heterogeniteit met betrekking tot deze andere variabelen. Het valt dan ook aan te bevelen om behandelafwegingen en aannames gebaseerd op leeftijd alleen zo veel mogelijk te vermijden. Er zijn verscheidene instrumenten om de (resterende) levensverwachting van een individuele patiënt in te schatten. Hoewel deze instrumenten hun beperkingen hebben (onder andere op het gebied van generaliseerbaarheid) zouden ze mogelijk zinvol kunnen zijn

voor onze dermatologisch-oncologische praktijk. [13-17] Helaas bestaat er momenteel binnen de dermatologie maar weinig ervaring met deze instrumenten en is meer onderzoek naar de betrouwbaarheid en toepasbaarheid binnen ons vakgebied welkom. [18]

‘KWETSBAARHEID’ (FRAILTY) ALS APARTE ENTITEIT

Frailty wordt meestal gedefinieerd als een staat van kwetsbaarheid veroorzaakt door een afname in functionele reservecapaciteit door achteruitgang van verschillende fysiologische systemen in het lichaam. Dit kan resulteren in een dispropor-tionele achteruitgang in gezondheid bij relatief kleine stressoren. Hoewel er een duidelijke relatie is tussen leeftijd, multimorbiditeit en frailty, wordt frailty door de meeste experts beschouwd als een aparte entiteit. De aanwezigheid van frailty bij een patiënt blijkt een belangrijke voorspeller voor een verhoogd risico op negatieve gezondheidsuitkomsten zoals functionele afhankelijkheid, complicaties en overlijden. [19] Frailty kan in kaart gebracht worden door een *comprehensive geriatric assessment* of hiervan afgeleide (meer beknopte) vragenlijsten zoals de *Geriatric-8* (G8) of *Vulnerable Elders Survey-13* (VES-13). [20] Het zou mogelijk zinvol kunnen zijn om frailty in kaart te brengen en mee te nemen in een behandelafweging omtrent een laagrisicohuidmaligniteit. Echter, momenteel is onduidelijk hoe dit op de meest betrouwbare en efficiënte manier te doen in de dermatologisch-oncologische praktijk, welke consequenties dit precies heeft en welke patiënten hier baat bij hebben. Nader onderzoek hiernaar is wenselijk en wordt momenteel vanuit een multidisciplinaire internationale werkgroep geïnitieerd, in nauwe samenwerking met de International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

GEZAMENLIJK SELECTIE VAN BEHANDELDOELEN

Binnen de dermatologisch-oncologie zijn verschillende behandel-doelen mogelijk. Soms leidt de keuze van verschillende behandel-doelen tot dezelfde interventie, maar soms kunnen verschillende behandel-doelen ook verschillende interventie-keuzes tot gevolg hebben. Over het algemeen is het meest gehoorde behandelgoal curatie, maar voorbeelden van andere behandel-doelen die soms een hogere prioriteit krijgen van een patiënt, diens naasten en/of behandel-aars zijn het voorkomen van functieverlies, een optimale cosmetische uitkomst, klachtenpreventie of -verlichting en het verbeteren van het algehele welzijn. Van oudsher ligt de focus binnen de geneeskunde grotendeels op curatieve zorg en zijn veel onderzoeken en richtlijnen hier tevens op gericht. [7,21,22] Daarnaast komt het regelmatig voor dat de behandel-doelen van een patiënt, arts en/of andere betrokkene niet overeenkomen en hebben wij als behandel-aars regelmatig de neiging om bepaalde aannames te doen over behandel-doelen bij kwetsbare ouderen, zonder deze voldoende te toetsen bij de patiënt. [21,22] Daarom is het belangrijk om voldoende aandacht te besteden aan het selecteren van een behandelgoal (of meerdere behandel-doelen) samen met de patiënt en/of diens vertegenwoordiger.

Deze gezamenlijke selectie van een behandelgoal is een belangrijk onderdeel binnen gezamenlijke besluitvorming (ofwel gedeelde besluitvorming; *shared decision making*).

Gezamenlijke besluitvorming laat zich het best omschrijven als een proces waarin een patiënt (en/of diens vertegenwoordiger) op een gestructureerde wijze ondersteund wordt door de behandelaar(s) bij het maken van keuzes omtrent de gezondheid. Uit onderzoek is gebleken dat deze gestructureerde aanpak, die dwingt tot het stilstaan bij de behoeften van de individuele patiënt, een bijdrage kan leveren in het maken van een weloverwogen behandelbeslissing en een hogere patiënttevredenheid. Tot op zekere hoogte zal ieder reeds in meer of mindere mate gezamenlijke besluitvorming toepassen in de dagelijkse praktijk, echter uit eerder onderzoek is ook gebleken dat behandelaars de neiging hebben zichzelf hierin te overschatten. [23-25]

Gezamenlijke besluitvorming is in het bijzonder van belang bij zogeheten voorkeursgevoelige beslissingen: beslissingen waarbij meerdere mogelijkheden medisch gezien passend of acceptabel zijn en het proces en/of de uitkomsten per persoon verschillend gewaardeerd kunnen worden, wat zeker ook binnen de dermato-oncologie het geval kan zijn. In het meest geaccepteerde en toegepaste model voor gezamenlijke besluitvorming worden drie fases onderscheiden (tabel 2). [23] Afhankelijk van de situatie kan het soms zinvol zijn om de verschillende fases over meer dan één gesprek te verspreiden. Er zijn in de literatuur verschillende varianten en aanpassingen beschreven op dit model, afhankelijk van de situatie en/of populatie waarin ze worden toegepast. Tevens zijn er diverse (generieke) keuzehulpjes beschikbaar, die kunnen helpen bij gezamenlijke besluitvorming. [23,24,26-28] Momenteel wordt binnen een landelijke multidisciplinaire klankbordgroep Behandelbeperkingen een overzicht samengesteld van de reeds beschikbare keuzehulpjes. Daarnaast loopt er momenteel het project *Shared decision making* bij kwetsbare ouderen met basaalcelcarcinoom in het Radboudumc, waarbij er een verdere uitwerking zal plaatsvinden van het concept gezamenlijke besluitvorming binnen de dermato-oncologische praktijk (inclusief ontwikkeling van een keuzehulp).

Tabel 2. De drie fases in het meest geaccepteerde en toegepaste model voor gezamenlijke besluitvorming. [23]

Keuzefase	Er wordt besproken dat er meerdere mogelijkheden zijn en dat de patiënt hierin een keuze kan maken, samen wordt een behandelgoal (of meerdere behandelgoals) geselecteerd.
Optiefase	De verschillende opties, met het oog op het geselecteerde behandelgoal (of meerdere behandelgoals), worden door de behandelaar besproken, inclusief de eventuele voor- en nadelen. Probeer informatie op maat aan te bieden, toegespitst op de specifieke situatie. Biedt voldoende ruimte voor vragen en toets of hetgeen besproken is voldoende begrepen wordt. Vergeet hierbij eventuele audiovisuele beperkingen niet.
Besluitvormingsfase	Er wordt nagegaan of de patiënt (of vertegenwoordiger) klaar is om een besluit te nemen. Is dit niet het geval, dan wordt teruggegaan naar de vorige fase. Als de patiënt of diens vertegenwoordiger wil dat u als behandelaar de keuze maakt, benoem dit dan expliciet en probeer aan te sluiten bij het eerder geselecteerde behandelgoal.

WILSBEKWAAMHEID EN JURIDISCHE VOORWAARDEN

Een belangrijk aspect om bij elke patiënt, maar in het bijzonder bij de kwetsbare oudere patiënt, rekening mee te houden is eventuele wilsonbekwaamheid. Het is goed om hier, ook als dermatoloog, voldoende achtergrondkennis over te hebben en te weten hoe de juridische uitgangspunten hierbij zijn. De algemeen geaccepteerde en gehanteerde definitie van een wilsonbekwame patiënt, die zo ook in de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) gedefinieerd staat, is: "Patiënten die niet in staat kunnen worden geacht tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake van een beslissing of situatie die aan de orde is." Hierbij is het uitgangspunt dat een patiënt als wilsonbekwaam moet worden beschouwd, tot het tegendeel is vast komen te staan en wordt iemand als volledig wilsonbekwaam ter zake beschouwd als hij of zij in staat is tot het volgende: (1) kenbaar maken van een keuze, (2) begrijpen van relevante informatie, (3) beseffen en waarderen van de betekenis van de informatie voor de eigen situatie, en (4) logisch redeneren en betrekken van de informatie in het overwegen van behandelopties. [29] Als behandelend arts dien je een beslissing te nemen over of een patiënt als wilsonbekwaam te beschouwen is voor de desbetreffende situatie. Het is hierbij goed om te realiseren dat wilsonbekwaamheid een juridische status is die per situatie/beslismoment kan verschillen. Als een patiënt wilsonbekwaam wordt geacht dan moet een vertegenwoordiger toestemming geven voor een voorgesteld onderzoek of behandeling. Bij een wilsonbekwame meerderjarige patiënt is in de WGBO een hiërarchie aangegeven met betrekking tot het vertegenwoordigerschap (tabel 3).

Tabel 3: hiërarchie in wettelijk vertegenwoordigerschap bij een wilsonbekwame meerderjarige patiënt conform de WGBO.

- (1) Een door de rechter benoemde curator of mentor, indien er geen sprake is van mentorschap of curatorschap door;
- (2) Een schriftelijk door de patiënt gemachtigde, indien een zodanige persoon ontbreekt of niet optreedt dan worden de verplichtingen nagekomen door;
- (3) De echtgenoot, geregistreerd partner of andere levensgezel, als ook een zodanige persoon ontbreekt of niet wenst op te treden dan door;
- (4) Een ouder, kind, broer of zus van de patiënt, tenzij deze persoon dat niet wenst.

Het zal niet altijd eenvoudig zijn om het bovengenoemde in de dagelijkse dermatologische praktijk op de juiste manier toe te passen. Immers kan zich de situatie voordoen waar er bijvoorbeeld onvoldoende duidelijkheid bestaat over of een patiënt als wilsonbekwaam beschouwd kan worden, is er relatief weinig tijd om hierbij stil te staan, of wordt een meegekomen familielid betrokken in de besluitvorming (hoewel waarschijnlijk niet altijd wordt nagegaan of dit ook de aangewezen wettelijk vertegenwoordiger zou moeten zijn). In dergelijke gevallen is het verstandig om het laagdrempelig te overleggen met een naaste en/of eerstelijnsverwijzer. Te snel formeel de wilsonbekwaamheid toetsen, kan echter ook het nadeel hebben dat de patiënt snel buitenspel wordt gezet, terwijl deze toch verbaal of non-verbaal heel duidelijke signalen kan afgeven.

Het vraagt goed luisteren, afwegen van belangen en klinische ervaring om hier het goede evenwicht in te bewaren. Ook kan het in sommige gevallen te overwegen zijn om bij persisterende twijfel een psychiater/geriater te consulteren. Tot slot is het belangrijk om duidelijk vast te leggen met wie en waarover u contact heeft gehad in het proces van behandelafwegingen (vermeldt in het geval van een vertegenwoordiger bijvoorbeeld altijd de naam en relatie tot de patiënt in het dossier).

Afzien van interventie

De laatste jaren is er in toenemende mate aandacht voor het weloverwegen afzien van interventie bij diverse soorten maligniteiten (onder andere prostaat, borst, schildklier en hematologisch). [30,31] Op een dergelijk moment kan voor twee vervolgstategieën worden gekozen, de zogeheten *active surveillance* (actieve bewaking) of *watchful waiting* (waakzaam wachten). *Active surveillance* wordt omschreven als geprotocolleerde periodieke controle op ziekteprogressie en het aanbieden van (in opzet curatieve) behandeling bij een bepaalde mate van progressie (bij prostaatacarcinoom bijvoorbeeld op basis van de PSA-waarde). Met *watchful waiting* wordt meestal in beginsel afgezien van curatieve behandeling en op basis van eventuele symptomen een beleidsaanpassing gedaan. Ook op het gebied van laagrisicohuidmaligniteiten zijn er situaties waarbij weloverwogen afzien van interventie een overweging kan zijn en te kiezen voor één van de genoemde strategieën. [30] In dergelijke gevallen lijkt het raadzaam om wel een goede follow-up na te streven zodat het beloop vervolgd kan worden en er laagdrempelig de mogelijkheid bestaat tot aanvullende overweging en herziening van

Tabel 4. Handvatten voor het maken van adequate behandelafwegingen bij kwetsbare ouderen.

Denk in potentiële scenario's en probeer hierbij het time to benefit-principe te gebruiken.

Betrek alle relevante factoren en probeer redeneringen gebaseerd op leeftijd alleen te voorkomen.

Verhelder de hulpvraag van de patiënt en diens naasten, ga na wat belangrijke waarden voor de patiënt zijn en selecteer samen een behandelplan (of meerdere behandelplannen).

Probeer invullen voor de patiënt te voorkomen.

Biedt de patiënt en/of diens vertegenwoordiger informatie op maat aan, toegespitst op de specifieke situatie. Biedt voldoende ruimte tot het stellen van vragen en toets of hetgeen besproken is voldoende begrepen wordt. Vergeet hierbij eventuele audiovisuele beperkingen niet.

Schep voldoende ruimte om over behandelmogelijkheden na te kunnen denken, plan eventueel een extra (telefonisch) vervolgsamenkomst in.

Ben je bewust van eventuele wilsonbekwaamheid en de gevolgen die dit heeft (inclusief juridisch).

Betrek laagdrempelig een eerstelijnsverwijzer en/of andere generalist (bijvoorbeeld geriater) bij twijfel.

Realiseert u zich dat het vertegenwoordigerschap bij wilsonbekwame meerderjarigen bij wet geregeld is en dat er ten aanzien van welke persoon deze rol vervult een wettelijke hiërarchie bestaat.

Bij afzien van interventie kan periodieke controle van meerwaarde zijn en dient de rol van de dermatoloog niet onderschat te worden.

het gevoerde beleid waar gewenst. Hierin kan zeker ook een eerstelijnsgeneralist een rol spelen, echter de rol van een dermatoloog moet in deze begeleiding ook niet onderschat worden.

Conclusie

Samenvattend kan het best lastig zijn om bij kwetsbare ouderen met laagrisicohuidmaligniteiten een gedegen en weloverwogen behandelbesluit te nemen, waarbij er een optimale balans tussen onder- en overbehandeling wordt gevonden en voldoende aandacht voor de hulpvraag, waarden en behandelplannen van de patiënt bestaat. In dit artikel worden een aantal handvatten geboden om hierbij ondersteuning te bieden (samengevat in tabel 4).

Met dank aan prof. dr. M.G.M. Olde Rikkert (hoogleraar geriatrie, Radboudumc Nijmegen) en mw. mr. K.J. de Wolf (ziekenhuisjurist, Radboudumc Nijmegen) voor het kritisch beoordelen van dit artikel.

Literatuur

- Askari SK, Schram SE, Wenner RA, et al. Evaluation of prospectively collected presenting signs/symptoms of biopsy-proven melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and seborrheic keratosis in an elderly male population. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):739-47.
- Blume-Peytavi U, Kottner J, Sterry W, et al. Age-associated skin conditions and diseases: Current perspectives and future options. *Gerontologist* 2016;56 Suppl 2:S230-42.
- Lubeek SF, van Vugt LJ, Aben KK, van de Kerkhof PC, Gerritsen MP. The epidemiology and clinicopathological features of basal cell carcinoma in patients 80 years and older: A systematic review. *JAMA Dermatol* 2017;153(1):71-8.
- Linos E, Schroeder SA, Chren MM. Potential overdiagnosis of basal cell carcinoma in older patients with limited life expectancy. *JAMA* 2014;312(10):997-8.
- Hafner K, Palmer G. Skin cancers rise, along with questionable treatments. *NY Times*, 20-11-2017. Via: <https://www.nytimes.com/2017/11/20/health/dermatology-skin-cancer.html>.
- Reerink A. Die dermatoloog en longarts zijn niet wijs. *NRC*, 08-10-2011. Via: <https://www.nrc.nl/nieuws/2011/10/08/die-dermatoloog-en-longarts-zijn-niet-wijs-12039061-a611241>.
- Lubeek SF, Borgonjen RJ, van Vugt LJ, Olde Rikkert MG, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Improving the applicability of guidelines on nonmelanoma skin cancer in frail older adults: a multidisciplinary expert consensus and systematic review of current guidelines. *Br J Dermatol* 2016;175(5):1003-10.
- Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013;310(24):2609.
- Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Landefeld CS, Chren MM. Treatment of nonfatal conditions at the end of life: nonmelanoma skin cancer. *JAMA Intern Med* 2013;173(11):1006-12.
- Linos E, Chren MM, Stijacic Cenzer I, Covinsky KE. Skin cancer in U.S. elderly adults: Does life expectancy play a role in treatment decisions? *J Am Geriatr Soc* 2016;64(8):1610-5.
- Lubeek SF, Michielsens CAJ, Borgonjen RJ, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PC, Gerritsen MP. Impact of high age and comorbidity on management decisions and adherence to guidelines in patients with keratinocyte skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2017;97(7):825-9.
- Waalboer-Spuij R, Hollestein LM, van de Poll-Franse LV, Nijsten TEC.

Histological diagnosis of basal cell carcinoma is not associated with life expectancy in elderly Dutch people: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017;177(4):e88-e9.

13. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA* 2012;307(2):182-92.
14. Yurkovich M, Avina-Zubieta JA, Thomas J, Gorenchtein M, Lacaille D. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J Clin Epidemiol* 2015;68(1):3-14.
15. Cho H, Klabunde CN, Yabroff KR, et al. Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. *Ann Intern Med* 2013;159(10): 667-76.
16. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, Droz JP. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol* 2009;10(1): 80-7.
17. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thume E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;67:130-8.
18. Connolly KL, Jeong JM, Barker CA, Hernandez M, Lee EH. A systematic review of comorbidity indices used in the nonmelanoma skin cancer population. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):344-6.e2.
19. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
20. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e437-44.
21. Akishita M, Ishii S, Kojima T, et al. Priorities of health care outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(7):479-84.
22. Puts MT, Tapscott B, Fitch M, et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):197-215.
23. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27:1361-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Een gedegen en weloverwogen behandelbesluit nemen bij kwetsbare ouderen met laagrisicohuidmaligniteiten kan in de praktijk best een uitdaging zijn. Een optimale balans tussen onder- en overbehandeling met voldoende aandacht voor de hulpvraag, waarden en behandeldoelen van de patiënt dienen hierbij nagestreefd te worden. In dit artikel worden een aantal handvatten geboden om behandelaars ondersteuning te bieden bij deze behandelafwegingen.

TREFWOORDEN

huidkanker – kwetsbare ouderen – geriatrische dermatologie – behandelafweging – gezamenlijke besluitvorming

SUMMARY

Making a thorough and well-considered treatment decision in frail older adults with low-risk skin malignancies can be challenging in daily practice. Balancing the risk for both under- and overtreatment while paying proper attention for the patient's demand, values and treatment goals should be pursued. This article provides an overview to support clinicians in the decision-making process.

KEYWORDS

skin cancer – frail older adults – geriatric dermatology – treatment consideration – shared decision making

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Satish Lubeek

E-mail: Satish.Lubeek@radboudumc.nl



Ingenolmebutaat bij actinische keratosen

M.H.E. Jansen^{1,2}, J.P.H.M. Kessels^{2,3}, P.J. Nelemans⁴, B.A. Essers⁵, N.W.J. Kelleners-Smeets^{2,6}, K. Mosterd^{2,6}

Topicaal ingenol mebutaat versus 5% 5-fluorouracil versus 5% imiquimod versus photodynamische therapie als behandeling van actinische keratosen: een multicentre gerandomiseerde kosteneffectiviteitsstudie: het protocol van de AKTI-studie.

SAMENVATTING

Tot op heden is er geen consensus over de behandeling van actinische keratose (AK). In de huidige nationale en internationale richtlijnen wordt geen therapie van eerste keus aangegeven. Om te bepalen welke behandeling het meest effectief is in termen van laesiereductie, kosten en patiënttevredenheid, wordt momenteel een prospectief gerandomiseerd multicenter onderzoek uitgevoerd. Hierbij wordt behandeling met 0,015% ingenol mebutate gel, 5% 5-fluorouracil crème, 5% imiquimod crème en fotodynamische therapie bij de behandeling van AK in het hoofd-halsgebied met elkaar vergeleken. Patiënten ouder dan 18 jaar, met Fitzpatrickhuidtype I-IV, met 5 AK's Olsenklasse I-III, binnen een gebied van minimaal 25 cm² en maximaal 100 cm², werden geïnccludeerd. In totaal werden er 624 patiënten geïnccludeerd op de afdelingen Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum Heerlen en VieCuri Medisch Centrum Venlo. De primaire uitkomstmaat is behandelingsucces 12 maanden na het einde van de behandeling. Behandelingsucces is gedefinieerd als de proportie patiënten met ≥ 75% reductie van het aantal AK's ten opzichte van baseline. Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere het behandelingsucces 3 maanden na het einde van de behandeling, bijwerkingen, cosmetisch resultaat, patiënttevredenheid, therapietrouw en kosteneffectiviteit. Tijdens de Dermatologedagen zullen de resultaten van het behandelingsucces na drie maanden worden gepresenteerd.

TREFWOORDEN

actinische keratose – behandeling – ingenol mebutate – 5-fluorouracil – imiquimod – fotodynamische therapie

SUMMARY

To date, there is no consensus on the treatment of actinic keratosis (AK). Current national and international guidelines state no clear recommendations for the best choice of therapy. To determine the most effective treatment in terms of lesion reduction, costs and patient satisfaction topical treatment with 0.015% ingenol mebutate gel, 5% 5-fluorouracil cream, 5% imiquimod cream and photodynamic therapy were compared in a prospective randomized controlled multi-centre study. Patients older than 18 years with a Fitzpatrick skintype I-IV, with 5 AK's Olsen class I-III in an area of minimal 25 cm² and maximal 100 cm², localized in the head, - and neck area were included in the study. In total 624 were included in the Dermatology departments of the Maastricht University Medical Centre, Catharina hospital Eindhoven, Zuyderland Medical Centre Heerlen and VieCuri Medical Centre Venlo. Primary outcome measure is treatment success, defined as the proportion of participants with ≥75% reduction of the number of AK lesions in the treatment area at 12 months post final treatment compared to baseline. Secondary outcome is treatment success at 3 months post final treatment, cost-effectiveness, side effects, patient satisfaction, cosmetic outcome and treatment compliance.

KEYWORDS

actinic keratosis – treatment – ingenol mebutate – 5-fluorouracil – imiquimod – photodynamic therapy

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Deze studie wordt gefinancierd door een subsidie van ZonMW, goed gebruik geneesmiddelen programma (80-83600-98-3054)

Het volledige artikel is eerder gepubliceerd in het *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;27:554-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl

¹ Arts-onderzoeker dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

² GROW - School for Oncology and Developmental Biology, MUMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

⁴ Epidemioloog, afdeling Epidemiologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

⁵ Senior researcher, Klinische Epidemiologie en Medical Technology Assessment (KEMTA), MUMC+, Maastricht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht



Beeldtechnologie ondersteunt de arts

Niet-invasieve diagnostiek van huidtumoren

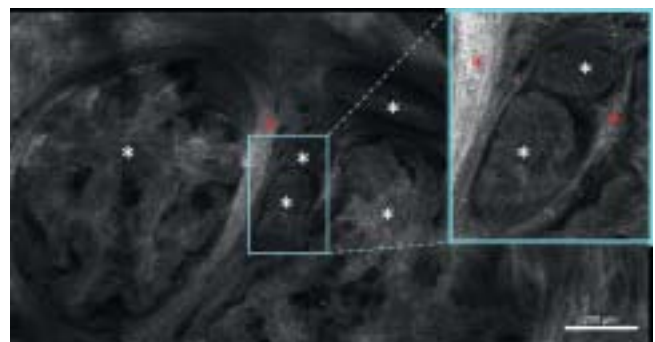
M. Peppelman¹, P.E.J. van Erp², M.J.P. Gerritsen³

Inzet van medische technologie in de gezondheidszorg neemt met de dag toe, zo ook binnen het dermatologisch vakgebied. Nieuwe technologieën kunnen het mogelijk maken zorgprocessen efficiënter in te richten. Met name op het gebied van huidkanker, een omvangrijk en nog steeds groeiend gezondheidsprobleem, kan dit van grote waarde zijn. [1-3]

De gouden standaard voor aanvullende diagnostiek is het pathologisch onderzoek van een huidbiopt. Helaas heeft de huidige gouden standaard ook zijn beperkingen, aangezien er een behoorlijke kans is op een sampling error, [4] en het een procedure betreft die patiëntonvriendelijk is gezien het invasieve karakter en de wachttijd voor de uitslag.

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van de huid, die als alternatief voor het huidbiopt zouden kunnen dienen. In vivo reflectie confocale microscopie (RCM) is een van deze technieken die na vele jaren van onderzoek dicht bij implementatie in de dagelijkse klinische praktijk staat. Met RCM is het mogelijk om de epidermis en superficiële dermis te evalueren met een resolutie die vergelijkbaar is met conventionele histologie. Het is gebleken dat deze techniek gebruikt kan worden om melanoma en niet-melanoma huidkanker en de voorloper actinische keratose te diagnosticeren. [5-8] Ter illustratie is in figuur 1 een RCM-beeld weergegeven van een micronodulair basaalcelcarcinoom. Daarnaast is RCM uitermate geschikt voor het bepalen van een biopthlocatie [9] en monitoring van therapie van zowel huidkanker als inflammatoire dermatosen. [10-12]

Op het gebied van diagnostiek van melanocytaire laesies is in Italië reeds de kosteneffectiviteit van RCM op dit gebied aangetoond. [13] Tevens was de uitkomst van deze studie dat het systematisch inzetten van RCM het aantal excisies van benigne laesies drastisch reduceert. Momenteel loopt in Nederland een gerandomiseerde, multicenter studie om (kosten)effectiviteit van RCM voor de diagnose van het basaalcelcarcinoom te bepalen. [14] Dit soort studies is noodzakelijk om daadwerkelijke implementatie in de dagelijkse patiëntenzorg te kunnen realiseren. Vervolgens dient de verrichting te worden opgenomen in de vergoedingslijst van Nederlandse zorgverzekeraars. In de VS is dit onlangs gerealiseerd. [15]



Figuur 1. RCM-beeld van een micronodulair basaalcelcarcinoom. Het witte sterretje duidt de nesten van basaloïde cellen in de dermis aan. Deze tumornesten variëren in vorm en grootte, wat karakteriserend is voor een micronodulair basaalcelcarcinoom. Aan de randen van de tumornesten is perifere randpalissadering zichtbaar. De zwartrand rondom de tumornesten representeert wat vanuit de pathologie als retractorartefact wordt aangeduid. Tevens zijn er fibrosebundels waar te nemen (rode sterretje).

Een andere interessante ontwikkeling binnen de confocale microscopie is de beschikbaarheid van ex vivo fluorescentie RCM. Met deze technologie is het mogelijk om vers weefsel (excisiepreparaat/biopt) direct microscopisch te bekijken, zonder dat er cryo- of paraffinecoupes nodig zijn. De resolutie is vergelijkbaar met in vivo RCM. Het weefsel kan additioneel voor de imaging worden gekleurd om contrast en/of cellulaire details te vergroten. [16] In potentie zou deze techniek de pathologische evaluatie van weefsel vele malen efficiënter kunnen maken. Momenteel is het gebruik van ex vivo fluorescentiemicroscopie veelal beschreven voor het preoperatief en intraoperatief detecteren van residuen van geëxcedeerd basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom tijdens Mohs micrografische chirurgie. [17-22] Verdere toepassingen en optimalisatie van kleuringsmethoden om deze techniek bruikbaar te maken voor de dagelijkse dermatologische praktijk dienen te worden onderzocht.

¹ Technische geneeskundige/post-doc, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

² Celbioloog, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

Naast confocale microscopie zijn ook optische coherentie-tomografie (OCT) en multifoton fluorescentiemicroscopie (MFM) interessante ontwikkelingen binnen de huidbeeldvorming.

Conventionele OCT zorgt voor zowel een verticale als en face in vivo weergave van de huid met een laterale resolutie van slechts 7,5-15 μm . Dit is de reden voor de ontwikkeling van high-definition OCT-apparaten met een laterale resolutie van 1-3 μm . Met deze verbeterde resolutie is het helaas nog niet mogelijk om (sub)cellulaire details te onderscheiden. Daar staat tegenover dat de penetratiediepte van OCT veel hoger is vergeleken met RCM en MFM. OCT is al in veel klinische studies gebruikt, waarbij met name het gebruik voor de diagnostiek van het basaalcelcarcinoom is bestudeerd, [23-25] en een verbeterde diagnostische specificiteit werd aangetoond. [26,27] Het gebruik van OCT voor de subtypering van basaalcelcarcinomen en melanocytair leasies is in mindere mate bestudeerd.

MFM is net als RCM en OCT een optische beeldvormende techniek die gebruikmaakt van een laser. De resolutie van deze techniek is vergelijkbaar met conventionele histologie. Cellen en de extracellulaire matrix bevatten verschillende fluorescente moleculen (NADH, typtofaan, keratine, melanine, elastine etc.). Het detecteren van deze autofluorescente componenten in de huid is wat MFM met name onderscheidt van RCM en OCT. Er is reeds een apparaat ontwikkeld dat gebruikt kan worden in de klinische praktijk (MPTflex, Jenlab GmbH). [28] Dit apparaat is in enkele studies gebruikt voor het in vivo detecteren van het basaalcelcarcinoom, maar ook voor het maken van het onderscheid tussen benigne en maligne melanocytair leasies. [29,30] Verder onderzoek zal de toepasbaarheid van deze techniek binnen de dagelijkse dermatologische praktijk moeten aantonen.

Een overzicht met technische specificaties van enkele commercieel verkrijgbare apparaten voor in vivo beeldvorming van de huid die geschikt zijn voor klinisch gebruik is weergegeven in tabel 1.

Gezien het toenemende aantal dermatologische (huidkanker) patiënten, is het noodzaak de zorgprocessen efficiënt in te richten en waar mogelijk gebruik te maken van innovatieve ontwikkelingen. De huid is van buitenaf toegankelijk, waardoor dit orgaan uitermate geschikt is voor het gebruik van beeldvormende technologie. Deze technologie zal in de toekomst een grote rol kunnen vervullen op het gebied van de realisatie van efficiëntere dermatologische zorg.

LITERATUUR

1. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):425-9.
2. Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91(1):24-30.
3. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1971-8.
4. Wolberink EAW, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol* 2013;27(8):985-9.
5. Peppelman M, Nguyen KP, Hoogedoorn L, van Erp PE, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(7):1302-9.
6. Peppelman M, Wolberink EA, Blokx WA, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. *Dermatology* 2013;227(3):255-62.
7. Carrera C, Marghoob AA. Discriminating nevi from melanomas: Clues and pitfalls. *Dermatol Clin* 2016;34(4):395-409.
8. Longo C, Pellacani G. Melanomas. *Dermatol Clin* 2016;34(4):411-9.
9. Peppelman M, Wolberink EA, Koopman RJ, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo reflectance confocal microscopy: A useful tool to select the

Tabel 1. Technische specificaties van enkele commercieel verkrijgbare apparaten voor in vivo beeldvorming van de huid.

	RCM (Vivascope 1500, Mavig*)	RCM (Vivascope 3000, Mavig*)	OCT (VivoSight, USA**)	MFM (MPTflex™, Jenlab***)
Resolutie				
Horizontaal	< 1,25 μm	< 1,25 μm	5 μm	< 0,5 μm
Verticaal	5 μm	5 μm	7,5 μm	2 μm
Penetratiediepte	+/- 250 μm (reticulaire dermis)	+/- 200 μm (afhankelijk van weefseltype)	1-2 mm	+/- 200 μm
Oppervlakte	Enkel beeld: 500 x 500 μm Maximaal: 8 x 8 mm	1 x 1 mm	6 x 6 mm	350 x 350 μm
Beeldoriëntatie	En-face	En-face	Verticaal En-face 3D	En-face
Laser	830 nm Klasse 1M	830 nm Klasse 1M	1305 nm Klasse 1M	710-920 nm Klasse 1M/2A
CE-Keurmerk	Ja	Ja	Ja	Ja

* <http://www.vivascope.de/en/products/devices.html>

** <https://vivosight.com/researcher/vivosight-scanner>

*** <http://www.jenlab.de/MPTflex.114.0.html>

location of a punch biopsy in a large, clinically indistinctive lesion. *Case Rep Dermatol* 2013;5(1):129-32.

10. Wolberink EAW, van Erp PEJ, de Boer-van Huizen RT, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis. *Brit J Dermatol* 2012;167(2):396-403.
11. Guilera JM, Barreiro Capurro A, Carrera Alvarez C, Puig Sarda S. The role of reflectance confocal microscopy in clinical trials for tumor monitoring. *Dermatol Clin* 2016;34(4):519-26.
12. Longo C, Borsari S, Benati E, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for monitoring the treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate gel: report of two cases. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6(1):81-7.
13. Pellacani G, Witkowski A, Cesinaro AM, et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(3):413-9.
14. Peppelman M, Nguyen KP, Alkemade HA, et al. Diagnosis of basal cell carcinoma by reflectance confocal microscopy: study design and protocol of a randomized controlled multicenter trial. *JMIR Res Protoc* 2016;5(2):e114.
15. Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg Med* 2017;49(1):7-19.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvfv.nl.

SAMENVATTING

Beeldvormende technieken kunnen het mogelijk maken om zorgprocessen efficiënter in te richten. Binnen de dermatologie kan dit met name op het gebied van huidkanker van grote waarde zijn. Er zijn vele ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van de huid, die als alternatief voor het huidbiopt zouden kunnen dienen. In vivo reflectie confocale microscopie (RCM), een techniek waarmee op cellulair niveau in de huid gekeken kan worden, is een van deze technieken die na veel jaren van onderzoek dicht bij implementatie in de dagelijkse klinische praktijk staat. Het is gebleken dat deze techniek gebruikt kan worden om melanoma en niet-melanoma huidkanker en actinische keratose te diagnosticeren. Daarnaast is RCM uitermate geschikt voor het bepalen van een biopstlocatie en monitoren van therapie van zowel huidkanker als inflammatoire dermatosen. Een andere interessante ontwikkeling binnen de confocale microscopie is de beschikbaarheid van ex vivo fluorescentie RCM. Met deze technologie is het mogelijk om vers weefsel direct microscopisch te bekijken, zonder dat er cryo- of paraffinecoupes nodig zijn. Naast confocale microscopie zijn ook optische coherentie tomografie (OCT) en multifoton fluorescentiemicroscopie (MFM) interessante ontwikkelingen binnen de huidbeeldvorming. Alle beschreven technieken worden met name in onderzoeksverband reeds toegepast binnen de diagnostiek van huidkanker. Omdat de huid van buitenaf toegankelijk is, is dit orgaan uitermate geschikt voor het gebruik van beeldvormende technologie. Gezien de ontwikkelingen op dit gebied zal diagnostische beeldvorming in de toekomst een grote rol kunnen vervullen in de realisatie van efficiëntere dermatologische zorg.

TREFWOORDEN

niet-invasieve diagnostiek – huidkanker – reflectie confocale microscopie – beeldvorming – optische coherentie tomografie – multifoton fluorescentiemicroscopie

SUMMARY

Imaging technology might help to make healthcare more efficient. In Dermatology, it might be of great value in skin cancer management. Currently, skin cancer imaging is developing quickly. These techniques might be an alternative for pathological evaluation of biopsy or excision tissue. In vivo reflectance confocal microscopy (RCM), a technology which allows imaging of the skin with a cellular resolution, is not far from implementation into daily clinical practice. It has been shown that RCM can diagnose melanoma, non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. Further RCM can be used for selecting the best biopsy location and monitoring of treatment. Ex vivo fluorescence RCM is another interesting development in the field of confocal microscopy. This technology allows immediate microscopic evaluation of fresh tissue without the need of cryo or paraffin sections. In addition, staining possibilities are available in limited number. Optical coherence tomography and multiphoton fluorescence microscopy are other fascinating skin imaging technologies. Currently, all above mentioned technologies are applied in clinical practice, mainly in a research setting. The assessability of the skin makes this organ very useful for applying imaging technology. Development and application of skin imaging technology is progressing, and might therefore in future play a major role in improving the efficiency in dermatological healthcare.

KEYWORDS

non-invasive diagnostics – skin cancer – reflectance confocal microscopy – imaging – optical coherence tomography – multiphoton fluorescence microscopy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Malou Peppelman

E-mail: malou.peppelman@radboudumc.nl



Dermatofyten in revisie

S. de Hoog

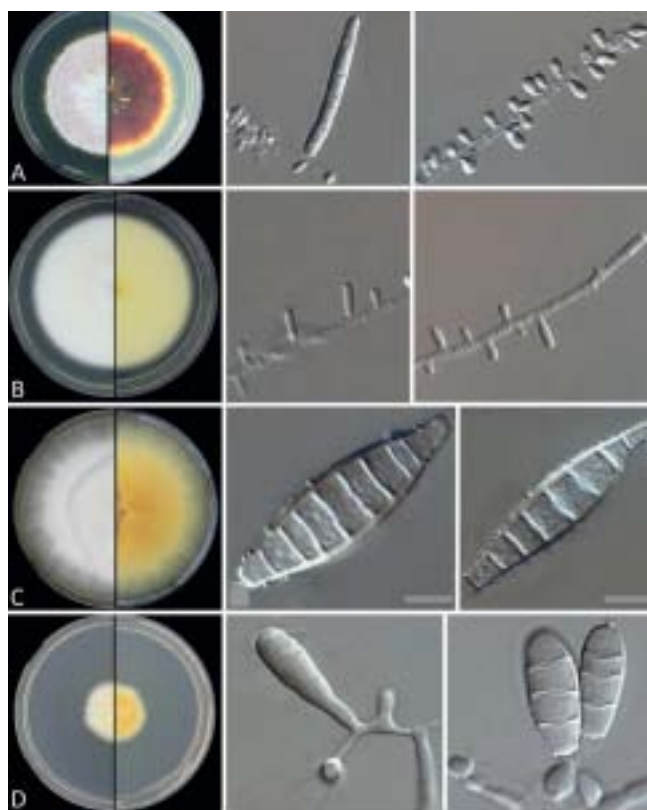
Dermatofyten behoren wereldwijd tot de meest algemene veroorzakers van huid- en nagelinfecties. Reeds in 1841, dus al ver voor Pasteurs tijd, werd door Robert Remak en David Gruby vastgesteld dat deze infecties door schimmels werden veroorzaakt. [1] In de negentiende eeuw waren bijna alle belangrijke soorten van huid en nagels al bekend, en werden ze onderscheiden op grond van klinische beelden. Al spoedig werd techniek van reincultuur gemeengoed, hetgeen tot meer inzicht in deze organismen leidde.

Dermatofyten (familie *Arthrodermataceae*) vormen in cultuur eencellige microconidiën, maar daarnaast meestal ook opvallende, meercellige macroconidiën. Deze morfologie van sporulatie werd gebruikt voor de indeling in genera: *Trichophyton* met dunwandige macroconidiën, *Microsporum* met dikwandige macroconidiën, en *Epidermophyton* waar de microconidiën ontbraken (figuur 1). [2] Een simpel diagnostisch systeem dat goed werkt aan de hand van verse isolaten, maar sommige

isolaten sporuleren helemaal niet, zodat ze niet te herkennen zijn. Een nog groter probleem is de snelle degeneratie in cultuur, waardoor de kolonie er spoedig heel anders uitziet. Dat is een van de oorzaken van de explosieve groei van het aantal beschrijving tot wel honderden soorten dermatofyten tussen 1900 en 1930. [3]

De meeste van die soorten zijn nu synoniemen. Tegenwoordig is de diagnostiek van dermatofyten en andere schimmels gebaseerd op moleculaire data. Vooral de sequenties van de ribosomale *internal transcribed spacers* (ITS) blijken effectief. Yvonne Gräser en haar medewerkers in Berlijn waren de eersten die de techniek op het totale dermatofyten-spectrum toepasten. [4,5] De taxonomische hoofdlijnen van deze studies zijn later met andere genen steeds weer bevestigd, zodat we kunnen aannemen dat het moleculaire systeem redelijk betrouwbaar is. [6-9] Helaas komt het systeem echter niet helemaal overeen met de morfologie: soorten met dunwandige macroconidiën (voorheen *Trichophyton*) bleken deels niet met elkaar verwant.

Maar de hoofdlijnen van de moleculaire indeling waren wel te rijmen met de ecologie van de dermatofyten. Alle dermatofyten hebben de voor micro-organismen unieke eigenschap dat ze keratine kunnen afbreken; daardoor hebben ze in de natuur een niche gevonden op huidschilfers en haren, en eventueel op gezonde huid. Er kunnen drie ecologische typen worden onderscheiden: antropofiel, zoöfiel en geofiel. Geofiele dermatofyten hebben een reservoir in de grond en in nestmateriaal van wilde (knaag)dieren. Zoöfiele soorten leven in nauwere associatie met dieren, waaronder ook vee en huisdieren, meestal subklinisch in de vacht. Mensen zijn uniek door hun naaktheid; antropofiele soorten zijn daardoor meestal invasief in levende huid. De nieuwe moleculaire taxonomie volgt deze indeling in grote lijnen. De mens is evolutionair gezien de meest recente gastheer, en als we in de fylogenetische boom de antropofiele soorten bovenaan plaatsen, komen de meeste geofiele soorten vanzelf onderaan, en de zoöfiele soorten rond het midden. Dat komt dus overeen met de verwachting. In de fylogenetische boom van alle bekende dermatofyten kunnen



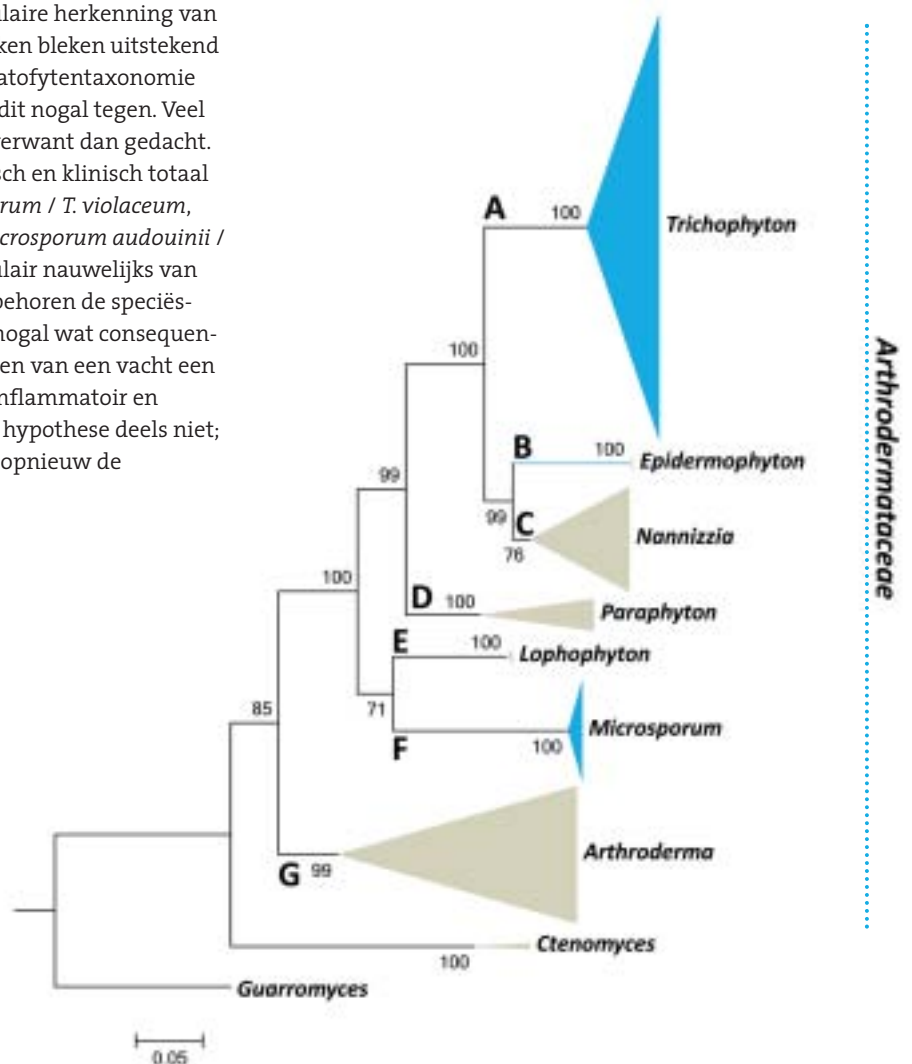
Figuur 1. Kolonie (voor- en achterzijde) en micromorfologie van dermatofyten. A. '*Trichophyton rubrum*'; B. '*T. erinacei*'; C. '*Microsporum canis*'; D. '*Epidermophyton floccosum*'. Overgenomen uit *Atlas of clinical fungi*, online versie 2017.

verschillende subgroepen worden onderscheiden die nu de status van genus hebben gekregen (figuur 2). [2] Maar slechts drie van deze groepen worden regelmatig op de mens gevonden. Daardoor blijft voor de routinediagnostiek de systematiek van *Trichophyton*, *Epidermophyton* en *Microsporum* in stand; de andere genera bevatten vooral zeldzame en diergeassocieerde soorten.

In antropofiele soorten verloopt transmissie van mens tot mens. Volgens huidige evolutionaire hypothesen is de virulentie in de loop van tijd verlaagd, om transmissie te bevorderen. Sommige infecties zijn zelfs nauwelijks nog merkbaar. Voortplanting bij geo- en zoöfiele soorten bevat een in de natuur voorkomende seksuele fase met gecompliceerde vruchtlichamen, maar dat is bij antropofiele soorten waarschijnlijk niet meer mogelijk. Of er ergens in de natuur toch seksualiteit plaatsvindt is niet helemaal uit te sluiten, maar bij de aan de humane gastheer gebonden soorten overheerst klonaliteit. De klonale vermeerdering maakt moleculaire herkenning van soorten vaak lastig. De nieuwe methodieken bleken uitstekend geschikt om de hoofdlijnen van de dermatofytenantaxonomie weer te geven, maar op soortniveau valt dit nogal tegen. Veel soorten blijken veel nauwer met elkaar verwant dan gedacht. Sommige klassieke soorten die fenotypisch en klinisch totaal verschillen leken, zoals *Trichophyton rubrum* / *T. violaceum*, *T. equinum* / *T. tonsurans* en deels ook *Microsporum audouinii* / *M. canis* / *M. ferrugineum*, blijken moleculair nauwelijks van elkaar te onderscheiden. [10] Misschien behoren de speciësparen wel tot eenzelfde soort. Dat heeft nogal wat consequenties. We nemen aan dat door het ontbreken van een vacht een humane infectie met een zoöfiele soort inflammatoir en epidemisch verloopt. Wellicht klopt deze hypothese deels niet; het is van belang, ook therapeutisch, om opnieuw de soortgrenzen vast te stellen.

MYCOLOGIE IN NEDERLAND

In Nederland is de medische mycologie georganiseerd in een vereniging, de Vereniging voor Medische Mycologie (NvMy). In 2018 mag de NvMy als gastheer optreden voor het congres van de International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM) dat plaatsvindt in Amsterdam van 30 juni tot en met 4 juli. Er worden meer dan duizend deelnemers verwacht vanuit alle windstreken. Het congres zal ruimte bieden aan de humane en veterinaire mycologie in de volle breedte, van fundamenteel tot translationeel en klinisch. Een mooie gelegenheid om de mycologie in Nederland te etaleren, maar ook interessant voor degenen die zich niet dagelijks bezighouden met schimmelproblematiek.



Figuur 2. Maximum likelihood fylogenetische boom (RAxML v.8.0.0) gebaseerd op rDNA ITS en partiële LSU, TUB en 6oS L10 sequenties van 'Arthrodermataceae'; met gebruik van GTRCAT als model met 1000 bootstrapiteraties; clades gedefinieerd door > 70% bootstrapondersteuning. 'Guaromyces ceretanicus' was gebruikt als outgroup. De voor routinediagnostiek belangrijkste genera zijn blauw gekleurd.

LITERATUUR

1. Gruby D. *Mémoire sur une végétation qui constitue la vraie teigne*. C R Acad Sci 1841;13:72–5.
2. de Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*, 2nd ed. Utrecht/Reus: Centraalbureau voor Schimmelcultures/ Universitat Rovira I Virgili, 2000:1124.
3. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017;182:5–31.
4. Gräser Y, Kuijpers AF, Presber W, de Hoog GS. Molecular taxonomy of *Trichophyton mentagrophytes* and *T. tonsurans*. *Med Mycol* 1999;37:315–30.
5. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, de Hoog GS. Molecular taxonomy of the *Trichophyton rubrum* complex. *J Clin Microbiol* 2000;38:3329–36.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Sybren de Hoog

E-mail: s.hoog@westerdijkinstituut.nl

SAMENVATTING

De taxonomie van huidschimmels (dermatofyten, familie *Arthrodermataceae*) was traditioneel gebaseerd op de morfologie van conidiën, maar deze techniek is nu vervangen door moleculaire fylogenie. Deze data komen in grote lijn overeen met de veronderstelde evolutie van dermatofyten. In het routinediagnostiek kunnen dezelfde genusnamen worden gebruikt.

TREFWOORDEN

dermatofyten – fylogenie – ecologie – *Arthrodermataceae*

SUMMARY

Taxonomy of skin fungi (dermatophytes, family *Arthrodermataceae*) has classically been based on conidial morphology, but the approach has been replaced by molecular phylogeny, which yields data in line with hypothesized evolution. In routine practice the same generic names can be used.

KEYWORDS

dermatophytes – phylogeny – ecology – *Arthrodermataceae*



Diagnostiek in de dermatologie

A.P.M. Lavrijsen

Microscopische sneldiagnostiek is inzetbaar op verschillende werkterreinen van de dermatoloog. In de spreekkamer bij frequent voorkomende aandoeningen, waardoor een dermatoloog onafhankelijk van ziekenhuisfaciliteiten kan werken, maar ook in de kliniek bij complexe ernstige ziektebeelden waarbij snelheid relevant is en de dermatoloog op deze manier een waardevolle bijdrage kan leveren. De resultaten van deze technieken hangen af van het op de juiste wijze afnemen van het materiaal, het goed uitvoeren van de kleurtechniek en de ervaring die men heeft met het beoordelen van dergelijke preparaten. Of u deze technieken efficiënt kunt inzetten is afhankelijk van de logistiek rondom de afname, het maken van de preparaten en de manier waarop het beoordelen van de preparaten is ingebed in de praktijk. Er zijn geen grote aanpassingen van de werkplek nodig en slechts een beperkt aantal benodigdheden (zie tabel 1) om microscopische sneldiagnostiek toe te passen. Een wasbak en een kleine tafel met daarop een foto-ontwikkelbak met daarin de benodigdheden om de preparaten te kleuren en een plek voor een microscoop zijn vaak voldoende. De technieken zijn eenvoudig te leren door ervaren praktijkondersteuners.

Tabel 1. Benodigdheden voor het maken en beoordelen van een KOH-preparaat, methyleenblauwpreparaat en tzanckpreparaat.

	KOH-preparaat	Methyleenblauwpreparaat	Tzanckpreparaat
20% Kaliumhydroxideoplossing (KOH 20%)	x		
Hemacolor® kit (Merck, cat. nr. 111674)			x
Löfflers methyleenblauwoplossing (Merck, cat. nr. 1012870100, 100 ml)		x	
Föhn		x	x
Brander (alternatief tafelaansteker)	(x)	x	
Objectglasjes	x	x	x
Dekglasjes	x		
Spuitfles met water (alternatief injectiespuit 25 ml)		x	x
Petrischaaltje met glazen triangle (alternatief plastic bakje met 2 cocktailprikkers)	x		
Overige zoals 70% ethanol voor desinfectie werkgebied, filtreerpapier of tissues, pincetten en nagelschaar	x	x	x
Microscoop	x	x	x
Objectief	4x (of 5x); 10x, 40x	10x; 100x (olie)	10x; 100x (olie)
Immersie-olie (bv Zeiss Immersie-olie 518N 20 ml)		x	x

In dit artikel komen drie types directe preparaten aan de orde. Allereerst het KOH-preparaat dat met name voor mycologie wordt gebruikt en vervolgens twee gekleurde preparaten waaronder het methyleenblauwpreparaat dat met name wordt gebruikt voor het aantonen van bacteriën en gisten en het tzanckpreparaat waarmee diverse celtypen kunnen worden geïdentificeerd. Het tzanckpreparaat kan ondersteuning geven bij het diagnosticeren van een breed scala infectieuze en niet-infectieuze dermatosen. Complexere kleuringen voor het diagnosticeren van weinig voorkomende ziektebeelden worden niet besproken.

Microscopische sneldiagnostiek is een van de instrumenten die de dermatoloog heeft om patiëntvriendelijke en goedkope zorg te verlenen. De diagnose wordt direct gesteld en een vervolgschade is meestal niet nodig. De directe diagnostiek zorgt ervoor dat er snel kan worden gestart met een behandeling als er sprake is van ernstige infecties zoals herpesinfecties bij pasgeborenen, immuungecompromitteerde patiënten en bij patiënten met constitutioneel eczeem. Ook kan snelheid relevant zijn in het kader van infectiepreventie. Denk hierbij aan preventie van scabiës, gonorrroe enzovoorts.

Microscopische sneldiagnostiek is zowel inzetbaar bij veelvoorkomende infecties van de huid als bij zeldzame en of alarmerende dermatologische aandoeningen zoals vesiculopustulaire huidafwijkingen bij pasgeborenen, leishmaniasis en herpesvirusinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten.

Deze bijdrage biedt praktische informatie om te kunnen starten met diagnostiek en laat gebruikers die al werken met KOH-preparaten zien hoe makkelijk gekleurde preparaten te maken en te beoordelen zijn.

MATERIAALAFNAME

Het is nodig om te weten wat de klinische verdenking is zodat het juiste materiaal afgenomen wordt. Bij verdenking op een dermatofytose moet altijd keratinebevattend materiaal worden afgenomen zoals huidschilfers, haren en nagels om de 'keratofiele' dermatofyt te kunnen aantonen. [1] Bij verdenking op een dermatomycose veroorzaakt door een gist heeft een uitstrijk van een pustel of slijmvlies de voorkeur.

KOH-preparaat – indicatie dermatofytose

Huidschilfers worden bij verdenking op een dermatofytose bij voorkeur afgenomen op de overgang van de klinisch aangedane naar de klinisch gezonde huid waarbij de schilfers in de richting van de gezonde huid worden losgetrokken. In het centrum van een dermatomycose wordt vaak geen schimmel meer gevonden. Bij de inflammatoire variant van tinea pedis waarbij vesikels en eventueel blaren op de voorgrond staan, is het dak van een vesikel het meest geschikte materiaal voor een direct preparaat. Het materiaal kan worden afgenomen met een scalpel (verhoorde huid of vesikeldak) of (splinter)pincet (zachte huid). Bij voorkeur wordt hiervoor geen objectglaasje gebruikt omdat dit kan breken en het glas de huid kan beschadigen. [2]

Bij verdenking van een tinea capitis/trichofytose is het relevant om naast huidschilfers ook **loszittende haren** van het aangedane huidgebied met een pincet uit te trekken voor zowel het directe preparaat als voor de schimmelkweek. Afgeknipte haren zijn onbruikbaar omdat de dermatofyt zich meestal in de basis van de haar en/of de haarwortel bevindt. Vaak laten aangedane haren zich makkelijk zonder pijn uittrekken. [2]

Bij verdenking op een onychomycose moet het **nagelmateriaal** zo proximaal mogelijk worden afgenomen ter plaatse van de overgang van het klinisch aangedane naar het klinisch gezonde deel van de nagel waarbij zowel een gedeelte van de bovenkant als van de onderkant van de nagel wordt afgenomen. Wanneer de totale nagel is aangedaan wordt materiaal van het oppervlakte van de nagel en subunguaal afgeschraapt. [2]

KOH-preparaat – overige indicaties

Huidschilfers voor een KOH-preparaat kunnen worden afgenomen van een schilferende huidafwijking verdacht voor pityriasis versicolor of een candidiasis. Als er pustels zijn heeft een uitstrijk voor een gekleurd preparaat de voorkeur. Bij de verdenking op scabiës of demodexfolliculitis kan een KOH-preparaat een waardevol diagnosticum zijn om de diagnose te bevestigen. De scabiësmijten of gangetjes worden met behulp van een dermatoscoop geïdentificeerd en met een scalpelmesje (nr. 15) uitgeschraapt. [3] Een follikel verdacht voor infectie met demodexmijten kan eveneens worden uitgeschraapt. Is dit materiaal droog dan kan er een KOH-preparaat worden gemaakt. Is het materiaal vochtig dan kan of een methyleenblauwpreparaat of een tzanckpreparaat worden gemaakt.

Methyleenblauwpreparaat

Uitstrijken voor een methyleenblauwpreparaat kunnen onder andere worden gemaakt van ecoulement, fluor en mondslijmvlies. Dit materiaal wordt afgenomen met een steriele öse en dun

uitgestreken op een objectglaasje. Er kan ook materiaal van een blaar of pustel worden afgenomen met een steriele naald of scalpelmesje (nr. 15) en dun op een objectglaasje worden uitgestreken. Bij verdenking op pityriasis versicolor, candida-infectie en erythrasma kan bovendien schilfermateriaal worden afgenomen met behulp van plakband. Het plakband wordt vervolgens gekleurd met methyleenblauw.

Tzanckpreparaat

Het materiaal voor een tzanckpreparaat is bij voorkeur afkomstig van een verse laesie en afgenomen met scalpelmesje nr. 15. Als het een vesikel, pustel of bulla betreft wordt met het mesje eerst het intacte blaardak geopend, daarna opzij geklapt en vervolgens wordt met het scalpelmesje voorzichtig over de bodem van de laesie geschraapt. Op dezelfde manier wordt met een mesje over de bodem van een erosie of ulcus geschraapt om materiaal te verkrijgen. Bij verdenking op leishmaniasis worden de wondranden uitgeschraapt omdat de parasiet zich in de wondranden bevindt en niet in de wondbodem of het wondbeslag. [4] Het verkregen materiaal wordt zo dun mogelijk uitgestreken op een objectglaasje en gedroogd aan de lucht. Bij verdenking op leishmaniasis kan ook een deppreparaat worden gemaakt van het huidbiopt dat voor histologisch onderzoek van de wondrand wordt afgenomen. [2]

MAKEN EN BEOORDELEN VAN HET PREPARAAT

Voor het maken en beoordelen van het KOH-preparaat, het methyleenblauwpreparaat en het tzanckpreparaat heeft men weinig benodigdheden nodig. Deze staan in tabel 1 vermeld. Van 'hard' keratine bevattend materiaal zoals huidschilfers, nagels en haren wordt een KOH-preparaat gemaakt. Van 'vochtig' materiaal zoals uitstrijken van pustels of slijmvliesen worden in de meeste gevallen gekleurde preparaten gemaakt (tzanckpreparaat, methyleenblauwpreparaat eventueel grampreparaat).

KOH-preparaat

Het materiaal (huidschilfers, nagelstukjes of haren) wordt op een objectglaasje gelegd. Als het nagelmateriaal betreft, wordt dit indien nodig eerst klein gemaakt met een nageltang. Breng een druppeltje 20% KOH-oplossing naast het materiaal en leg hierop een dekglasje zodat het materiaal in de KOH-oplossing komt te liggen. Er is gekozen voor een 20% KOH-oplossing omdat een lagere concentratie het materiaal onvoldoende verweekt en een hogere concentratie eerder kristalliseert waardoor het preparaat moeilijker te beoordelen is. Het KOH-preparaat wordt bewaard in een petrischaal met triangel. [2] Voordat het KOH-preparaat wordt **beoordeeld** moet het objectglaasje aan de onderkant met een tissue worden droogge maakt zodat de kruistafel van de microscoop niet beschadigd wordt door de KOH. Om een KOH-preparaat te beoordelen is contrast nodig, wat ontstaat als het condensordiafragma van de microscoop wordt dichtgedraaid. Het preparaat wordt eerst met een 10x objectief beoordeeld, vervolgens aangedrukt, eventueel verwarmt en daarna nogmaals met een 40x objectief beoordeeld. Soms is er enige inweektijd nodig, vooral bij nagels. Daarom wordt elk KOH-preparaat, dat in eerste instantie

negatief beoordeeld is, na 2 à 3 uur nogmaals onderzocht. Met een KOH-preparaat kan men een netwerk van schimmeldraden (mycelium) zien en de afzonderlijke schimmeldraden (hyfen) met de septa in de draden. Ook kunnen gistsporen, pseudomycelia en parasieten zoals scabiësmijt en demodexmijt worden aangetoond. [2]

Kleurtechniek methyleenblauwpreparaat

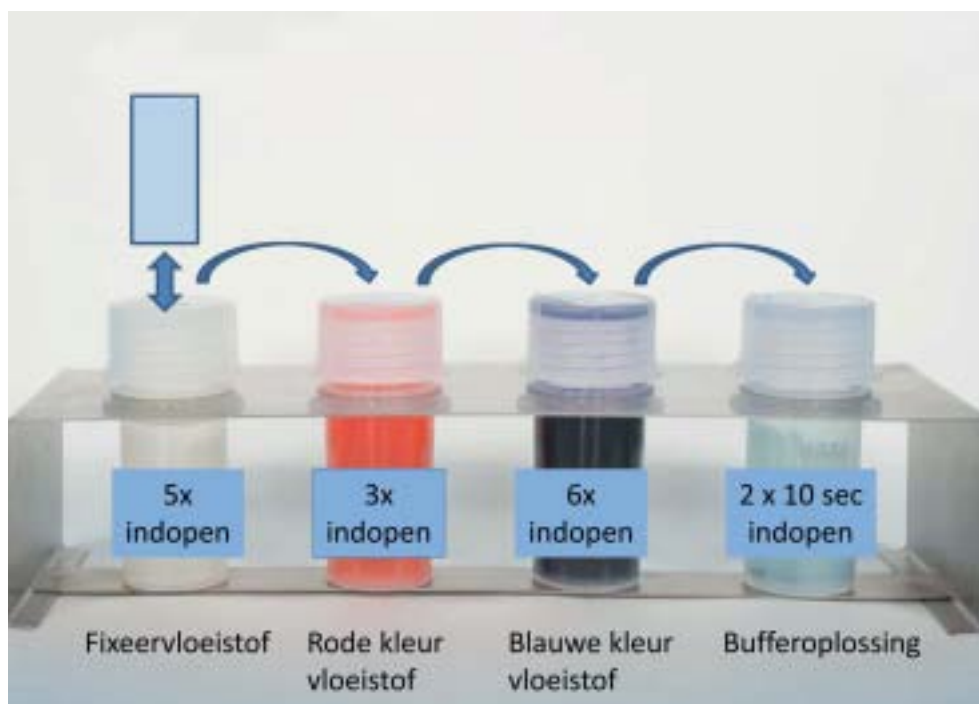
Nadat het objectglaasje met het materiaal aan de lucht is gedroogd wordt het materiaal gefixeerd door het objectglaasje 3x door een vlammetje te halen. Plaats hierna het glaasje dat moet worden gekleurd dertig seconden tot maximaal twee minuten in een kleurbakje gevuld met methyleenblauw. Het objectglaasje wordt vervolgens afgespoeld met leidingwater (uit spuitfles of injectiespuit) dat wordt opgevangen in een afvalbak/container. Ten slotte wordt het preparaat met een föhn of aan de lucht gedroogd. Als plakband is gebruikt wordt dit eerst gekleurd in de methyleenblauwoplossing zoals hierboven beschreven en daarna met de plakzijde geplakt op een objectglaasje.

Voordat het methyleenblauwpreparaat wordt **beoordeeld** moet eerst onder de microscoop het materiaal worden opgezocht met 5x of 10x objectief en daarna scherpgesteld. Vervolgens wordt er een druppeltje immersie-olie op het glaasje gedaan op de plaats waar het materiaal zit waarna het preparaat met 100x objectief wordt beoordeeld. [2] Een methyleenblauwpreparaat wordt beoordeeld met een 100x objectief en open condensor, zodat het preparaat goed belicht is. In dit preparaat kunnen leuco's, bacteriën, (staafjes, gebogen staafjes, kokken in groepen/keten, diplokokken intracellulair etc.) en gisten worden gezien. Als het nodig is om onderscheid te maken tussen gramnegatieve en grampositieve

bacteriën kan men een gramkleuring maken. Referentie 2 bevat een link naar een site met een beschrijving van deze kleuring. [2]

Kleurtechniek tzanckpreparaat

De Franse dermatoloog Tzanck introduceerde deze cytologische onderzoeksmethode in 1947 in de dermatologie. [4] De oorspronkelijke tzanckkleuring, ofwel de may-grünwald-giemsa-kleuring, is vanwege de tijdsduur (> 30 minuten) minder geschikt voor spreekkamerdiagnostiek. Voor een snellere kleuringsmethode kunnen commercieel verkrijgbare kits zoals de Hemacolor® kit, QUIK-DIP en Diff-Quik worden gebruikt. Deze technieken zijn oorspronkelijk ontwikkeld om bloeduitstrijkjes te kleuren en maken het mogelijk om binnen enkele minuten de uitstrijk te beoordelen. [5] Nadat de uitstrijk aan de lucht is gedroogd verloopt de kleuring met de Hemacolor® kit in vier stappen (figuur 1). De kleuring begint met een fixeerstap met methanol, waarna een kleuring met een rode kleurreagens (eosineoplossing) plaatsvindt. Vervolgens is er een kleurstap met een blauwe kleurreagens (Azur B-oplossing) en de laatste stap bestaat uit het spoelen van het preparaat met gebufferd gedistilleerd water (pH 7,2). Hierna de overtollige vloeistof weg laten lopen door het glaasje met een zijkant op filtreerpapier te plaatsen. Als laatste het preparaat drogen met een föhn of aan de lucht, beslist niet drogen met filtreerpapier. De kleurkit is eenvoudig aan te schaffen, is niet duur en kan gebruikt worden voor meer dan 250 kleuringen. De **beoordeling** van een tzanckpreparaat met de microscoop gebeurt op dezelfde manier als bij een methyleenblauwpreparaat. [2] Met deze cytologische kleurtechniek kan men meerdere micro-organismen en celtypen onderscheiden waardoor dit diagnosticum inzetbaar is bij een breed scala van huidafwijkingen.



Figuur 1. Snelle kleurtechniek voor een tzanckpreparaat met behulp van de Hemacolor® kit.

Het tweede deel van dit artikel *Toepassingsmogelijkheden, interpretatie en diagnostische waarde* zal in een komend nummer van dit tijdschrift worden geplaatst.

Met dank aan Liesbeth Raaij-Helmer voor haar waardevolle inbreng.

LITERATUUR

1. Lavrijsen APM. *Dermatomyxose*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2016;26:517-23.
2. van der Raaij-Helmer L, Lavrijsen S. *Microscopie van directe preparaten voor de dermatologische praktijk*. Leiden: LUMC; 2014.

<http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2015/02/2014-12-30-Microscopie-van-directe-preparaten-voor-de-dermatologische-praktijk.pdf>

3. Park JH, Kim CW, Kim SS. The diagnostic accuracy of dermoscopy for scabies. *Ann Dermatol* 2012;24(2):194-9.
4. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):125-9.
5. Wanat KA, Dominguez AR, Carter Z, Legua P, Bustamante B, Micheletti RG. Bedside diagnostics in dermatology: Viral, bacterial, and fungal infections. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(2):197-218.

SAMENVATTING

Diagnostiek is inzetbaar bij frequent voorkomende en bij bedreigende huidinfecties met schimmels, bacteriën, virussen en parasieten en ook bij een breed scala van niet-infectieuze huidaandoeningen. Het omvat een aantal eenvoudige, snelle en goedkope diagnostische technieken, die weinig benodigdheden vereisen en door de dermatoloog op de polikliniek kunnen worden toegepast. Hierdoor is de dermatoloog minder afhankelijk van ziekenhuisfaciliteiten en is de zorg patiëntvriendelijker en efficiënter. Het resultaat is afhankelijk van de afname van het materiaal, het maken van de preparaten en de ervaring van de beoordelaar. De waarde van diagnostiek bij frequent voorkomende toepassingen is goed onderzocht. Kennis van de beperkingen van deze technieken is relevant. Diagnostiek kan aanvullend microbiologisch onderzoek of histologisch onderzoek niet vervangen.

TREFWOORDEN

tzanckpreparaat – KOH-preparaat methyleenblauwpreparaat – microscopische sneldiagnostiek – dermatomyxose – scabiës

SUMMARY

Direct microscopic diagnostics such as potassium hydroxide examination, Tzanck smear test and methylene blue stain can be used for common and threatening infections with fungi, bacteria, viruses and parasites and also for a wide range of non-infectious skin diseases. These diagnostic techniques are simple, rapid and inexpensive. Because these tests require little materials they can be applied by the dermatologist in daily practice. This makes the dermatologist less dependent on hospital facilities and patient care becomes friendlier and more efficient. The result depends on the way in which the material is collected and processed, and the experience of the reviewer. The value of these diagnostic tests has been adequately investigated for common diseases. Knowledge of the limitations is important. This type of rapid diagnostics does not replace additional microbiological testing or standard histology.

KEYWORDS

Tzanck smear – potassium hydroxide examination – methylene blue stain – bedside diagnostics – KOH – dermatomycosis

Gemelde (financiële) belangenverstengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Sjan Lavrijsen

E-mail: a.p.m.lavrijsen@lumc.nl

Oproep

Voor de rubriek *Tips & Tricks*: praktische tips die u graag met uw collega's deelt.

Voor de rubriek *Dermatologie met een knipoog*: bijvoorbeeld een verwijsbrief 'uit de oude doos'.

Heeft u een bijdrage voor een van deze rubrieken, stuurt u deze dan naar l.fritschy@nvdv.nl

Bij voorbaat dank!



Infecties van de neonaat

M.A. Middelkamp Hup

Neonatale huidinfecties kunnen een uitdaging zijn voor de dermatoloog, omdat ze kunnen variëren van onschuldige infecties tot levensbedreigende situaties. Deze huidinfecties kunnen bacterieel, viraal, mycotisch of parasitair van aard zijn, net als bij grotere kinderen en volwassenen. Echter, bij de neonaat kan de presentatie van huidinfecties anders zijn dan bij grotere kinderen of volwassenen. Bovendien kunnen sommige infecties een ernstiger verloop hebben vanwege de immaturiteit van het immuunsysteem van de neonaat. Officieel is een neonaat een pasgeboren baby tot dertig dagen oud; bij een baby ouder dan dertig dagen spreekt men tot de leeftijd van een jaar van een zuigeling.

BACTERIËLE HUIDINFECTIES

De meest voorkomende huidinfectie bij neonaten is **impetigo**. **Non-bulleuze impetigo** wordt in ongeveer 85% van de gevallen veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, waarbij dit in 50-60% van de gevallen de enige verwekker is. De *Streptococcus pyogenes* kan in de overige gevallen de verwekker zijn. Deze kennis is van belang in verband met de keuze van het antibioticum. Het beeld is te herkennen door de kenmerkende (veelal honinggele) crustae op erythemateuze bodem, waarbij er zowel sprake kan zijn van gelokaliseerde huidafwijkingen als van een meer gedissemineerd beeld. Bij minimale gelokaliseerde huidafwijkingen kan behandeling met een topisch antibioticum geprobeerd worden, maar vaak is orale behandeling uiteindelijk noodzakelijk.

Bulleuze impetigo wordt veroorzaakt door toxinesproducerende *Staphylococcus aureus*. De toxineproducerende *Staphylococcus aureus* is gelokaliseerd ter plaatste van de huidafwijkingen (in tegenstelling tot bij een SSSS) en kan daarom uit de bulleuze huidafwijkingen gekweekt worden. De toxines leiden tot afbraak van desmogleïne 1, dat een onderdeel is van het desmosoom, verantwoordelijk voor de cel-celadhesie van keratinocyten. Desmogleïne 1 komt in de hele epidermis tot expressie, maar de blaarvorming bij een bulleuze impetigo blijft subcorneaal; dit komt door compensatie van desmogleïne 3 gelokaliseerd in de diepere lagen van de epidermis, dat niet afgebroken wordt door de exfoliatieve toxines. Door deze oppervlakkige ligging zal een bulleuze impetigo derhalve zonder littekenvorming genezen, wat vaak een hele geruststelling voor de ouders is. Klinisch resulteert dit in een oppervlakkige, slappe blaar met weinig onderliggend erytheem, die snel kan ruptureren. Laesies zijn vaak gelokaliseerd rond de navel en bij plooien. Een bulleuze impetigo moet bij voorkeur met orale antibiotica behandeld worden. [1]

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is zeldzaam bij de neonaat, maar is een potentieel levensbedreigende aandoening. Net als bij bulleuze impetigo wordt het veroorzaakt door de toxinesproducerende *Staphylococcus aureus*. [2] Echter, in tegenstelling tot bij bulleuze impetigo bevindt de bacterie zich

bij een SSSS niet ter plaatste van de blaarvorming, maar ter plaatste van een elders gelokaliseerd primair infectiefocus, wat een cutane infectie (bijvoorbeeld een geïnfecteerde navelstomp) kan zijn, maar ook vaak een niet-cutane infectie. *Staphylococcus aureus* kan derhalve niet gekweekt worden uit de blaren, maar wel uit het infectiefocus, indien toegankelijk. De geproduceerde toxines verspreiden zich vanuit het infectiefocus via de bloedbaan en leiden zo tot een acuut beeld van een gegeneraliseerd pijnlijk erytheem met na 1-2 dagen een oppervlakkige blaarvorming, die met name gelokaliseerd is op plaatsen van frictie, zoals plooien, handen en voeten. Typisch is het erytheem rond de mond met daarbij een radiaire craqueléachtige desquamatie. Omdat desmogleïne 1 niet in het mondslijmvlies voorkomt, zal er bij een SSSS geen ulceratie van de mucosa optreden. Een simpele methode om de diagnose snel te kunnen stellen, is door het maken van een vriescoupe van een vers blaardak (of voorzichtig losgetrokken rand van een kapotte blaar), dat je op een gaasje met fysiologisch zout kan insturen. Histologisch zie je dan het stratum corneum met hieraan enkele vitale keratinocyten, overeenkomend met de subcorneale blaarvorming. De blaarvorming kan zeer uitgebreid zijn, leidend tot grote gebieden van huidloslating. Een neonaat met SSSS moet opgenomen worden voor intraveneuze behandeling met antibiotica, adequate pijnstilling, wondverzorging en controle van temperatuurregeling en vochtbalans.

VIRALE HUIDINFECTIES

Neonatale herpes is een ernstige infectie die, indien niet herkend en niet snel behandeld, kan leiden tot ernstige restverschijnselen en zelfs tot overlijden.

De neonaat kan de **herpesinfectie in utero** hebben doormaakt, in geval dat de moeder een primo herpesinfectie doormaakt tijdens de zwangerschap. Een intra-uteriene herpesinfectie leidt vaak tot foetale dood. Neonaten die het overleven, zijn vaak prematuur en dysmatuur, en hebben ook andere afwijkingen zoals microcefalie, chorioretinitis en centraal zenuwstelsel (CZS)-afwijkingen. Huidafwijkingen zijn veelal bij de geboorte aanwezig, maar kunnen ook nog binnen

24-48 uur na de geboorte ontstaan. Ze bestaan uit vesikels, maar ook bullae, erosies, aplasia-cutisachtige afwijkingen op de scalp en ook littekens op de huid kunnen aanwezig zijn.

In geval van een **perinataal opgelopen herpesinfectie** kunnen ziekteverschijnselen congenitaal aanwezig zijn, maar ook tot drie weken na de geboorte ontstaan. De besmetting van de neonaat kan plaatsvinden via de moeder tijdens de bevalling, maar kan ook postnataal plaatsvinden. Bij een perinataal verworven herpes kunnen zich drie verschillende vormen van presentatie voordoen.

(1) De klinische uiting van de infectie kan zich beperken tot laesies aan huid en mucosa (mond, neus, ogen) waarbij je aan de huid de kenmerkende vesikels op erythemateuze bodem ziet, vaak herpetiform gerangschikt. (2) Er kan sprake zijn van een gedissemineerde infectie waarbij in 77% van de gevallen ook vesikels voorkomen. Deze presentatie treedt vaker op bij prematuren, is qua ziekte-ernst vergelijkbaar met een ernstige bacteriële sepsis en heeft een hoge mortaliteit en morbiditeit. (3) Een derde uiting is infectie van het CZS (encefalitis, meningitis), waarbij in 60% van de gevallen ook huidafwijkingen te zien zijn. Indien er huidafwijkingen zijn bij gedissemineerde ziekte of CZS-ziekte kan de dermatoloog een belangrijke rol spelen bij het stellen van de diagnose.

Bij verdenking op neonatale herpes dient direct gestart te worden met intraveneuze aciclovirbehandeling. [3]

MYCOTISCHE HUIDINFECTIES

Congenitale candidiasis is een zeldzame aandoening, waarbij de foetus in utero of durante partum geïnfecteerd wordt met *Candida albicans*. Huidafwijkingen zijn meestal bij de geboorte aanwezig, maar kunnen ook nog in de eerste levensweek ontstaan. Er is sprake van een monomorfe, intens erythemateuze papulopustuleuze rash die evolueert in pustuleus beeld met fijne schilfering. De afwijkingen kunnen overal op de huid aanwezig zijn, maar typisch is het meedoen van de handpalmen en voetzolen. Bij neonaten met een laag geboortegewicht (< 1500 g) kan er daarnaast ook sprake zijn van oppervlakkig erosieve huidafwijkingen gelijkend op eerstegraadsbrandwonden. Bij gezonde atermen neonaten volstaat veelal behandeling met topische antifungiciden, maar bij de dysmature of zieke neonaat dient men alert te zijn op tekenen van systemische infectie en wordt systemische behandeling aangeraden. [4]

Neonatale candida-infecties komen vaker voor en kunnen zich uiten als spruw, waarbij er op de orale mucosa een wittig beslag zichtbaar is, dat moeilijk af te schrapen is. De infectie kan zich uitbreiden naar de oesofagus en kan dan leiden tot voedingsproblemen. Candida-infecties komen verder frequent voor als luijdermatitis, maar ook neonatale paronychia met secundaire nagelafwijkingen is mogelijk. Lokale therapie is bij gelokaliseerde candida-infecties geïndiceerd.

PARASITAIRE HUIDINFECTIES

Neonatale scabiësinfecties treden postnataal op en kunnen al optreden bij de neonaat. Omdat neonaten niet kunnen krabben, zal de jeuk zich manifesteren in de vorm van onrust en slecht slapen. In tegenstelling tot grotere kinderen en volwassenen zijn er bij neonatale scabiës wel huidafwijkingen op het

behaarde hoofd en gezicht. Neonatale scabiës uit zich als een gegeneraliseerde vesiculopapulopustuleuze rash, waarbij de afwijkingen met name geconcentreerd zijn op handpalmen en voetzolen, oksels en nek. Hierbij kunnen de typische gangetjes aanwezig zijn, maar soms moeilijk te herkennen zijn door secundaire eczemateuze huidveranderingen. De behandeling van neonatale scabiës bestaat uit permetrine 5% crème, waarbij het behaarde hoofd en gezicht ook behandeld moeten worden. [5]

LITERATUUR

1. Sladden MJ, Johnston GA. Current options for the treatment of impetigo in children. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2245-56.
2. Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:165-75.
3. Harris JB, Holmes AP. Neonatal herpes simplex viral infections and acyclovir: An update. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22:88-93.
4. Aruna C, Seetharam K. Congenital candidiasis. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(Suppl 1):S44-7.
5. Hill TA, Cohen B. Scabies in babies. *Pediatr Dermatol* 2017;34:690-4.

SAMENVATTING

Een neonaat is een pasgeboren baby tot dertig dagen oud. Net als bij grotere kinderen en volwassenen, kunnen bij neonaten huidinfecties bacterieel, virus, mycotisch of parasitair van aard zijn. Bij de neonaat is de presentatie soms anders dan bij grotere kinderen of volwassenen en kunnen infecties een ander beloop vertonen. Non-bulleuze en bulleuze impetigo, *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), neonatale herpes, congenitale en neonatale candida-infecties en neonatale scabiës worden besproken.

TREFWOORDEN

neonaat – huidinfectie – impetigo – herpes – scabiës – *Candida*

SUMMARY

A neonate is a newborn baby less than 30 days old. Similar to older children and adults, skin infections in neonates include bacterial, viral, mycotic or ectoparasitic infections. The presentation in neonates, however, can be different compared to older children and adults, and infections can have a different course. Non-bullous and bullous impetigo, *Staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), neonatal herpes, congenital and neonatal candida infections and neonatal scabies are discussed.

KEYWORDS

Neonate – skin infection – impetigo – herpes – scabies – *Candida*

CORRESPONDENTIEADRES

Pina Middelkamp Hup

E-mail: m.a.middelkamp@amc.uva.nl



Herpes zoster

News for daily clinical practice

S.M. Langan

Herpes zoster is a common painful disorder characterised by a unilateral dermatomal rash resulting from reactivation of latent varicella zoster virus. [1] Reactivation is thought to occur because of immunosenescence, with ageing and immunosuppression being well established risk factors for zoster. [2] Herpes zoster is an important diagnosis as it is very common, affecting 30% of people during their lifetime and 50% of individuals aged 85 years or greater. [3] With an ageing population in the UK and the Netherlands, the burden related to zoster and its complications is likely to increase over time. The main complication of zoster is persisting pain lasting for months to years after zoster, termed post-herpetic neuralgia (PHN); the likelihood of developing PHN increases with ageing. [4] PHN has a major effect on quality of life and treatments are relatively ineffective. [5] Zoster is also less frequently associated with other serious complications, including ophthalmological and neurological complications, with recent studies showing a transient increase in stroke following zoster. [6-8]

HERPES ZOSTER VACCINE

The development of a live attenuated herpes zoster vaccine was a major breakthrough for prevention of the morbidity associated with herpes zoster. Oxman *et al.* demonstrated in the phase 3 Shingles Prevention Study (n=38,546) that the live attenuated vaccine was efficacious and well tolerated, reducing the incidence of zoster by 51% (95% confidence interval, 44-58) and PHN by 67% (48-79). [9] Vaccine efficacy depends on the age at vaccination, reducing zoster by almost 70% (54-81) in those aged 50-59 years, 64% (56-71) in individuals aged 60-69 years and by 38% (28-52) in those aged 70 years or greater. The zoster vaccine was introduced into routine clinical practice in the USA in 2006 and in other countries including the UK in 2013, Australia, Greece and France.

Effectiveness of the zoster vaccine in routine clinical practice was similar to the phase 3 clinical trials. [10] Vaccine uptake has been a major issue in the USA, with initial uptake of only 4% rising to almost 20% in 2013. [10, 11] Contributing factors to the low uptake include patient and provider issues with reimbursement complexities and storage issues being frequently cited provider issues, while perception of risk are issues from a patient and provider perspective. [12,13] Loss of zoster vaccine efficacy over time has been an important finding from the Long Term Persistence Study. [14] This study reported that the vaccine efficacy against incident zoster was only 21% (11-30) and PHN 35% (95% CI 9-56) respectively 5-11 years after vaccination. [14,15] Loss of vaccine effectiveness over time has implications for cost-effectiveness analyses, as they may lead to the possible need for a booster dose, although this strategy would require further formal assessment.

UK EXPERIENCE

The live zoster vaccine was introduced into UK routine clinical practice in September 2013 for immunocompetent individuals aged 70 years with those aged 79 years being targeted as a catch up regime. [16] Vaccine uptake has been relatively high; when the vaccine was first introduced, uptake was 62%, with more recent research showing a slight decline in uptake to 52%. [17] The majority of UK vaccinations took place during seasonal influenza vaccination season, consistent with guidance provided to general practitioners to concomitantly administer these vaccines. [17] The latter strategy was based on studies of the immune response when these vaccines were administered together rather than separately, which showed no major alteration in the vaccine immune response. [17] Concomitant administration is also a pragmatic approach to maximise vaccine uptake. Vaccine effectiveness in routine UK clinical practice has been similar to that observed in the clinical trials and observational studies undertaken in other settings. [9,10,17,18]

NEW HERPES ZOSTER SUBUNIT VACCINE

The live attenuated zoster vaccine is contraindicated in those who are severely immunosuppressed, who are at the highest risk of both developing zoster and major complications including PHN following zoster. [2,19] A new adjuvanted subunit vaccine (HZ/su) has recently been approved by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. In late 2017, the US Advisory Committee on Immunization Practices recommended that the subunit vaccine be used in preference to the live attenuated vaccine on the basis of superior efficacy (>90%) in clinical trials in a range of age

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, and St John's Institute of Dermatology, Guy's Hospital, United Kingdom

groups, with efficacy maintained during a mean 3.7 year follow up. [20,21] The subunit vaccine is administered in two doses, and current cost estimates are \$140 USD per dose plus administration costs. Cost-effectiveness analyses from the USA have supported the use of this vaccine as a cost-effective intervention. [22] The subunit vaccine is associated with more side effects than the live attenuated vaccine, however, side effects are short-lived. [21] Further research is needed focused on the long-term efficacy and effectiveness of the new subunit vaccine, adherence to the new vaccine given the requirement for two doses and side effects in the context of the use of a novel vaccine adjuvant.

REFERENCES

- Donahue J, Choo P, Manson J, et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155(15):1605-9.
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911.
- Donahue J, Kieke B, Gargiullo P, et al. Herpes zoster and exposure to the varicella zoster virus in an era of varicella vaccination. *Am J Public Health* 2010 doi: AJP.2009.160002 [pii] 10.2105/AJPH.2009.160002.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37. doi: 1741-7015-8-37 [pii] 10.1186/1741-7015-8-37.
- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975;25(157):571-5.
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, et al. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1497-503. doi: 10.1093/cid/ciu098.
- Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74(10):792-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e5c.
- Kang J, Ho J, Chen Y, et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40(11):3443-8. doi: STROKEAHA.109.562017 [pii] 10.1161/STROKEAHA.109.562017.
- Oxman M, Levin M, Johnson G, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84. doi: 352/22/2271 [pii] 10.1056/NEJMoa051016.
- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older us population: A cohort study. *PLoS Med* 2013;10(4):e1001420. doi: 10.1371/journal.pmed.1001420.
- Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Noninfluenza vaccination coverage among adults - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(5):95-102.
- Hechter RC, Tartof SY, Jacobsen SJ, et al. Trends and disparity in zoster vaccine uptake in a managed care population. *Vaccine* 2013;31(41):4564-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.053.
- Hurley LP, Lindley MC, Harpaz R, et al. Barriers to the use of herpes zoster vaccine. *Ann Intern Med* 2010;152(9):555-60. doi: 10.1059/0003-4819-152-9-201005040-00005.
- Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1320-8. doi: 10.1093/cid/cis638 [published Online First: 2012/07/24].
- Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):900-9. doi: 10.1093/cid/ciu918 [published Online First: 2014/11/20].
- Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2013/2014: Report for England.
- Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health* 2017 doi: 10.1016/S2468-2667(17)30234-7 [published Online First: 2017/12/21].
- Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43-9. doi: 1212306 [pii]10.1001/jama.2012.7304.
- Forbes H, Bhaskaran K, Thomas S, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:82-83.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184 [published Online First: 2015/04/28].
- Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *JAMA Intern Med* 2018 doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7431 [published Online First: 2018/01/02].

SUMMARY

Herpes zoster is an important disease resulting from reactivation of latent varicella zoster virus decades after childhood varicella. Zoster is associated with substantial morbidity, in particular prolonged pain, known as post-herpetic neuralgia. A live attenuated zoster vaccine has been introduced into clinical practice in the US, the UK and other countries. In phase 3 trials, this vaccine reduced incident zoster by 51% and post herpetic neuralgia by 67% with similar effectiveness in real world settings. However, this vaccine is limited by waning efficacy over time and by its use being contraindicated in severely immunosuppressed individuals who are at greatest risk of both zoster and complications following zoster. The development of a new highly efficacious recombinant subunit zoster vaccine which may be useful for immunosuppressed individuals is an important development with public health consequences for countries with ageing populations.

KEYWORDS

herpes zoster – post-herpetic neuralgia – vaccine effectiveness

DISCLOSURE

Dr Langan is funded by a Wellcome Senior Fellowship in Clinical Science (205039/Z/16/Z).

CORRESPONDANCE

Sinéad Langan

Email: Sinead.langan@lshtm.ac.uk



Chemopreventie van huidkanker

E.I. Plasmeijer

Ondanks uitgebreide voorlichting met betrekking tot het gebruik van zonbescherming om huidkanker te voorkomen, stijgt de incidentie nog steeds. [1-3] Ook hoogrisicopatiënten gebruiken vaak onvoldoende zonnebrandcrème en het verlagen van het huidkankerrisico met een simpele pil zou een goede aanvulling kunnen zijn. [4] Dit wordt systemische chemopreventie genoemd (zonnebrandcrème is een vorm van topicale chemopreventie). Chemopreventie is 'het gebruik van natuurlijke of synthetische substanties om het risico op ziekte en de transformatie van premaligne naar maligne cellen in (gezonde) individuen te verlagen'. [5] In dit artikel worden enkele potentiële topicale en systemische chemopreventieve middelen beschreven (tabel 1).

ZONNEBRANDCRÈME

Het gebruik van zonnebrandcrème is onderzocht in meerdere studies. [6-16] In 1990 werd aangetoond dat SPF 30 beter beschermt dan SPF 15 tegen zonnebrand en fotogeïnduceerde schade aan de huid. [14] Een Australische gerandomiseerde studie vergeleek tussen 1992 en 1996 het gebruik van dagelijks SPF 15 in 404 personen (met instructies voor gebruik en weging van gebruikte zonnebrand om het gebruik vast te stellen) met het gebruik van zonprotectie zoals deelnemers gewend waren ($n = 416$). Na 4,5 jaar follow-up was er een beschermend effect van SPF 15 op het voorkomen van plaveiselcelcarcinomen (PCC), maar niet van basaalcelcarcinomen (BCC). [12] Tien jaar na het beëindigen van de trial bleek in de SPF 15-groep veel minder melanomen voor te komen dan in de controlegroep (11 vs. 22, hazardratio 0,50, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,24-1,02; $p = 0,051$). [13] Een Amerikaanse case-control studie liet zien dat mensen die routinematig zonnebrandcrème gebruikten een lager melanoomrisico hadden (oddsratio 0,44, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,23-0,86). [15] Een grote cohortstudie in Noorse vrouwen liet zien dat het risico op melanoom lager was in vrouwen die SPF 15 of hoger gebruikten ten opzichte van vrouwen die een lagere factor gebruikten (hazardratio 0,67; 95%-betrouwbaarheidsinterval; 0,53-0,83). [16]

Tabel 1. Overzicht van de beschreven potentiële chemopreventieve middelen en het effect op keratinocytcarcinomen en melanomen.

	Keratinocytcarcinomen	Melanomen
Zonnebrandcrème	↓ risico	↓ risico
Vitamine A-derivaten		
Betacaroteen	Geen effect	Geen effect
Retinol	Effect onduidelijk	Geen effect
Retinoïde	↓ risico (PCC)	Geen effect
Nicotinamide	↓ risico (PCC)	Effect onbekend

VITAMINE A-DERIVATEN

Vitamine A (retinol) is een vet oplosbaar vitamine dat wordt gemaakt uit bètacaroteen. Dat wordt daarom ook wel provitamine A genoemd. Retinoïde is een afgeleide structuur van retinol. Alle vitamine A-derivaten zijn onderzocht als chemopreventief middel voor huidkanker. De exacte werking is niet geheel duidelijk, maar retinol zou een rol kunnen spelen in het voorkomen van huidkanker door beïnvloeding van groeifactoren, downregulatie van proto-oncogenen het verhogen van ceramideniveaus in de huid. [17] Als retinoïde werd toegevoegd aan een cellijn van muismelanomen gaf dit remming van de celtgroei, maar in-vitrostudies in humane melanoomcellijnen hebben gemengde resultaten getoond, met soms een groeiremmend effect, geen effect of zelfs een groeibevorderend effect. [18,19]

Bètacaroteen

Een gerandomiseerde studie (RCT) met 1805 patiënten met keratinocytcarcinomen (KC) in de voorgeschiedenis die 50 mg bètacaroteen of een placebo kregen liet na vijf jaar geen verschil in huidkankerontwikkeling tussen de groepen zien. [20] Hetzelfde geldt voor een Australische RCT waar 30 mg bètacaroteensuppletie werd vergeleken met placebo. [12] Ook een twaalf jaar durende studie waar 50 mg bètacaroteen om de dag vergeleken werd met placebo liet geen verschil zien op het ontstaan van het eerste KC. [21]

Retinol

Orale retinolsuppletie leidt tot aantoonbaar verhoogde retinolspiegels in huid en bloed, maar er is geen eenduidig bewijs dat retinolsuppletie een chemopreventief effect heeft. [22] Een studie vond geen verschil in de tijd tot het ontstaan van een nieuw PCC of BCC in hoogrisicopatiënten die behandeld werden met orale retinol, isotretinoïne of placebo gedurende drie jaar. [23] Een andere studie, ook uit 1997 vond echter dat na vijf jaar gebruik van retinol de kans op een nieuw PCC verlaagd was (hazardratio 0,74, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,56-0,99; $p = 0,04$). Er was geen effect op het ontstaan van nieuwe BCC's. [24]

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Topicale behandeling met retinol is ook onderzocht: In een gerandomiseerde studie smeerden 1300 hoogrisicopatiënten tweemaal daags 0,1% tretinoïne crème of een placebocrème. Na vijf jaar was er geen verschil in de tijd tot een nieuw BCC of PCC was ontstaan. [25]

Er zijn 4 kleine studies gepubliceerd die het effect van topicale retinol op dysplastische naevi hebben bestudeerd: 3 studies (in totaal 29 patiënten) lieten een beperkte klinische en histologische verandering van benigne naevi zien, met soms ook een afname van dysplastische kenmerken. [26-28] Een prospectieve gerandomiseerde studie van 30 patiënten die 0,1% tretinoïne crème met 0,1% hydrocortison dan wel placebo wekelijks onder occlusie smeerden liet 4 maanden na de behandeling geen verschil in histologische dysplasie zien. [29]

Retinoïde

Acitretine (Neotigason) is een van de meest bekende chemopreventieve geneesmiddelen. Uit studies in orgaantransplantatiepatiënten is gebleken dat acitretine een beschermend effect heeft op het ontstaan van KC'S. Een studie in negentien niertransplantatiepatiënten toonde aan dat een kuur van zes maanden 30 mg acitretine leidde tot minder PCC'S dan in de placebogroep (11 vs. 47%, $p = 0,001$). [30] Een studie met zestien niertransplantatiepatiënten die behandeld werden met 0,3 mg/kg acitretine liet zien dat het aantal nieuwe tumoren daalde tijdens de behandeling. [31] Ook in een derde studie werd een lagere incidentie van PCC'S gezien in niertransplantatiepatiënten die gedurende een jaar 25 mg acitretine gebruikten. Wel stopten veel deelnemers aan de studie vanwege bijwerkingen zoals hoofdpijn, neusbloedingen, huiduitslag en een verhoogd cholesterol. [32]

NICOTINAMIDE

Er is een toenemend aantal studies naar het gebruik van nicotinamide (de amidevorm van vitamine B₃) als chemopreventief middel. [4,33-35] Het mechanisme lijkt te zijn dat nicotinamide, de voorloper van nicotinamideadeninedinucleotide (NAD), UV-geïnduceerde ATP-depletie voorkomt waardoor DNA-herstel kan optreden. Het remt de UV-geïnduceerde immuunsuppressie als DNA beschadigd is. [36] Het is beschreven dat 5% topicale nicotinamide (in een lotion) beschermt tegen zowel UV-B als UV-A en dat zowel 5% topicale nicotinamide als 500 mg orale nicotinamide PDT-geïnduceerde immuunsuppressie remt. [37,38]

De groep van Diona Damian heeft in Australië uitgebreid onderzoek verricht naar het gebruik van nicotinamide als preventief middel tegen huidkanker. In een fase 3 placebocontroleerde gerandomiseerde studie kregen 386 hoogrisicopatiënten tweemaal daags 500 mg nicotinamide of placebo gedurende een jaar. Op dat punt hadden de nicotinamidegebruikers significant minder KC'S en PCC'S dan de placebogebruikers. Het aantal BCC'S was ook lager in de nicotinamidegroep, maar dit was niet significant. 6 maanden na het staken van de nicotinamide was er geen verschil meer in aantal KC'S, PCC'S en BCC'S tussen de groepen. [4] Een placebogecontroleerde gerandomiseerde fase 2-studie in 22 niertransplantatie-

patiënten liet zien dat het middel veilig lijkt in deze transplantatiepatiënten. Na 6 maanden behandeling was er geen significant verschil in het aantal KC'S in de nicotinamide- (totaal 30 KC'S in 11 patiënten) en placebogroep (totaal 45 KC'S in 11 patiënten), wat gedreven leek door een patiënt in de placebogroep met 20 KC'S. Er was wel een niet-significant 35% relatief verschil in KC'S voor de nicotinamidegroep. [33] Park et al. hebben vervolgens gekeken of het gehalte niacin (vitamine B₃) geassocieerd is met (het voorkomen van) huidkanker. [34] In een grote studie uitgaande van twee Amerikaanse databases met verpleegkundigen en artsen was een hogere intake van niacin (uit voeding of supplementen) geassocieerd met een lager aantal PCC'S. Er was geen associatie met BCC of melanoom. [34]

Er zijn nog geen studies naar het effect van nicotinamide op melanoompreventie, wel lijkt er een vergelijkbaar gunstig effect te zijn in het herstel van DNA-schade van melanocyten als keratinocyten. [39]

CONCLUSIE

Zonnebrandcrème is tot op heden het best bewezen effectieve chemopreventieve middel tegen zowel KC'S als melanomen. Acitretine kan een plaats hebben in de chemopreventie van KC'S in transplantatiepatiënten, maar wordt vanwege de vele bijwerkingen slecht getolereerd. Nicotinamide lijkt een potentieel goed middel voor de preventie van KC'S; het lijkt effectief, is goedkoop en heeft weinig bijwerkingen. Er dient wel meer onderzoek plaats te vinden of het ook effectief is in orgaantransplantatiepatiënten, een groep die bij uitstek zou kunnen profiteren van een dergelijk middel.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):913-8.
2. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012;48(13):2046-53.
3. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23(2):524-30.
4. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17):1618-26.
5. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976;35(6):1332-8.
6. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329(16):1147-51.
7. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131(2):170-5.
8. Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L. Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxy-

guanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: difference between UVB + UVA and UVB alone sunscreens. *J Invest Dermatol* 2001;117(6):1437-41.

9. Poon TS, Barnetson RS, Halliday GM. Prevention of immunosuppression by sunscreens in humans is unrelated to protection from erythema and dependent on protection from ultraviolet A in the face of constant ultraviolet B protection. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):184-90.
10. Noonan FP, Recio JA, Takayama H, et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature* 2001;413(6853):271-2.
11. Drolet BA, Connor MJ. Sunscreens and the prevention of ultraviolet radiation-induced skin cancer. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18(7):571-6.
12. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9180):723-9.
13. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257-63.
14. Kaidbey KH. The photoprotective potential of the new superpotent sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(3):449-52.
15. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Warshaw EM, Anderson KE. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(12):2583-93.
16. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: A Population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3976-83.
17. Wright TL, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):933-46; quiz 47-50.
18. Lotan R. Different susceptibilities of human melanoma and breast carcinoma cell lines to retinoic acid-induced growth inhibition. *Cancer Res* 1979;39(3):1014-9.
19. Lotan R, Giotto G, Nork E, Nicolson GL. Characterization of the inhibitory effects of retinoids on the in vitro growth of two malignant murine melanomas. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(5):1035-41.
20. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990;323(12):789-95.
21. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000;136(2):179-84.
22. Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Baier M. Micronutrient concentrations in paired skin and plasma of patients with actinic keratoses: effect of prolonged retinol supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(2):145-50.
23. Levine N, Moon TE, Cartmel B, et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(11):957-61.
24. Moon TE, Levine N, Cartmel B, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(11):949-56.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De huidkankerincidentie stijgt ondanks de toenemende aandacht voor zonbescherming nog steeds. Voor patiënten met een hoog risico op huidkanker zou systemische chemopreventie een goede aanvulling kunnen zijn om het aantal huidtumoren te verminderen. Vitamine A is in de vorm van bètacaroteen, retinol en retinoïde onderzocht in diverse studies. Bètacaroteen en retinol (topicaal en oraal) lijken geen effect te hebben op het voorkomen van keratino-cytcarcinomen (KC) en melanomen. Van acitretine is in studies in niertransplantatiepatiënten gebleken dat het een beschermend effect heeft op het voorkomen van plaveisel-celcarcinomen (PCC). Wel stoppen veel patiënten vanwege de vele bijwerkingen. Nicotinamide, een vitamine B3 afgeleide, is onderzocht in patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van KC. Het lijkt een beschermend effect te hebben op het voorkomen van PCC'S in immunocompetente patiënten en mogelijk ook in orgaantransplantatiepatiënten. Zonnebrandcrème blijft tot op heden het best bewezen chemopreventieve middel tegen zowel KC als melanomen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke middelen hier op termijn aan toegevoegd kunnen worden.

TREFWOORDEN

chemopreventie – keratinocytcarcinomen – melanomen – orgaantransplantatiepatiënten

SUMMARY

Despite an increased awareness of the importance of sun protection there still is a rise in the incidence of skin cancer. Patients at high risk of developing skin cancer can benefit from systemic chemoprevention to reduce the burden of skin tumors. Vitamin A derivatives (beta-carotene, retinol and retinoid) have all been tested for their chemopreventive effect. Beta-carotene and retinol (topical and oral) have shown not to reduce keratinocyte cancers (KC) or melanoma. Use of oral retinoid has shown a reduction of the number of squamous cell carcinoma (SCC) in renal transplant recipients, but many patients withdrew because of side effects. In recent years studies have reported the effects of nicotinamide, the amide form of vitamin B3 in the prevention of KC. It appears to have a protective effect on SCC in immunocompetent patients and probably also in solid organ transplant recipients. Sunscreen is so far the best proven chemopreventive remedy for both KC and melanoma. More research is needed to show what can be added to the repertoire.

KEYWORDS

chemoprevention – keratinocyte carcinoma – melanoma – solid organ transplant recipients

CORRESPONDENTIEADRES

Elsemieke Plasmeijer

E-mail: e.plasmeijer@erasmusmc.nl



Mohschirurgie in Nederland: afspraken

J.B. Terra

Mohschirurgie wordt sinds de jaren negentig toegepast in Nederland en is een effectieve behandeling voor hoogrisicobasaalcelcarcinomen in het gelaat, T1- en T2-plaveiselcelcarcinomen op locaties waar weefselsparend werken gewenst is, en voor zeldzamere huidtumoren met subklinische uitbreiding (bijvoorbeeld dermatofibrosarcoma protuberans, atypisch fibroxanthoom en microcysteus adnexcarcinoom). [1-3]

(WILD)GROEI MOHSCHIRURGIE?

In de afgelopen tien jaar is het aantal mohscentra sterk gegroeid. De vraag rees of deze onbeheerste groei niet ten koste zou gaan van de kwaliteit en uitvoering van de mohschirurgie. In 2011 werd in het blad *Huid* (jaargang 15) gepleit voor kwaliteitseisen rondom de mohschirurgie. Ik citeer: "Bij uitvoering van Mohs volgens de regelen der kunst, controleert de operateur zelf onder microscoop alle snijvlakken en sluit hij de wond aaneensluitend op dezelfde dag. Ook zouden de centra die deze ingreep verrichten eigenlijk met elkaar moeten afspreken hoeveel Mohs iemand per jaar moet doen om de techniek echt helemaal in de vingers te hebben. Zo ver is het nog niet." [4]

Ook was er sprake van ondoorzichtigheid rondom de opleiding tot 'mohschirurg'. Er waren geen duidelijke landelijke afspraken waar, door wie en op welke manier je opgeleid diende te worden tot mohschirurg.

Naast deze ontwikkelingen in Nederland werd ook duidelijk dat de Amerikaanse dermatologen een aparte weg waren ingeslagen: door te ruime criteria ontstond een wildgroei aan mohsingrepen, overbehandeling en enorme toename in zorgkosten in de VS. Een trend die onder geen enkele voorwaarde in Nederland werkelijkheid diende te worden.

LEIDRAAD MOHSCHIRURGIE

In juni 2012 hebben een zevental dermatologen uit verschillende centra in Nederland, deels mohschirurgie uitvoerend, een brief geschreven aan het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) waarin zij aangaven dat zij zich zorgen maakten over de hierboven beschreven ontwikkelingen. Het NVDV-bestuur heeft vervolgens de opdracht aan de domeingroep Oncologie en Technische vaardigheden gegeven om een Nederlandse Werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie (NWMMC) samen te stellen die een leidraad zou ontwikkelen voor mohschirurgie in Nederland.

De werkgroep heeft in twee jaar tijd een leidraad ontwikkeld die tijdens de algemene ledenvergadering in april 2015 geaccordeerd werd. Met de leidraad werd een document opgesteld waarin kwaliteitsnormen werden vastgesteld en de vervolgtaken van de werkgroep waren: i) registratie van alle dermatologen die opgeleid zijn tot dermatoloog met aantekening mohschirurgie en ii) registratie van de verschillende centra.

CERTIFICERING

De werkgroep heeft sinds de accordering van de leidraad kritisch alle aanmeldingen van de leden en centra beoordeeld en waar mogelijk gecertificeerd. Op het moment van dit schrijven zijn er 90 dermatologen mohsgecertificeerd, 30 gecertificeerde mohscentra en 9 gecertificeerde mohs opleidingscentra (zie www.huidarts.info/D-page voor actueel overzicht). Op de mohslandkaart anno 2018 (zie figuur 1) is er een redelijk goede regionale spreiding te zien van de centra, echter enkele provincies zijn nog onvoldoende voorzien van gecertificeerde mohscentra. Omdat mohschirurgie beschikbaar moet zijn voor elke patiënt die dit nodig heeft, zo dicht mogelijk bij huis, valt daar nog een slag in te slaan.

DE ROL VAN DE ZORGVERZEKERAAR

Parallel aan de registratie had een grote zorgverzekeraar (CZ) besloten om de mohschirurgie per januari 2017 selectief in te kopen. CZ had de afgelopen jaren een forse groei in zorgkosten voor de behandeling van basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom middels mohschirurgie geconstateerd. Daarnaast werd gezien dat steeds meer instellingen mohschirurgie uitvoeren of voornemens waren deze te introduceren en vielen de grote prijsverschillen tussen instellingen op. CZ wilde door middel van selectieve inkoop grip krijgen op de groei; kwaliteitsnormen en indicatoren zouden de kwaliteit en doelmatigheid van zorg zichtbaar maken. Na gesprekken met de NWMMC en het bestuur volgde CZ in haar inkoopbeleid de

Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Isala, Zwolle

Lid Nederlandse Werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie (NWMMC).

Overige leden: Maarten Bastiaens, Nicole Kelleners-Smeets, Marcus Muche, Judith Ostertag



Figuur 1. Gecertificeerde mohs(opleidings)centra in Nederland.

Oranje: gecertificeerde mohscentra.

Amsterdam, Dermicis
 Beverwijk, Rode Kruis Ziekenhuis
 Bergen op Zoom, Bravis Ziekenhuis
 Blaricum, Tergooi Ziekenhuizen
 Breda, Amphia Ziekenhuis
 Den Haag, Haga Ziekenhuis
 Deventer, Deventer Ziekenhuis
 Dordrecht, Albert Schweitzer Ziekenhuis
 Eindhoven, Dermatologenkliniek
 Heerlen, Zuyderland Ziekenhuis
 Hengelo, ZGT
 's-Hertogenbosch, Jeroen Bosch Ziekenhuis
 Leiden, LUMC
 Nijmegen, Radboudumc
 Roermond, Laurentius
 Rotterdam, Franciscus Gasthuis
 Rotterdam, Maasstad Ziekenhuis
 Tilburg, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis
 Utrecht, St. Antonius Ziekenhuis
 Velp, Rijnstate
 Venlo, VieCuri Medisch Centrum

Geel: gecertificeerde mohsopleidingscentra

Amsterdam, Mohs Klinieken
 Dordrecht, Mohs Klinieken
 Eindhoven, Catharina Ziekenhuis
 Groningen, UMC
 Hoorn, Mohs Klinieken
 Maastricht, UMC
 Rotterdam, Erasmus Medisch Centrum
 Venray, MohsA
 Zwolle, Isala

certificeringen en de normen van de leidraad. De werkgroep blijft met CZ en eventuele andere zorgverzekeraars in gesprek om te voorkomen dat er door een zorgverzekeraar andere eisen gesteld gaan worden dan door de leden van de NVDV zijn opgesteld. Een leidraad is een levend document maar zal enkel na akkoord door de algemene ledenvergadering gewijzigd kunnen worden.

TOEKOMSTVISIE

De initiële registratie is ondertussen nagenoeg afgesloten en de NWMMC is nu bezig met het handhaven van de kwaliteit van de mohschirurgie in Nederland. Eén van deze aspecten betreft de herregistratie. Daarnaast is door het bestuur van de NVDV de zorg uitgesproken dat er een zekere bewaking moet komen van indicaties voor mohschirurgie om wildgroei en overbehandeling te voorkomen.

De werkgroep heeft een lijst opgesteld waarin alle items zijn opgenomen die van belang zijn voor herregistratie als dermatoloog met aantekening mohschirurgie en voor de herregistratie van mohscentra (te downloaden via www.nvdv.nl/leden/NVDV/D-page). De lijst heeft als doel om het inzicht in eigen handelen (en daarmee ook de kwaliteit van de mohschirurgie) te bevorderen. Daarnaast zal de (geanonimiseerde) lijst worden gevraagd bij de herregistratie en in de toekomst ook bij kwaliteitsvisitaties. De in de lijst opgenomen punten zijn het minimum voor de herregistratie.

Andere onderwerpen die in 2018-2020 op de agenda staan voor afspraken rond mohschirurgie in Nederland zijn: i) streven naar evenredige regionale spreiding van mohscentra in Nederland, ii) manpowerplanning dermatologen met aantekening mohschirurgie, iii) ontwikkeling van kwaliteits-indicatoren, iv) standaardiseren werkwijze dermatologen met aantekening mohschirurgie en uniformeren opleiding en nascholing mohsanalisten.

LITERATUUR

1. Loo E van, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year followup. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
2. Muche JM, Rengen A van, Mosterd K. Radicale behandeling van basaalcelcarcinoom, Kosteneffectiviteit van mohsoperatie versus conventionele excisie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161(0):D1549.
3. Bos R. Mohs micrografische chirurgie voor zeldzame agressieve huidtumoren. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:461-3.
4. Meulenberg F. De tweede huidkaart van Nederland. *Huid* 2011;15(4):7.
5. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(4):531-50.

CORRESPONDENTIEADRES

Jorrit Terra

E-mail: j.b.terra@isala.nl



Plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

Standaardexcisie versus Mohs micrografische chirurgie

L. van Lee¹, T. Nijsten², H. de Vijlder³, M. Wakkee², R. van den Bos²,

Het cutaan plaveiselcelcarcinoom (PCC) metastaseert zelden (ca. 4%) en de ziektegerelateerde mortaliteit is laag (ca. 2%). [1,2] Echter, doordat het PCC vaak voorkomt in het hoofd-halsgebied kan de behandeling leiden tot functionele en esthetische comorbiditeit. In Nederland wordt het PCC het vaakst behandeld met een standaardexcisie. Mohs micrografische chirurgie (MMC) wordt in de Nederlandse richtlijn genoemd als alternatieve behandeling voor ten minste stadium II-tumoren voornamelijk wanneer een standaardexcisie grote kans heeft op functionele of cosmetische problemen. [3] De aanbeveling in de Nederlandse richtlijn verschilt van de Amerikaanse *appropriate use criteria*, waarin MMC voor hoogrisico-PCC's wordt geadviseerd maar ook wordt aangeraden voor stadium I-tumoren. [4] De meerwaarde van MMC voor agressieve en hoog risico basaalcelcarcinomen is voldoende onderzocht. Voor PCC's is er echter weinig bewijsvoering over de recidiefkans na MMC ten opzichte van standaardexcisie. Wij hebben in het Erasmus MC twee onderzoeken geïnitieerd om bij te dragen aan de wetenschappelijke bewijsvoering van de behandeling van het PCC.

METHODEN

Het eerste onderzoek was een retrospectief vergelijkend cohortonderzoek naar de recidiefkans na radicale standaardexcisie en MMC van het PCC. Patiënten met een PCC die behandeld waren tussen 2003 en 2012 op de afdeling Dermatologie van het Isala Ziekenhuis en van het Erasmus MC werden geïncludeerd. Patiënten met een histologisch bewezen PCC in het hoofd-halsgebied werden geïncludeerd. Gegevens over leeftijd, geslacht, tumorlocatie, primaire of recidief tumor, klinische tumorgrootte > 2 cm, defectgrootte > 2 cm en diepe invasie (dieper dan subcutis) werden verzameld, omdat deze kenmerken geassocieerd zijn met een hoger risico op recidief. De definitie van een recidief was een histologisch bewezen nieuw PCC in of binnen 1 cm van het litteken. Om alle recidieven op te sporen werden de patiënten gelinkt met het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).

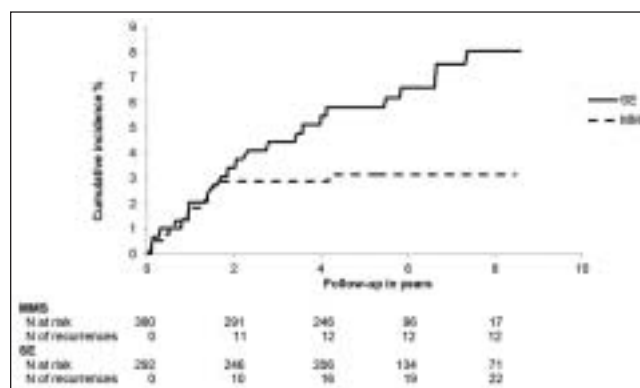
Het tweede onderzoek is een prospectief multicentrisch cohortonderzoek naar excisie en MMC voor het PCC. De primaire kortetermijnnuitkomst is het aantal irradicaal geëxcideerde PCC's na standaardexcisie en na MMC. De primaire langetermijnnuitkomst is histologisch bevestigde recidieven van PCC 1, 2 en 5 jaar na excisie of MMC. Het benodigde aantal patiënten is in totaal 966, op het moment van schrijven zijn we nog bezig met includeren van patiënten.

RESULTATEN

Retrospectief onderzoek

In totaal werden 672 patiënten met een radicaal geëxcideerd PCC in het hoofd-halsgebied geïncludeerd waarvan er 380 met

MMC waren behandeld en 292 met een standaardexcisie. De 63 PCC's die niet radicaal waren behandeld met standaardexcisie en de 3 die niet radicaal met MMC werden behandeld werden geëxcludeerd. Een belangrijke observatie van deze groep van 66 niet-radicaal behandelde PCC's, is dat er een uitermate hoge recidiefkans (39%) en metastasekans (15%) was in de groep niet-radicaal behandelde PCC's die geen aanvullende behandeling hadden gehad. Het risico op recidief was 8% na radicale excisie, dit was hoger dan het risico op recidief van 3% na MMC gedurende een mediane follow-up van 5 jaar (*Interquartile range* [IQR] 3-7). De cumulatieve incidentie van recidief was hoger voor standaardexcisie dan voor MMC gedurende de gehele follow-upperiode van 8,6 jaar (figuur 1). Na aanpassing voor tumorgrootte en diepe invasie hadden PCC's behandeld met MMC een 3 keer lagere kans op



Figuur 1. Cumulatieve-incidentiecurve van recidief PCC in het hoofd-halsgebied na MMC en standaardexcisie.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog Isala Ziekenhuis, Zwolle

recidief dan die behandeld met excisie (adjusted HR 0,28, 95% CI 0,12-0,66). 7 van de 22 (32%) recidieven na standaardexcisie waren gelokaliseerd in de H-zone, 9% was een eerdere recidief tumor, 9% had een klinische grootte > 2cm, 77% had een defectgrootte > 2 cm, 27% had een diepe invasie en 5% was gemetastaseerd. Vier van de 12 recidieven na MMC (33%) waren gelokaliseerd in de H-zone, 50% waren eerdere recidief tumoren, 60% was klinisch > 2 cm, 67% had een defectgrootte > 2cm, 67% had een diepe invasie en geen van deze recidieven was gemetastaseerd.

Prospectief onderzoek

De precieze uitkomsten zijn nog niet bekend, we geven hier de eerste voorlopige uitkomsten van de tot nu toe ingevoerde patiënten alleen voor de primaire kortetermijnuitskomst, de radicaliteit. Tijdens de presentatie zullen we meer data kunnen bespreken. Er zijn tot nu toe 674 patiënten met een PCC geïnccludeerd die een excisie hebben gehad en 322 patiënten die met MMC zijn behandeld. De kortetermijnresultaten zijn voorlopig als volgt: 21 van de 667 (3%) standaardexcisies was niet radicaal. 78 van de 667 (12%) van de excisies was wel radicaal maar met een histologische marge < 2 mm. Van deze 78 kregen 21 wel een aanvullende behandeling en 57 geen aanvullende behandeling. Van de PCC's die met MMC werden behandeld waren er 3 van de 299 (1%) die door de patholoog naderhand als irradicaal werden beoordeeld. Een patiënt kreeg postoperatieve radiotherapie, een patiënt een re-excisie en een patiënt nogmaals MMC.

DISCUSSIE

Uit ons retrospectieve onderzoek bleek dat de recidiefkans na radicale standaardexcisie (8%) hoger was dan de recidiefkans na MMC (3%) gedurende een mediane follow-up van vijf jaar (IQR 3-7). In de bestaande literatuur zijn de recidiefkansen na excisie en MMC variërend van 0-15% na excisie en 0-6% na MMC. Een systematische review van Lansbury toonde lagere, maar niet-significante, recidiefkansen na MMC (3%) vergeleken met standaardexcisie (5%). [5] Het lagere risico op recidief na MMC dat wij in onze studie vonden komt hoogstwaarschijnlijk doordat bij MMC de volledige snijranden histologisch worden nagekeken op radicaliteit, terwijl bij een standaardexcisie slechts een klein deel van de snijranden wordt nagekeken. Het kan dus voorkomen dat een excisie niet radicaal is terwijl deze wel als radicaal wordt beoordeeld (vals-negatief). We vonden ook een zeer hoog recidief (39%) en metastase risico (15%) in de groep irradicaal geëxcideerde PCC's die geen aanvullende behandeling hadden gekregen. Dit benadrukt hoe belangrijk het is een irradicaal geëxcideerd PCC niet te laten zitten, maar deze aanvullend te behandelen en op basis van onze studieresultaten lijkt MMC dan de eerstekeusbehandeling als het gaat om PCC's in het hoofd-halsgebied. Onze studie liet ook zien dat het belangrijk is om langetermijnfollow-up te hebben, aangezien 77% van de recidieven binnen vijf jaar optrad, echter slechts 46% binnen twee jaar. De uitkomsten van de prospectieve studie zijn op dit moment nog te summier om een conclusie aan te verbinden, maar bevestigen wel dat circa 15% van de PCC's niet radicaal of met een te krappe histologische marge geëxcideerd zijn.

LITERATUUR

1. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):957-66.
2. Brantsch KD, Schonfisch B, Trilling B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Er is weinig wetenschappelijke bewijsvoering over het verschil in recidieven na standaardexcisie en Mohs micrografische chirurgie (MMC) van het cutaan plaveiselcelcarcinoom. Uit ons retrospectief vergelijkend cohortonderzoek bij 672 patiënten blijkt dat MMC tot minder recidieven leidt dan een radicale standaardexcisie (3% vs. 8%) na een mediane follow-up van 5 jaar. Verder valt op dat een aanzienlijk deel van de recidieven ontstaat tussen 2 en 5 jaar follow-up. De eerste uitkomsten van ons prospectief multicentrisch cohortonderzoek laten zien dat ca. 15% van de standaardexcisies niet radicaal is of een histologische marge < 2 mm heeft. Op basis van onze studieresultaten lijkt MMC de eerstekeusbehandeling voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied.

TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom – excisie –
Mohs micrografische chirurgie – recidieven

SUMMARY

It is unclear if Mohs micrographic surgery (MMS) leads to fewer recurrences than standard excision for cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). Our retrospective cohort study of 672 patients with cSCC treated with MMS or standard excision showed that the risk of recurrence was 8% after standard excision, which was higher than the 3% after MMS during a median follow-up of 5 years. Remarkably, a considerable number of the recurrences occurred after 2-5 years after treatment. Preliminary outcomes of our prospective multicenter cohort study show that approximately 15% of standard excisions is incomplete or with a histological margin <2mm. Our findings suggest that MMS might be superior to standard excisions for cSCC of the head and neck.

KEYWORDS

squamous cell carcinoma – excision –
Mohs micrographic surgery – recurrence

CORRESPONDENTIEADRES

Renate van den Bos

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl



Systeemtherapie voor melanoom

Snelle, nieuwe ontwikkelingen

R.H.T. Koornstra

In de laatste jaren zijn de ontwikkelingen in de behandeling van melanoom razendsnel gegaan. Minder dan tien jaar geleden was de mediane overleving van een patiënt met gemetastaseerd melanoom acht tot elf maanden, inmiddels wordt er al voorzichtig gesproken over genezing voor een deel van de patiënten na behandeling met immunotherapie. [1] In het afgelopen jaar zijn er ook weer fraaie resultaten bereikt. Er zijn echter veelbelovende nieuwe ontwikkelingen, met de registratie van ten minste acht nieuwe middelen sinds 2011. Daarnaast zijn er belangrijke ontwikkelingen op het vlak van de adjuvante en neo-adjuvante therapie en nieuwe combinaties van doelgerichte therapie met immunotherapie.

Melanoom is een maligniteit met een zeer snelle toename in incidentie. [2] Het aantal nieuwe gevallen van melanoom is sinds 1990 gestegen van 1.554 naar meer dan 5.887 gevallen in 2015.

De behandeling van keuze is chirurgische resectie van lokale ziekte. Voor stadium I- en II-melanoom leidt dit ook tot genezing [3], met langetermijnoverleving rond 90%. [4] Echter, bij aangedane lymfeklieren is er een groot risico op lokaal recidief en/ of metastasen op afstand en de vijfjaarsoverleving daalt tot 39-70%. [4]

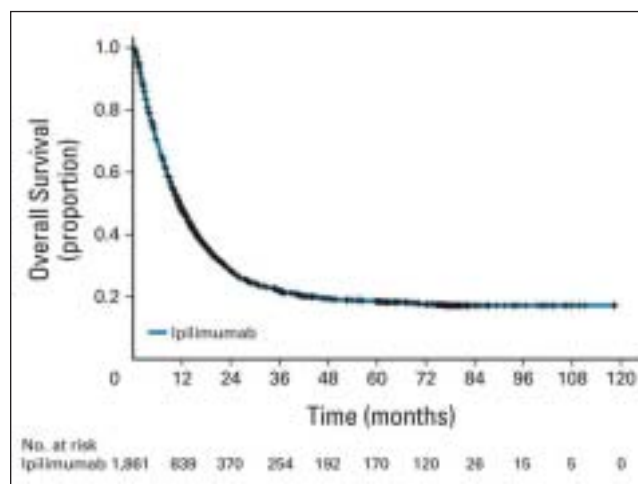
Het blijkt dat de helft van de patiënten een fout heeft in het coderende gen voor BRAF. BRAF is een serine-threonine-kinase-enzym. Het is mogelijk om doelgerichte therapie te geven, als er een activerende mutatie is aangetoond. Zoals de behandeling met een combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer.

Op dit moment zijn de BRAF/MEK-remmercombinaties dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. Kenmerkend is dat respons over het algemeen snel optreedt en dat in de eerste lijn bij ongeveer zeventig procent van de patiënten een partiële dan wel complete remissie optreedt.

Echter, verreweg de meeste melanomen worden op den duur resistent tegen deze medicijnen, zelfs wanneer deze in combinatie worden voorgeschreven is de mediane duur van progressie vrije overleving circa twaalf maanden. [5,6]

Immunotherapie is sinds 2011 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Immunotherapie, als combinatie van ipilimumab met nivolumab, heeft weliswaar een fraaie responskans en heeft aangetoond een langdurige overleving voor gemetastaseerd melanoom te kunnen geven, hoewel het enige tijd duurt alvorens effect

optreedt. [7] En daarbij heeft een belangrijk deel van de patiënten geen baat bij de behandeling, door primaire resistentie of snelle ziekteprogressie.



Figuur 1. Overall survival van gepoolde ipilimumab-behandelde patiënten.

Het doel van de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom is door de snelle nieuwe ontwikkelingen veranderd van 'misschien enig uitstel voor enkele patiënten' naar 'mogelijk een kans op langdurige, dan wel levenslange ziektevrije overleving voor meer dan 20% van de patiënten'.

Met deze belangrijke wijziging in het behandelingsdoel zal de focus steeds meer verschuiven van de 20% langdurige overleving, naar de 80% waar nog veel winst te behalen valt (zie figuur 1 voor overall survival van gepoolde ipilimumab-behandelde patiënten).

De systeemtherapie wordt naar voren gehaald in de behandeling van melanoom. De hoogrisicomelanoompatiënten

(stadium III b en c) zullen in aanmerking komen voor adjuvante behandeling.

Resultaten van adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib (combi-AD-studie) zullen besproken worden, evenals de gegevens van nivolumab versus ipilimumab adjuvant (Checkmate-238).

Nieuwe studieprotocollen en voorlopige eerste resultaten van nieuwe combinaties van behandelingen worden toegelicht. Dit kunnen nieuwe sequenties van bekende middelen zijn (COWBOY-studie), dan wel nieuwe middelen die het immuunmodulerende effect van immuuncheckpointremmers versterken (anti-LAG3, IDO1-remmers).

De timing van immunotherapie kan nog eerder in de behandeling komen, als neoadjuvante therapie met inherent een ander bijwerkingenpatroon.

LITERATUUR

1. Schadendorf D, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
2. <https://www.iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2017/05/19/huidkankerdag-20-mei-incidentie-agressieve-melanomen-blijft-stijgen> - Geraadpleegd 17 januari 2018.
3. <http://www.cijfersoverkanker.nl> - Geraadpleegd 17 januari 2018.
4. Balch CM, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.
5. Larkin J, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in braf-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
6. Long GV, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
7. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.

SAMENVATTING

In de laatste jaren zijn de ontwikkelingen in de behandeling van melanoom razendsnel gegaan. Melanoom is een maligniteit met een zeer snelle toename in incidentie. De behandeling van keuze is chirurgische resectie van lokale ziekte. Echter bij aangedane lymfeklieren is er een groot risico op lokaal recidief en/ of metastasen op afstand. De prognose van het gemetastaseerd melanoom was tot voor kort somber. Er zijn echter veelbelovende nieuwe ontwikkelingen, met de registratie van ten minste acht nieuwe middelen sinds 2011.

De helft van de melanoompatiënten heeft een activerende BRAF-mutatie. Hierdoor is een doelgerichte behandeling met een combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer mogelijk.

Op dit moment zijn de BRAF/MEK-remmercombinaties dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom.

Immunotherapie heeft weliswaar een fraaie responskans en heeft aangetoond een langdurige overleving voor gemetastaseerd melanoom te kunnen geven, echter het duurt enige tijd alvorens effect optreedt. Echter een belangrijk deel van de patiënten heeft geen baat bij de behandeling.

Door de snelle ontwikkelingen is het mogelijk geworden om het doel van behandelen steeds meer te richten op het overwinnen van resistentie of snelle klinische progressie. Hiervoor wordt gepoogd de inzet van geregistreerde middelen naar voor te halen in het behandeltraject, er worden studies gedaan met nieuwe combinaties van medicatie en er is aandacht voor de sequentie van alle bekende en nieuwe therapieën.

SUMMARY

In recent years, new developments in the treatment of melanoma have progressed rapidly. Melanoma is a malignancy with a very rapid increase in incidence. The treatment of choice is surgical resection of local disease. However, in the case of affected lymph nodes, there is a high risk of local recurrence and / or distant metastases. The prognosis of the metastatic melanoma was, until recently, very poor. However, there are promising new developments, with the registration of at least 8 treatment modalities since 2011.

Half of the melanoma patients have an activating BRAF mutation. This makes it possible to treat these patients with a targeted therapy comprising a combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor.

At present, the BRAF / MEK inhibitor combinations dabrafenib-trametinib and vemurafenib-cobimetinib are registered for patients with BRAF-V600E or BRAF-V600K-mutated metastatic melanoma.

Immunotherapy has a high response rate and can prolong life expectancy in patients with metastatic melanoma. However it takes some time before the treatment takes effect and a percentage of the patients do not benefit from the treatment.

In recent years, the goal of treatment is increasingly focused on overcoming resistance or rapid clinical progression. Subsequently, the timing of systemic treatment is being studied in many clinical trials. Also new combinations of registered drugs and the sequence of all treatment modalities are important questions that hopefully will be answered by these clinical trials.

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger Koornstra

E-mail: RKoornstra@rijnstate.nl



VIN: classificatie en behandelopties

M. van Beurden

CLASSIFICATIE

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) is een voorstadium van plaveiselcarcinoom van de vulva. De niet-squameuze voorstadia zijn M. Paget en melanoma in situ. VIN kan onderverdeeld worden in *undifferentiated* of *usual-type* VIN (uVIN) en *differentiated* VIN (dVIN). UVIN kan verder histologisch onderverdeeld worden in een *warty*-type en een *basaloid*-type. De afgelopen decennia is de classificatie voor vulvaire squameuze intra-epitheliale laesies meerdere keren veranderd (tabel 1). De meest recente terminologie van de *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD, 2015) maakt, overeenkomstig de WHO-classificatie, onderscheid in een laaggradige en hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie van de vulva (LSIL/HSIL). Daarnaast blijft dVIN als aparte afwijking bestaan. [1] In de huidige praktijk worden uVIN en dVIN nog steeds veel gebruikt. Het is belangrijk voor de behandeling om het onderscheid te kennen tussen enerzijds uVIN (of LSIL/HSIL) en anderzijds dVIN. Het histologische onderscheid van uVIN in *warty*-type en *basaloid*-type is klinisch irrelevant.

Tabel 1. De classificatie voor vulvaire squameuze intra-epitheliale laesies in de afgelopen decennia.

ISSVD 1986	ISSVD 2005	ISSVD 2015
		Low grade SIL (flat condyloma en HPV effect)
VIN 1, mild atypia	VIN, usual type	High grade SIL
VIN 2, moderate dysplasia		
VIN 3, severe dysplasia, CIS		
VIN 3, differentiated type	VIN 3, differentiated type	VIN 3, differentiated type

EPIDEMIOLOGIE

UVIN komt voornamelijk bij jonge vrouwen voor. Het wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV), meestal type 16, en komt daardoor bijna altijd als een multifocale afwijking op de vulva voor en is vaak geassocieerd met andere intra-epitheliale neoplasieën in de lage tractus genitalis, zoals VAIN, CIN en AIN (vaginale, cervicale en anale intra-epitheliale neoplasie). Recidieven na behandeling komen in meer dan 50% voor en zijn geassocieerd met rookgedrag, immuunsuppressie, multifocaliteit, positieve snijvlakken en grootte van de afwijking. Spontane regressie komt zelden voor en als het voorkomt is dat vaak bij vrouwen jonger dan 35 met multifocale gepigmenteerde afwijkingen. [2] dVIN komt veel minder vaak voor, alhoewel het steeds beter

herkend wordt door pathologen. Slechts 2-5% van alle VIN-laesies zijn dVIN. dVIN wordt niet veroorzaakt door HPV en wordt vaak bij oudere vrouwen vastgesteld, die vulvaire lichen sclerosus hebben. Spontane regressie van dVIN komt niet voor. [3]

SYMPTOMEN

UVIN veroorzaakt vaak langdurige klachten van vulvaire jeuk, pijn, irritatie en seksuele disfunctie. Veel patiënten hebben klachten van angst en depressie. Omdat uVIN asymptomatisch kan zijn is onderzoek van de vulva tijdens gynaecologisch onderzoek belangrijk. dVIN geeft ook vaak klachten van vulvaire jeuk, pijn en irritatie en hangt nauw samen met de onderliggende lichen sclerosus.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

UVIN-laesies komen vaak multifocaal op de vulva voor. De kleur varieert van rood, wit tot gepigmenteerd. De afwijkingen zijn vaak verheven, scherp begrensd en asymmetrisch. Alle verschillende delen van de vulva kunnen aangedaan zijn. Afwijkingen kunnen zeer subtiel aanwezig zijn, maar kunnen ook grote confluerende plaques vormen. Vaak is ook de (peri)anale huid aangedaan. Inspectie van de vagina en cervix is noodzakelijk en materiaal voor cervixcytologie moet afgenomen worden, vanwege de hoge kans op de aanwezigheid van CIN. dVIN komt vaak solitair voor op de vulva en is dan bijna altijd geassocieerd met lichen sclerosus. Het kan voorkomen als een hyperkeratotische afwijking of als een erosie of ulceratie. Zowel bij verdenking op uVIN als dVIN dient een biopt genomen te worden.

BEHANDELOPTIES

Er is geen consensus over de behandeling van uVIN. [4] De kans op progressie naar een invasief carcinoom is waarschijnlijk laag na behandeling, alhoewel studies met een langdurige follow-up veelal ontbreken. [5,6] De behandeling, die dan ook wordt toegepast, is al meer dan twintig jaar gericht op behoud van de normale vulvaire anatomie. [7] De reden is om de kans op psychoseksuele klachten zo klein mogelijk te houden. Een rationeel beleid is dan ook om de klachten te behandelen na uitsluiten van een onderliggend invasief carcinoom door het nemen van meerdere bipten, met als uiteindelijk doel om de anatomie van de vulva zoveel mogelijk te behouden. De eerste keus is immuunmodulatie met imiquimod. [8] Dit geeft in 50% een complete remissie, die dan jaren kan aanhouden. [9] Bijwerkingen zijn branderigheid en irritatie. Andere keuzes

zijn CO₂-laserevaporisatie, met een hoge kans op een recidief. Chirurgische excisie, vaak in combinatie met plastische reconstructie, is zeker een mogelijkheid in zorgvuldig geselecteerde gevallen. Therapeutische HPV-vaccins zijn nog steeds experimenteel. [10] Antivirale middelen en fotodynamische therapie worden in Nederland zeer zelden toegepast. Observatie na uitsluiten van een onderliggend carcinoom en na goede uitleg bij een patiënte zonder klachten is een mogelijkheid. DVIN dient altijd chirurgisch verwijderd te worden, omdat er een aanzienlijke kans bestaat op een onderliggend invasief carcinoom.

LITERATUUR

1. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2016;127:264-8.
2. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:131-56.

3. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:16-30.
4. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 5;(1):CD011837. doi: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.
5. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1319-26.
6. Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
7. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;56:8-21.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) kan onderverdeeld worden in *undifferentiated* of usual-type VIN (uVIN) en *differentiated* VIN (dVIN). De laatst gewijzigde classificatie maakt onderscheid in een laaggradige en hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie van de vulva (LSIL/HSIL). Daarnaast blijft dVIN als aparte afwijking bestaan. Het is belangrijk voor de behandeling om het onderscheid te kennen tussen enerzijds uVIN (of LSIL/HSIL) en anderzijds dVIN. uVIN komt voornamelijk bij jonge vrouwen voor. Het wordt veroorzaakt door het humaan papilomavirus (HPV) en het is bijna altijd een multifocale afwijking. Recidieven na behandeling zijn zeer frequent door de virale etiologie. DVIN komt veel minder vaak voor. DVIN wordt niet veroorzaakt door HPV en wordt vaak bij oudere vrouwen vastgesteld, die vulvaire lichen sclerosus hebben. De kans op progressie van uVIN naar een carcinoom is waarschijnlijk laag. Voor dVIN is die kans aanzienlijk. De behandeling van uVIN is gericht op behoud van de normale vulvaire anatomie om de kans op psychoseksuele klachten zo klein mogelijk te houden. Nadat een onderliggend invasief carcinoom is uitgesloten door het nemen van meerdere biopten, is de eerste keus van behandelen immuunmodulatie met imiquimod. Andere mogelijkheden zijn CO₂-laserevaporisatie, chirurgische excisie en observatie in geselecteerde gevallen. DVIN dient altijd chirurgisch verwijderd te worden, omdat er een aanzienlijke kans bestaat op een onderliggend invasief carcinoom of progressie naar een carcinoom.

TREFWOORDEN

uVIN – dVIN – HPV – M. Paget

SUMMARY

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) can be subdivided into *undifferentiated* or usual-type VIN (uVIN) and *differentiated* VIN (dVIN). The last modified classification distinguishes between a low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (LSIL / HSIL). In addition, dVIN continues to exist as a separate condition. It is important for the treatment to know the difference between a uVIN (or LSIL/HSIL) and a dVIN. uVIN occurs mainly in young women. It is caused by HPV and it is almost always a multifocal disease. Recurrences after treatment are very frequent due to viral etiology. DVIN is much less common. DVIN is not caused by HPV and is often diagnosed in older women who have vulvar lichen sclerosus. The chance of progression from uVIN to a carcinoma is probably low. Progression is considerable for dVIN. The treatment of uVIN is aimed at maintaining the normal vulvar anatomy in order to minimize the risk of psychosexual symptoms. After an underlying invasive carcinoma is excluded by taking multiple biopsies, the first choice of treatment is immune modulation with imiquimod. Other possibilities are CO₂ laserevaporation, surgical excision and observation in selected cases. DVIN should always be removed surgically, because there is a significant risk of an underlying invasive carcinoma or progression to a carcinoma.

KEYWORDS

uVIN – dVIN – HPV – M. Paget

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Marc van Beurden

E-mail: marc.v.beurden@gmail.com



Vulvaire morbus Paget

Behandeling met imiquimod

K.A.P. Meeuwis¹, M. van der Linden², I.M. Hendriks³, J. Bulten⁴, T. Bosse⁵, M.I.E. van Poelgeest⁶, J.A. de Hullu⁷, C.L.M. van Hees⁸

Vulvaire morbus Paget is een zeldzame huidaandoening die met name gezien wordt bij postmenopauzale vrouwen en valt onder Extramammary Paget's disease (EMPD). [1,2] EMPD komt met name anogenitaal of in de oksel voor. [3] Tussen 1989 en 2001 zijn in Nederland 1629 casus van morbus Paget geteld; 229 hiervan betrof EMPD (bij zowel mannen als vrouwen), waarvan 91 vulvaire morbus Paget. [3]

KLINIEK

Vulvaire morbus Paget geeft klachten van jeuk, irritatie, pijn of branderigheid. Bij onderzoek worden meestal op eczeem gelijkende huidafwijkingen gezien; matig scherp begrensde erythemateuze, soms schilferende en soms (nattende) erosieve plaques. Ook plaatselijke hyperkeratose en excoriaties komen voor. De afwijkingen kunnen multifocaal zijn en kunnen confluëren tot grote polycyclische plaques die vele centimeters beslaan. Ze zijn meestal gelokaliseerd op de labia majora, de mons pubis en/of het perineum dan wel de perianale regio. Er kan uitbreiding zijn naar de labia minora en het hele vestibulum vulvae. De gemiddelde tijd tot diagnose is twee jaar, door zowel *patient's* als *doctor's delay*. [4] De diagnose

wordt gesteld door middel van histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie, en wordt bevestigd indien er zogeheten pagetcellen (grote rond-ovale cellen met licht cytoplasma) aanwezig zijn in de epidermis.

TYPEN MORBUS PAGET

Extramammaire morbus Paget kan, naar de indeling van Wilkinson, worden onderscheiden in drie verschillende typen (tabel 1). [5] Er wordt onderscheid gemaakt in primair cutane morbus Paget (type 1), morbus Paget secundair aan een intestinaal adenocarcinoom (type 2) of morbus Paget secundair aan een urogenitaal carcinoom (type 3). Type 1, primair cutane Paget, wordt verder ingedeeld naar invasie: type 1a voor niet-invasieve morbus Paget, type 1b voor invasieve morbus Paget en type 1c voor morbus Paget met onderliggend adenocarcinoom. Cutane morbus Paget is in veruit de meeste gevallen (74%) niet invasief. [6] Het risico dat een niet-invasieve morbus Paget onttaardt in een invasieve vorm, lijkt op basis van de beschikbare literatuur zeer klein. [6]

GEASSOCIEERDE MALIGNITEITEN

Door de overeenkomstige kliniek tussen mammaire en extramammaire morbus Paget, wordt vulvaire morbus Paget van oudsher geassocieerd met een ductaal mammacarcinoom. De meeste richtlijnen raden daarom aan alle vrouwen met vulvaire morbus Paget te screenen op borstkanker. Tevens wordt aangeraden om patiënten te screenen op onderliggende urogenitale en/of intestinale maligniteiten. Het gelijktijdig voorkomen van een intestinale of urogenitale maligniteit met vulvaire morbus Paget lijkt echter zeldzaam te zijn: respectievelijk 0,8% en 1,3%. [6] Het standaard verrichten van nadere diagnostiek, zoals in richtlijnen wordt geadviseerd, lijkt op basis van deze cijfers overdiagnostiek. In het geval van klachten passend bij een geassocieerde maligniteit is screening uiteraard raadzaam. Het vulvaire adenocarcinoom bij vulvaire Paget is zeer zeldzaam, maar lijkt erg agressief te zijn. [6]

BEHANDELMOGELIJKHEDEN

Chirurgische behandeling

In de allereerste casus van vulvaire morbus Paget, beschreven door Dubreuilh, werd de patiënte chirurgisch behandeld. [2] Sindsdien wordt het merendeel van de gevallen met een lokale excisie of (skinning) vulvectomie door de gynaecologisch oncoloog behandeld [7], soms met Mohs micrografische chirurgie door de dermatoloog. [8] Het verkrijgen van vrije snijvlakken blijft problematisch, aangezien de pagetcellen

Tabel 1. Indeling van vulvaire morbus Paget volgens Wilkinson. [5]

Primair, cutaan	Type 1a	Niet-invasieve morbus Paget
	Type 1b	Invasieve morbus Paget, dermale invasie van pagetcellen
	Type 1c	Morbus Paget als manifestatie van een onderliggend vulvaire adenocarcinoom
Secundair, niet-cutaan	Type 2	Morbus Paget ontstaan uit een intestinaal adenocarcinoom
	Type 3	Morbus Paget ontstaan uit een urologische maligniteit

Namens de landelijke studiegroep van de Paget Trial

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Patholoog, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁶ Gynaecologisch oncoloog, afdeling Gynaecologie, LUMC, Leiden

⁷ Gynaecologisch oncoloog, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Radboudumc, Nijmegen

⁸ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

wijdverspreid in de epidermis aanwezig kunnen zijn. Er is dan ook geen duidelijk verband tussen de locatie en omvang van de zichtbare laesie, en de uitgebreidheid van de histologische ziekte. [9] Dit betekent dat er in veel gevallen ook plastische reconstructies nodig zijn. [10] De recidiefkans van vulvaire morbus Paget na excisie is hoog: 34 tot 56%, ook indien de snijvlakken vrij zijn. [11,12] Opvallend is dat er ook recidieven zijn beschreven in plastische reconstructieflaps. [13,14] Deze uitgebreide chirurgie leidt tot veel complicaties, zowel op fysiek als op psychisch vlak. [15,16]

Topicale behandeling

Er is geen tot weinig literatuur beschikbaar over de effectiviteit van topicale behandeling anders dan 5% imiquimodcrème voor vulvaire morbus Paget. In 2002 werd de eerste casus beschreven door Zampogna, die een patiënt met penoscrotale morbus Paget effectief met 5% imiquimodcrème behandelde. [17] In navolging hiervan zijn ondertussen ruim 25 caseseries en twee prospectieve cohortstudies beschreven naar de effectiviteit van 5% imiquimodcrème voor vulvaire morbus Paget, alle met wisselende behandelingschema's, maar met overwegend goede resultaten. [18,19] In de praktijk wordt ook wel 5-fluorouracilcrème gebruikt, maar hier is geen literatuur over beschikbaar.

LANDELIJKE PAGETTRIAL

Gezien de vele complicaties en hoge recidiefcijfers na chirurgische behandeling van vulvaire morbus Paget is er veel behoefte aan alternatieve behandelmogelijkheden. Gezien de overwegend gunstige resultaten die beschreven worden bij gebruik van 5% imiquimodcrème in kleine groepen, is onze groep in 2015 gestart met een landelijke multicenterstudie naar de effectiviteit, veiligheid, kwaliteit van leven en immunologische respons van de behandeling van vulvaire morbus Paget met 5% imiquimodcrème.

Studieopzet

De studie is een multicenter observationele cohortstudie waarbij 25 patiënten via (vulva)poli's van acht Nederlandse centra werden geïnccludeerd: Radboudumc Nijmegen, Erasmus MC Rotterdam, Universitair Medisch Centrum Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum, het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Maastricht Universitair Medisch Centrum en het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven. Alle patiënten van achttien jaar of ouder, met een histologisch bewezen primaire vulvaire (of perianale) morbus Paget of recidief na chirurgische behandeling, kwamen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. De inclusie voor deelname sloot in 2017. Deelnemende patiënten zijn zestien weken lang, driemaal per week behandeld met 5% imiquimodcrème. De patiënten worden regelmatig gecontroleerd tot een jaar na het staken van behandeling.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de klinische respons na behandeling met 5% imiquimodcrème. Dit wordt bepaald door middel van de oppervlakte van de huidafwijking twaalf weken na het staken van behandeling. Secundaire uitkomstmaten zijn:

veiligheid, op basis van bijwerkingen en de verdraagzaamheid van de behandeling; kwaliteit van leven, op basis van de resultaten van vragenlijsten afgenomen voor, tijdens en na behandeling; en immunologische respons, op basis van lokale immunologische parameters in de biopsen genomen voor, tijdens en na behandeling. Tijdens de voordracht op de Dermatologendagen 2018 zullen de eerste resultaten van deze trial gepresenteerd worden.

LITERATUUR

1. Crocker H. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Transactions of the Pathological Society of London*. 1889;40:187.
2. Dubreuilh W. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol* 1901;13:407-13.
3. Siesling S, Elferink MA, van Dijk JA, Pierie JP, Blokx WA. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):951-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvvd.nl.

SAMENVATTING

Vulvaire morbus Paget is een zeldzame en hinderlijke huidafwijking die meestal gezien wordt bij oudere vrouwen. Van oudsher is de behandeling chirurgisch en extensief. Gezien de vele complicaties en het hoge recidiefpercentage is er veel interesse in andere behandelingsmogelijkheden. Uit dit oogpunt is de multicenter Paget Trial opgezet, waarbij de effectiviteit, veiligheid en immunologische respons van topicale 5% imiquimodcrèmebehandeling wordt onderzocht voor vulvaire morbus Paget. De eerste resultaten van deze trial worden tijdens de Dermatologendagen 2018 gepresenteerd.

TREFWOORDEN

morbus Paget – vulva – 5% imiquimodcrème

SUMMARY

Vulvar Paget's disease is a rare asymptomatic skin tumor occurring mostly in elderly women. The treatment of choice is extensive surgical excision. Because of high recurrence rates and impressive morbidity other (topical) treatment modalities have been explored. The multicenter Paget Trial was initiated, to assess the efficacy, safety and immunological effects of topical 5% imiquimod cream in the treatment for vulvar Paget's disease. The first outcomes of this trial will be presented at "de Dermatologendagen 2018".

KEYWORDS

Paget's disease – vulva – 5% imiquimod cream

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim Meeuwis

E-mail: kim.meeuwis@radboudumc.nl



Vorstadia van anuscarcinoom

Opgespoord met hogeresolutieanoscopie

H. de Vries

Plaveiselcelcarcinoom van de anus is een zeldzame aandoening, met jaarlijks ongeveer tweehonderd nieuwe gevallen in Nederland (www.kanker.nl). Opvallend is dat de incidentie van anuscarcinoom de laatste decennia aanzienlijk is toegenomen, met een stijging van 84% tussen 1989 en 2010. [1] Met de toegenomen levensverwachting van hiv-positieve patiënten sinds de beschikbaarheid van antiretrovirale therapie (ART) is er een verschuiving opgetreden in de comorbiditeitprevalentie in deze patiëntengroep (www.hiv-monitoring.nl). Zo is er sprake van een toename van anuscarcinoom; hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM, i.e. homo- en biseksuele mannen) lopen een 40x verhoogd risico op deze aandoening vergeleken met hiv-negatieve MSM. [2] De prognose bij de diagnose anuscarcinoom varieert per stadium; de driejaarsoverleving bij een stadium I-carcinoom is 95%, terwijl deze bij een stadium IV-carcinoom slechts 10% is. Ter vergelijking: bij een stadium I- en IV-melanoom is dit respectievelijk 100% en 20% (www.kanker.nl).

Anuscarcinoom ontwikkelt zich niet van de ene op de andere dag, maar wordt voorafgegaan door voorstadia, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) genaamd. Sinds 2007 worden alle hiv-positieve MSM onder behandeling in het AMC gescreend op AIN in een multidisciplinair initiatief van de afdelingen Inwendige Geneeskunde en Dermatologie.

Ongeveer 90% van de anale plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). [3] Er zijn meer dan tweehonderd verschillende HPV-genotypen bekend, waarvan de hoogrisico-HPV-typen als oncogeen worden beschouwd. Anuscarcinoom wordt net als baarmoederhalskanker veroorzaakt door oncogene HPV-virussen. Bij sommige patiënten kunnen die een persisterende slijmvliesinfectie veroorzaken. Bij hiv-patiënten komen door de verminderde immuniteit deze persisterende HPV-infecties veel vaker voor.

HOGERESOLUTIEANOSCOPIE

Sensitieve en specifieke opsporing van AIN is mogelijk met hogeresolutieanoscopie (HRA). Hierbij wordt met een colposcoop (die ook voor cervixscreening wordt gebruikt) onder vergroting met een factor 10-40x de overgangszone van het anoderm naar het cubisch slijmvliesepitheel van het rectum in beeld gebracht (figuur 1). Wanneer er bij HRA macroscopische verdachte afwijkingen worden aangetroffen dan dienen die te worden gebiopteerd en histopathologisch geconfirmeerd of er sprake is van (een voorstadium van) anuscarcinoom (figuur 2). Deze procedure is belastend voor de patiënt, omslachtig voor de behandelaar en kostbaar. In het AMC heeft meer dan 50% van de hiv-positieve MSM die daar onder behandeling zijn histopathologisch bevestigde voorstadia van anuscarcinoom. [4]



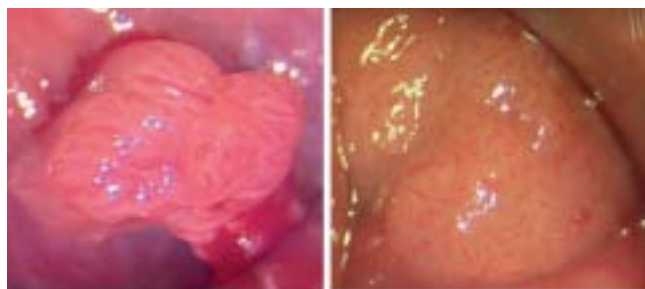
Figuur 1. Hogeresolutieanoscopie in praktijk. Uitgebreide training is een vereiste om het gelijktijdig bedienen van de colposcoop en de anoscoop, plus het nemen van bipten of coagulatie van afwijkingen in de vingers te krijgen. Op de monitor is de transformatie-, of overgangszone in het anale kanaal in beeld gebracht.

In meer dan de helft van de gevallen gaat het om een laaggradige vorm, ook wel anale intra-epitheliale neoplasie graad 1 (AIN 1 of laaggradig AIN [LGAIN]) genoemd. Hierbij is een expectatief beleid (wait and see policy) gerechtvaardigd. Bij meer dan 40% is er sprake van hooggradige afwijkingen (AIN 2 of 3, of hooggradig AIN [HGAIN]) waarbij de consensus is deze afwijkingen te behandelen om maligne ontaarding te voorkomen.

KNELPUNTEN

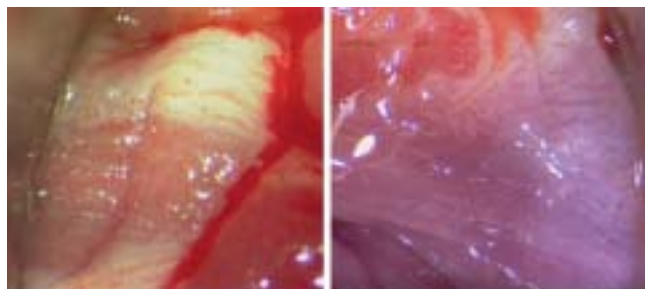
Op dit moment wordt HRA aangeboden aan hiv-positieve MSM op vijf locaties in Amsterdam (naast de afdeling Dermatologie van het AMC tevens in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, het Slotervaartziekenhuis, de DC klinieken en het Jan van

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Universiteit van Amsterdam en SOA polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam



A. Condylomateus; LGAIN.

B. Condylomateus; HGAIN.



C. Hyperkeratotische leukoplakie en punctatie; HGAIN.

D. Azijnzuurwitte verkleuring en punctatie; HGAIN.



E. Punctatie, atypische vaten en vlakke leukoplakie; HGAIN.

F. Mozaïcisme en platte leukoplakie; LGAIN.

Figuur 2. Hogeresolutieanoscopische beelden van verdachte laesies met klinische kenmerken en pathologische uitkomst.

LGAIN = laaggradige anale intra-epitheliale neoplasie; HGAIN = hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (Aangepast van: High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noesel CJ, Prins JM, de Vries HJ. *Dis Colon Rectum* 2013;56(11):1237-42).

Goyen ZBC) en verder in Den Haag, Almere, Rotterdam en in de regio Friesland. Hiermee kan slechts een deel van de screening die noodzakelijk wordt geacht bij alle hiv-positieve MSM worden gerealiseerd. Knelpunten in de verdere uitrol van HRA-diagnostiek zijn: 1) efficiënte selectie van patiënten die HRA dienen te ondergaan, 2) training van HRA-anoscopisten, en 3) nieuwe behandelopties voor patiënten met HGAIN. Hieronder volgt een verdere toelichting hoe deze knelpunten in de komende periode zullen worden getracht aan te pakken.

Efficiënte selectie

Omdat HRA een tijdrovende procedure is die gepaard gaat met veel ongemak voor de patiënt, wordt gezocht naar een eenvoudig toe te passen selectiemethode die gebruikt kan worden om personen die HRA moeten ondergaan vanwege een verhoogde

verdenking op de aanwezigheid van HGAIN op te sporen. In een samenwerking tussen het AMC en het VUmc (dr. R van Steenberghe, Pathologie) wordt gekeken of methyleeringsmarkers die geassocieerd zijn met CIN-laesies ook voorspellende waarde hebben voor AIN en als zodanig kunnen dienen als marker bij preselectie van hiv-positieve MSM die HRA moeten ondergaan. [5]

Training van HRA-anoscopisten

Uit eerdere studies is gebleken dat een succesvolle leercurve om HRA in de vingers te krijgen wordt doorlopen in gemiddeld zestig sessies. [6] Belangrijke leerpunten zijn de oog-handcoördinatie en het hanteren van enerzijds de colposcoop en tegelijkertijd het nemen van slijmvliesbiopsies of het coaguleren van laesies in het anale kanaal. Daarnaast bemoeilijkt de anatomische locatie met de sterk geplooiëde structuur ter hoogte van het overgangsslijmvlies een volledige visualisatie van het gebied. Elke plooï moet apart in beeld worden gebracht om geen laesies te missen die nadere diagnostiek noodzakelijk maken. Vanuit de wetenschappelijke vereniging die zich bezighoudt met HRA en de studie van AIN, de International Anal Neoplasia Society (IANS), worden jaarlijks cursussen verzorgd, zowel voor beginnende als voor gevorderde HRA-anoscopisten. Ook in Amsterdam zijn de afgelopen twee jaar cursussen georganiseerd. Het is de bedoeling in de toekomst hiermee door te gaan. Verdere informatie over de AINS en cursussen vindt u via www.anoscopycourse.eu en www.ians.wildapricot.org.

Nieuwe behandelopties

De behandeling van HGAIN is voornamelijk teleurstellend. Zelfs de meest optimale modaliteit, coagulatie kent een recidiefpercentage van 50% binnen 1 tot 2 jaar. [7] Om die reden wordt gezocht naar effectievere en voor de patiënt minder belastende behandelmethoden. Een van de opties zou therapeutische vaccinatie zijn waarbij getracht wordt om een cellulaire immunologische respons op te roepen die getransformeerde cellen kan opruimen. Bij vaginale intra-epitheliale neoplasie (VIN) zijn hier al veelbelovende resultaten geboekt. [8] Op dit moment loopt er een studie in het AMC waarin een variant van dit succesvolle vaccin is uitgetoetst in de behandeling van AIN-laesies. De resultaten van deze studie worden in 2018 verwacht.

Overigens werken de huidige beschikbare profylactische HPV-vaccins niet tegen voorstadia van carcinoom, omdat in de reeds getransformeerde cellen het HPV-virale genoom is geïncorporeerd in het gastheergenoom. De antistoffen die worden opgeroepen met profylactische vaccinatie zijn gericht tegen epitopen van het virale capside en deze hebben geen effect op de getransformeerde cellen.

CONCLUSIE

Met de toegenomen levensverwachting van hiv-patiënten zal de behoefte aan HRA verder toenemen. Dermatologen zijn bij uitstek toegerust om HRA uit te voeren. Naast ervaring in het verrichten van anoscopie, is de visuele expertise bij de beoordeling van huidafwijkingen een pre bij de beoordeling van de

vaak subtiele AIN-laesies. Hiervoor moeten de komende jaren wel collega's worden getraind in het verrichten van HRA. De anuscarcinoomincidentie onder MSM zou in de toekomst drastisch kunnen worden teruggebracht wanneer genderneutrale profylactische HPV-vaccinatie wordt ingevoerd. Omdat hiv-positieve MSM het vaakst getroffen worden door anuscarcinoom en niet mee profiteren van de kudde-immuniteit via gevaccineerde meisjes, zou het vaccineren van jongens en mannen een uitkomst kunnen bieden in het voorkómen van anuscarcinoom onder toekomstige generaties.

SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom is de laatste decennia aanzienlijk toegenomen en wordt hoofdzakelijk gevonden onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Voorstadiën van anuscarcinoom, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN), kunnen met hogeresolutieanoscopie (HRA) vroegtijdig worden opgespoord en zo nodig behandeld. Met de toegenomen levensverwachting van hiv-patiënten zal de behoefte aan HRA toenemen. Dermatologen zijn bij uitstek toegerust om HRA uit te voeren. Naast ervaring in het verrichten van anoscopie, is de visuele expertise bij de beoordeling van huidafwijkingen een pre bij de beoordeling van de vaak subtiele AIN-laesies. Hiervoor moeten de komende jaren wel collega's worden getraind in het verrichten van HRA.

Knelpunten in de verdere uitrol van HRA-diagnostiek zijn: 1) efficiënte selectie van patiënten die HRA dienen te ondergaan, 2) training van HRA-anoscopisten, en 3) nieuwe behandelopties voor patiënten met hooggradige AIN. In dit stuk wordt nader ingegaan op deze drie punten. De anuscarcinoomincidentie onder MSM zou in de toekomst drastisch kunnen worden teruggebracht wanneer genderneutrale profylactische HPV-vaccinatie wordt ingevoerd. Omdat hiv-positieve MSM het vaakst getroffen worden door anuscarcinoom en niet meeprofiten van de kudde-immuniteit via gevaccineerde meisjes, zou het vaccineren van jongens en mannen een uitkomst kunnen bieden in het voorkómen van anuscarcinoom in toekomstige generaties.

TREFWOORDEN

anuscarcinoom – HPV – hiv – plaveiselcelcarcinoom

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.

Adviescommissie Medigene München, Duitsland, voor een geneesmiddel tegen genitale wratten (Veregen). Financiële vergoeding is overgemaakt naar het AMC, Amsterdam; Patiëntgebonden onderzoek verricht in 2017 voor Medigene München, Duitsland naar farmacokinetiek van een geneesmiddel tegen genitale wratten (Veregen). Financiële vergoeding is overgemaakt naar het AMC, Amsterdam; Patiëntgebonden onderzoek naar de werkzaamheid van nonavalente HPV-vaccin voor MSD bij de GGD Amsterdam. Financiële vergoeding is overgemaakt naar GGD Amsterdam; In kind verkregen HPV-vaccins van MSD voor een onderzoek naar anuscarcinoom voorstadiën preventie bij het AMC, Amsterdam. Geen financiële vergoeding; Lid van de Gezondheidsraad, commissie HPV.

LITERATUUR

1. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med* 2013;71(8):401-11.
2. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(5):487-500.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdp.nl.

SUMMARY

The incidence of anal carcinoma has increased significantly in recent decades, and is mainly found among HIV positive men who have sex with men (MSM). Precursor stages of anal carcinoma, Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN), can be detected early by High Resolution Anoscopy (HRA), and if necessary treated. With the increased life expectancy of HIV patients, the need for HRA will increase further. Dermatologists are well equipped to perform HRA. In addition to experience in performing anoscopy, the visual expertise in assessing skin abnormalities is an advantage when assessing the often subtle AIN lesions. In the coming years colleagues will have to be trained to perform HRA. Bottlenecks in the roll-out of HRA diagnostics are: 1) efficient selection of patients who have to undergo HRA, 2) training of HRA anoscopists, and 3) new treatment options for patients with high grade AIN (HGAIN). This article discusses these 3 points in more detail.

The anal carcinoma incidence among MSM could be reduced drastically in the future when gender-neutral prophylactic HPV vaccination is introduced. Because HIV-positive MSM are most commonly affected by anal carcinoma and do not benefit from the induced herd-immunity from vaccinated girls, gender-neutral vaccination could offer a solution in the prevention of anal carcinoma in future generations.

KEYWORDS

anal cancer – HPV – HIV – squamous cell cancer

CORRESPONDENTIEADRES

Henry de Vries

E-mail: h.j.devries@amc.nl



Vulvaire lichen sclerosus en lichen planus

Wat zijn de verschillen?

C. van Hees

Vulvaire lichen sclerosus (LS) en lichen planus (LP) kunnen moeilijk te onderscheiden zijn (figuur 1). Zij delen klinische kenmerken en bovendien zijn er patiënten bij wie een overlapbeeld bestaat. [1-3] In dit artikel worden de klinische kenmerken en de diagnostiek van vulvaire lichen sclerosus en lichen planus kort beschreven. Diagnostische dilemma's en behandelopties komen in de presentatie aan bod.

VULVAIRE LICHEN SCLEROSUS

Vulvaire LS [4] is de aandoening die het meest wordt gezien op de vulvapoli. LS komt ook extragenitaal voor op romp en extremiteiten, en bij mannen kan de urethra aangedaan zijn. De belangrijkste klachten bij vulvaire LS zijn jeuk, pijn en dyspareunie. Bij inspectie worden architecturale veranderingen gezien. Het preputium van de clitoris kan gedeeltelijk of geheel gefuseerd zijn met als gevolg een 'begraven' clitoris, de labia minora kunnen gedeeltelijk of geheel verstreken zijn, en de introitus kan vernauwd zijn. LS kan op vulva, perineum en perianale regio apart aanwezig zijn, of in combinatie, in de vorm van een 8-figuur (figuur 2). Er kunnen hypopigmentaties, atrofie en/of hyperkeratoses, ecchymosen, erosies, fissuren (vooral in de interlabiale plooï en op het perineum), papels en plaques aanwezig zijn. Op de perianale huid kan een perifolliculair hypopigmentatie worden gezien.

Vulvaire LS kan op iedere leeftijd voorkomen, dus ook bij kinderen, met een piek postmenopauzaal. Het beloop bij volwassenen is chronisch. Er is een risico van 3-5% op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom. Vulvaire LS bij jonge meisjes gaat bij 30-70% in remissie na de puberteit.

VULVAIRE LICHEN PLANUS

Vulvaire (mucosale) LP [5] werd voor het eerst beschreven door Hunt in 1936 [6], lang na de cutane en orale vormen. [7]. De laatste decennia wordt steeds duidelijker dat erosieve LP op meerdere mucosale locaties voorkomt. Naast de vulva en het mondslijmvlies kunnen traanbuis, externe gehoorgang, oesofagus en vagina zijn aangedaan. Vulvaire LP gaat ook regelmatig gepaard met lichen planopilaris en/of frontal fibrosing alopecia, LP van de nagels en cutane LP. Op het perineum en perianaal wordt zelden hypertrofische LP gezien.



Figuur 1. Lichen sclerosus of lichen planus?



Figuur 2. Lichen sclerosus, 8-figuur.



Figuur 3. Mucosale lichen planus.

Dermatoloog, Vulvapoli, locatie Erasmus MC en Dermahaven, Rotterdam

Wanneer na anamnese en onderzoek twijfel bestaat tussen LS en LP is histopathologisch onderzoek aangewezen, al zal in een deel van de gevallen de patholoog dezelfde twijfel hebben. Een huidbiopt is verder geïndiceerd als er onvoldoende reactie is op therapie of bij verdenking op een (pre-)maligniteit.

Een patiënte met vulvaire LP heeft 10-50% kans op LP op een of meer andere locaties. De voorkeursleeftijd is 50-60 jaar. We onderscheiden drie klinische vormen van vulvaire LP.

Mucosale (muco-erosieve) vorm

Deze vorm komt het meest voor. Klachten zijn vooral pijn en dyspareunie. Als de vagina is aangedaan kan er (bloederige) fluor zijn en onmogelijkheid tot coïtus door verkleaving van het vaginaslijmvlies. Bij onderzoek wordt scherp begrensd felrood glanzend erytheem met vaak een witte rand gezien, meestal in het vestibulum met daarbij geringe tot zeer uitgebreide architecturale veranderingen van de vulva (figuur 3). Net als bij LS kan het preputium van de clitoris gedeeltelijk of geheel gefuseerd zijn met als gevolg een 'begraven' clitoris, de labia minora kunnen gedeeltelijk of geheel verstreken zijn, en de introïtus kan vernauwd zijn. Een aangedane vagina toont erosieve, gemakkelijk bloedende laesies die onbehandeld synechieën kunnen vormen met als gevolg stenosering van de vagina. Bij het subtype 'vulvovaginaal-gingivaalsyndroom' wordt LP-vulvovaginitis in combinatie met gingivitis gezien. Het beloop van mucosale LP is vaak langdurig en de behandeling moeizaam. Het precieze risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom is niet bekend, maar wordt tot 5% beschreven.

Klassieke vorm

Cutane papels en plaques met Wickhamse striae op de vulva veroorzaken net als elders op de huid meestal jeuk. Ze komen voor op de buitenste labia majora maar ook interlabiaal, op de

labia minora en op het preputium van de clitoris. Hierbij treden geen architecturale veranderingen op. Deze vorm gaat meestal in spontane remissie.

Hypertrofische vorm

Hypertrofische LP wordt zelden vulvaire, op het perineum en periaanaal gezien in de vorm van jeukende en irriterende verruceuze papels en plaques, en moet onderscheiden worden van intra-epitheliale neoplasie en plaveiselcelcarcinoom.

HET CONSULT

Gebruik van een uitgebreide vragenlijst, die liefst thuis, voorafgaand aan het consult, wordt ingevuld is aan te raden. Een voorbeeld is te vinden op www.vulvapoli.nl. [8]. Bij vulvaire LS en LP zijn er fysieke klachten van jeuk, irritatie en pijn, en is er vaak sprake van dyspareunie en een negatieve invloed van de aandoening op seksualiteit en kwaliteit van leven. Hier dient altijd naar te worden gevraagd.

Onderzoek van de anogenitale regio vindt plaats in steensneligging waarbij de patiënte meekijkt met een handspiegel. Benoem eventuele veranderingen in de architectuur, en beschrijf de huidafwijkingen. De lokalisatie van afwijkingen wordt benoemd volgens de cijfers van een klok. Speculumonderzoek wordt niet standaard verricht, maar is bij vaginale klachten of verdenking op LP wel gewenst. Als er veel pijn of spanning is bij een eerste consult kan dit vrijwel altijd zonder problemen worden uitgesteld tot een volgend consult. Bij (verdenking) op LS of LP bij anogenitaal onderzoek draagt onderzoek van de gehele huid, het mondslijmvlies, haren en nagels bij tot diagnosestelling en behandelkeuze.

Een huidbiopt wordt niet verricht bij een evidente klinische diagnose. Wanneer na anamnese en onderzoek twijfel bestaat tussen LS en LP is histopathologisch onderzoek aangewezen, al zal in een deel van de gevallen de patholoog dezelfde twijfel hebben. Een huidbiopt is verder geïndiceerd als er onvoldoende reactie is op therapie of bij verdenking op een (pre-)maligniteit.

LITERATUUR

1. Marren P, Miljard P, Chia Y, Wojnarowska F. Mucosal lichen sclerosis/ lichen planus overlap syndromes. *Br J Dermatol* 1994;131:118-23.
2. Yahiro C, Oka M, Fukunaga A, et al. Mucosal lichen sclerosis/lichen planus overlap syndrome with cutaneous lesions of lichen sclerosis. *Eur J Dermatol* 2016;26(2):204-5.
3. Day T, Moore S, Bohl TG, Scurry J. Comorbid vulvar lichen planus and lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(3):204-8.
4. <http://www.nvdl.nl/wp-content/uploads/2014/07/4.-Richtlijn-Lichen-Sclerosus-def-27042012.pdf>.
5. <http://www.nvdl.nl/wp-content/uploads/2014/08/7.-richtlijn-lichen-planus.pdf>.
6. Hunt E. Leukoplakia vulvae, kraurosis vulvae and lichen planus of the vulva. *Br J Dermatol* 1936;48:53-83.
7. Wilson E. On leichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 1869;3:117-32.
8. <https://vulvapoli.nl/attachments/article/45/Vragenlijst%20vulvapoli.pdf>.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl



Endotypes in constitutioneel eczeem

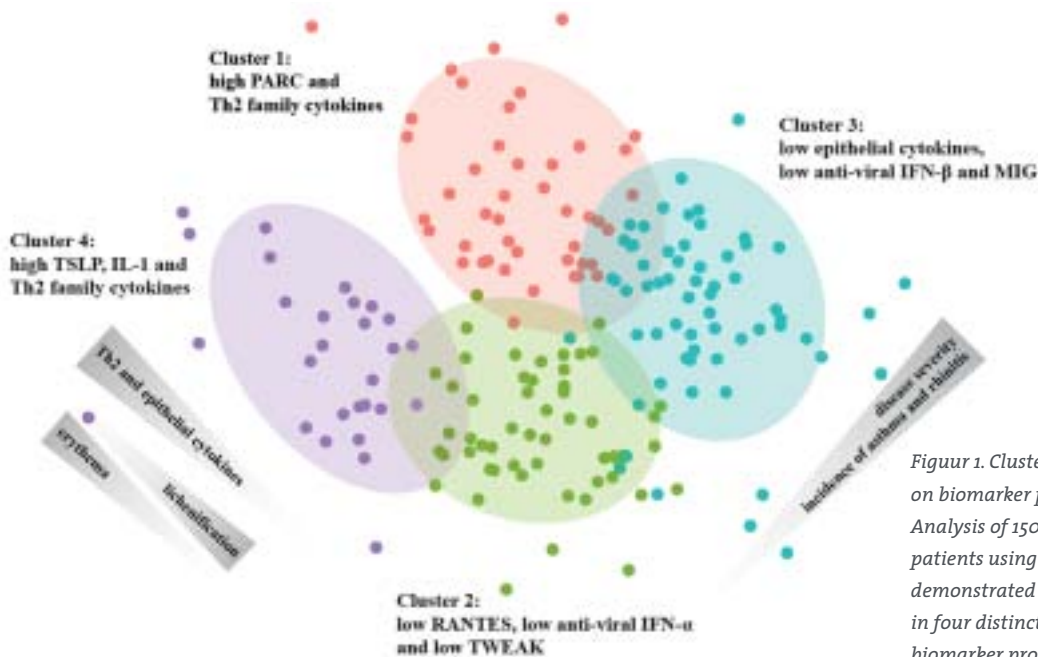
J.L. Thijs

Constitutioneel eczeem (CE) is een complexe, chronisch, inflammatoire huidaandoening, met een zeer heterogene klinische presentatie. Het indelen van patiënten op basis van klinische eigenschappen (fenotypes), zoals het wel of niet hebben van astma, of de leeftijd waarop het eczeem zich presenteerde, heeft tot nu toe niet geleid tot verbetering in de therapie van CE. Met het oog op nieuwe *targeted therapies* is het belangrijk om beter inzicht te krijgen in de heterogeniteit van de ziekteprocessen die ten grondslag liggen aan CE om zo de juiste patiënt met de juiste therapie te kunnen behandelen.

In deze studie is onderzocht of op basis van biomarkers gemeten in bloed, onafhankelijk van de klinische kenmerken, verschillende patiëntengroepen geïdentificeerd kunnen worden. In een groep van 193 CE-patiënten tonen we aan dat er op basis van 150 serum biomarkers vier duidelijk verschillende patiëntenclusters te onderscheiden zijn. De patiëntenclusters hebben alle een specifiek biomarkerprofiel, wat erop zou kunnen wijzen dat deze vier clusters verschillende onderliggende ziekteprocessen weerspiegelen, dit worden endotypes genoemd (figuur 1).

Een interessante bevinding in deze studie is het verschil in waarden van Th2-biomarkers tussen de clusters. Zowel de waarden van IL-4 en IL-13 zijn significant hoger in cluster 1 en cluster 4, die samen 40% van de patiënten vertegenwoordigen. Theoretisch gezien zouden de patiënten uit de clusters met

hoge Th2-biomarkers, ideale kandidaten zijn voor behandelingen waarbij Th2-inflammatie wordt geremd. Momenteel worden diverse therapieën die gericht zijn tegen Th2-inflammatie getest. Een van deze veelbelovende behandelingen is dupilumab, een anti-IL-4R α -blokker: dit middel blokkeert de werking van de hierboven genoemde cytokines IL-4 en IL-13. Fase 3-studies hebben laten zien dat behandeling met dupilumab in ongeveer de 40% van de CE-patiënten zeer effectief is (IGA 0 of 1). Dit percentage komt overeen met de 40% van de CE-patiënten in onze studie die uitgesproken hoge Th2-biomarkerwaarden hebben. Het ligt voor de hand om te hypothetiseren dat deze patiënten een goede respons zullen laten zien op behandeling met dupilumab. Naast de verschillen in IL-4- en IL-13-biomarkers, verschillen de clusters ook in andere biomarkers die gerelateerd kunnen worden aan specifieke therapieën, zoals TSLP, IL-5 en IL-31.



Figuur 1. Clusters of AD patients based on biomarker profiles. Analysis of 150 serum biomarkers in 193 AD patients using a purely data-driven method demonstrated that AD patients can be divided in four distinct clusters based on serum biomarker profiles.

Samenvattend toont deze studie voor de eerste keer aan dat patiënten met een matig tot ernstig CE kunnen worden opgedeeld in verschillende clusters op basis van serum biomarkerprofielen. Voorts geeft de studie nieuwe inzichten in de heterogeniteit en pathogenese van CE, wat essentieel is voor de verdere ontwikkeling van een gepersonaliseerde behandeling. Toekomstige interventiestudies met nieuwe *targeted therapies* kunnen bijdragen aan het verder typeren en karakteriseren van de gevonden endotypes. Wij zijn ervan overtuigd dat endotypes in de toekomst een belangrijke bijdrage zullen leveren aan meer gepersonaliseerde behandelstrategieën voor CE-patiënten.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a complex, chronic, inflammatory skin disease with a heterogeneous clinical presentation. Historically, clinical characteristics of patients have been used to define phenotypical subsets. Although many different clinical phenotypes have been described, this approach has not resulted in better treatments or understanding of the underlying mechanisms of disease. We recently explored the question as to whether heterogeneity also exists at the systemic level by measuring 150 serum biomarkers in 193 AD patients, which were then analyzed by using a purely data-driven method.

By using the largest panel of biomarkers reported for any AD study, four distinct clusters of patients were identified. The finding of these four distinct clusters confirms that AD is not only clinically a highly heterogeneous disease, but that this heterogeneity also exists at the level of serum biomarkers. Each cluster was characterised by a specific serum biomarker profile, implying that each of these clusters is driven by a distinct underlying immunopathological pathway and may represent endotypes with different biological mechanisms (Figure 1).

Interestingly, patients in cluster 1 and 4, representing about 40% of the patients with moderate to severe AD that were

included in this study, showed particularly high Th2-cytokine levels (including IL-4, IL-5, and IL-13). These patients would hypothetically represent good responders to Th2 targeting drugs that are currently being tested. One of these very promising new treatments is dupilumab, a fully human monoclonal antibody directed against the IL-4 receptor α subunit that is able to block the signaling of the above mentioned IL-4 and IL-13. The findings from our study are consistent with recent phase 3 data from the Th2 targeting drug dupilumab in AD, demonstrating that 40% of the patients treated with dupilumab achieve the primary endpoint of reduction in IGA (0 or 1). This emphasizes the need for biomarkers to identify those patients that would most optimally respond to this treatment and even more important those that may not. The clusters that we found in this study did not only differ in IL-4 and IL-13, but also showed differences in other biomarkers related to newly developed targeted therapies, like TSLP, IL-5 and IL-31.

In summary, we have described for the first time that patients with moderate to severe AD can be sub-grouped into distinct clusters based on serum biomarker profiles. Moreover, this manuscript provides new insights in the heterogeneity and pathogenesis of AD that might be essential in progressing to personalized treatment. Characterizing these endotypes through future interventional studies with specific pathway neutralizing agents could enable specific targeting of underlying disease pathways and we believe that these endotypes will contribute to more personalized treatment strategies for AD patients in the future.

LITERATUUR

1. Thijs et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):730-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Judith Thijs

E-mail: J.Thijs@umcutrecht.nl

VARIA

Baarden bakken

Hendrik VIII (1491-1547) blies de haarmode in Engeland nieuw leven in. Een borstelige baard sierde zijn kaken en hij verplichtte ook zijn hovelingen gezichtshaar te dragen. Toen Elizabeth aan de macht kwam, hadden de meeste vooraanstaande mannen het voorbeeld gevolgd, onder wie Shakespeare, Cecil, Bacon, Raleigh en Spenser. Er ontstonden speciale modellen - de Hollandse baard, de Oude baard, de Hofbaard en de Italiaanse baard - en sommige gaven het beroep aan. Een geestelijke droeg bijvoorbeeld een Kathedraal en een soldaat een Spade.

@bron = Daniel McNeill. *Het gezicht*.



CORRESPONDENTIEADRES

Redactie

E-mail: redactie@nvdv.nl



Methotrexaat versus azathioprine

Bij patiënten met atopische dermatitis

E. Roekevisch

Langetermijngegevens van methotrexaat (MTX) en azathioprine (AZA) bij atopische dermatitis (AD) ontbreken. Eerder publiceerden we de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie van 42 volwassenen met ernstige AD die gedurende 12 tot 24 weken werden behandeld met MTX of AZA. Zowel MTX als AZA induceerden significante reducties in de *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)-index op 12 en 24 weken na baseline, zonder een significant verschil tussen de behandelingen. [1] Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van MTX versus AZA te beoordelen, werd alle 42 patiënten gevraagd om deel te nemen aan een observationele follow-upstudie waarbij patiënten om de 3 maanden gedurende 5 jaar werden geëvalueerd. Na 12 weken behandeling met MTX of AZA werden de behandelingen voortgezet, gestopt of er werd geswitcht, hetgeen de normale klinische praktijk weerspiegelt. Voor deze 2 jaar follow-upstudie was een van de primaire uitkomstmaten het verschil in de gemiddelde absolute en relatieve verandering in de SCORAD-index na 2 jaar in vergelijking met baseline. Een *intention-to-treat* (ITT)-analyse en een *per-protocol* (PP)-analyse werden uitgevoerd.

35 patiënten, 17 primaire gerandomiseerd in de MTX-groep en 18 uit de AZA-groep, namen deel aan deze follow-upstudie. 2 jaar na baseline gebruikten 10 patiënten nog steeds de toegewezen MTX en 11 de toegewezen AZA, waarvan 8 continu sinds randomisatie. Redenen voor patiënten in de ITT-analyse om de behandeling te staken (17 van de 35) waren goed gecontroleerd AD (7 van de 35), ineffectiviteit (7 van 35) of adverse events (AE's) (3 van 35). Deze AE's bestonden uit vermoeidheid, misselijkheid, terugkerende herpesinfecties in de MTX-groep (2 van 35) en verhoogde leverenzymwaarden en verslechtering van reeds bestaande milde anemie in de AZA-groep (1 van 35), beide omkeerbaar na het stoppen van AZA. Twee jaar na baseline werd verbetering gevonden voor alle primaire en secundaire uitkomsten. Beide groepen handhaafden een significante reductie in SCORAD ten opzichte van baseline en er was geen significant verschil in effect tussen groepen (zowel ITT- als PP-populatie).

Figuur 1 geeft een weergave van de afname in totale SCORAD over 24 maanden (2 jaar). Wat veiligheid betreft, traden 3 ernstige bijwerkingen op, 2 exacerbaties van AD en 1 hospitalisatie vanwege psychiatrische comorbiditeit. Er zijn geen levensbedreigende ernstige bijwerkingen opgetreden. Er werden geen maligniteiten waargenomen. De meeste AE's werden gevonden in de groep infecties en infestatiestoornissen. Verkoudheid en leverenzymaandoeningen werden het meest gezien in de MTX-groep. Influenza was significant meer aanwezig in de AZA-groep. [2]

Inmiddels hebben we van deze studie ook de vijfjaarsdata gepubliceerd met name data over de langetermijnveiligheid en drug survival. [3]

Samenvattend, omdat AD een chronische ziekte is, is het noodzakelijk dat elke voorgestelde therapie aanhoudende werkzaamheid en aanvaardbare bijwerkingen gedurende jaren van gebruik heeft. Deze studie toont aan dat MTX en AZA geschikte en veilige opties lijken voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige AD. We zijn uiterst voorzichtig met conclusies omdat het maar een kleine studie betreft. Zoals met de meeste observationele prospectieve studies is een beperking de interpretatie van de ITT-analyse omdat patiënten de behandeling om verschillende redenen in de loop van 24 maanden stopzetten.

SUMMARY

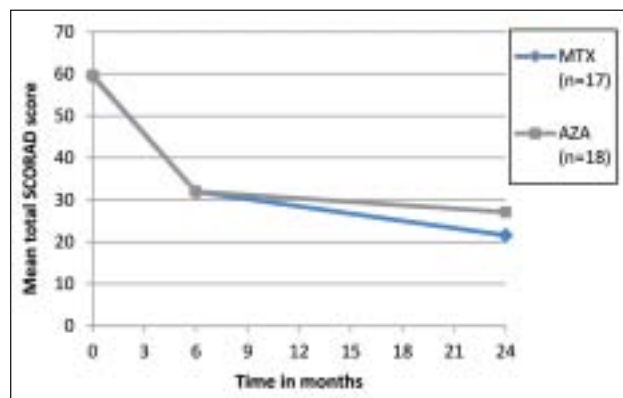
Long-term data of methotrexate (MTX) and azathioprine (AZA) in atopic dermatitis (AD) are lacking. Previously, we published the results of a randomized controlled trial of 42 adults with severe AD treated with MTX or AZA for 12 to 24 weeks. Both MTX and AZA induced significant reductions in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index at 12 and 24 weeks after baseline, without a significant difference between treatments. [1] To evaluate the long-term efficacy and safety of MTX versus AZA, all 42 patients were asked to participate in an observational follow-up study in which patients were evaluated every 3 months for 5 years. After 12 weeks of treatment with MTX or AZA, the treatments were either continued, stopped, or switched, reflecting normal clinical practice. For this 2-year follow-up study, one of the primary outcome measures was the difference in the mean absolute and relative change in the SCORAD index after 2 years compared to baseline. An intention-to-treat (ITT) analysis and a per-protocol (PP) analysis were performed.

Thirty-five patients, 17 primary randomized to MTX and 18 to AZA, participated in this follow-up study. Two years after baseline, 10 patients still used the allocated MTX and 11 the allocated AZA, of which 8 continuously since randomization. Reasons for patients in the ITT analysis to discontinue treatment (17 of 35) were controlled AD (7 of 35), inefficacy (7 of 35), or AEs (3 of 35). These AEs concerned fatigue, nausea, recurrent herpes infections in the MTX group (2 of 35), and increased liver enzyme values and worsening of preexisting mild anemia in the AZA group (1 of 35), both reversible after stopping AZA. Two years after baseline, improvement was found for all primary and secondary outcomes. Both groups maintained a significant reduction in SCORAD from baseline and there was no significant difference in effect between groups (both intention-to-treat and per-protocol population). Figure 1 shows the decrease in total SCORAD over 24 months (2 years). Concerning safety, 3 serious AEs occurred, 2 exacerbations of AD and 1 hospitalization because of psychiatric comorbidity. No life-threatening serious AEs occurred. No malignancies were observed. Most AEs were found in the group of infections and infestations disorders. Common cold and liver enzyme disorders were most frequently seen in the MTX group. Influenza was significantly more present in the AZA group. [2]

Meanwhile, we have also published the 5-year data from this study, with data on long-term safety and drug survival. [3] In conclusion, because AD is a chronic disease, it is imperative that any proposed therapy has persistent efficacy and acceptable side effects during years of use.

This study demonstrates that MTX and AZA seem to be appropriate and safe options for the treatment of adult patients with severe AD. We are careful with conclusions because it is only a small study.

As with most observational prospective studies, a limitation is the interpretation of the ITT analysis as patients stop treatment for various reasons over the course of 24 months.



Figuur 1. Gemiddelde (SD) totale SCORAD bij baseline, 6 maanden* en 24 maanden (2 jaar) (intention-to-treat-analyse)

AZA, Azathioprine; MTX, Methotrexate.

*eindpunt gerandomiseerde gecontroleerde studie door Schram et al.

LITERATUUR

1. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
2. Roekevisch E, Schram ME, Leeftang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, Spuls PI. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):825-7.
3. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeftang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2017 Dec 13.

CORRESPONDENTIEADRES

Evelien Roekevisch

E-mail: e.roekevisch@amc.uva.nl



Huidkankerdag 2018: minister op bezoek?

J.B. Terra¹, M.T.W. Gaastra², F. Meulenberg³

Op 2 juni 2018 vindt de zesde Huidkankerdag plaats. Deze happening is inmiddels uitgegroeid tot een heuse traditie en is het moment waarop dermatologen zich profileren als de deskundige op het gebied van huidkanker. Publicitair is de Huidkankerdag ook van enorme betekenis voor het vak dermatologie. Publiekstrekker - ook voor de pers - is de huidcheck, maar dat is voor ons slechts het vehikel voor het onderliggende doel: voorlichting geven en awareness creëren. We willen alle dermatologen oproepen deel te nemen aan de Huidkankerdag om gezamenlijk één front te vormen. Daarbij hopen we dit jaar de dermatologen beter van dienst te kunnen zijn via een nieuwe inschrijfmodule. En we hopen op hoog bezoek: van minister Hugo de Jonge.

MISVATTING EN DOEL

Het is goed om een kleine verduidelijking te geven over de opzet van de Huidkankerdag en de aanpak van de laatste jaren. Vooropgesteld: de dag zelf is niet het beste medium om de aandacht voor primaire preventie en huidkanker te vergroten. Echter we gebruiken die dag als trigger voor de media. Het campagne team bedenkt met elkaar een boodschap (in het campagne team zitten overigens alle belangrijke partners en zij denken mee, zoals de Stichting Melanoom en KWF Kankerbestrijding). Die boodschap was in 2015 “de tegens van de zonnebank”, in 2016 “de kans op een volgende huidkanker” en in 2017: “melanoom is de snelst groeiende kankervorm onder 30-60 jarigen”. Dit ondersteunen we vaak met een wetenschappelijk artikel (2015 en 2016 in het *NTvDV*) of in samenwerking met IKNL (2017). We werken samen met een communicatiebureau, BIJL PR, en gezamenlijk kijken we naar welke media we benaderen, exclusiviteit aanbieden (vorig jaar was dat RTL), welke kliniek het perscentrum wordt en hoe we sociale media het beste kunnen inzetten. De Huidkankerdag gebruiken we dan om in die periode de media te bereiken als opening. Daarnaast gebruiken we de Huidkankerdag als een signaal naar de buitenwereld. De dermatoloog is de expert van de huid, en voor een verdacht plekje ga je naar die specialist. [1] En die specialist is op de Huidkankerdag laagdrempelig bereikbaar, en doet dat geheel vrijwillig. Zo kweken we goodwill bij de Nederlandse bevolking. Uiteraard zijn er terugkomers, en eigenrisico-ontwikkels. Naar onze mening moeten we dat accepteren, zo lang we maar elk jaar prominent in het nieuws blijven komen.

CAMPAGNE 2018: COMMUNICATIE

Zoals gezegd ondersteunt BIJL PR ons ook dit jaar. In de (pers)communicatie zijn twee hoofdrichtingen vastgesteld. De eerste richt zich op huidcheck-apps in het algemeen (Hoe nuttig zijn deze? Welke risico's behelzen die apps?), de tweede boodschap mikt op de risicogroepen/risicoprofielen voor het krijgen van huidkanker. Als antwoord op de vraag “Wie is het?” wordt een filmpje opgenomen. In deze video willen we aangeven dat iedereen gevaar loopt op huidkanker, alleen willen we ook aantonen dat de één zich beter moet wapenen dan de ander en dat alle omgevingsfactoren ook een belangrijke rol spelen. Feitelijk is het een soort kansspelletje, waarbij je je wel kan wapenen tegen het risico. Het feit dat iedereen gevaar loopt, en sommigen iets meer dan anderen, willen we graag luchtig brengen en met een beetje humor. Het doel is om niet te stigmatiseren en anderen dan de risicogroep niet het gevoel te geven dat zij géén risico lopen op huidkanker. De inhoud van de video en de tekst maakt BIJL samen met de NVDV.

MINISTER OP BEZOEK?

Vorige maand was er een opvallend televisiemoment. In de talkshow van Eva Jinek van 23 februari deed minister van VWS Hugo de Jonge een verrassende onthulling, naar aanleiding van de vraag: “hoe komt het toch dat u er altijd zo energiek uitziet?” Zijn antwoord luidde: “Ik ga om de week naar de zonnebank, mede om een gezond kleurtje te krijgen. Ik kreeg vaak opmerkingen dat ik er zo moe uitzag.”

Het bestuur van de NVDV was verrast dat de minister van VWS, met nota bene preventie als één van de speerpunten in het regeerakkoord, zwichtte voor de sociale druk om een “gezond bruin kleurtje” te hebben. De NVDV reageerde als volgt:

Dermatologenvereniging waarschuwt minister De Jonge na zijn 'biecht' over zonnebankbezoek

Minister loopt verhoogd risico op huidkanker

Afgelopen vrijdag erkende minister Hugo de Jonge bij Eva Jinek dat hij minimaal twee keer per maand onder de zonnebank ligt. “Zeer onverstandig en gevaarlijk”, zo vindt de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). De NVDV pleit al enkele jaren voor een verbod op zonnebanken vanwege het gevaar op huidkanker

¹ Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Isala, Zwolle en voorzitter Campagne team Huidkankerdag

² Dermatoloog, Huid Medisch Centrum Amsterdam/Centrum Oosterwal, Alkmaar en voorzitter van de PR Commissie NVDV

³ Directeur NVDV

Colette van Hees, dermatoloog en voorzitter van de NVDV: "Wij doen een oproep aan de minister van Volksgezondheid om de zonnebank openlijk af te zweren. Alleen al vanwege zijn voorbeeldfunctie."

Uitnodiging Huidkankerdag

De NVDV nodigt de minister uit om op de Nationale Huidkankerdag op 2 juni zijn huid te laten controleren door een dermatoloog. Colette van Hees: "Tijdens deze dag nodigen we iedereen uit die een verhoogd risico loopt op huidkanker om zijn huid te laten checken. De minister valt met zijn zonnebankbezoek zeker in de risicogroep. We gaan hem persoonlijk uitnodigen."

Dit korte persbericht is op zondag 25 februari verzonden. De media reageerden vrij snel en op zondag werd op meerdere websites het persbericht van de NVDV weergegeven (onder andere *nieuws.nl*, *telegraaf.nl*, *NU.nl*)

Op maandagochtend meldden zich radio 1, radio Rijnmond, RTL nieuws en de redactie van Jinek. Koortsachtig (maar vooral prettig koortsachtig) volgden de telefoontjes zich op: met Marlies Wakkee (Erasmus MC en één van de woordvoerders huidoncologie namens de NVDV), met Colette van Hees (als voorzitter van de NVDV) en met de Federatie Medisch Specialisten (die de NVDV altijd terzijde wil staan). Met als resultaat dat Jorrit Terra op radio 1 aan bod kwam, en Marlies Wakkee in het discussieprogramma *Dit was de dag*. Voorzitter Colette van Hees werd thuis gefilmd door RTL Nieuws, uitgezonden op 26 februari. De afspraak op diezelfde dag was dat de NVDV (bij monde van Marlies Wakkee) zou aanschuiven bij Eva Jinek op maandag 26 februari. Helaas werd dat afgezegd, hoogstwaarschijnlijk vanwege het overlijden van Mies Bouwman. Het toeval werkte in dit geval niet mee.

Resteert: de uitnodiging aan minister De Jonge om zijn huid te laten checken. Er zijn twee mogelijkheden: of hij meldt zich aan bij de Huidkankerdag of hij gaat in op de uitnodiging van voorzitter Colette van Hees om zijn huid te checken bij haar tijdens een spreekuur. Wat het wordt, weten we op dit moment nog niet. Los daarvan laat deze casus zien dat de discussie over zonnebanken onverminderd actueel blijft. Laten we elkaar daarin vooral blijven steunen.

Geen enkele campagne gaat zonder tegengeluiden. Zo hebben we op het NVDV-bureau diverse haatmails ontvangen van burgers ("waarom krijgt een minister een persoonlijke uitnodiging en ik niet?") en van zonnebankstudio's (die alsmaar verwijzen naar het positieve effect van vitamine D).

PUNT VAN ZORG PLUS ENQUÊTE

Laten we terugkeren naar de Huidkankerdag. We moeten ervoor waken dat dermatologen het doel (lees: uitdragen van de boodschap dat de dermatoloog dé expert is in het herkennen, diagnosticeren en behandelen van huidkanker) uit het oog verliezen en teleurgesteld raken over "eigenrisico-omzeilers" en "niet-komers". Dit onderbuikgevoel kan zorgen voor minder betrokkenheid van leden. Want hoewel de dag een jarenlange succesformule is, noemden we dit succes eerder al 'kwetsbaar'. [2] Want alles staat of valt bij het draagvlak onder

dermatologen die collectief samenwerken om hun eigen reputatie en die van de NVDV een stevig fundament te geven. Een voor sommige dermatologen gevoelsmatig belangrijke drempel - de mogelijke juridische consequenties [3] - hebben we vorig jaar al geslecht door als NVDV een collectieve verzekering af te sluiten. Eenzelfde verzekering is ook voor dit jaar geregeld.

Ook dit jaar zal er weer een standaard vragenlijst onder de bezoekers worden uitgezet: deze kunnen we ook automatisch laten versturen via het systeem, en daar vervolgens een samenvoegbestand uit krijgen met de resultaten. Vanwege nieuwe wetgeving mogen we daaraan geen persoonsgegevens koppelen. Dat is verder geen probleem omdat het ons primair gaat om de resultaten/statistieken.

BOODSCHAP EN OPROEP

Dermatologen moeten mensen blijven aanmoedigen te genieten van de zon, hen te helpen ervoor te zorgen niet te verbranden en proberen het insmeerbewustzijn te vergroten met publieke campagnes (maak SPF zichtbaar op straat, strand en sportveld). Mensen moeten zich gaan realiseren dat in de zon komen niet alleen is "bakken op het strand", maar ook "tuinieren op zaterdagmiddag". In dit alles sluiten we graag aan bij de campagne "Smeren, kleren, weren" van KWF Kankerbestrijding. Om die reden roepen we dermatologen op:

- Neem allemaal deel aan de Huidkankerdag 2018. Laat uw collega-dermatologen niet in de steek;
- Het gaat niet primair om het aantal huidkankergevallen dat we opsporen;
- De Huidkankerdag gebruiken we als opstapje naar de media (klassieke media en sociale media);
- De Huidkankerdag is hét jaarlijkse evenement om de dermatoloog als expert op het gebied van huidkanker te presenteren;
- Een goede exposure van dermatologie als vak is in ons aller belang;
- Zoek, waar mogelijk, samenwerking met huisartsen uit de regio;
- De invulling van de Huidkankerdag staat u vrij: wilt u liever de nadruk leggen op voorlichting in plaats van de huid check? Doe dat vooral;
- Dankzij de collectieve aansprakelijkheidsverzekering lopen dermatologen geen enkele risico;
- Dermatologen die meedoen aan de Huidkankerdag vinden dat hartstikke leuk.

LITERATUUR

1. De Roos K-P, De Haas ERM. Visiedocument Preventie huidkanker. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2017;4:190-3.
2. Terra JB, Gaastra MTW, Meulenberg F. Huidkankerdag 2017: een kwetsbaar succes. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2017;8:406-10.
3. De Roos K-P, Terra JB, Meulenberg F. Perspectieven op de Huidkankerdag: van primaire preventie tot aan juridische aspecten. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2016;4:217-220.

CORRESPONDENTIEADRES

Jorrit Terra

E-mail: j.b.terra@isala.nl

**JE HUID BESCHERMT JOU
BESCHERM JIJ JE HUID?**



Huidkankerdag, 2 juni 2018

**Dermatologen kunnen zich opgeven via
<https://nvdv.i-reserve.net/huidkankerdag>**

Dat kan tot uiterlijk 2 april!